

Aus dem
HertelInstitut für klinische Hirnforschung
Abteilung Zellbiologie Neurologischer Erkrankungen

**Entwicklung und Validierung von Patient reported
outcome measures zur Erfassung der
Erkrankungsschwere und des Erkrankungsbeginns der
Hereditären Spastischen Spinalparalysen**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Schiller, Saskia Christel Elisabeth

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Schüle-Freyer

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. S. Gröschel

Tag der Disputation: 14.11.2024

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einführung.....	1
1.1 Die Hereditären Spastischen Spinalparalysen	1
1.2 Genetik der Hereditären Spastischen Spinalparalysen	2
1.3 Die Pathophysiologie der Hereditären Spastischen Spinalparalysen ...	4
1.4 Die Klinik der Hereditären Spastischen Spinalparalysen	6
1.5 Die Spastic Paraplegia Rating Scale.....	8
1.6 Die Friedreich Ataxia Rating Scale- Activities of daily living	8
1.7 Der Erkrankungsbeginn	10
1.8 Einführung von Patient reported outcome measures	10
1.9 Das TreatHSP-Netzwerk.....	12
1.10 Ziele der Arbeit.....	12
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Überblick über Konzeption und Studiendesign	14
2.2 Die vorangegangene Entwicklung der PROM-Fragebögen	16
2.2.1 Entwicklung eines Patientenfragebogens zur Erfassung der Erkrankungsschwere.....	16
2.2.2 Entwicklung eines Patientenfragebogens zur Erfassung des Erkrankungsbeginns	19
2.2.3 Übersicht der in der Validierungsstudie eingesetzten Patientenfragebögen.....	20
2.2.4 Übersicht der in der Validierungsstudie eingesetzten Clinician reported outcomes	25
2.3 Grundlage der statistischen Analyse.....	26

2.3.1	Statistische Analyse der Erfassung des Erkrankungsbeginns	26
2.3.2	Statistische Analyse der PROM-FARS-ADL ^{DE} und des PROM-FARS-Staging ^{DE}	27
2.3.3	Statistische Analyse der ergänzenden SPRS-Elemente	28
2.4	Verwendete statistische Methoden	30
2.4.1	Cognitive Debriefing und Interimsanalyse	30
2.4.2	Skalenniveaus	30
2.4.3	Korrelationsanalyse mittels Pearson-Korrelationskoeffizient und Streudiagramm	31
2.4.4	Die Bland- Altman-Analyse	32
2.4.5	Der Intraklassenkorrelationskoeffizient	33
2.4.6	Die Polychorische Korrelationsanalyse	33
2.4.7	Reliabilitäsanalyse mittels Cronbachs-Alpha	34
2.5	Studienpopulation	35
2.5.1	Einschluss -und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme	35
2.5.2	Einteilung der Studienpopulation in die HSP-Klassifikation nach A.E. Harding	36
2.6	Ethische Stellungnahme	36
3	Ergebnis	37
3.1	Entwicklung des endgültigen Patientenfragebogens	37
3.1.1	Ergebnisse des <i>Cognitive Debriefings</i>	37
3.1.2	Ergebnisse der orientierenden Interimsanalyse	42
3.2	Deskriptive Statistik	44
3.3	Vergleich des Patienten- und des ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginns	49
3.3.1	Deskriptiver Vergleich der ermittelten AOOs	49
3.3.2	Ergebnis der statistischen Analyse des globalen AOO	50

3.3.3	Ergebnis der statistischen Analyse des domänenspezifischen AOO	53
3.4	Statistische Analyse der Anwendbarkeit des FARS-Staging und der FARS-ADL für HSP-Patienten	56
3.5	Ergebnis der statistischen Analyse des PROM-FARS-Staging ^{DE}	59
3.6	Ergebnis der statistischen Analyse der PROM-FARS-ADL ^{DE}	61
3.6.1	Polychorische Korrelationsanalyse der einzelnen Frageelemente der PROM-FARS ADL ^{DE}	62
3.6.2	Ergebnis der statistischen Analyse der internen Konsistenz.....	65
3.7	Orientierende statistische Analyse der durch Stellvertreter übermittelten Daten	67
3.8	Vergleich der PROM und der ClinRO- Version der adaptierten SPRS-Fragen.....	68
3.9	Validierung des Frageelement 13 „Schmerz“	68
4	Diskussion.....	69
4.1	Validierung des PROM zur Ermittlung des Erkrankungsbeginns	69
4.2	Anwendung des FARS-Staging und der FARS-ADL für HSP- Patienten	71
4.3	Validierung der PROM-Version des FARS-Staging	72
4.4	Validierung der PROM- Version der FARS-ADL	74
4.5	Orientierende Korrelationsanalyse der Untergruppe von stellvertretend übermittelten Daten.....	76
4.6	Validierung der adaptierten SPRS-Frageelemente	77
4.7	Validierung des Frageelements Q13.....	77
4.8	Zusammenfassung und Ausblick	79
	Zusammenfassung.....	80
	Abstract.....	82

Literaturverzeichnis:	84
Anhang.....	87
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	108
Danksagung.....	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Systematik der genetischen Terminologie der HSP (in Anlehnung an © Schüle et al (2017) Springer Medizin Verlag GmbH)	3
Abbildung 2: Verlauf des Tractus corticospinalis (in Anlehnung an Blackstone et al (2012))	4
Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Neurons mit Visualisierung potenzieller Schwachstellen in der pathophysiologischen Entstehung der HSP (in Anlehnung an Blackstone et al (2012))	6
Abbildung 4: Schaubild des Übersetzungsprozesses	17
Abbildung 5: Schaubild zur Weiterentwicklung des Fragebogens	18
Abbildung 6: Überblick der entwickelten PROM-Fragebögen	20
Abbildung 7: Fragen Q1-Q5: Erhebung patientenbezogener Daten	21
Abbildung 8: Aufbau des Fragebogens zur Erfassung des Erkrankungsbeginns	22
Abbildung 9: Frageelement Q13.....	23
Abbildung 10: Aufbau des Fragebogens zur Erfassung der Erkrankungsschwere	24
Abbildung 11: Weiterentwicklung der Frage Q22	39
Abbildung 12: Schaubild über die Weiterentwicklung des Frageelements Q7 .	40
Abbildung 13: Schaubild über die Weiterentwicklung des Frageelements Q17	41
Abbildung 14: Ball-Streudiagramme der Interimsanalyse.....	43
Abbildung 15: Schaubild zur Vorgehensweise der Datenselektion.....	44
Abbildung 16: Kreisdiagramm zur Darstellung des Anteils der beteiligten Zentren	47
Abbildung 17: Balkendiagramm: Verteilung der Genotypen	48
Abbildung 18: Streudiagramm des globalen PROM-AOO und des ClinRo-AOO	51
Abbildung 19: Bland-Altman-Analyse des ClinRO-AOO und globaler PROM-AOO	52
Abbildung 20: Streudiagramm des domänenspezifischen PROM-AOO und ClinRO-AOO.....	54

Abbildung 21: Bland-Altman Plot des domänenspezifischen PROM-AOO und ClinRO-AOO.....	55
Abbildung 22: Streudiagramm von ClinRO-FARS-ADL ^{EN} und SPRS	57
Abbildung 23: Streudiagramm ClinRO-FARS-Staging ^{EN} und SPRS	58
Abbildung 24: Bland-Altman-Analyse des PROM-FARS-Staging ^{DE}	59
Abbildung 25: Bland-Altman Plot der erreichten Gesamtpunktzahl der ClinRO und PROM-Version des FARS-ADL.....	61
Abbildung 26: Kontingenztafeln der einzelnen PROM und ClinRO FARS-ADL Elemente Quelle: Sophie Tezenas du Montcel, CharlotteDubec (2023)	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der PROM Fragebögen mit den entsprechenden Goldstandards zur Validierung	15
Tabelle 2: Methodik der statistischen Validierung des Erkrankungsbeginns	26
Tabelle 3: Übersicht der Skalenniveaus	31
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Interimsanalyse	42
Tabelle 5: Übersicht der deskriptiven Statistik.....	46
Tabelle 6: Deskriptiver Vergleich der AOOs.....	49
Tabelle 7: Korrelationsanalyse und ICC globalen PROM-AOO und des ClinRO-AOO	50
Tabelle 8: Korrelationsanalyse des spezifischen Erkrankungsbeginns mit dem ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginns.....	53
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der SPRS, ClinRO-FARS-ADL ^{EN} und ClinRO-FARS-Staging ^{EN}	56
Tabelle 10: Korrelationsanalyse der Gesamtpunktzahl der ClinRO FARS-ADL und der SPRS	57
Tabelle 11: Korrelationsanalyse des ClinRO-FARS-Staging und der SPRS	58
Tabelle 12: Polychorische Korrelationsanalyse der einzelnen FARS-ADL Elemente. Quelle: Sophie Tezenas du Montcel, Charlotte Dubec (2023)	62
Tabelle 13: Cronbach's- Alpha Analyse der PROM FARS-ADL ^{DE}	65
Tabelle 14: Cronbachs-Alpha Analyse des ClinRO- FARS-ADL ^{EN}	66
Tabelle 15: Korrelationsanalyse der stellvertretend übermittelten Daten	67
Tabelle 16: Pearson-Korrelationsanalyse des Frageelements Q13	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
ADL	Activities of daily living (dt.: alltägliche Aktivitäten)
AOO	Age of onset (dt.: Erkrankungsbeginn)
ClinRO	Clinician reported outcome (dt.: ärztlich ermittelter Aspekt)
FARS	Friedreich Ataxia Rating Scale
FRDA	Friedreich Ataxie
HSP	Hereditäre Spastische Spinalparalyse
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
PRO	Patient reported outcome (dt.: durch den Patienten ermittelter Aspekt)
PROM	Patient reported outcome measurement (dt.: Methode, um Patienten vermittelte Daten zu erheben)
Q	Question (dt.: Frage)
SARA	Scale for assessment and rating of ataxia
SPG	Spastic Paraplegia Gene (dt.: Spastisches Paraplegie Gen)
SPRS	Spastic Paraplegia Rating Scale

Hinweis:

In dieser Arbeit wird zu Gunsten der Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Dieses impliziert jedes Geschlecht.

1 Einführung

Die Hereditären Spastischen Spinalparalysen gehören zu den seltenen neurologischen Erkrankungen. Heterogenität durchzieht als roter Faden die Klinik und die Genetik der Erkrankten und stellt somit eine Herausforderung in der ärztlichen Behandlung und in der Forschung dar. Die Erkrankungsschwere und der Erkrankungsbeginn dienen der Klassifikation von Betroffenen sowie der individuellen Verlaufsbeurteilung und fungieren als Basis der Vergleichbarkeit in der klinischen Betrachtung. Der bisherige Standard der ärztlichen Datenerhebungen kann durch *Patient reported outcome measures* ergänzt werden, um die Individualität des Patienten und dessen Empfinden in den Mittelpunkt der ärztlichen Betrachtung zu rücken.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es folglich *Patient reported outcome measures* zur Erfassung der Erkrankungsschwere und des Erkrankungsbeginns für die Hereditären Spastischen Spinalparalysen zu entwickeln und zu validieren.

In diesem Kapitel wird nun zu Beginn der aktuelle Stand der Forschung und Wissenschaft aufgeführt, der die Grundlage dieser Arbeit bildet.

1.1 Die Hereditären Spastischen Spinalparalysen

Die Hereditären Spastischen Spinalparalysen (HSP) umfassen eine heterogene Gruppe erblicher neurodegenerativer Erkrankungen. Diese sind klinisch gekennzeichnet durch eine progressive spastische Paraparese, insbesondere der unteren Extremitäten. (Harding, 1993)

Mit einer Prävalenz von schätzungsweise zwei bis zehn Erkrankten pro 100.000 Einwohnern zählt die HSP zu den seltenen Erkrankungen (Braschinsky et al., 2009; Ruano et al., 2014). Die HSP wird nach Harding (1983) in eine reine und in eine komplizierte Form unterteilt. Als rein werden Ausprägungsformen bezeichnet, die überwiegend das pyramidale System betreffen. Treten darüber hinaus weitere Zusatzsymptome, neurologisch und/oder nichtneurologisch, auf, greift im Sinne von A.E. Harding die Bezeichnung der komplizierten HSP (Harding, 1983) .

1.2 Genetik der Hereditären Spastischen Spinalparalysen

Die Vererbung der HSP ist heterogen und spiegelt die Bandbreite der Mendelschen Vererbung wider. Beschrieben werden sowohl ein autosomal-dominanter, ein autosomal-rezessiver als auch ein X-chromosomaler Erbgang. Bis heute wurden mehr als 80 Gene identifiziert, deren Mutationen ursächlich für die HSP sein können. Diese werden systematisch als Spastic Paraplegia Gene (SPG) 1-89 bezeichnet. Die Systematik der Terminologie der SPGs ist in Abbildung 1 dargestellt. Am häufigsten tritt die autosomal dominant vererbte *SPG 4* auf. Diese wird durch Mutationen im *SPAST*-Gen bedingt. In diesem Gen lassen sich bei ca. 50% aller HSP-Betroffenen Mutationen nachweisen. (Salinas et al., 2008; Schüle et al., 2016; Novarino et al., 2014)

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen der Genetik und der Einteilung nach Harding gefunden werden. In der reinen Form der HSP ist der autosomal-dominante Erbgang mit einem Anteil von 80% vorherrschend. Der autosomal-rezessive und der X-chromosomal-rezessive Erbgang, werden hingegen vermehrt mit komplizierten Verläufen assoziiert. (Boutry et al., 2019; Erfanian Omidvar et al., 2019; Beetz et al., 2018)

1.3 Die Pathophysiologie der Hereditären Spastischen Spinalparalysen

Die Pathophysiologie der HSP beruht auf einer längenabhängigen Degeneration von Axonen auf Rückenmarksebene. Davon betroffen sind meist die ersten Neurone des Tractus corticospinalis und des Hinterstranges im Rückenmark (Salinas et al., 2008). Der Tractus corticospinalis ist Hauptbestandteil der Pyramidenbahn und wird in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

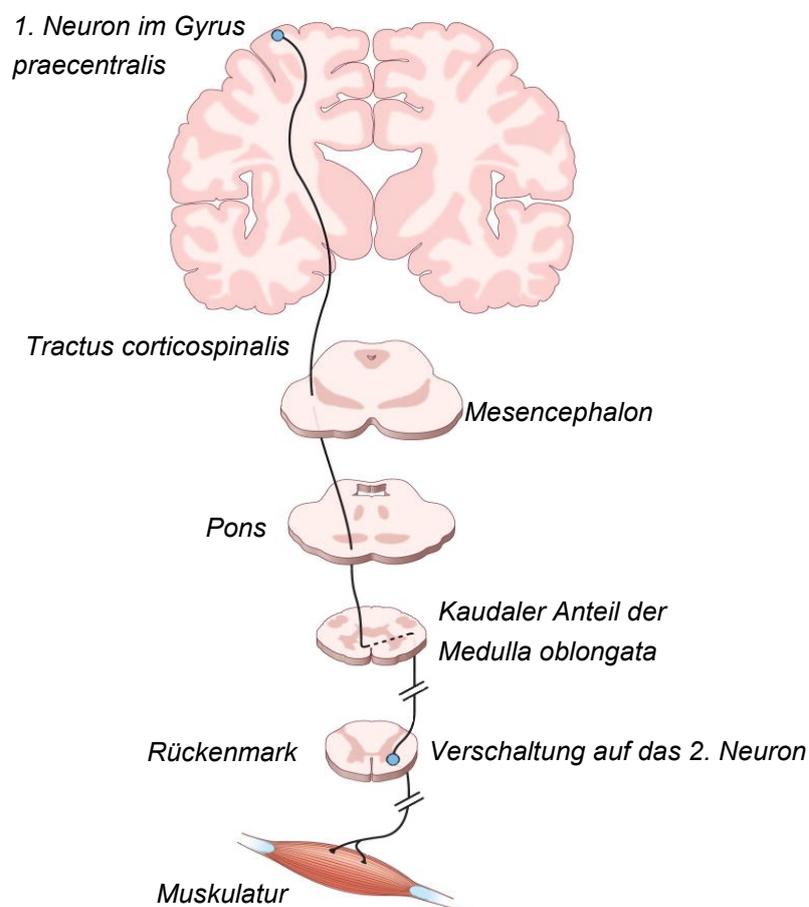


Abbildung 2: Verlauf des Tractus corticospinalis (in Anlehnung an Blackstone et al. (2012))

Die Abbildung zeigt schematisch den Verlauf des Tractus corticospinalis. Dieser lässt sich in zwei Neurone untergliedern, das sogenannte erste und das zweite Motoneuron. Ihre Verschaltung dient der Innervation der Muskulatur zur Ausführung der willkürlichen Bewegung.

Die Pyramidenbahn, und folglich der Tractus corticospinalis, ist Teil des somatomotorischen Systems und hat ihre Funktion in der Kontrolle der willkürlichen Bewegung.

Die Verschaltung des Tractus corticospinalis gliedert sich schematisch in zwei Anteile. Das sogenannte erste Motoneuron befindet sich im Gyrus praecentralis, und wird auch Betzsche Riesenzelle genannt. Die Axone dieser pyramidalen Neurone kreuzen in ihrem Verlauf am Übergang der Medulla oblongata oder im Rückenmark teilweise auf die Gegenseite. Im Vorderhorn des Rückenmarks findet die Erregungsübertragung dieser ersten Motoneurone auf die zweiten Motoneurone statt. Die zweiten Motoneurone werden synonym als Alpha Motoneurone bezeichnet. Sie können entweder monosynaptisch oder über zwischengeschaltete Interneurone miteinander verschalten sein. Zur Ausführung der willkürlichen Bewegung, sind die alpha-Motoneurone über die motorischen Endplatten direkt mit der Muskulatur verbunden.(Blackstone, 2012)

Die Spastik, die als Hauptsymptomatik der HSP auftritt, beruht auf der retrograden Degeneration dieses ersten Neurons. Diese Neurone gehören mit einer Länge von fast einem Meter zu den längsten Nervenfasern im menschlichen Körper. Diese Länge stellt eine Herausforderung hinsichtlich der Erhaltung der extremen morphologischen Polarität, der Energieversorgung soma-ferner Zellkompartimente und der Erregungsweiterleitung dar. Um diese Leistungen erbringen zu können sind sie folglich besonders auf einen reibungslosen Ablauf des zellulären Transports, der Membranfunktion sowie der Funktion der einzelnen Zellorganellen angewiesen. Diese Aspekte werden in aktuellen Hypothesen als mögliche Schwachstellen, die zur Entstehung der HSP beitragen können, beschrieben. In Abbildung 3 sind diese Schwachstellen in Anlehnung an Blackstone et al (2012) schematisch dargestellt. (Boutry et al., 2019,; Blackstone, 2012)

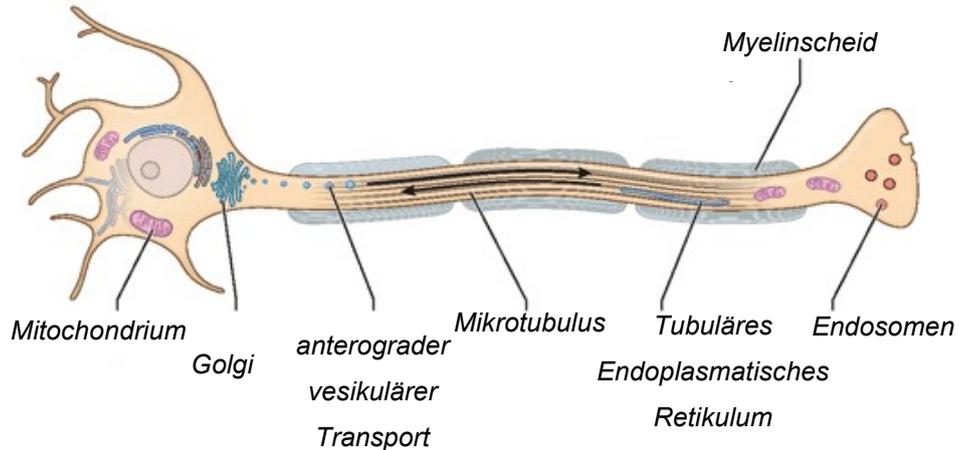


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines Neurons mit Visualisierung potenzieller Schwachstellen in der pathophysiologischen Entstehung der HSP (in Anlehnung an Blackstone et al (2012))

Die Hypothese der potenziellen Schwachstellen, zeigt sich auch in Anbetracht der häufigsten autosomal-dominant vererbten HSP-Formen. Sowohl *SPG4*, *SPG3A* als auch *SPG31* werden durch Mutationen von Proteinen bedingt, welche ihre Funktion im tubulären System des endoplasmatischen Retikulums entfalten. Dieses ist unter anderem essenzieller Bestandteil des intrazellulären vesikulären Transportes. (Park et al., 2010; Montenegro et al., 2012; Blackstone, 2012; Kessler et al., 2022)

1.4 Die Klinik der Hereditären Spastischen Spinalparalysen

Die pathophysiologische Gemeinsamkeit der Degeneration des ersten Motoneurons bedingt ein pyramidales Syndrom als Kernelement der klinischen Symptomatik.

Dies äußert sich in Form einer spastischen Tonuserhöhung, verbunden mit einer Steigerung der Muskeleigenreflexe, sowie einer progredienten Schwäche. (Salinas et al., 2008; Schule and Schols, 2017; Schule et al., 2006).

Unter Spastik versteht man im Allgemeinen eine Tonuserhöhung der Muskulatur, welche zu einem erhöhten geschwindigkeitsabhängigen Dehnungswiderstand führt (Harding, 1993; Disko, 2020).

Des Weiteren bedingt die Längenabhängigkeit der Degeneration, dass vornehmlich die unteren Extremitäten betroffen sind. Folglich kommt es häufig

zur Beeinträchtigung der Gehfähigkeit. Dies kann ein spastisches Gangbild, bis hin zum völligen Verlust der Gehfähigkeit umfassen. Der Verlust der Gehfähigkeit tritt im Mittel rund 22 Jahre nach Erkrankungsbeginn ein (Schüle et al., 2016). Gelegentlich kann auch eine Affektion der oberen Extremität beobachtet werden. Neben Beeinträchtigungen der motorischen Fähigkeit können zudem weitere Symptome wie beispielsweise kognitive Defizite oder Blasen- und Darmdysfunktionen auftreten.

Neben Individuellen Aspekten ist die klinische Präsentation der HSP zusätzlich von der Genetik abhängig. So präsentiert sich beispielsweise eine *SPG4* klinisch verstärkt durch Beeinträchtigung der Motorik der distalen Extremität, während sich eine *SPG7* darüber hinaus durch eine zerebelläre Ataxie und Beeinträchtigung des Visus manifestiert. (Klebe et al., 2015)

Diese Vielzahl an Symptomen wird ebenfalls in der Klassifikation nach Harding (1983) berücksichtigt. Nach dieser können reine HSP-Formen neben den pyramidalen Symptomen ebenfalls eine neurogene Blasendysfunktion und ein vermindertes Vibrationsempfinden umfassen. Die komplizierten HSP-Formen umfassen Symptome weiterer Systeme, darunter die Kognition, Ataxie, extrapyramidale Symptomatik, sowie das visuelle und auditive System. (Harding, 1983; Schüle et al., 2016; Schule and Schols, 2017). Eine Heilung der HSP ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Daher liegt der Fokus der ärztlichen Behandlung auf der Symptomlinderung. Dies erfolgt beispielsweise durch Physiotherapie, Gehhilfen, Antispastika, oder durch die Injektion von Botulinumtoxin. (Trummer et al., 2018; Disko, 2020)

1.5 Die Spastic Paraplegia Rating Scale

Hinsichtlich der Diversität der HSP spielt die klinische Untersuchung zur Objektivierung und Verlaufsbeurteilung der körperlichen Symptomatik eine entscheidende Rolle. Die 2006 von Schüle et al. entwickelte *Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)* greift die körperliche Symptomatik der HSP in Form einer Skala auf und ermöglicht somit eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit (Schüle et al., 2006). Die SPRS umfasst 13 Fragen mit einer Maximalpunktzahl von 52 Punkten. In der Literatur hat sich darüber hinaus die Verwendung einer Subskala der SPRS, die sogenannte SPRS-Mobility, etabliert. In dieser Subskala werden die Fragen 1-6 zusammengefasst. Diese beinhalten einerseits funktionelle Aspekte, wie Gehfähigkeit und maximale Gehstrecke, andererseits erfolgt die standardisierte zeitliche Messung einer 10 Meter Gehstrecke und des Treppensteigens sowie die Beurteilung des Aufstehens aus dem Sitzen. Die restlichen Fragen der SPRS (Fragen 7-13) erfassen die pyramidalen Symptome in Form einer Graduierung von Spastik und muskulärer Schwäche sowie häufige Zusatzsymptome (Kontrakturen, Spastik bedingte Schmerzen, Blasenstörung). Die SPRS eignet sich sowohl für die reine als auch für die komplizierte Form der HSP, sowie für jegliche genetische Subgruppe. Aufgrund ihrer Einfachheit hinsichtlich der verwendeten neurologischen Untersuchungsmethoden zeichnet sie sich durch ihre hohe Reliabilität sowie zeitliche Effizienz aus. Sie korreliert mit der körperlichen Erkrankungsschwere und der Beeinträchtigung im Alltag. (Schüle et al., 2006)

1.6 Die Friedreich Ataxia Rating Scale- Activities of daily living

Die Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS) ist eine klinische Skala, welche von Subramony et al. (2005) für die Friedreich-Ataxie entwickelt und validiert wurde. Die Erhebung der FARS erfolgt durch ärztliches Personal. Folglich werden durch die FARS bislang sogenannte *Clinician reported outcomes* (ClinROs) erhoben.

Die Friedreich Ataxie ist, wie die HSP, eine hereditäre neurodegenerative Erkrankung.

Sie wird autosomal-rezessiv vererbt und äußert sich klinisch unter anderem durch progressive Ataxie, Dysarthrie und internistischer Begleitsymptomatik.

Die FARS umfasst mehrere Unterskalen mit einer insgesamt Maximalpunktzahl von 159, welche die Erkrankungsschwere abbilden sollen. Diese Unterskalen umfassen eine neurologische Untersuchung, die Stadieneinteilung der Mobilität, und die FARS-ADL. (Subramony et al., 2005)

Die Stadieneinteilung der Mobilität beinhaltet hierarchisch angeordnete Stadien, welche die Einschränkungen der alltäglichen Mobilität des Patienten thematisieren. Insgesamt gibt es sechs Stadien wobei das Stadium 0 keine Beeinträchtigung und das Stadium 6 den Verlust der Gehfähigkeit und die Verwendung eines Rollstuhls umfasst. Des Weiteren können auch Zwischenstadien mit 0,5 angegeben werden. Im Folgenden wird für die Stadieneinteilung der Mobilität die gebräuchliche englische Abkürzung FARS-Staging verwendet.

Die Unterskala FARS-ADL umfasst eigenständig eine Maximalpunktzahl von 36, Sie beinhaltet die Domänen: Sprache, Schlucken, Feinmotorik (Essenschneiden, Handschrift), Anziehen, Körperhygiene, Fallen, Gehen, Qualität des Sitzens und die Blasenfunktion. (Subramony et al., 2005)

In der statistischen Validierung zeichnete sie sich durch eine hohe Empfindlichkeit und Sensitivität hinsichtlich der Erfassung von Veränderungen der Erkrankungsschwere und der funktionellen Beeinträchtigung von Friedreich Ataxie (FRDA)-Patienten aus. Diese Sensitivität erwies sich insbesondere bei einem frühen Erkrankungsbeginn als besonders hoch. Des Weiteren zeigte sie sich zur Erfassung der Progression von nicht mehr gehfähigen Patienten mit Friedreich-Ataxie der „Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)“, der wohl etabliertesten klinischen Skala zur Erfassung der Erkrankungsschwere von Ataxien, überlegen. (Reetz et al., 2021)

Auf Grund der vergleichbaren Alltagsbeeinträchtigung von FRDA und HSP wurden die FARS-ADL sowie das FARS-Staging in den Fragebogen zur Erfassung der Erkrankungsschwere übernommen.

1.7 Der Erkrankungsbeginn

Der Erkrankungsbeginn der HSP (engl. "Age of onset (AOO)") variiert von der Geburt bis in das hohe Alter. Hierbei zeigt sich eine zweigipflige Verteilung mit Höhepunkten im Kleinkindesalter und um das 40. Lebensjahr. (Schule, 2017)

Die Relevanz der Erfassung des Erkrankungsbeginns ergibt sich vor allem hinsichtlich der Erkrankungsschwere und der Prognose der Gehfähigkeit. Demnach konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn ihre Gehfähigkeit länger aufrechterhalten und somit später rollstuhlpflichtig werden als Patienten mit späterem Erkrankungsbeginn. Dies scheint dabei vom Genotyp unabhängig zu sein. Diese Beobachtung wurde noch nicht durch Longitudinaldaten belegt und basiert aktuell auf der Retrospektive. In Anbetracht dessen, ist die Genauigkeit der Erfassung des Erkrankungsbeginnes (AOO) für die Einschätzung der individuellen Progredienz essenziell. (Schüle et al., 2016)

Dies begründet die Relevanz einer genauen Ermittlung des AOO für die Forschung. Der Erkrankungsbeginn kann folglich als Kriterium für die Gruppierung und Rekrutierung von Probanden für Studien genutzt werden. Je genauer dieser ermittelt werden kann, umso größer ist die potenzielle Genauigkeit der klinischen Ergebnisse.

1.8 Einführung von Patient reported outcome measures

In der medizinischen Versorgung bildet der Patient als Individuum immer mehr das Zentrum der klinischen Behandlung. Die Arzt-Patienten-Beziehung hat sich über die Zeit von einem paternalistischen Modell hin zur Förderung der aktiven Partizipation entwickelt. Die vom Patienten selbst empfundene Beurteilungen seines Gesundheitszustandes, hat höchste Relevanz für das ärztliche Handeln. Der bisherige Blickwinkel der Forschung und des ärztlichen Handelns wird dominiert durch sogenannten *Clinician reported outcomes* (ClinROs). ClinROs bezeichnen die von ärztlichem Personal in der Anamnese und der Untersuchung ermittelten Patientendaten.

ClinROs können auf unterschiedliche Art und Weise erhoben werden beispielsweise im Rahmen einer Anamnese oder durch standardisierte Fragebögen.

Um den Patienten als Individuum selbst in den Mittelpunkt des medizinischen Blickes zu rücken, findet zunehmend die Erhebung von *Patient reported outcomes* statt. Unter *Patient reported outcomes* (PRO) versteht man Informationen bezüglich des individuellen Gesundheitszustandes, die ohne Interpretation und Beeinflussung von medizinischem Fachpersonal durch den Patienten selbst erhoben werden. Diese Informationen können verschiedenste Ebenen der gesundheitlichen Einschränkungen wie zum Beispiel Mobilität, Schmerz oder Gehfähigkeit umfassen. Sie ermitteln patientenzentriert die individuelle Beeinträchtigung im Alltag und die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität. (Weldring and Smith, 2013)

Zur Erfassung der PROs, werden die sogenannten *Patient reported outcome measures* (PROMs) verwendet.

Diese PROMS sind vornehmlich standardisierte Fragebögen. Sie können einerseits der Ermittlung von generellen PROs dienen, andererseits aber auch krankheitsspezifische Endpunkte ermitteln (Mills, 2010;Hoorn, 2022).

Die PROMs haben ihren Ursprung in der Forschung von Pharmaindustrie und Gesundheitswesen und weiten sich nun auf weitere Felder aus. Die PROMs haben das Potential, den von Ressourcen und Zeitknappheit geprägten medizinischen Alltag durch Einbeziehung des Patienten zu entlasten. Folglich kann durch die Verwendung von PROMs in der klinischen Routine eine Verbesserung der Versorgung und des Gesundheitswesens erreicht werden. (Weldring and Smith, 2013; Black, 2013).

In Anbetracht der Forschung ermöglichen patientenzentrierte Endpunkte darüber hinaus neue Möglichkeiten zur Erfassung und Betrachtung kleinster Veränderungen. Diese könnten im externen Blick von Dritten verloren gehen, da ihnen ein nachrangigerer Stellenwert zugeordnet wird als vom Patienten selbst (Porter et al., 2016; Elf et al., 2017).

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Etablierung und Entwicklung von PROMs ein Balanceakt zwischen dem Erhalt der Sensitivität zur Erfassung von individuellen Krankheitsveränderungen und der Gewährleistung von Standardisierung zum Zwecke der Vergleichbarkeit, darstellt. (Elf et al., 2017). Nichtsdestotrotz gibt es Komponenten einer Erkrankung oder einer Behandlung, die nur der Patient selbst empfinden und beurteilen kann. Es ist daher notwendig den Patienten in den Fokus der Betrachtung der medizinischen Tätigkeit und Forschung zu rücken.

1.9 Das TreatHSP-Netzwerk

TreatHSP ist ein seit Mai 2019 bestehendes Netzwerk aus Forschungsgruppen und Kliniken. Dieses Netzwerk umfasste zu Beginn vor allem Neurologen und Forscher aus Deutschland und Österreich. Mittlerweile bildet das TreatHSP Netzwerk ein internationales Geflecht. Ziel des TreatHSP Netzwerkes ist die translationale Zusammenarbeit, um Forschungsprojekte der HSP durch Erleichterung des gegenseitigen Austauschs zu fördern und auszubauen.

Aus diesem Grund besteht derzeit eine Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung. Das TreatHSP-Netzwerk umfasst unter anderem Mitglieder folgender Standorte: Bonn, Erlangen, Essen, Göttingen, Heidelberg, Innsbruck, Jena, Köln, Lübeck, Magdeburg, München, Pieve di Soligo, Pisa, Polo Regionale di Conegliano, Regensburg, Rostock, Tübingen und Würzburg,

1.10 Ziele der Arbeit

Die Klinik der HSP ist geprägt von den individuellen Krankheitsverläufen. Dementsprechend ist es eben diese Heterogenität, welche die Platzierung des Patienten und dessen individuelle Selbsteinschätzung in den Mittelpunkt des ärztlichen Handelns begründet. Die Relevanz und Notwendigkeit des Vorantreibens von Patient reported outcomes ist in der aktuellen Forschung deutlich erkennbar.

Der Erkrankungsbeginn und die Erkrankungsschwere von HSP-Patienten sind prognostisch relevante Faktoren im Hinblick auf den individuellen Verlauf der HSP. Des Weiteren können sie als potenzielle Auswahlkriterien in zukünftigen Therapiestudien oder als mögliche Kriterien zur Erfassung eines Therapieerfolges dienen.

Der Erkrankungsbeginn wird aktuell im klinischen Alltag mittels aufwendiger und zeitintensiver Anamnese ermittelt. Das Vorgehen hierbei ist nicht vereinheitlicht und abhängig vom behandelnden Arzt.

Die Ermittlung der Erkrankungsschwere basiert ebenfalls auf einer aufwendigen und zeitintensiven neurologischen Untersuchung.

Somit könnten standardisierte und validierte Fragebögen im Sinne eines PROM eine Basis der Vergleichbarkeit und der patientenzentrierter Bedürfnisorientierung schaffen.

In Anbetracht dessen lassen sich folgende Unterziele definieren:

1. Adaptation der deutschen Übersetzung der FARS-ADL und des FARS-Staging Fragebogens in patientenverständliche Sprache
2. Validierung einer deutschen PROM-Version der FARS-ADL und des FARS-Staging in einer Kohorte deutschsprachiger HSP-Patienten in einer multizentrischen Studie
3. Validierung eines neuen Fragebogens zur Erfassung des Erkrankungsbeginnes

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit ist daher die Validierung von patientenzentrierten Fragebögen zur verlässlichen Erfassung des Erkrankungsbeginns, sowie der Erkrankungsschwere von HSP-Patienten.

Perspektivisch sollen die hier entwickelten Fragebögen in ein Patientenregister für Betroffene der HSP integriert werden. Dieses befindet sich derzeit durch das TreatHSP Netzwerk im Aufbau und soll prospektiv den weiteren Austausch vereinfachen.

2 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden die Materialien und Methoden aufgeführt, welche dieser Dissertation zu Grunde liegen. Zu Beginn gibt das Unterkapitel 2.1 einen allgemeinen Überblick über die Konzeption der Studie. Das Unterkapitel 2.2 erläutert anschließend die vorangegangene Entwicklung der PROM- und ClinRO Fragebögen durch die AG Schüle. Sie bilden die vorbestehende Basis, auf welcher die Ergebnisse dieser Promotion aufbauen. Anschließend an die Beschreibung dieser Entwicklung wird in Unterkapitel 2.3 die Vorgehensweise zur jeweiligen statistischen Analyse erläutert. Ergänzend hierzu greift das Unterkapitel 2.4 die in der statistischen Analyse verwendeten Methoden auf. Das Unterkapitel 2.5 befasst sich mit der Beschreibung der Auswahlkriterien der Studienpopulation und der Integration der Klassifikation nach Harding. Abschließend wird die ethische Stellungnahme aufgeführt.

2.1 Überblick über Konzeption und Studiendesign

Die Konzeption der Studie gliedert sich in die Entwicklung der PROM-Fragebögen zur Erfassung der Erkrankungsschwere und des Erkrankungsbeginns von HSP-Patienten, sowie in die anschließende statistische Validierung.

Die Entwicklung der PROM-Fragebögen erfolgte im Vorfeld dieser Promotion durch die Arbeitsgruppe Schüle. Sie konzipierten erstmalig standardisierte und patientenzentrierte Fragebögen zur Erfassung der Erkrankungsschwere und des Erkrankungsbeginns für HSP-Patienten. Die finale Adaptation dieser Fragebögen geschah mit meiner Mitwirkung und wird daher in Kapitel 3 Ergebnisse separat aufgeführt.

Anschließend an die Entwicklung der Fragebögen erfolgte ihre statistische Validierung. Hierfür wurde eine cross-sektionale -multizentrische Validierungsstudie durchgeführt.

Diese baute auf dem statistischen Vergleich der entwickelten Fragebögen mit bereits klinisch etablierten Äquivalenten auf.

Durch Erfassung des gleichen Inhaltes konnten diese als Goldstandard für die spätere statistische Validierung der Ergebnisse verwendet werden. In dieser Studie wurden folglich die Ergebnisse der neu entwickelten PROM-Fragebögen mit den Ergebnissen der korrespondierenden ClinROs verglichen. Zur Erfassung der Erkrankungsschwere dienen folgende PROM-Fragebögen als Basis: die FARS-ADL, das FARS-Staging sowie Elemente der Mobilität und HSP-assoziiierter Schmerzen der SPRS. Zur Erfassung des Erkrankungsbeginns wird als PROM ein neu entwickelter Fragebogen verwendet. Die etablierten Goldstandards, in Form der englischen original ClinROs bilden: die FARS-ADL, das FARS-Staging, die SPRS, sowie die ärztliche Anamnese. Im Folgenden werden die englischen Originale durch das Superskript „EN“ und die deutschsprachige Adaptation durch „DE“ kenntlich gemacht und somit als PROM-FARS-ADL^{DE}, PROM-FARS-Staging^{DE}, ClinRO-FARS-ADL^{EN} und ClinRO-FARS-Staging^{EN}, bezeichnet. Die entsprechende Gegenüberstellung mit den etablierten Goldstandards wird in Tabelle 1 visualisiert.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der PROM-Fragebögen mit den entsprechenden Goldstandards zur Validierung

PROM – Fragebogen	Korrespondierender Goldstandard
<i>Erkrankungsschwere:</i>	
PROM-FARS-ADL ^{DE}	ClinRO-FARS-ADL ^{EN} , SPRS
PROM-FARS-Staging ^{DE}	ClinRO-FARS-Staging ^{EN} , SPRS
<i>Erkrankungsbeginn:</i>	
PROM-Fragebogen Erkrankungsbeginn	Ärztliche Anamnese

Im Rahmen der multizentrischen Validierung beteiligten sich folgende Kliniken des TreatHSP-Netzwerks aus Deutschland und Österreich: Bonn, Essen, Erlangen, Marburg, Innsbruck und Tübingen. Von diesen Kliniken wurden im Zeitraum von Dezember 2021 bis einschließlich April 2022 insgesamt 130 Datensätze erhoben.

2.2 Die vorangegangene Entwicklung der PROM-Fragebögen

2.2.1 Entwicklung eines Patientenfragebogens zur Erfassung der Erkrankungsschwere

Grundlage für den von der Forschungsgruppe Schüle entwickelten PROM zur Erfassung der Erkrankungsschwere, bildete die FARS-ADL und das FARS-Staging des 2005 von Subramony et al entwickelten FARS. Ergänzt wird beides durch eine Auswahl von Fragen der SPRS.

Im Vorfeld dieser Dissertation wurden die englischen Originalfragebögen in die deutsche Sprache übersetzt und adaptiert. Hierbei orientierte sich die Forschungsgruppe Schüle an den von Beaten et al. (2000) veröffentlichten Richtlinien zur Übersetzung und transkulturellen Adaptation von PROMs. Die erste Übersetzung (engl. „forward translation“) erfolgte durch zwei deutsche Muttersprachler, welche die englische Sprache beherrschten. Die einzelnen Komponenten wurden von einem in das Themengebiet eingearbeiteten Experten und einem der Thematik fernen Laien jeweils aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt. Der Übersetzungsprozess ist in Abbildung 4 ersichtlich.

Das Ergebnis dieses Übersetzungsschrittes waren zwei deutschsprachige Fassungen. In einem darauffolgenden Schritt bildeten Übersetzer und Berater nun eine Gruppe, um die beiden Fassungen zu kombinieren.

Dieses Ergebnis bildet Version 1 des Fragebogens. Es folgte nun die Rückübersetzung in die englische Sprache (engl. „backward translation“). Entsprechend des ersten Schrittes erfolgte dies durch englische Muttersprachler, welche die deutsche Sprache beherrschten. Es erfolgten zwei Rückübersetzungen, jeweils von einem Experten und einem Laien. Diese englische Version diente dem Vergleich mit der Originalversion, um die inhaltliche Sinnesgleichheit zu gewährleisten.

Durch Adaptation von Version 1 durch Erkenntnisse aus der Rückübersetzung resultierte Version 2. Diese zweite Version entspricht der wörtlichen deutschen Übersetzung.

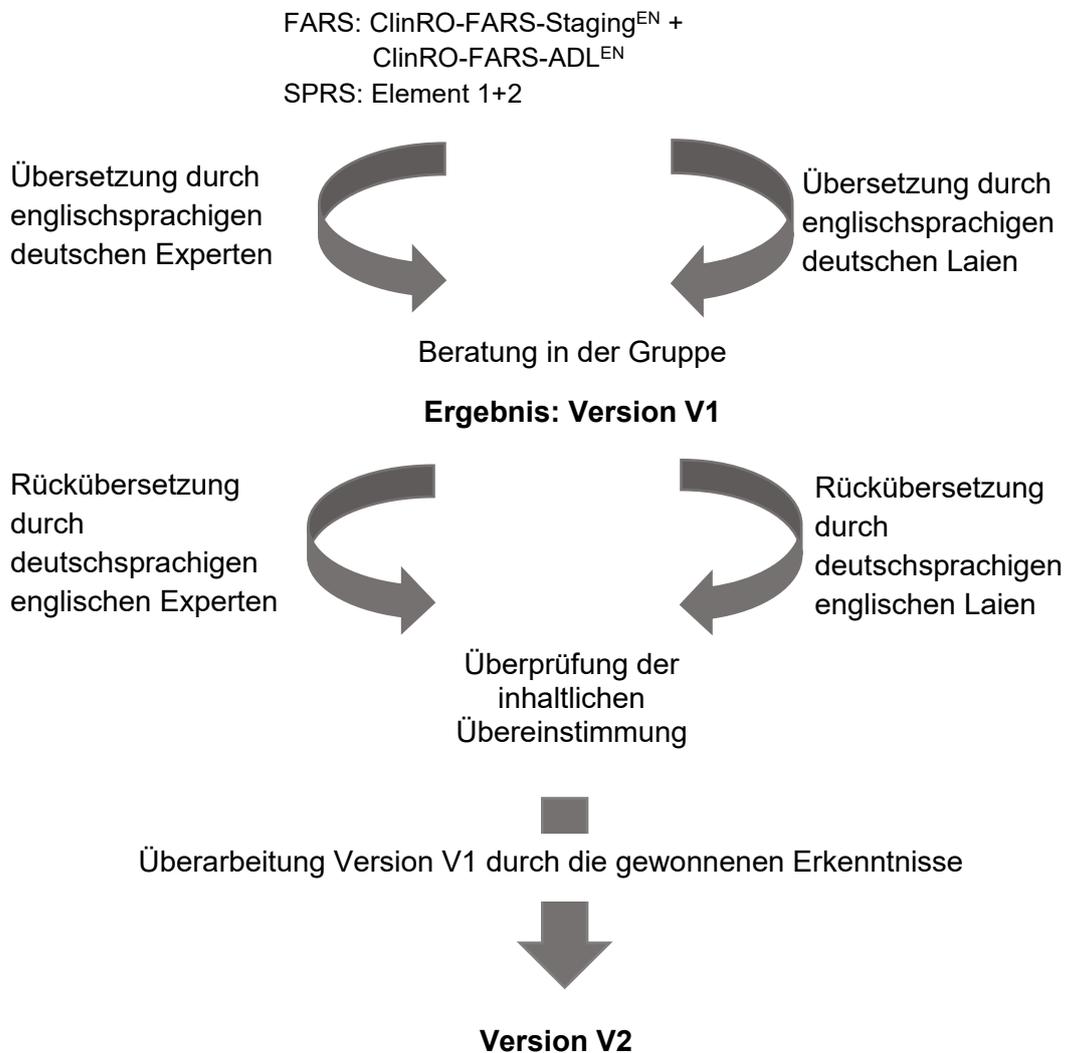


Abbildung 4: Schaubild des Übersetzungsprozesses

Anschließend folgte die kulturelle Adaptation und die sprachliche Anpassung an das Format des PROMs. Die kulturelle Adaptation umfasste zum Beispiel das Wort „geriatric chair“ aus der Frage „Quality of Sitting Position“, der im deutschen Sprachgebrauch nicht mit einem „geriatrischen Stuhl“ gleich zu setzen ist. Hierfür wurde daher stattdessen die Umschreibung „Stuhl mit zusätzlicher Rumpfunterstützung beispielweise Pflege-/Multifunktionsrollstuhl“ verwendet.

Ebenfalls erfolgte eine Vereinfachung der Ausdrucksweise, um die Verständlichkeit zu erhöhen.

Diese adaptierte Version 2 wurde nun zur Verbesserung ihrer sprachlichen Verständlichkeit mit 10 Patienten durchgesprochen (siehe Abb. 5). Es wurde hierfür auf eine möglichst breitgefächerte Verteilung des Alters und des Bildungsgrades der Patienten geachtet.

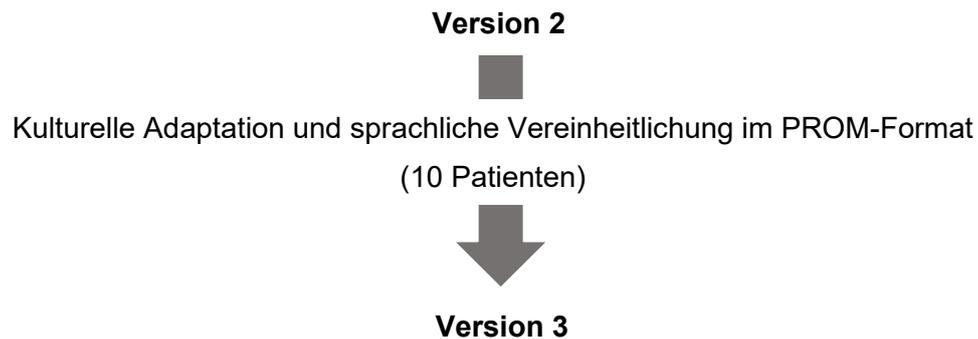


Abbildung 5: Schaubild zur Weiterentwicklung des Fragebogens

Mit Hilfe des Feedbacks dieser 10 Patienten wurde der Fragebogen erneut überarbeitet. So wurde die Frage der Darmsymptomatik herausgenommen, da sich eine Problematik hinsichtlich der eindeutigen Beantwortbarkeit darstellte. Zum anderen wurde die Frage der Blasenfunktion sprachlich ausgebaut. Grund hierfür bildeten patientenseitige Schwierigkeiten hinsichtlich der passenden Auswahl einer Antwort.

Neben der FARS-ADL und dem FARS-Staging wurden zudem Fragen des SPRS zur Ermittlung der Erkrankungsschwere in den Patientenfragebogen aufgenommen. So wurde die maximale Gehstrecke, eine Auswahl von Gehhilfen und im Falle der Gehunfähigkeit der Eintrittszeitpunkt dieser erfragt. Analog wird die Einschränkung der Gehfähigkeit übernommen. Diese Frage beinhaltet als Erweiterung der ursprünglichen SPRS-Frage die regelmäßige Nutzung von Gehhilfen oder des Rollstuhls.

2.2.2 Entwicklung eines Patientenfragebogens zur Erfassung des Erkrankungsbeginns

Neben der Erkrankungsschwere sollte auch der Erkrankungsbeginn durch einen PROM-Fragebogen ermittelt werden. Häufig werden Symptome, welche früh und in leichter Ausprägung auftreten, vom Patienten gegebenenfalls nicht mit der Erkrankung assoziiert. Aus diesem Grund wird der Erkrankungsbeginn häufig später, mit dem Auftreten deutlicherer Symptomatik, datiert.

Die Forschungsgruppe Schüle konzipierte deshalb im Vorfeld dieser Dissertation einen Fragebogen, der den Erkrankungsbeginn symptomorientiert mehrfach abfragt, um sich somit dem wahren Erkrankungsbeginn anzunähern. Insgesamt wird der AOO drei Mal abgefragt. Zunächst wird die generelle und unvoreingenommene Datierung des Erkrankungsbeginnes vom Patienten erfragt. Im Folgenden wird dieser als sogenannter „globaler AOO“ bezeichnet. Im Anschluss wird der Fokus auf die intellektuelle und motorische Entwicklung in der frühen Kindheit gelenkt, um eine vom Patienten unter Umständen nicht mit der HSP in Verbindung gebrachte kongenitale Symptomatik der HSP zu erfassen. Nun folgt die erste domänenspezifische Erfragung des Erkrankungsbeginnes mit dem Fokus der motorischen Symptomatik. Dem Patienten wurde eine Mehrfachauswahl der häufigsten zu Beginn auftretenden motorischen Symptome dargeboten. Diese dargebotene Auswahl an Symptomen wurde durch eine Onlineumfrage über das TreatHSP Netzwerk im Vorhinein ermittelt. Über die zusätzliche Antwortmöglichkeit „Sonstiges“ konnten nicht aufgeführte individuelle Symptome jedoch ergänzt werden. Im Anschluss wurde nun der Erkrankungsbeginn in Form des erstmaligen Auftretens dieser Symptomatik erfragt.

Neben der Motorik wurde des Weiteren der Beginn von Blasen und Darmsymptomatik erfragt. Hierfür wurde analog zur Motorik vorgegangen. Der früheste Erkrankungsbeginn, der sich aus der symptomorientierten Erfragungen ergibt wird folgend als „spezifischer AOO“ bezeichnet.

2.2.3 Übersicht der in der Validierungsstudie eingesetzten Patientenfragebögen

Das Ergebnis des in 2.2.1 und 2.2.2 beschriebenen Entwicklungsprozesses bildeten zwei PROM-Fragebögen, welche in Abbildung 6 dargestellt sind.

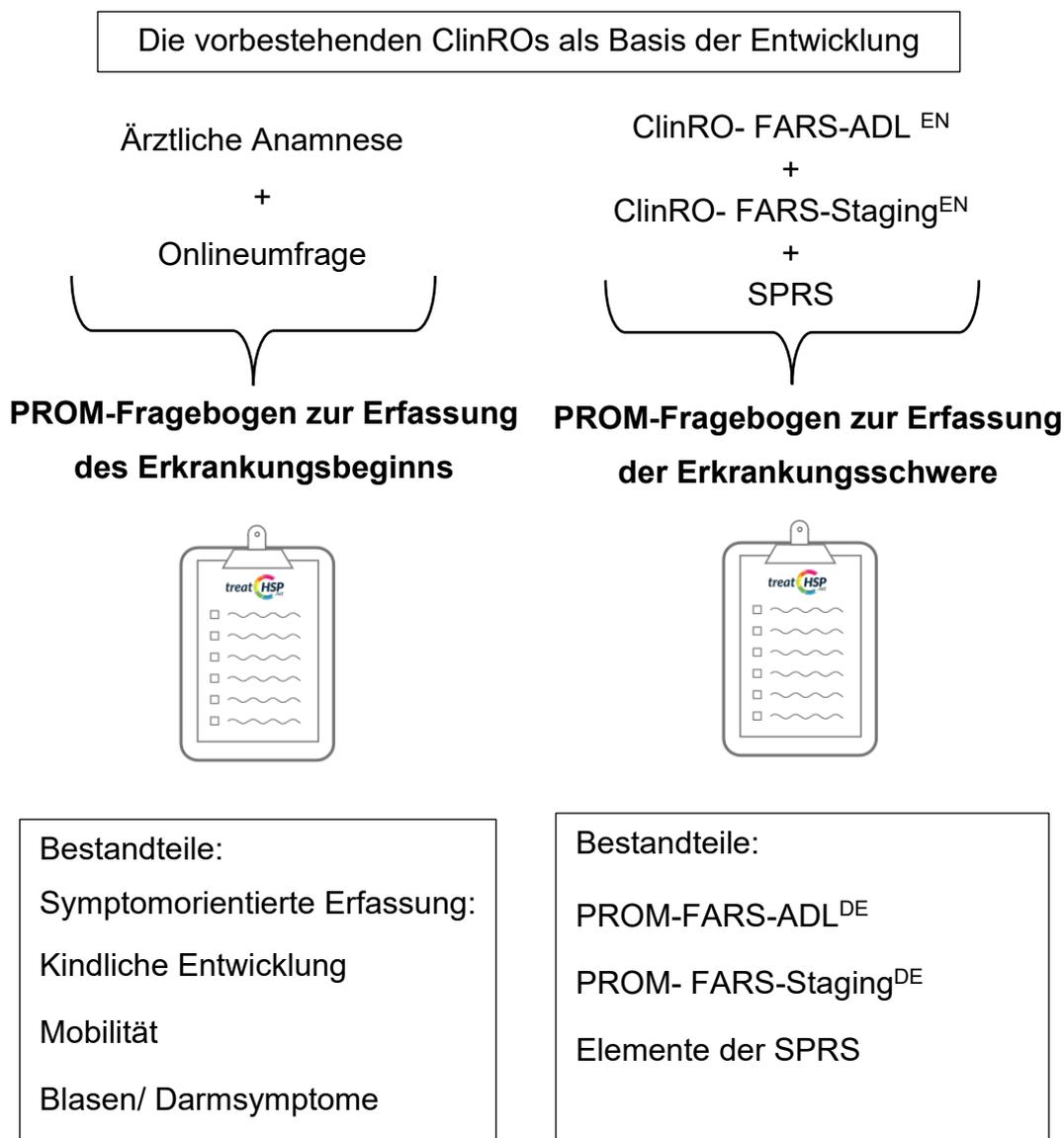


Abbildung 6: Überblick der entwickelten PROM-Fragebögen

Die resultierenden PROM-Fragebögen wurden zur Erleichterung der Studiendurchführung in einem Fragebogen zusammengefasst. Der eingesetzte PROM-Fragebogen bestand aus insgesamt 22 Fragen.

Damit umfasst er 9 DIN A4 Seiten, die einseitig bedruckt sind. Er ist vollständig in Anhang A aufgeführt.

Die Fragen Q7, Q12 und Q14 bis – Q22 sind im Single – Choice- Format, während die Fragen Q1, Q2, Q5, Q4, Q6, Q.8.2, Q9,2 Q11, Q12.1 und Q12.2 unter anderem Jahreszahlen oder Gehstrecken in Form freier Textfelder umfassen. Zwei Fragen (Q 8.1 und Q 9.1) beinhalten eine Mehrfachauswahl, sowie ein freies Textfeld „Sonstiges, in das individuelle Antworten eingetragen werden können.

Zu Beginn werden durch die Fragen Q1bis– Q5 deskriptive patientenbezogene Daten erhoben, welche nachfolgend in Abb. 7 dargestellt sind. Diese umfassen neben Angaben zur ausfüllenden Person auch dessen Geburtsjahr und Geschlecht. Die Frage Q4 erfragt, ob eine HSP diagnostiziert wurde und fungiert als Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. Die Frage Q5 erfasst, falls bekannt die genetische Diagnose des Patienten in Form eines freien Textfelds.

<p>Q1 – Q5 Patienten bezogene Daten:</p> <p>Q1 Angaben zur ausfüllenden Person</p> <p>Q2 Geschlecht</p> <p>Q3 Geburtsjahr</p> <p>Q4 Diagnose der HSP</p> <p>Q5 Genetische Diagnose</p>

Abbildung 7: Fragen Q1-Q5: Erhebung patientenbezogener Daten

Anschließend folgt die Erfassung des Erkrankungsbeginnes durch die Fragen Q6 bis- Q9. Diese werden nachfolgend in Abbildung 8 aufgeführt.

Q 6, Q8.2 und Q9.2, erfragen wie bereits im vorherigen Kapitel 2.2 beschrieben, mittels freien Textfeldes den AOO auf verschiedene Weise.

Die Fragen Q 8.1 und Q 9.1 beinhalten eine Mehrfachauswahl der häufigsten motorischen Beeinträchtigungen sowie Blasen und Darmsymptomatik. Über das freie Textfeld „Sonstiges“ können zusätzliche individuelle Symptome ergänzt werden.

Die Frage Q7 erfragt Symptome in der frühkindlichen Entwicklung in Form eines Single-Choice Formats mit vier Antwortmöglichkeiten.

Q6-Q9 Erfassung des Erkrankungsbeginns

Q6 Erste Abfrage des Erkrankungsbeginns

Q7 Intellektuelle und motorische Entwicklung in der frühen Kindheit

Q8 Präsenz motorischer Symptome

Q8.1 Mehrfachauswahl erster motorischer Symptome

Q8.2 Beginn der motorischen Symptomatik

Q9 Präsenz Blasen und Darmsymptome

Q9.1 Mehrfachauswahl erster Blasen und Darmsymptome

Q9.2 Beginn der Blasen-Darmsymptomatik

Abbildung 8: Aufbau des Fragebogens zur Erfassung des Erkrankungsbeginnes

Umrahmt werden die Fragen von einem Erklärungstext zwischen Q6 und Q7 die der Patientenedukation dienlich ist und die Erfragung des Erkrankungsbeginnes einleitet.

Die nachfolgenden Fragen Q10 bis- Q22 dienen der Erfassung der Erkrankungsschwere und sind in Abbildung 9 dargestellt.

Das Element Q10 stellt die funktionelle Stadieneinteilung dar. Die individuell zutreffende Antwort kann in Form eines freien Textfeldes eingetragen werden. Zwischenstadien können analog zum originalen ClinRO-FARS-Staging^{EN} angegeben werden.

Die Fragen Q11 bis -Q12 entsprechen den adaptierten SPRS-Elementen 1 und 2. Sie erfragen die maximale Gehstrecke sowie die Gehfähigkeit im Allgemeinen. Ergänzend erfragen Element Q12.1 und Q12.2 die regelmäßige Nutzung von Gehhilfen oder eines Rollstuhls sowie das Jahr I der erstmaligen Nutzung.

Die Frage Q13 soll den durch HSP verursachten Schmerz erfassen. Sie ist in Abbildung 9 dargestellt.



Q13: Wie stark haben Sie sich durch Schmerzen im letzten Monat in Bezug auf

Ihre Lebensfreude oder Ihre Teilnahme an Alltagsaktivitäten eingeschränkt gefühlt?

Bitte berücksichtigen Sie nur Schmerzen, bei denen Sie einen Zusammenhang mit der HSP vermuten (typischerweise Schmerzen am Bewegungsapparat, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen und Ähnliches). Bitte umkreisen Sie eine Zahl.

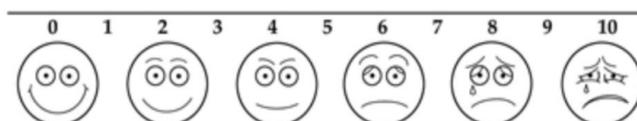


Abbildung 9: Frageelement Q13

Während in der SPRS das Schmerzempfinden mittels Single-Choice Frage erfasst wird, erfolgte dies im PROM in Form einer visuellen Analogskala (siehe Abbildung 9). Diese visuelle Analogskala besteht aus zwei Komponenten. Die erste Komponente bildete eine numerische Skala. In dieser konnte der Patient die Intensität seines HSP-assoziierten Schmerzes über die Kennzeichnung einer Zahl von 0 bis 10 angeben. Während 0 „keine Schmerzen“ bedeutet, entspricht eine steigende Zahl wachsenden Schmerzen mit 10 als Maximum. Diese numerische Skala wird durch die „Wong Baker Faces Pain Rating Scale“ ergänzt. (Wong et al, 1988) Sie besteht aus Gesichtsausdrücken, welche die unterschiedlichen Schmerzintensitäten mimisch darstellen. Dies soll die Entscheidungsfindung des Patienten erleichtern. Darüber hinaus wird dem Patienten eine Reihe von Beispielen bezüglich HSP assoziierten Schmerzen dargeboten. Dies dient der Verdeutlichung, dass nach den explizit durch die HSP verursachten Schmerzen gefragt wird.

Die PROM- FARS-ADL ^{DE} wird durch die Fragen Q14bis -Q22 abgebildet (siehe Abb. 10). Analog zur ClinRO- FARS- ADL ^{EN} gibt es vier Antwortmöglichkeiten. Diese sind hierarchisch aufgebaut mit zunehmender Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivität. Es handelt sich um Einfachantworten.

Q 10 – Q22 Erfassung der Erkrankungsschwere

Übersetzung des „functional Staging“ des FARS

Q 10 Funktionelle Stadieneinteilung

Übersetzung aus der SPRS

Q11 Maximale Gehstrecke,

Q11.1 Jahr des vollständigen Gehfähigkeitsverlusts

Q12 Einschränkung des Gehens

Q12.1 Jahr der erstmaligen regelmäßigen Nutzung von Gehhilfen

Q12.2 Jahr der erstmaligen regelmäßigen Nutzung des Rollstuhls

Q13 Schmerz

Übersetzung der FARS-ADL

Q14 Sprechen

Q15 Schlucken

Q16 Essen schneiden und Gebrauchsgegenstände benutzen

Q17 An und Ausziehen

Q18 Körperpflege

Q19 Stürze

Q20 Gehen

Q21 Sitzen

Q22 Blasenfunktion

Abbildung 10: Aufbau des Fragebogens zur Erfassung der Erkrankungsschwere

2.2.4 Übersicht der in der Validierungsstudie eingesetzten Clinician reported outcomes

Die statistische Validierung der entwickelten PROM-Fragebögen beinhaltet eine Gegenüberstellung dieser mit den bisherigen korrespondierenden Goldstandards. Da diese Informationen durch ärztliches Personal erhoben werden, bilden sie sogenannte ClinROs. Die entsprechenden Gegenüberstellungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Sie wurden für die behandelnden Ärzte zur Übersichtlichkeit in einem Fragebogen zusammengefasst. Dieser ist in Anhang B aufgeführt.

Zur Erfassung des Erkrankungsbeginns beinhaltet er zwei Fragen, die während der Anamnese vom ärztlichen Personal beantwortet wurde. Dies diente der Vereinheitlichung der ärztlichen Dokumentation zur Erleichterung der statistischen Auswertung.

Das Element V1 erfragte den erhobenen Erkrankungsbeginn. Das Element V2 umfasste die vom ärztlichen Personal ermittelte Erstsymptomatik. Analog zum PROM standen einerseits die entsprechenden domänenspezifischen analogen Mehrfachantworten zur Verfügung. Andererseits konnten davon abweichende Symptome in ein freies Textfeld eingetragen werden. Es erfolgten keine standardisierten Anweisungen zur Vorgehensweise, um den Goldstandard der bisherigen ärztlichen Anamnese nicht zu verfälschen.

Zur späteren statistischen Validierung des PROM der Erkrankungsschwere wurde als Goldstandard die ClinRO-FARS-ADL^{EN}, das ClinRO-FARS-Staging^{EN}, sowie die SPRS ermittelt.

2.3 Grundlage der statistischen Analyse

In diesem Kapitel werden die jeweiligen statistischen Vorgehensweisen zur Validierung beschrieben. Diese unterteilen sich in die Validierung der PROM-Fragebögen zur Erfassung der Erkrankungsschwere, und in die Validierung des PROM-Fragebogens zur Erfassung des Erkrankungsbeginns von HSP-Patienten.

2.3.1 Statistische Analyse der Erfassung des Erkrankungsbeginns

Der PROM zur Erfassung des Erkrankungsbeginns wurde dem ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginn gegenübergestellt.

Durch die domänenspezifische Erfragung ergeben sich aus dem PROM-Fragebogen einerseits der globale AOO und andererseits der spezifische AOO, welcher die beiden symptomorientierten AOOs umfasst.

Folglich gliederte sich die statistische Analyse in den Vergleich des globalen AOO bzw des spezifischen AOO mit dem ärztlich ermittelten AOO (ClinRO- AOO). Des Weiteren werden die AOOs der PROM-Version auch miteinander deskriptiv verglichen, um die Auswirkung der domänenspezifischen Erfragung zu erfassen. Diese Gegenüberstellungen sind vereinfacht in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Methodik der statistischen Validierung des Erkrankungsbeginns

	Definition	Entsprechendes Element im PROM	Vergleich mit
Globaler AOO	Selbstauskunft des Erkrankungsalter vor symptomorientierter Erfragung	Q6	- ClinRO AOO - Spez. AOO
Spez. AOO	Frühstes Erkrankungsalter ermittelt in symptomorientierter Mehrfachabfragung	Q8 Q9	- ClinRO AOO - glob. AOO

Methodisch wird eine Korrelations- und Konkordanz Analyse durchgeführt. Die Korrelationsanalyse beinhaltet visuell ein Streudiagramm, und eine Pearson-Korrelationsanalyse. Die Analyse der Konkordanz erfolgte visuell mittels einer Bland-Altman Analyse und dem Intraklassenkorrelationskoeffizienten.

2.3.2 Statistische Analyse der PROM-FARS-ADL^{DE} und des PROM-FARS-Staging^{DE}

Die PROM-Fragebögen zur Erfassung der Erkrankungsschwere von HSP-Patienten weisen wie bereits erwähnt eine Dreigliederung auf: die PROM-FARS-ADL^{DE}, das PROM-FARS-Staging^{DE}, sowie die Ergänzungen der SPRS.

Das ClinRO-FARS-Staging^{EN} wie auch die ClinRO-FARS-ADL^{EN} wurden ursprünglich für FRDA-Patienten entwickelt. In Anbetracht dessen erfolgte zunächst eine statistische Analyse, zur Darstellung der Anwendbarkeit dieser für HSP-Patienten. Die SPRS bildete den bisherig einzigen etablierten Goldstandard zur Erfassung der Erkrankungsschwere von HSP-Patienten. Folglich wurden zunächst die Ergebnisse des ClinRO-FARS-Staging^{EN} und die ClinRO-FARS-ADL^{EN} mit den Ergebnissen der SPRS verglichen. Da diese Skalen nicht deckungsgleich sind erfolgte eine Analyse der Korrelation mittels Streudiagramm, das durch die Pearson-Korrelationsanalyse ergänzt wird.

Der zweite Teil der statistischen Analyse beinhaltet nun die statistische Validierung der einzelnen PROM-Fragebögen selbst. Hierfür erfolgte zunächst eine Konkordanzanalyse zwischen den PROM-Versionen und den korrespondierenden ClinROs.

Hinsichtlich der FARS-ADL wurde die erreichte Gesamtpunktzahl in der PROM-FARS-ADL^{DE} jener in der ClinRO-FARS-ADL^{EN} ermittelten gegenübergestellt.

Analog wurde zur Validierung des PROM-FARS-Staging^{DE} die entsprechenden Stadien miteinander verglichen.

Die Analyse der Übereinstimmung erfolgte analog zum Erkrankungsbeginn mittels Bland-Altman-Analyse und Berechnung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten.

Die PROM-FARS-ADL^{DE} bedarf einer zusätzlichen statistischen Analyse. Grund hierfür ist der Aufbau der FARS-ADL aus mehreren Einzelfragen. Diese wurden einzeln übersetzt und adaptiert. Folglich wurden neben der Gesamtpunktzahl, auch die einzelnen Fragen miteinander verglichen.

Methodisch erfolgte dies auf Grund der Ordinalskalierung durch eine polychorische Korrelationsanalyse, die durch Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec durchgeführt und in Kontingenztafeln visualisiert wurden.

Des Weiteren wurde der Einfluss der Übersetzung und Adaptation der Einzelfragen auf die Gesamtkomposition der PROM-FARS-ADL^{DE} als gesamter Fragebogen analysiert. Dies erfolgte dies mittels Cronbachs-alpha zur Erfassung der internen Konsistenz der einzelnen Fragen.

2.3.3 Statistische Analyse der ergänzenden SPRS-Elemente

Die ergänzenden SPRS-Elemente umfassten die Mobilität und die HSP assoziierten Schmerzen.

Das Element der Mobilität umfasste die maximale Gehstrecke (analog SPRS-Element 1), sowie die Single-Choice-Frage zur Beeinträchtigung der Gehfähigkeit analog des SPRS-Elements 2. Durch Umwandlung konnten die PROM-Angaben der maximalen Gehstrecke entsprechend dem äquivalenten SPSR-Elements 1 gegenübergestellt werden.

Die Umwandlungskriterien der Werte der maximalen Gehstrecke sind in Tabelle 3 dargestellt. Eine unbegrenzte Gehstrecke entspricht der Antwortmöglichkeit 0. Der Verlust der Gehfähigkeit entspricht Antwortmöglichkeit 4.

Tabelle 3: Kriterien zur Erstellung der PROM-Version des SPRS-Elements 1

Maximale Gehstrecke ermittelt durch Frageelement Q11	Entsprechende Antwort bei Umwandlung in SPRS-Element 1
Maximale Gehstrecke unbegrenzt	0
Maximale Gehstrecke > 500m	1
Maximale Gehstrecke < 500m	2
Maximale Gehstrecke < 30m	3
Verlust der Gehfähigkeit	4

Bei dieser Umwandlung der maximalen Gehstrecken, die im PROM-Fragebogen ermittelt wurden zeigte sich, dass die SPRS die Handhabung von Grenzfällen nicht einheitlich vorschreibt. Beispielsweise ist bei einer maximalen Gehstrecke von 500m nicht definiert, ob diese der Antwortmöglichkeit 1 oder 2 im SPRS-Element 1 zuzuordnen ist.

Dies gilt auch für eine maximale Gehstrecke von 30 m.

Folglich legten wir fest, dass 500m zugehörig zur Antwortmöglichkeit 2 und 30m zugehörig zur Antwortmöglichkeit 3 sind.

Die Übereinstimmung der maximalen Gehstrecke im PROM und ClinRO konnte mittels Intraklassenkorrelationskoeffizient berechnet werden. Durch die Ordinalskalierung der Einzelfragen erfolgte auch hier eine polychorische Korrelationsanalyse durch Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec. Das Element des Schmerzes zeigte sich hinsichtlich der Planung der statistischen Analyse als problematisch. Grundlage hierfür bildete die starke Abweichung der PROM-Version vom Original der SPRS. Während das Frageelement der SPRS eine Single-Choice- Frage darstellt, umfasste die Frage Q13 der PROM-FARS-ADL^{DE} eine visuelle Analogskala. Es konnte somit weder der Intraklassenkorrelationskoeffizient noch eine polychorische Korrelationsanalyse durchgeführt werden. Daher wurde eine Pearson Korrelationsanalyse durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen den PROMs und ClinROs untersuchen zu können.

2.4 Verwendete statistische Methoden

Im Folgenden werden, die in Kapitel 2.3 aufgeführten statistischen Methoden erläutert. Zur statistischen Analyse wurde das Statistik-Programm SPSS verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec, welche die polychorische Korrelationsanalyse sowie die Erstellung der Kontingenztafeln durchführten. (Siehe Kapitel 2.4.4 und 2.4.5). Die Originaltabellen der eigenständigen statistischen Auswertung sind in Anhang D ersichtlich.

2.4.1 Cognitive Debriefing und Interimsanalyse

Zur finalen Adaptation des Fragebogens erfolgte ein *cognitive Debriefing* und eine Interimsanalyse der Version 3 des Fragebogens. Unter einem *cognitive Debriefing* versteht man den Prozess des Besprechens der einzelnen Fragen mit dem Befragten. Der Fokus liegt hierbei auf sprachlichen Unstimmigkeiten oder Uneindeutigkeiten der Formulierungen. (Stokes J. et al ,2013) Hierfür wurden folglich die PROM-Fragebögen der Version 3 mit zehn Probanden durchgesprochen.

Im Anschluss erfolgte eine Interimsanalyse. Hierunter versteht man eine der Orientierung dienlichen statistischen Zwischenauswertung.

2.4.2 Skalenniveaus

Die Auswahl der verwendeten statistischen Methoden basiert unter anderem auf dem Skalenniveau der ermittelten Daten. Hierbei unterscheidet man vier Niveaus: Nominalskalierung, Ordinalskalierung, Intervallskalierung und Verhältnisskalierung. Sie bilden eine hierarchische Einteilung von Daten nach ihrem Informationsgehalt und bedingen, welche mathematischen Berechnungen mit ihnen durchgeführt werden können. (Gardner, 1975)

Die Nominalskalierung umfasst Daten mit dem niedrigsten Informationsgehalt. Sie können in keine Reihenfolge gebracht werden. Statistisch ist somit nur die Ermittlung von Häufigkeiten möglich mit dem Lagemaß des Modus.

Ordinalskalierte Daten können hingegen in eine Reihenfolge gebracht werden und ermöglichen zusätzlich die Ermittlung des Median.

Die Intervall- und Verhältnisskalierung bilden die metrischen Niveaus. Neben der Häufigkeit und der Rangfolge können quantifizierbare Abstände ermittelt werden. Als Lagemaß kann nun zusätzlich der arrhythmische Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet werden. Die Verhältnisskalierung unterscheidet sich von intervallskalierten Daten durch das Vorkommen eines natürlichen Nullpunktes. Als Beispiel sei hier die Temperaturmessungen anzuführen, welche in der Kelvinskala aufgetragen werden. Angewendet auf diese Dissertation stellt die Tabelle 3 die entsprechenden Skalenniveaus der einzelnen Bestandteile der Fragebögen dar. (Gardner, 1975)

Tabelle 3: Übersicht der Skalenniveaus

Elemente der Fragebögen	Entsprechendes Skalenniveau
Erkrankungsbeginn (Alter/Jahr)	Verhältnisskalierung
FARS-Staging	Intervallskalierung
Gesamtpunktzahl der FARS-ADL	Intervallskalierung
Einzelfragen der FARS-ADL	Ordinalskalierung
Maximale Gehstrecke	Verhältnisskalierung
Frage 1 der SPRS	Ordinalskalierung
Frage 2 der SPRS	Ordinalskalierung

2.4.3 Korrelationsanalyse mittels Pearson-Korrelationskoeffizient und Streudiagramm

Die Korrelationsanalyse untersucht den ungerichteten Zusammenhang zwischen zwei Variablen und diene somit als erste Darstellung der Beziehung der Daten zueinander. (Cohen J., 1988))

Es wurden der jeweilige Pearson-Korrelationskoeffizient und ein Streudiagramm zur Visualisierung ermittelt.

Die Pearson-Korrelationsanalyse setzt unter anderem die Ordinalskalierung, die Dimensionslosigkeit sowie die bivariaten Normalverteilung der Datenwerte voraus. Die Verwendung des Pearson-Korrelationskoeffizient ermöglichte durch dessen standardisierte Berechnung eine Vergleichbarkeit der Zusammenhänge der Daten. Aus dem Pearson-Korrelationskoeffizient ergeben sich zwei Aussagen diesbezüglich. Das Vorzeichen erlaubt eine Aussage über die Richtung des Zusammenhanges zwischen den Datensätzen. Ein positiver Zusammenhang bedeutet folglich, dass tendenziell bei Zunahme des einen Datensatzes eine Zunahme des anderen beobachtbar ist. Ein negativer Pearson-Korrelationskoeffizient bedeutet einen tendenziell gegenläufigen Zusammenhang. Die Höhe des Koeffizienten gibt Auskunft über die Höhe des Zusammenhanges. Der Pearson-Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Hierbei bedeutet 0 keinen Zusammenhang und 1 einen starken Zusammenhang. Es ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass dieser Zusammenhang ungerichtet ist und keine Aussagen bezüglich der Kausalität zulässt. (Cohen J., 1988)

2.4.4 Die Bland-Altman-Analyse

Die Bland-Altman-Analyse ist eine graphische Vorgehensweise zum Vergleich zweier Messmethoden.

In der Bland-Altman-Analyse wird in einem kartesischen Koordinatensystem die Differenz, aus den zu vergleichenden Komponenten berechnet, und anschließend auf der Y-Achse aufgetragen. Dem gegenüber bildet die X-Achse den Mittelwert der zu vergleichenden Komponenten ab. Konsekutiv entsteht ein Streudiagramm, in welchem jeder Proband mittels Wertpunkt visualisiert ist.

Innerhalb dieses Streudiagramms wird nun der Mittelwert der Differenzen als Gerade eingezeichnet. Diese Gerade wird von dem sogenannten Toleranzbereich umrahmt. Die Grenzen dieses Toleranzbereiches berechnen sich wie folgt:

Grenzen des Toleranzbereiches = Mittelwert \pm 1,96 * Standardabweichung der Differenzen

Die Differenzen, die innerhalb dieser Grenzen liegen, werden als tolerabel angesehen. Je größer die Übereinstimmung der beiden Messmethoden, umso näher liegt die Differenz an Null. Bei absoluter Konkordanz ist die Differenz folglich Null. Voraussetzung für die Durchführung der Bland-Altman-Analyse ist neben dem ordinalen Skalenniveau auch die Normalverteilung der berechneten Differenzen. (Bland JM, et al 1986)

2.4.5 Der Intraklassenkorrelationskoeffizient

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient (engl. „Intraclasscorrelationscoefficient (ICC)“) ist ein Maß zur Ermittlung der Übereinstimmung verschiedener Beobachter hinsichtlich des gleichen Beobachtungsobjektes. In diesem Fall stellen der Arzt und der Patient die zu vergleichende Beobachter dar. Die Berechnung des ICC setzt eine numerische Intervallskalierung voraus. Der ICC kann Werte zwischen Null und Eins annehmen. Die Null zeigt hierbei an, dass die Beobachtung der unterschiedlichen Beobachter Zufall ist. Ein ICC von Eins bedeutet absolute Übereinstimmung der Beobachtungsmethoden.

Ab einem Wert von 0,7 kann eine gute Übereinstimmung abgeleitet werden. (Koo and Li, 2016)

Es gibt unterschiedliche Formen des ICC. Auf Grund der Multizentrischen Konzeption der Studie, wurde die ärztliche Beobachtung von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt. Infolgedessen wurde der ICC durch das One-Way-Random Modell ermittelt. (Koo and Li, 2016)

2.4.6 Die Polychorische Korrelationsanalyse

Die meisten Korrelationsanalysen bedingen mindestens eine Intervallskalierung der Daten. Um nun die Korrelation von ordinalskalierten Daten zu ermitteln kann eine Polychorische Korrelationsanalyse durchgeführt werden. Diese baut auf der Unterteilung von Variablen in latent und manifest auf. Die latenten Variablen sind nicht direkt messbar wie beispielsweise die Schönheit oder die Leistung.

Manifeste Variablen sind hingegen direkt messbar wie beispielweise das Alter oder das Gewicht und können folglich zur Darstellung von latenten Variablen dienen. (Leonhart, 2017)

In dieser Studie wird die polychorische Korrelationsanalyse für die einzelnen Frageelemente der PROM-FARS-ADL^{DE} und der SPRS angewandt. Diese erfassen übergeordnete latente Variablen, wie beispielsweise, dass An-und Ausziehen, das Essen oder das Sprachvermögen. Um diese latenten Variablen zu erfassen, werden den Probanden eine Auswahl von ordinalskalierten und hierarchisch angeordneten Antwortmöglichkeiten dargeboten. Diese Antwortmöglichkeiten sind direkt messbar und folglich die entsprechenden manifesten Variablen. Die polychorische Korrelationsanalyse nähert sich nun dem Zusammenhang der latenten Variablen, über diese manifesten und ordinalskalierte Variablen an. (Leonhart, 2017; Reinecke, 1997)

Die Durchführung der polychorischen Korrelationsanalyse ist mittels des verwendeten Statistikprogrammes SPSS nicht durchführbar. Folglich wurde diese von Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec ermittelt. Das Ergebnis der polychorischen Korrelationsanalyse ist ein Koeffizient, der analog dem Pearson-Korrelationskoeffizienten interpretiert werden kann.

2.4.7 Reliabilitätsanalyse mittels Cronbachs-Alpha

Die Reliabilität ist ein Testgütekriterium zur Ermittlung der Zuverlässigkeit von wissenschaftlich erhobenen Daten. Als Maßzahl der Reliabilität kann der Cronbachs-Alpha-Koeffizient verwendet werden. Dieser kann als Index der Homogenität die interne Konsistenz einer Messung erfassen. Angewendet auf einen Fragebogen wird hierbei ermittelt, inwieweit die einzelnen Frageelemente einer Fragenskala die gemeinsame ihnen übergeordnete Thematik erfassen. Liegt die interne Konsistenz vor können die einzelnen Elemente folglich zu einer Skala zusammengefasst werden. Der Cronbachs-Alpha-Koeffizient kann einen Wertebereich von 0 bis 1 annehmen. Er kann einerseits für die gesamte Fragenskala ermittelt werden.

Andererseits kann auch die Veränderung des Cronbachs-Alpha-Koeffizienten durch Weglassen eines Frageelementes betrachtet werden. Ein Cronbachs-Alpha $> 0,9$ kann hierbei für eine mögliche inhaltliche Redundanz der einzelnen Fragen eines Fragebogens sprechen. Bei Ermittlung des Cronbachs-Alpha in SPSS wird ebenfalls die korrigierte Item-Skala-Korrelation ermittelt. Diese gibt an wie gut die einzelnen Frageelemente miteinanderkorrelieren. Werte über 0,3 sprechen hierbei für eine gute Trennschärfe der einzelnen Elemente. (Eckstein, 2016)

2.5 Studienpopulation

2.5.1 Einschluss -und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die in dem oben genannten Zeitraum in einer partizipierenden HSP-Ambulanz vorstellig waren und die klinisch gesicherte Diagnose einer HSP erhalten haben.

Weitere Inklusionskriterien der Studie umfassten, das Vollenden des achten Lebensjahres und die Freiwilligkeit der Teilnahme. Ebenfalls wurden nur jene Datensätze eingeschlossen, welche die interne Vollständigkeit hinsichtlich der Anteile der Studie erfüllten. Des Weiteren wurden nur jene Patienten eingeschlossen, die in der Selbstauskunft in Form des Frageelements Q4 eine diagnostizierte HSP bejahten. Die Fragebögen von Patienten unter 16 Jahren wurden durch einen gesetzlichen Vertreter stellvertretend ausgefüllt. Bei kognitiver Einschränkung oder aus sonstigen Gründen konnte der Fragebogen auch bei Patienten, die älter als 16 Jahre waren, von einem Stellvertreter ausgefüllt werden. Der sich unter Anwendung dieser Kriterien ergebende endgültige Datensatz wird in Kapitel 3.2 beschrieben.

2.5.2 Einteilung der Studienpopulation in die HSP-Klassifikation nach A.E. Harding

Die von A.E. Harding (1983) etablierten Unterteilung der HSP in eine reine und komplizierte Form erfolgte durch retrospektive Beurteilung zusätzlicher Parameter, welche aus der Treat-HSP Datenbank gewonnen wurden.

Es wurden die nachfolgenden Parameter zur Unterteilung betrachtet: Dysphagie, Dysarthrie, kognitive Beeinträchtigung, sowie die Beeinträchtigung der oberen Extremitäten. Dies spiegelt einen Teil der von A.E. Harding beschriebenen Symptome einer komplizierten HSP wider. Die Einschlusskriterien der kognitiven Beeinträchtigung sowie die Affektion der oberen Extremitäten wurden darüber hinaus genauer definiert. So wurde nur eine kognitive Beeinträchtigung, die als moderat oder schwer beschrieben wurde, betrachtet.

Als Kriterium der Affektion der oberen Extremitäten wurde das Vorliegen einer Spastik und/oder Schwäche der oberen Extremitäten mit einer moderaten oder schweren Ausprägung definiert. Das Zutreffen eines dieser Symptome wurde als Voraussetzung des Vorliegens einer komplizierten HSP definiert.

2.6 Ethische Stellungnahme

Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den Anforderungen der Deklaration von Helsinki. Die hohen Standards des Datenschutzes wurden eingehalten.

Alle Patienten stimmen der Verwertung ihrer Daten für diese Studie zu.

Jeder Patient wurde sowohl über die Freiheit seiner Teilnahme als auch über die Reversibilität seiner Zusage aufgeklärt.

Die Studie wurde als Teil des TreatHSP-Projektes zustimmend von den Ethik-Kommissionen aller teilnehmenden Studienzentren beraten (Tübinger Ethikvotum: 423/2019BO1).

3 Ergebnis

Dieses Kapitel stellt die im Rahmen dieser Doktorarbeit ermittelten Ergebnisse, dar. Zu Beginn beschreibt das Unterkapitel 3.1 die Vollendung der Entwicklung der PROM-Fragebögen. Diese umfasste eine finale Adaptation auf Grundlage eines kognitiv Debriefing und einer ersten orientierenden Interimsstudie.

Anschließend werden die Ergebnisse der statistischen Analyse dargestellt. Das Unterkapitel 3.2 umfasst hierbei die deskriptive Statistik der Studienpopulation. Die nachfolgenden Unterkapitel 3.3 bis 3.9 stellen die Ergebnisse der statistischen Validierung der PROM-Fragebögen dar.

3.1 Entwicklung des endgültigen Patientenfragebogens

Aufbauend auf die in den Unterkapiteln 2.2 bis 2.5 beschriebene Entwicklung der PROM-Fragebögen, erfolgte die hier folgend beschriebene finale Adaptation unter meiner Mitwirkung.

3.1.1 Ergebnisse des *cognitive Debriefings*

Im ersten Schritt wurden die neu entwickelten PROM-Fragebögen in der Version 3 (PROM-FARS-ADL^{DE}, PROM-FARS-Staging^{DE}, Zusatzelemente der SPRS, Fragebogen zum Erkrankungsbeginn) sowie die korrespondierenden ClinROs mit zehn HSP-Betroffenen der Tübinger HSP-Ambulanz durchgeführt. Anschließend wurden im Rahmen eines *cognitive Debriefings*, alle Fragebögen mit dem Patienten durchgesprochen. Dies diente der Identifikation von möglichen kulturellen und sprachlichen Hindernissen des Fragebogens in der praktischen Handhabung. Des Weiteren fand die analoge ärztliche Ermittlung der Daten sowie Erhebung der tagesaktuellen SPRS statt. Diese wurden direkt miteinander verglichen und anschließend die Abweichungen mit dem Patienten besprochen, um die Gründe hierfür aufzudecken.

Es ergaben sich die folgenden Änderungen:

- Hinzufügen des Treat-HSP Logos
- Formatierung der Fragen mit Abbildung der einzelnen Fragen auf einer Seite ohne Textumbruch
- Normierung des Patientenfragebogens auf Einseitigkeit, um ein Übersehen der Rückseite zu vermeiden.
- Sprachliche Vereinheitlichung der Antwortmöglichkeiten in die Ich Form im Sinne des PROM-Formates
- Formatierung der Ankreuzfelder der Antwortmöglichkeiten nach informatischer Norm mit Kreisen für Einfachantworten und Kästchen für Mehrfachantworten
- Einführung einer Zwischenstufe im PROM-FARS-Staging ^{DE} analog zum englischsprachigen Original
- Die Formatierung der Mehrfachauswahl der Fragen Q8.1 und Q9.1 wurde von „Ja“/„Nein“-Kästchen zu einem Ankreuzkästchen bei zutreffen vereinfacht.

Die Rückmeldung der Patienten und des ärztlichen Personals zeigten Schwierigkeiten hinsichtlich der Beantwortung von Frage Q 22, die die Blasensymptomatik erfragt. Die Patienten berichteten über Schwierigkeiten ihre Blasensymptomatik mittels der Quantität im Alltag zu definieren. Die sich hieraus folgende Modifikation der Frage Q22 ist in der folgenden Abbildung 10 dargestellt.

Version 3 Oktober 2021 (vor der Probevalidierung)

Q22. Blasenfunktion (Wählen Sie die Antwort „3“ wenn Sie Medikamenten für die Blasenfunktion einnehmen).

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Leicht verlangsamte Blasenentleerung oder vermehrter Harndrang; unvollständige Blasenentleerung (< einmal im Monat)
- 2 - Mäßig verzögerte Blasenentleerung oder vermehrter Harndrang; selten unvollständige Blasenentleerung/Inkontinenz (> einmal im Monat, aber < einmal in der Woche).
- 3 - Häufige Harninkontinenz (> einmal in der Woche).
- 4 - Verlust der Blasenfunktion, benötigt intermittierend Katheterisierung/Dauerkatheter.

Endgültige Version Dezember 2021



Q22. Blasenfunktion (Wählen Sie die Antwort „3“ wenn Sie Medikamenten für die Blasenfunktion einnehmen und Antwort „4“, wenn Sie Botulinumtoxin-Injektionen in die Blase erhalten).

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Vermehrter Harndrang mit allenfalls seltener Inkontinenz (seltener als einmal im Monat). Oder: leicht verlangsamte Blasenentleerung
- 2 - Vermehrter Harndrang und gelegentliche Inkontinenz (seltener als einmal in der Woche). Oder: stärker verlangsamte oder unvollständige Blasenentleerung (Restharn)
- 3 - Häufige Harninkontinenz (häufiger als einmal in der Woche). Oder: ausgeprägte Blasenentleerungsstörung (z.B. wiederholter Harnverhalt, häufige Blasenentzündungen (> 4 / Jahr))
- 4 - Selbstkatheterisierung oder Dauerkatheter

Abbildung 11: Weiterentwicklung der Frage Q22

Es wurde die Ausfüllhilfe der Botulinumtoxin-Injektion hinzugefügt. Zusätzlich erfolgte eine Ausformulierung der Ausfüllhilfe. Die zeitliche Komponente der Häufigkeit der Symptomatik wurde durch eine qualitative Komponente in Form der Blasenentleerung ergänzt.

Ebenfalls zeigten sich bei Frage Q7 Verständnisprobleme hinsichtlich des alleinigen Bezuges auf die frühe Kindheit. Folglich fand die in Abbildung 12 dargestellte Veränderung statt. Es wurde sprachlich der Zusatz „frühe Kindheit“ integriert und optisch durch Unterstreichung hervorgehoben.

Version 3 Oktober 2021 (vor der Probevalidierung)

Q7: War die intellektuelle oder motorische Entwicklung verzögert?

- Ja, die motorische Entwicklung war verzögert (z.B. verzögert Drehen, Krabbeln, Sitzen, Gehen).
- Ja, die geistige Entwicklung war verzögert (z.B. verzögert Sprechen).
- Ja, die motorische **und** die intellektuelle Entwicklung waren verzögert
- Nein, es ist keine Entwicklungsverzögerung aufgetreten.



Endgültige Version Dezember 2021

Q7: War die intellektuelle oder motorische Entwicklung in der frühen Kindheit verzögert?

- Ja, die motorische Entwicklung war verzögert (z.B. verzögert Drehen, Krabbeln, Sitzen, Gehen).
- Ja, die geistige Entwicklung war verzögert (z.B. verzögert Sprechen).
- Ja, die motorische **und** die intellektuelle Entwicklung waren verzögert
- Nein, es ist keine Entwicklungsverzögerung aufgetreten.

Abbildung 12: Schaubild über die Weiterentwicklung des Fragelements Q7

Darüber hinaus zeigten die patientenseitige Rückmeldung und der Vergleich mit dem ärztlich ermittelten Äquivalent eine auffällige Diskrepanz bezüglich der Frage Q17 „An-/Ausziehen“. So wurde oftmals das Beispiel: „ich muss mich hinsetzen, um die Hose anzuziehen“ überlesen und folglich eine nicht zutreffende Antwort gegeben.

Version 3 Oktober 2021 (vor der Probevalidierung)

Q17. An- und Ausziehen

0. Damit habe ich keine Probleme.
1. Etwas langsam, aber benötigt keine Hilfe.
2. Gelegentliche Unterstützung beim Knöpfen, Arme in Ärmel bekommen, etc. oder muss die Abläufe in irgendeiner Weise anpassen (z.B. muss sich zum Anziehen hinsetzen; verwendet Schuhe mit Klettverschluss, trägt keine Krawatte mehr, etc.).
3. Beträchtliche Hilfe benötigt, kann aber manche Dinge selber machen.
4. Ist vollständig auf Hilfe angewiesen.



Q17. An- und Ausziehen

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Etwas langsam, aber benötigt keine Hilfe.
- 2 - Gelegentliche Unterstützung beim Knöpfen, Arme in Ärmel bekommen, etc. oder muss die Abläufe in irgendeiner Weise anpassen (z.B. muss sich zum Anziehen hinsetzen; verwendet Schuhe mit Klettverschluss, trägt keine Krawatte mehr, etc.).
- 3 - Beträchtliche Hilfe benötigt, kann aber manche Dinge selber machen.
- 4 - Ist vollständig auf Hilfe angewiesen.



Endgültige Version Dezember 2021



Q17. An- und Ausziehen

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Ich bin etwas langsam, benötige aber keine Hilfe.
- 2 - Ich benötige gelegentlich Unterstützung beim Knöpfen, Arme in Ärmel bekommen, etc. oder muss die Abläufe in irgendeiner Weise anpassen (z.B. ich muss mich zum Anziehen hinsetzen; ich verwende Schuhe mit Klettverschluss, ich trage keine Krawatten mehr, etc.).
- 3 - Ich benötige beträchtliche Hilfe, kann aber manche Dinge selber machen.
- 4 - Ich bin vollständig auf Hilfe angewiesen.

Abbildung 13: Schaubild über die Weiterentwicklung des Fragelements Q17

Es folgte die in Abbildung 13 dargestellte Modifikation. Hierbei wurde der häufig überlesene Satzteil der Antwortmöglichkeit 2 durch Unterstreichung optisch hervorgehoben.

3.1.2 Ergebnisse der orientierenden Interimsanalyse

Zur Orientierung wurde zunächst eine Zwischenanalyse der ermittelten Daten durchgeführt. Eine Übersicht der Kennzahlen der deskriptiven Statistik der Interimsanalyse bietet die Tabelle 4.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Interimsanalyse

deskriptive Statistik der Interimsanalyse			
<u>Datenübermittlung</u>	Selbstauskunft (N= 9)	Auskunft durch Vertreter (N= 1)	Gesamt (N=10)
<u>Geschlecht</u>	Männlich 7 (70%)	Weiblich 3 (30%)	Divers 0
<u>Alter in Jahren</u>	Mittelwert 48,6	Standardabweichung 16,78	Min-Max 13-69
Erkrankungsbeginn			
	Globaler PROM AOO	Spez. PROM-AOO	ClinRO-AOO
Mittelwert (SD)	28,5 (20,41)	20,90(21,07)	16,6 (16,9)
Pearson-Koeffizient mit ClinRO	0,55	0,907	
Erkrankungsschwere			
	PROM-FARS-ADL ^{DE}	PROM-FARS-Staging ^{DE}	ClinRO SPRS
Mittelwert (SD)	6,4(3,5)	1,8(1,2)	16,1(6,6)
Pearson-Koeffizient mit SPRS	0,452	0,646	
Pearson-Koeffizient mit ClinRO	0,622	0,915	

Die Betrachtung der einzelnen Frageelemente der FARS-ADL zeigte hierbei ähnliche Auffälligkeiten wie im *cognitive Debriefing*.

Zur Verdeutlichung wurden Streudiagramme für die Ergebnisse der im *cognitive Debriefing* auffälligen Frageelemente 4 und 9 erstellt und dem unauffälligen Frageelement 1 exemplarisch in Abbildung 14 gegenübergestellt.

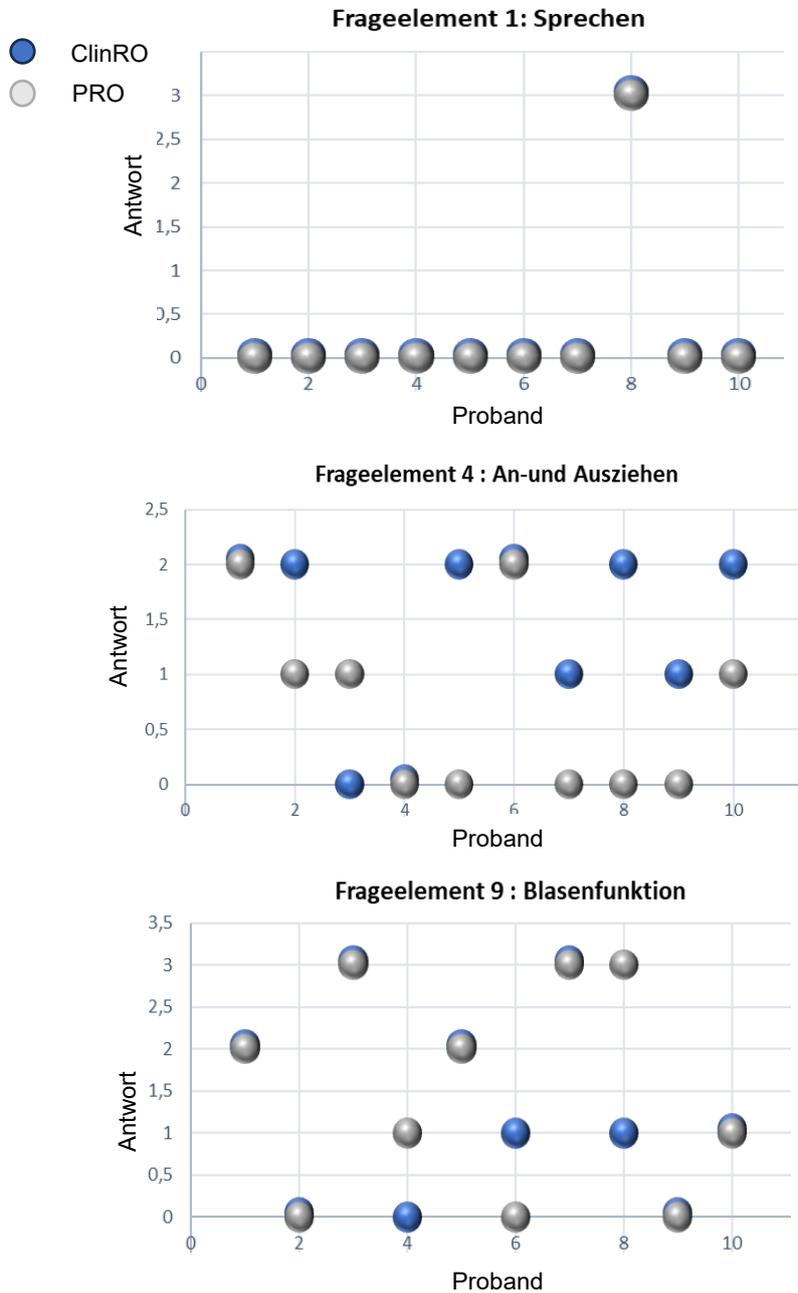


Abbildung 14: Ball-Streudiagramme der Interimsanalyse

Die X- Achse spiegelt die 10 Probanden der Interimsanalyse wider. Auf der Y-Achse sind die entsprechenden Antworten dargestellt. Die grauen Bälle stellen hierbei die Antworten der Patienten dar. Die blauen Bälle entsprechen den ärztlich ermittelten Antworten.

Zur Visualisierung wurden Ball- Streudiagramme verwendet, da es sich hierbei um ordinalskalierte Daten handelt. Die X-Achse stellt die 10 Probanden, die Y-Achse deren Antworten dar. Die grauen Bälle entsprechen hierbei den Antworten der Patienten und die blauen Bälle den ärztlich ermittelten Antworten.

Die blauen Bälle entsprechen den PROS und die grauen den korrespondierenden ClinROs. Bei Betrachtung dieser Streudiagramme fällt die visuelle Inhomogenität der Fragen 4 und 9 im Vergleich zur Frage 1 auf. Dies deckt sich mit den Angaben der Patienten im *cognitive Debriefing*.

3.2 Deskriptive Statistik

Es wurden an sechs Standorten insgesamt 130 Datensätze erhoben. Davon erfüllten insgesamt 126 Datensätze entweder die Einschlusskriterien hinsichtlich der Ermittlung des Erkrankungsbeginnes oder derer zur Erfassung der Erkrankungsschwere. Die Datenselektion ist in Abbildung 15 dargestellt.

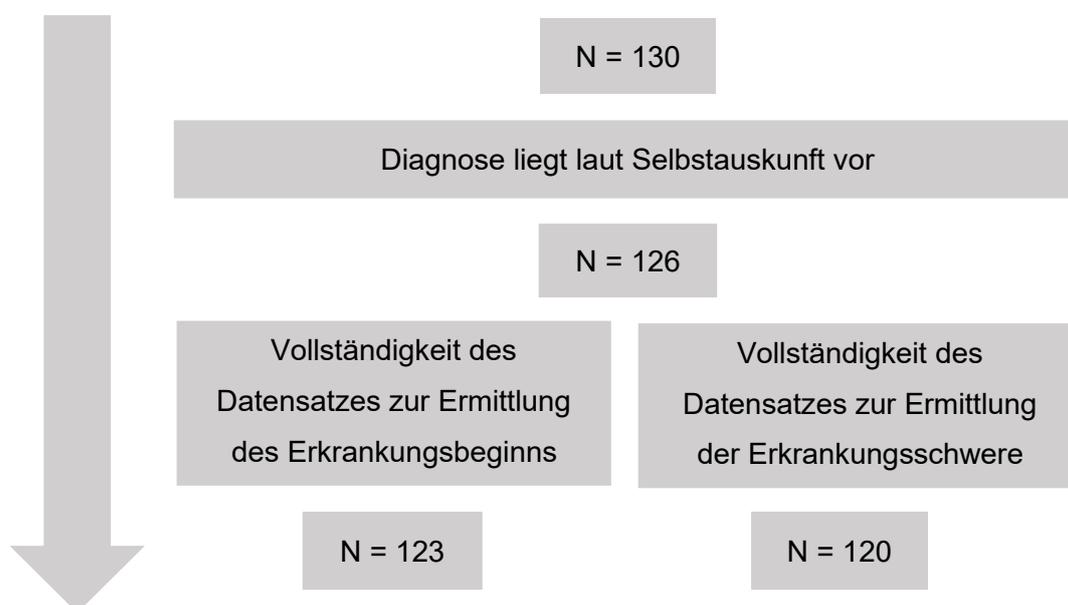


Abbildung 15: Schaubild zur Vorgehensweise der Datenselektion

Vier Datensätze erfüllten die Einschlusskriterien nicht, da laut Selbstauskunft des Patienten keine HSP vorlag.

Folglich wurden insgesamt 126 Probanden eingeschlossen (siehe Abbildung 15). Hinsichtlich der Ermittlung des Erkrankungsbeginnes waren 123 Datensätze vollständig. Das Kriterium der Vollständigkeit zur Ermittlung der Erkrankungsschwere erfüllten 120 Fragebögen. Ein Überblick der relevantesten Werte der deskriptiven Statistik ist in Tabelle 5 dargestellt. Von 126 Datensätzen wurden 114 (90,5%) von den Patienten selbst ausgefüllt und 12 (9,5%) stellvertretend durch Dritte. Die Studienpopulation zeigt eine Geschlechtsverteilung von 50,8 % weiblichen und 49,2 % männlichen Probanden. Bezüglich der Altersverteilung ergab sich für den gesamten Datensatz ein mittleres Alter von 48,6 Jahren. Dabei war der jüngste Proband 19 und der Ältteste 82 Jahre alt.

Die Untergruppe der von einem Stellvertreter vermittelten Daten ist mit einem Durchschnittsalter von rund 30 Jahren deutlich jünger als die Untergruppe der Selbstauskunft mit rund 50 Jahre im Mittel.

Die Klassifikation der HSP betrachtend ergab sich, dass bei 54 % der Probanden eine reine Form der HSP vorlag, bei 30,2% eine komplizierte Form. Bei 15,8 % der Probanden konnte dies, aufgrund fehlender Angaben, nicht ermittelt werden. Darüber hinaus lag bei 14 Patienten eine HSP-bedingte Beeinträchtigung der oberen Extremität vor. Bei 16 Patienten fehlte eine diesbezügliche Angabe. Eine kognitive Beeinträchtigung zeigten insgesamt 19 Patienten (11 %). Bei 16 Patienten fehlte eine solche Angabe im TreatHSP-Register.

Tabelle 5: Übersicht der deskriptiven Statistik

Allgemeine deskriptive Statistik			
	Selbstauskunft (N= 114)	Auskunft durch Vertreter (N= 12)	Gesamt (N=126)
<u>Geschlecht</u>			
Weiblich N(%)	56 (49%)	8 (66%)	64 (51%)
Männlich N(%)	58 (51%)	4 (34%)	62 (49%)
Divers N(%)	0	0	0
<u>Alter</u>			
Mittelwert (SD)	32,1 (9,8)	50,3 (14,2)	48,6 (15,3)
Min-Max	19-82	19-57	19-82
<u>Klassifikation HSP</u>			
Reine Form N(%)	66 (58%)	2 (17%)	68 (54%)
Kompliziert Form N(%)	29 (25%)	9 (75)	38(30%)
Unbekannt N(%)	19 (17%)	1 (8%)	20(16%)
Deskriptive Statistik der ärztlich ermittelten Erkrankungsdauer			
	Selbstauskunft N=111	Auskunft durch Vertreter N=12	Gesamt N=123
Mittelwert (SD) Erkrankungsbeginn	27,6 (19,4)	6,2 (9,5)	25,4 (19,6)
Mittelwert (SD) Erkrankungsdauer	23,2 (15,3)	26 (12)	25,5 (19,7)
Deskriptive Statistik der Erkrankungsschwere			
	Selbstauskunft N=108	Auskunft durch Vertreter N=12	Gesamt N=120
FARS-Staging N(%)	2,9 (1,2)	4,6 (1,4)	3,1(1,3)
FARS ADL N(%)	9,1 (5,3)	23,2(10,1)	10,6 (7,3)
SPRS-Gesamt N(%)	18,35 (10,6)	34,9 (12,6)	20 (11,8)

Insgesamt nahmen 6 Standorte an der Datenerhebung teil: Bonn, Erlangen, Essen, Innsbruck, Magdeburg und Tübingen. Mit einem Anteil von 57,9 %, wurden über die Hälfte der Daten in Tübingen erhoben, gefolgt von Essen mit 21,4% und Innsbruck mit 11,1 %, wie in Abbildung 16 verdeutlicht.

Bonn und Erlangen schlossen sich mit einem prozentualen Anteil von 4,7% und 3,1%, sowie Magdeburg mit 1,6% am Datensatz an (siehe Abbildung 16)

Kreisdiagramm der Anteile der beteiligten Zentren

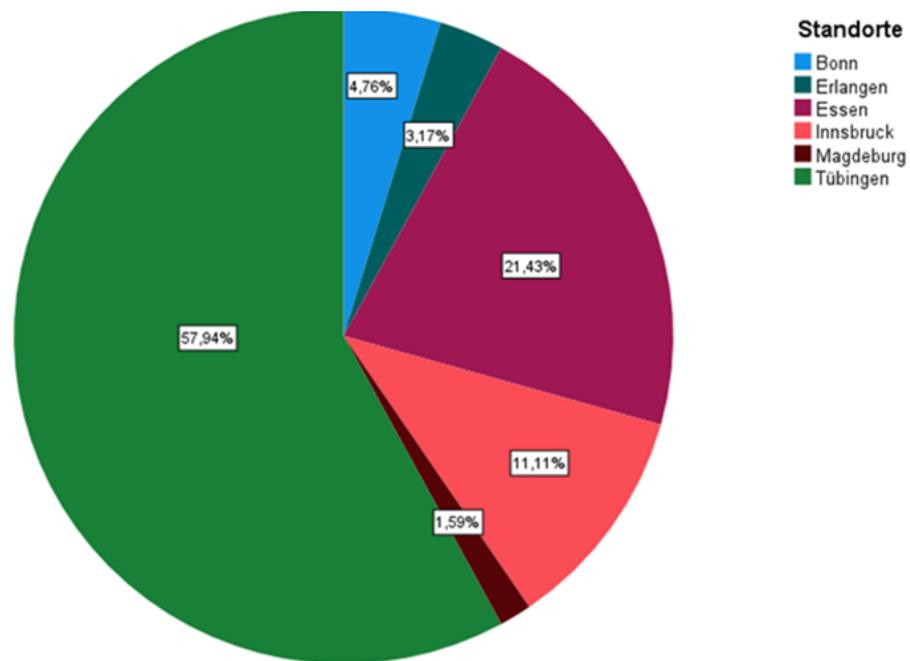


Abbildung 16: Kreisdiagramm zur Darstellung des Anteils der beteiligten Zentren

Die Verteilung der einzelnen Genotypen wird in Abbildung 17 mittels eines Balkendiagrammes dargestellt. Bei 42 % der Probanden ist der Genotyp der HSP unbekannt. Die SPG4 stellt mit 25,4%(N=32) das Maximum der bekannten genetischen Diagnosen dar.

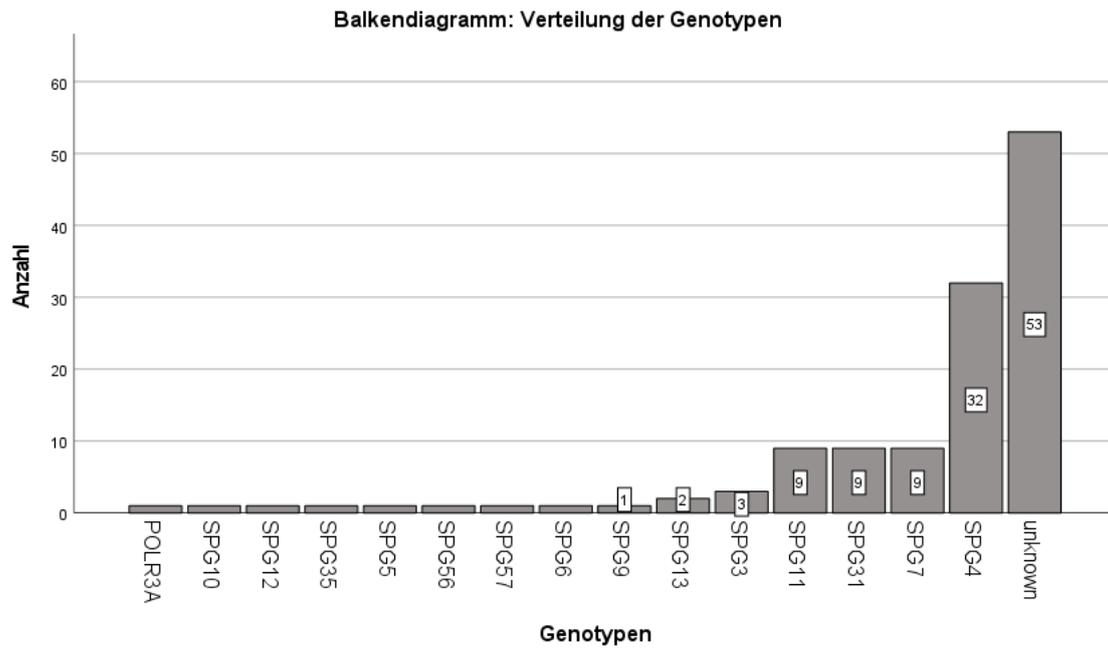


Abbildung 17: Balkendiagramm: Verteilung der Genotypen

3.3 Vergleich des Patienten- und des ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginns

Die Analyse des PROM-Fragebogens des Erkrankungsbeginns gliedert sich inhaltlich in die Betrachtung des globalen AOO und des spezifischen AOO, um die Wirkung der symptomorientierten Erfragung statistisch zu erfassen.

Methodisch umfasst die statistische Analyse eine Korrelation sowie eine Übereinstimmungsanalyse mit dem ärztlich ermittelten AOO. Die Korrelationsanalyse setzt sich aus dem Pearson-Korrelationskoeffizient und Streudiagrammen zusammen. Die Analyse der Übereinstimmung setzt sich aus dem Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) sowie dem visuellen Pendant der Bland-Altman-Analyse zusammen.

3.3.1 Deskriptiver Vergleich der ermittelten AOOs

Zur statistischen Analyse des PROM-Fragebogens zur Erfassung des Erkrankungsbeginns wurden drei AOOs ermittelt, der globale, der domänenspezifische, sowie der ärztlich ermittelte AOO (ClinRO-AOO).

Tabelle 6: Deskriptiver Vergleich der AOOs

Art des AOO	Mittelwert	Standardabweichung
globaler PROM-AOO	28,65	19,48
domänenspezifischer PROM-AOO	26,3	20,03
ClinRO-AOO	25,49	19,72

Um den Nutzen des domänenspezifischen Erfragens des Erkrankungsbeginns statistisch zu erfassen, erfolgte der deskriptive Vergleich der patientenseitig ermittelten AOOs untereinander. Es wurde der Mittelwert der Differenzen jedes Patienten des globalen AOOs und des spezifischen AOOs ermittelt. Dies ergab, dass im Durchschnitt der spezifische Erkrankungsbeginn 2,35 Jahre vor dem angegebenen globalen AOO in Element Q6 lag. Bei insgesamt 20 Patienten lag der domänenspezifische AOO vor dem globalen AOO.

3.3.2 Ergebnis der statistischen Analyse des globalen AOO

Die Korrelation nach Pearson ergab für den globalen AOO und den ärztlichen AOO einen Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,921 mit einer Signifikanz von <0,001 (siehe Tabelle 7)

Zur statistischen Analyse der Übereinstimmung wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) berechnet. Der ICC für den globalen AOO und den ärztlich ermittelten beträgt 0,908 und ist signifikant. Die in SPSS ermittelte Originaltabelle ist im Anhang D ersichtlich

Tabelle 7: Korrelationsanalyse und ICC globalen PROM-AOO und des ClinRO-AOO

Anzahl der ermittelten global. PROM-AOO	Anzahl des ärztlich ermittelten AOO	Pearson-Korrelation	Signifikant (2-seitig)
126	123	0,921	<0,001
	ICC	95% Konfidenzintervall	Signifikant
	0,908	0,871-0,935	0,0000

Diese Korrelation lässt sich auch visuell in einen Streudiagramm der beiden Komponenten erkennen und ist in Abbildung 18 abgebildet.

Dabei wird jeder Proband durch einen Punkt in einem kartesischen Koordinatensystem visualisiert. Auf der X-Achse wurden der globale AOO des PROM-Fragebogens dem ClinRO-AOO auf der Y-Achse gegenübergestellt. Zur Visualisierung der gewollten Übereinstimmung wurde eine Regressionsgerade mit 95% Konfidenzintervall eingezeichnet.

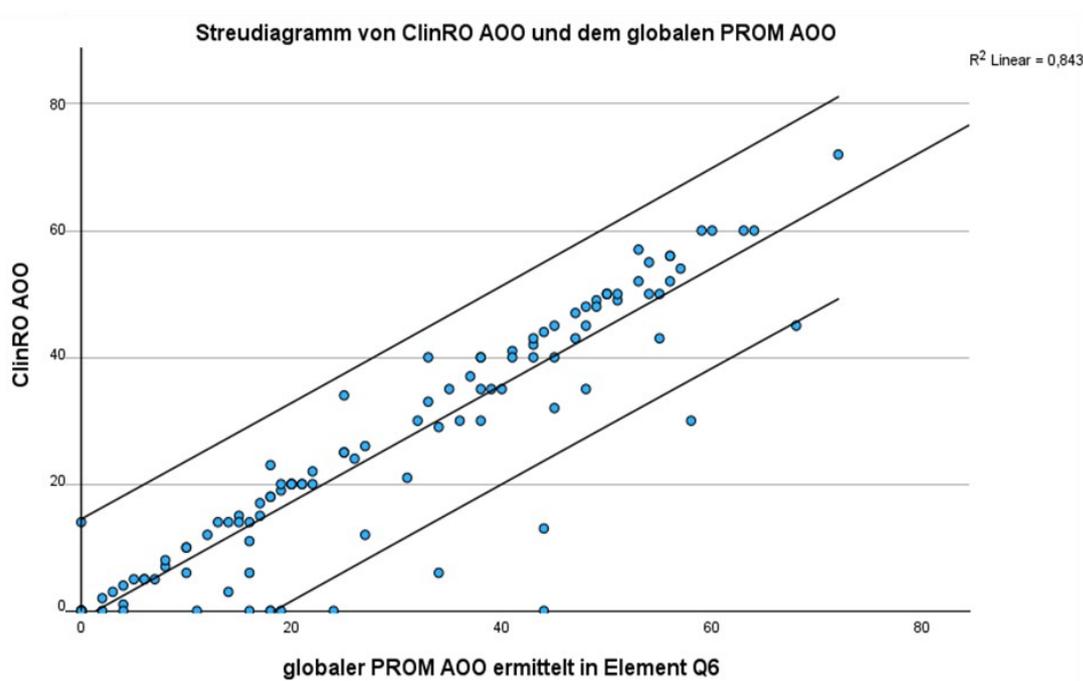


Abbildung 18: Streudiagramm des globalen PROM AOO und des ClinRo AOO

ClinRO: Clinician reported outcome; PROM: Patient reported outcome measures; AOO: Age of onset;

Jeder blaue Datenpunkt entspricht einem Probanden. Die mittlere schwarze Gerade entspricht der generierten Regressionsgeraden. Die beiden äußeren Geraden entsprechen deren 95% Konfidenzintervall

In Abbildung 19 ist der Bland-Altman für den Vergleich des ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginnes und dem globalen AOO der PROM-Version dargestellt.

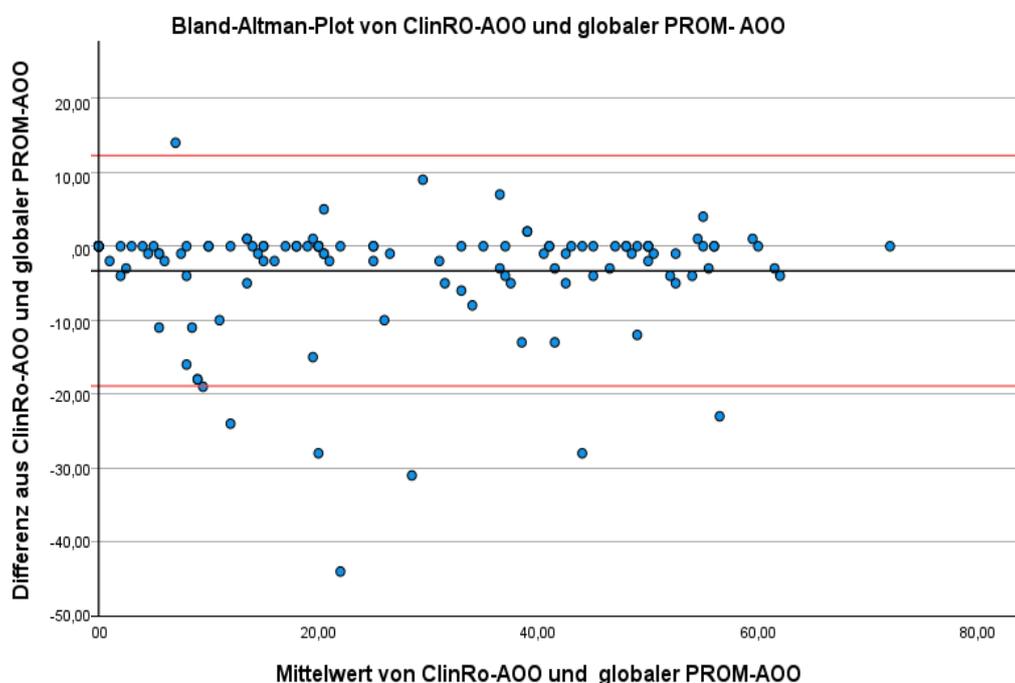


Abbildung 19: Bland-Altman-Analyse des ClinRO-AOO und globaler PROM AOO

ClinRO: Clinician reported outcome; PROM: Patient reported outcome measure AOO: Age of onset

Die Einheit der Achsen entspricht Jahren. Die schwarze Linie stellt den Mittelwert der Differenzen von -3,33 Jahren berechnet aus dem globalen AOO und ärztlich ermittelten AOO, dar. Der Toleranzbereich erstreckt sich mit einer Standardabweichung von 7,8 Jahren von -18,93 Jahren als untere Grenze bis 12,27 Jahren als obere Grenze und wird durch die roten Linien dargestellt. Jeder Datenpunkt entspricht einer Gegenüberstellung. Deckungsgleiche Wertpaare sind übereinandergelegt als ein Datenpunkt dargestellt.

Die Bland-Altman-Analyse ergab für den Vergleich des ClinRO- AOO und des globalen AOO der PROM-Version eine mittlere Differenz von -3,33 Jahren, wobei der PROM-AOO im Mittel später angegeben wurde. Der Toleranzbereich der Differenzen erstreckt sich mit einer Standardabweichung von 7,8 Jahren von - 18,93 Jahren als untere Grenze bis 12,27 Jahren als obere Grenze.

3.3.3 Ergebnis der statistischen Analyse des domänenspezifischen AOO

Für den spezifischen AOO wurde ebenfalls eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Die Korrelation nach Pearson ergab für den spezifischen AOO und den ärztlich ermittelten AOO einen Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,935 mit einer Signifikanz von <0,001 (siehe Tabelle 8). Somit lässt sich in Anbetracht des Pearson Koeffizient nahe 1, eine starke ungerichtete Korrelation zwischen dem spezifischen AOO und dem ClinRO-AOO schlussfolgern.

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient wurde analog zum globalen AOO ermittelt und beträgt für den spezifischen AOO 0,919 (siehe Anhang D).

Tabelle 8: Korrelationsanalyse des spezifischen Erkrankungsbeginnes mit dem ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginn

Anzahl des ermittelten spezifischen AOO	Anzahl des ärztlich ermittelten AOO	Pearson-Korrelation	Signifikant (2-seitig)
123	123	0,935	<0,001
	ICC	95% Konfidenzintervall	Signifikant
	0,919	0,886-0,942	

Auch hier erfolgte eine visuelle Analyse der Korrelation mittels Streudiagramm, welches in Abbildung 20 dargestellt ist.

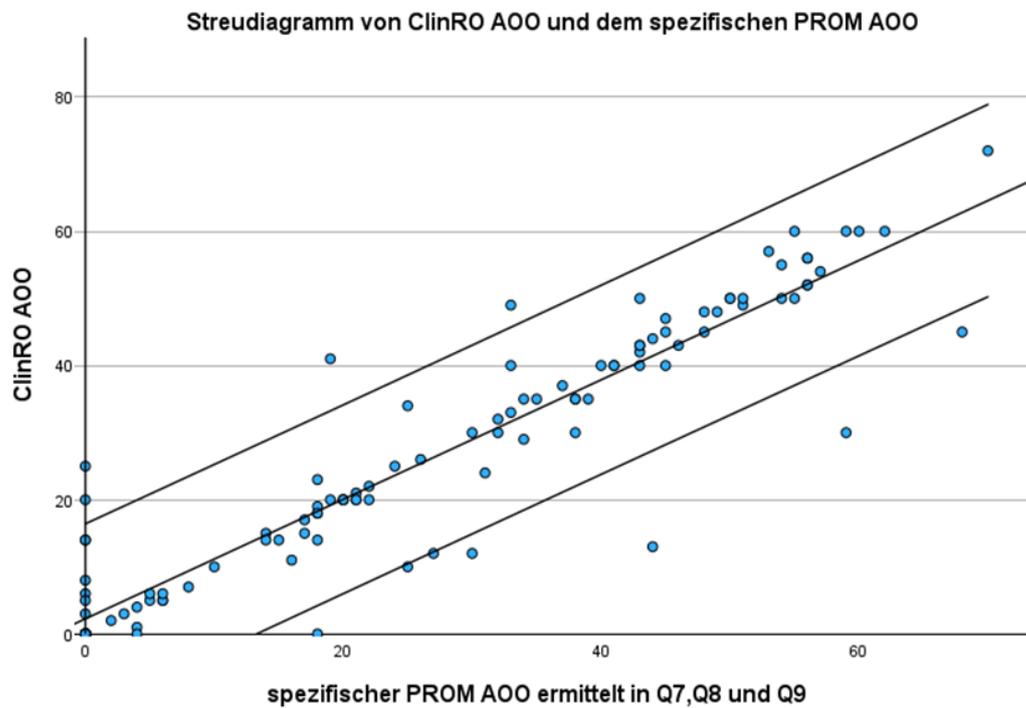


Abbildung 20: Streudiagramm des domänenspezifischen PROM-AOO und ClinRO-AOO

ClinRO: Clinician reported outcome; PROM: Patient reported outcome measures; AOO: Age of onset

Jeder blaue Datenpunkt entspricht einem Probanden. Die schwarze Gerade stellt die generierte Regressionsgerade dar. Die umgebenden Geraden stellen das entsprechende 95%-Konfidenzintervall dar.

Die statistische Analyse der Übereinstimmung des spezifischen AOO ergibt die in Abbildung 21 dargestellte Bland-Altman-Analyse.

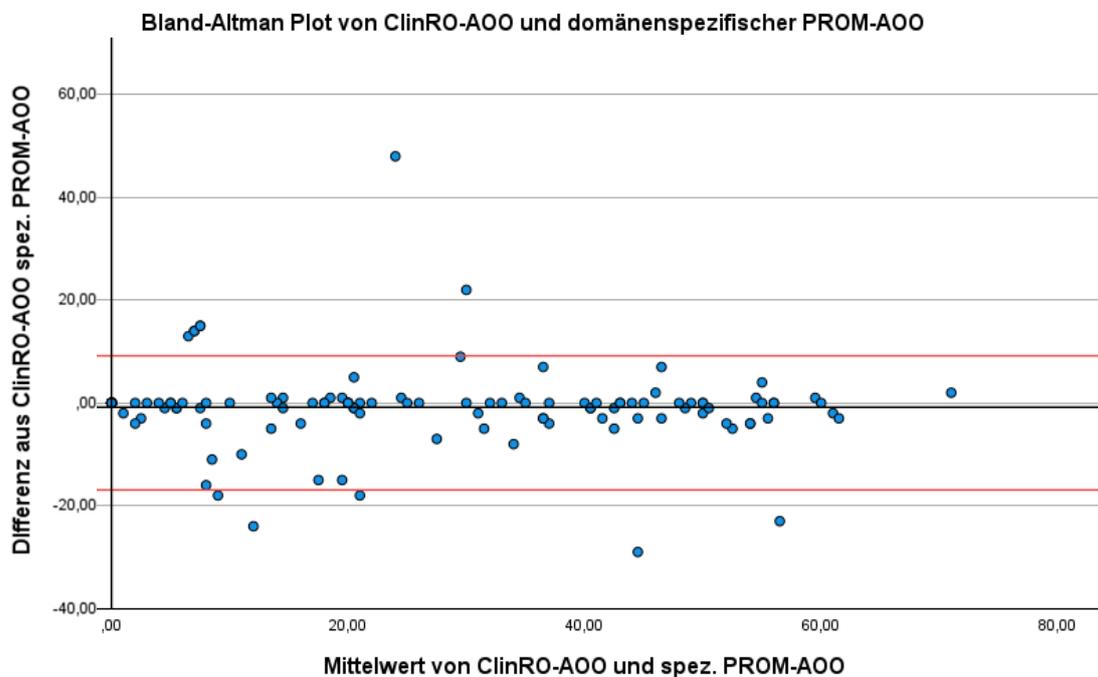


Abbildung 21: Bland-Altman Plot des domänenspezifischen PROM-AOO und ClinRO-AOO

ClinRO: Clinician reported outcome; PROM: Patient reported outcome measures; AOO: Age of onset

Die Einheit der Achsen entspricht Jahren. Die schwarze Linie stellt den Mittelwert der Differenzen von -0,83 Jahren berechnet aus dem spezifischen AOO und ClinRO-AOO dar. Der Toleranzbereich erstreckt sich mit einer Standardabweichung von 8,05 Jahren von -16,93 Jahren als unterer Grenze bis 15,92 Jahren als oberer Grenze und wird durch die roten Linien dargestellt. Jeder Datenpunkt entspricht einer Gegenüberstellung. Bei Deckungsgleichheit von Wertepaaren werden diese überlagert als ein Datenpunkt angezeigt.

Für den Vergleich des ärztlichen AOO und des spezifischen AOO ergab sich in der Bland-Altman-Analyse eine Mittlere Differenz von -0,83 Jahren. Auch hier zeigt sich, dass der Patient im Mittel den Erkrankungsbeginn 0,83 Jahre später als der Arzt datiert. Der Toleranzbereich erstreckt sich mit einer Standardabweichung des Mittelwertes der Differenzen von 8,05 Jahren mit -16,93 Jahren als untere Grenze bis 15,92 Jahren als obere Grenze, wie in Abbildung 21 dargestellt.

3.4 Statistische Analyse der Anwendbarkeit des FARS-Staging und der FARS-ADL für HSP-Patienten

Sowohl das FARS-Staging als auch die FARS-ADL sind ursprünglich für Patienten mit einer Friedreich Ataxie entwickelt und evaluiert worden. Um deren Aussagekraft für HSP-Patienten statistisch zu analysieren, erfolgt eine Korrelation mit der SPRS. Die Tabelle 9 bietet einen deskriptiven Überblick der Skalen in Form des Mittelwertes und dessen Standardabweichung.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der SPRS, ClinRO-FARS-ADL^{EN} und ClinRO-FARS-Staging^{EN}

	Mittelwert	Standardabweichung
SPRS Gesamt	20,01	11,86
ClinRO-FARS-Staging	3,12	1,31
ClinRO-FARS-ADL ^{EN}	10,49	7,25

Die Gegenüberstellung der SPRS und der ClinRO-FARS-ADL^{EN} ergibt das in Abbildung 22 dargestellte Streudiagramm. In diesem wurde die Regressionsgerade sowie deren 95% Konfidenzintervall eingezeichnet.

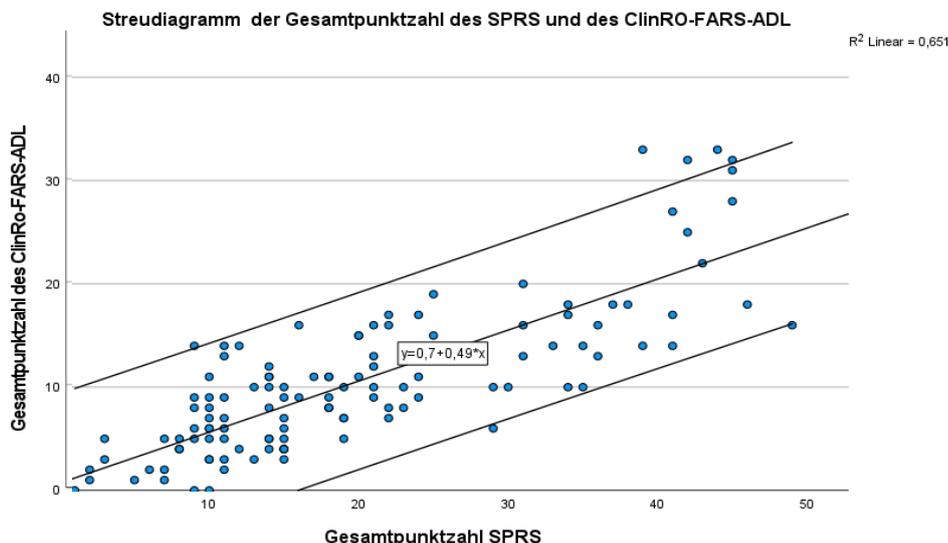


Abbildung 22: Streudiagramm von ClinRO-FARS-ADL^{EN} und SPRS

Jeder blaue Datenpunkt entspricht einem Probanden. Die schwarze Gerade stellt die generierte Regressionsgerade dar. Die umgebenden Geraden stellen das entsprechende 95%-Konfidenzintervall dar.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde zur Bestätigung des visuell erkennbaren linearen Zusammenhangs ermittelt. Dieser beträgt 0,807 und ist statistisch signifikant (siehe Tabelle 10). Die Original SPSS Tabelle ist in Anhang D ersichtlich.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse der Gesamtpunktzahl der ClinRO FARS-ADL und der SPRS

Anzahl der Datensätze der SPRS_Total (ClinRO)	Anzahl der Datensätze des FARS_ADL_Total (ClinRO)	Pearson-Korrelation	Signifikant (2-seitig)
120	120	0,82	<0,001

Für das ClinRO FARS-Staging^{EN} wurde ebenfalls ein Streudiagramm erstellt, um die Korrelation zwischen diesem und der SPRS zu visualisieren (siehe Abb. 23).

Auch hier ist visuell ein linearer Zusammenhang erkennbar.

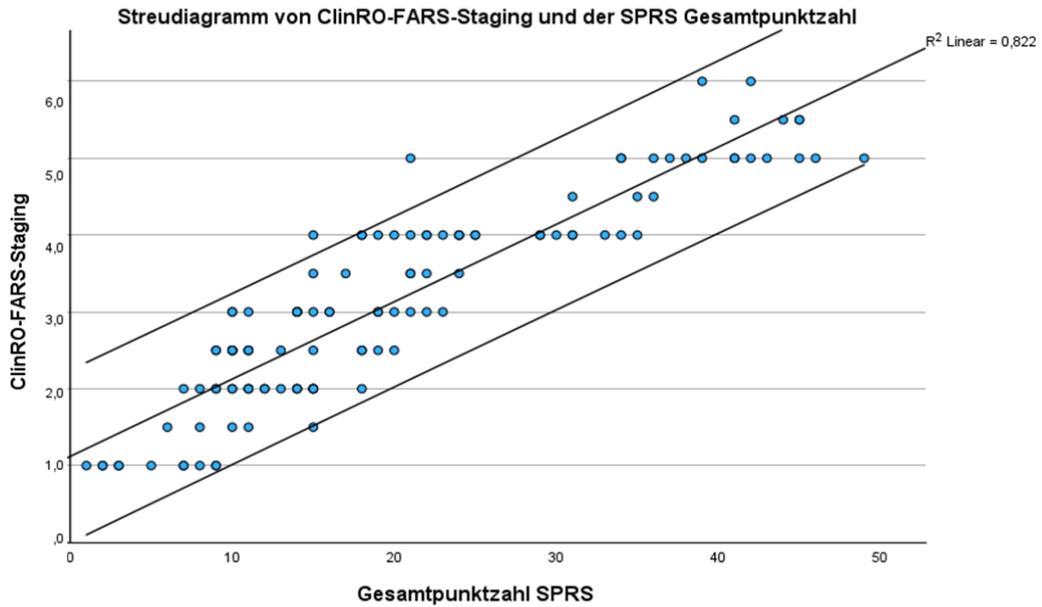


Abbildung 23: Streudiagramm ClinRO-FARS-Staging^{EN} und SPRS

Jeder blaue Datenpunkt entspricht einem Probanden. Die schwarze Gerade stellt die generierte Regressionsgerade dar. Die umgebenden Geraden stellen das entsprechende 95%-Konfidenzintervall dar.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient für das FARS-Staging beträgt 0,902 und ist statistisch signifikant (siehe Tabelle 11.) .

Tabelle 11: Korrelationsanalyse des ClinRO-FARS-Staging und der SPRS

Anzahl der vollständigen Datensätze der SPRS_Total (ClinRO)	Anzahl der vollständigen Datensätze des FARS_ADL_Total (ClinRO)	Pearson-Korrelation	Signifikant (2-seitig)
120	120	0,902	<0,001

3.5 Ergebnis der statistischen Analyse des PROM-FARS-Staging^{DE}

Zur Ermittlung der Erkrankungsschwere wurde unter anderem das FARS-Staging erhoben. Zur statistischen Ermittlung der Übereinstimmung des PROM-FARS-Staging^{DE} mit der ClinRO-Version wurde Bland-Altman-Analyse durchgeführt (siehe Abbildung 24)

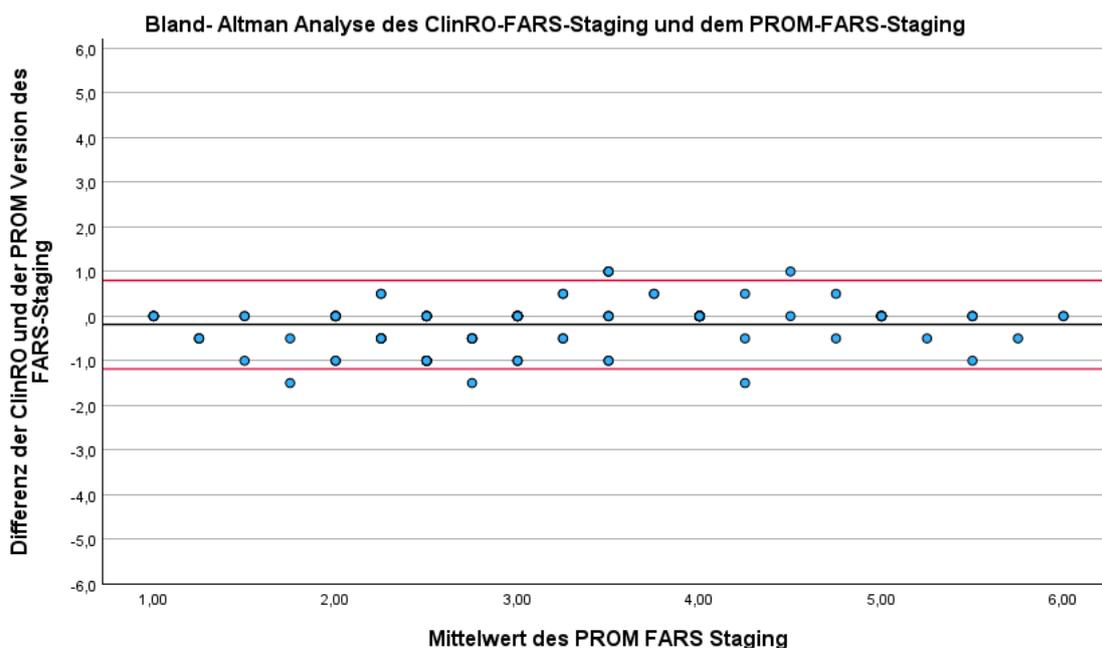


Abbildung 24: Bland-Altman-Analyse des PROM-FARS-Staging^{DE}

ClinRO: Clinician reported outcome; AOO: Age of onset, PROM: Patient reported outcome measure

Die Einheit der Achsen entspricht dem Stadium. Die schwarze Linie stellt den Mittelwert der Differenzen von -0,187 berechnet aus dem ClinRO-FARS-Staging^{EN} und dem PROM-FARS-Staging^{DE}. Der Toleranzbereich erstreckt sich mit einer Standardabweichung von 0,497 mit -1,18 als untere Grenze bis 0,8 als obere Grenze und wird durch die roten Linien dargestellt. Jeder Datenpunkt visualisiert eine Gegenüberstellung der gegebenen Antworten. Bei Deckungsgleichheit von Wertepaaren werden diese überlagert als ein Datenpunkt angezeigt. Differenzen größer Null stellen eine im Vergleich zur PROM-Version von ärztlichem Personal höher eingeschätzte Erkrankungsschwere dar.

Die Bland-Altman-Analyse ist in Abbildung 25 dargestellt und ergab für den Vergleich des ClinRO-FARS-Staging^{EN} und des PROM-FARS-Staging^{DE} eine mittlere Differenz von -0,187. Dies zeigt, dass der Patient im Durchschnitt ein höheres FARS-Staging in Element Q10 angab, als der Arzt ermittelte. Das Konfidenzintervall erstreckt sich mit einer Standardabweichung von 0,497 von -1,18 als untere Grenze bis 0,8 als obere Grenze. Durch die geringe Anzahl an Antwortmöglichkeiten zeigte sich eine häufige Doppelung von Wertepaaren, so dass eine geringere Anzahl an Datenpunkten im Diagramm ersichtlich ist. Ebenfalls wurde der ICC bestimmt, um das Maß der Übereinstimmung von Patienten und Arzt zu bestimmen. Der ICC beträgt 0,914. Das Original der in SPSS generierten Tabelle ist im Anhang D beigefügt

3.6 Ergebnis der statistischen Analyse der PROM-FARS-ADL ^{DE}

Zur statistischen Ermittlung der Konkordanz der PROM- Version und der ClinRO- Version der FARS-ADL erfolgt zunächst der Vergleich der jeweils erreichten Gesamtpunktzahl. Hierfür erfolgt analog zu Kapitel 3.4 und 3.5 eine Bland-Altman-Analyse (siehe Abbildung 25)

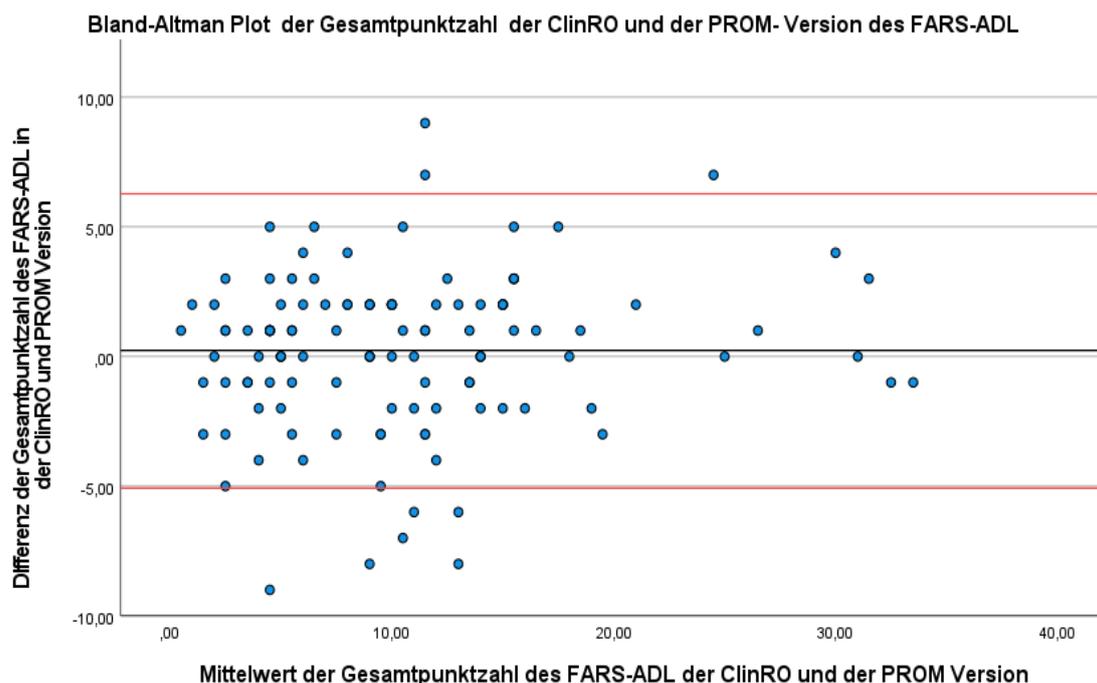


Abbildung 25: Bland-Altman Plot der erreichten Gesamtpunktzahl der ClinRO und PROM-Version des FARS-ADL

ClinRO: Clinician reported outcome; AOO: Age of onset; PROM: Patient reported outcome measure.

Die Einheit der Achsen entspricht der erreichten Punktzahl. Die schwarze Linie stellt den Mittelwert der Differenzen von -0,233 dar, berechnet aus ClinRO-FARS-ADL^{EN} und PROM-FARS-ADL^{DE}. Der Toleranzbereich erstreckt sich, mit einer Standardabweichung von 3,02, von -5,81 als untere Grenze bis 6,27 als obere Grenze und wird durch die roten Linien dargestellt. Jeder Datenpunkt entspricht einer Gegenüberstellung der beiden Antwortmöglichkeiten. Bei Deckungsgleichheit von Wertepaaren werden diese überlagert als ein Datenpunkt angezeigt. Differenzen größer Null stellen eine im Vergleich zur PROM-Version von ärztlichem Personal höher eingeschätzte Erkrankungsschwere dar.

Diese Bland-Altman-Analyse ergab eine mittlere Differenz von 0,233. Das Konfidenzintervall erstreckt sich mit einer Standardabweichung von 3,02 -5,81 als unterer Grenze bis 6,27 als obere Grenze.

Der ICC beträgt 0,909. Die originale in SPSS ermittelte Tabelle ist im Anhang D dargestellt

3.6.1 Polychorische Korrelationsanalyse der einzelnen Frageelemente der PROM-FARS ADL^{DE}

Neben der Gesamtpunktzahl wurden auch die einzelnen analogen Frageelements der PROM-FARS-ADL^{DE} und der ClinRO-Version miteinander verglichen. Da es sich hierbei um ordinalskalierte Daten mit bivariater Normalverteilung handelt, erfolgte eine polychorische Korrelationsanalyse durch unsere Kooperationspartner Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Polychorische Korrelationsanalyse der einzelnen FARS-ADL Elemente. Quelle: Sophie Tezenas du Montcel, Charlotte Dubec (2023)

Variable (ClinRO vs. PROM)	Polychorischer Korrelationskoeffizient	p-value
FARS Element 2 (Q15)	0.9435	< 2.2e-16
FARS Element 2 (Q15)	0.9165	< 2.2e-16
FARS Element 3 (Q16)	0.9276	< 2.2e-16
FARS Element 4 (Q17)	0.7195	< 2.2e-16
FARS Element 5 (18)	0.8036	< 2.2e-16
FARS Element 6 (19)	0.8315	< 2.2e-16
FARS Element 7 (20)	0.9168	< 2.2e-16
FARS Element 8 (21)	0.8264	< 2.2e-16
FARS Element 9 (22)	0.8727	< 2.2e-16
SPRS Element 2	0.8060	< 2.2e-16

Diese Polychorische Korrelationsanalyse ergab dabei eine stets positive Korrelation. Dabei haben die entsprechenden Korrelationskoeffizienten der einzelnen FARS-ADL-Elemente über 0,7 eine hohe Signifikanz siehe Tabelle 12. Den niedrigsten Korrelationskoeffizient weist dabei das Frageelement Q17 „An-/Ausziehen“ auf. Die Frageelemente Q15, Q16 und Q 20 zeigen einen Korrelationskoeffizienten über 0,9. Dies entspricht einer sehr starken Korrelation. Die Visualisierung des Vergleiches erfolgte mittels modifizierter *Heatmaps*, sogenannter Kontingenztafeln, durch Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec und ist in Abb. 27 dargestellt.

In den *Heatmaps* sind die Patienten Antworten auf der Y-Achse und die ärztlich ermittelten Antworten auf der X-Achse dargestellt.

Die Anzahl der Antworten sind numerisch in den Kästchen angegeben. Die Farbintensität spiegelt dabei die Häufigkeit der angegebenen Antwortmöglichkeiten wider. Je öfter eine Antwortmöglichkeit angegeben wurde, desto dunkler ist der Farbton. Übereinstimmende Antworten liegen auf der Ursprungsgeraden des kartesischen Koordinatensystems.

Die Kontingenztafeln (siehe Abbildung 26) spiegeln die Ergebnisse der polychorischen Korrelationsanalyse von Tabelle 8 wider. So liegen bei den Frageelementen die farbintensivsten Kästchen auf der Ursprungsgeraden und deuten visuell auf eine Übereinstimmung der ClinRO und der PROM-Version hin. Lediglich das Frageelement Q17 „An-/Ausziehen“ zeigt eine deutliche visuelle Abweichung.

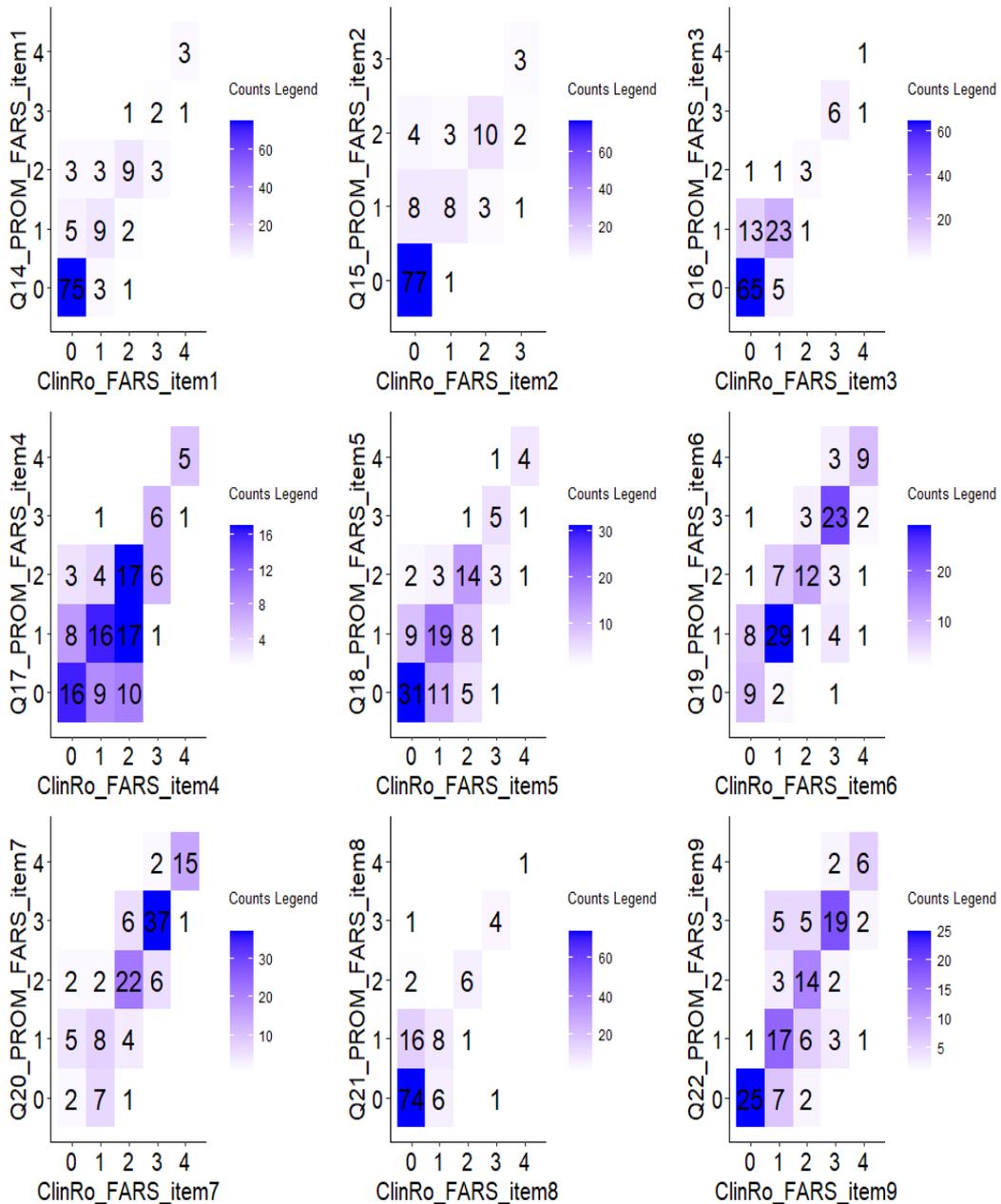


Abbildung 26: Kontingenztafeln der einzelnen PROM und ClinRO FARS-ADL Elemente
 Quelle: Sophie Tezenas du Montcel, Charlotte Dubec (2023)

Auf der Y-Achse sind die mittels PROM erfassten Antworten der einzelnen FARS-ADL Elemente aufgeführt. Die X-Achse zeigt die korrespondierenden ärztlich ermittelten Antworten. Übereinstimmende Antworten liegen auf der Ursprungsgeraden. Die Zahlen und die damit einhergehende Farbkodierung zeigt die Probandenanzahl an.

3.6.2 Ergebnis der statistischen Analyse der internen Konsistenz

Neben der Analyse der Übereinstimmung erfolgte auch eine statistische Analyse der internen Konsistenz.

Es wurde zunächst der Cronbachs-Alpha-Koeffizient aller Fragen des PROM-FARS-ADL ^{DE} zusammen ermittelt. Dieser beträgt 0,88. Anschließend wurden die Fragen einzeln entfernt und der Cronbachs-Alpha-Koeffizient neu berechnet. Es ergeben sich die in Tabelle 13 dargestellten Koeffizienten. Die original in SPSS ermittelte Tabelle ist in Anhang D ersichtlich.

Tabelle 13: Cronbachs- Alpha-Analyse der PROM FARS-ADL ^{DE}

	Cronbachs-Alpha bei Weglassen des Elements	Korrigierte Item- Skala-Korrelation
Q14_PROM_FARS_Item 1	0,881	0,624
Q15_PROM_FARS_Item 2	0,889	0,513
Q16_PROM_FARS_Item 3	0,872	0,755
Q17_PROM_FARS_Item 4	0,868	0,781
Q18_PROM_FARS_Item 5	0,865	0,808
Q19_PROM_FARS_Item 6	0,880	0,647
Q20_PROM_FARS_Item 7	0,876	0,680
Q21_PROM_FARS_Item 8	0,878	0,689
Q22_PROM_FARS_Item9	0,901	0,442

Alle Cronbachs-Alpha-Koeffizienten sind größer als 0,8. Das Weglassen des Frageelements 9 vergrößert den Cronbachs-Alpha-Koeffizienten auf 0,901. Dieser ist somit ohne Frageelement 9 größer als der Koeffizient des Gesamten Fragebogens mit 0,88. Das Fragelement 9 der FARS-ADL entspricht der Frage Q22 (Blasenfunktion).

Die statistische Analyse der ClinRO-Version wurde analog zur PROM-Version durchgeführt.

Tabelle 14: Cronbachs-Alpha Analyse des ClinRO- FARS-ADL^{EN}

	Cronbachs-Alpha bei Weglassen des Elements	Korrigierte Item- Skala-Korrelation
ClinRO_FARS_Item 1	0,893	0,684
ClinRO_FARS_Item 2	0,895	0,670
ClinRO_FARS_Item 3	0,890	0,742
ClinRO_FARS_Item 4	0,888	0,752
ClinRO_FARS_Item 5	0,883	0,816
ClinRO_FARS_Item 6	0,889	0,744
ClinRO_FARS_Item 7	0,891	0,706
ClinRO_FARS_Item 8	0,894	0,688
ClinRO_FARS_Item9	0,917	0,400

Diese ergab für die gesamte ClinRO-FARS-ADL^{EN} ein Cronbachs-Alpha-Koeffizienten von 0,902. Die Veränderung des Koeffizienten bei Weglassen der einzelnen Fragen sind in Tabelle 14 zu erkennen.

Auch in der ClinRO-Version ist zu erkennen, dass der Cronbachs- Alpha Koeffizient durch Weglassen des Fragelements 9 auf 0,917 erhöht wird. Dieser übertrifft den Cronbachs-Alpha-Koeffizienten der gesamten ClinRO-FARS-ADL. Die ebenfalls in Tabelle 13 und 14 aufgeführte korrigierte Item-Skala-Korrelation sagt aus, wie stark ein Element mit allen anderen Elementen korreliert. Diese ist sowohl für die Elemente der PROM-Version der FARS-ADL als auch für die Elemente der ClinRO-Version stets über 0,4.

3.7 Orientierende statistische Analyse der durch Stellvertreter übermittelten Daten

Aufgrund der geringen Gruppengröße mit N=12 ist eine detaillierte Analyse für die Gruppe der Teilnehmer, für die die Angaben durch Angehörige erfolgten, nicht möglich. Daher wird hier nur eine orientierende Darstellung der Korrelation der PROMs mit dem jeweiligen ClinRO-Goldstandard aufgezeigt. Hierfür wurde der jeweilige Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet und in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Korrelationsanalyse der stellvertretend übermittelten Daten

Analysierte Elemente	Pearson Korrelationskoeffizient	Signifikant (2-seitig)
Globaler PROM AOO ClinRO AOO	0,762	< 0,004
Domänenspezifischer PROM AOO ClinRO AOO	0,747	<0,005
PROM-FARS-ADL ^{DE} ClinRO-FARS-ADL ^{EN}	0,956	<0,001
PROM-FARS-Staging ^{DE} ClinRO-FARS-Staging ^{EN}	0,981	<0,001

Die Korrelationsanalyse des durch Angehörige stellvertretend übermittelten Erkrankungsbeginns ergab ein Pearson-Korrelationskoeffizienten >0,7. Dabei zeigt sich eine stärkere Korrelation des ärztlich ermittelten AOO mit dem domänenspezifischen Erkrankungsbeginns als mit dem globale AOO.

Hinsichtlich der Erkrankungsschwere beträgt der Pearson-Korrelationskoeffizient sowohl für die PROM-FARS-ADL ^{DE} als auch für das PROM-FARS-Staging ^{DE} im Vergleich mit dem korrespondierenden ClinRO über 0,95. Die original in SPSS ermittelten Tabellen sind in Anhang D ersichtlich.

3.8 Vergleich der PROM und der ClinRO- Version der adaptierten SPRS-Fragen

Die Fragen Q11 und Q12 des Patientenfragebogens stellen adaptierte und übersetzte Versionen der SPRS-Fragen 1 und 2 dar. Die maximale Gehstrecke der PROM und der ClinRO-Version wurde durch Berechnung des ICC miteinander verglichen. Hierfür erfolgte das Logarithmieren der Daten zur Basis 10. Der ICC beträgt 0.875.

Da es sich hierbei um ordinalskalierte Daten handelt erfolgte eine polychorische Korrelationsanalyse. Diese ergab für den Vergleich der erstellten PROM-Version und der ClinRO-Version einen Korrelationskoeffizienten von 0,951.

Für die statistische Analyse der Vergleichbarkeit von SPRS-Frage 2 und Frage Q12 erfolgte eine polychorische Korrelationsanalyse durchgeführt von Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec. Der Polychorische Korrelationskoeffizient beträgt 0,806 (siehe Tabelle 4).

3.9 Validierung des Frageelement 13 „Schmerz“

Die statistische Gegenüberstellung der visuellen Analogskala des PROM und der Single-Choice-Frage der SPRS erfolgte mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten, um den Zusammenhang der beiden Elemente zu ermitteln. Dieser beträgt 0.558 und ist statistisch signifikant (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Pearson-Korrelationsanalyse des Frageelements Q13

Anzahl des Elements SPRS_Q12 (ClinRO)	Anzahl des Elements Q13 (PROM)	Pearson- Korrelation	Signifikant (2-seitig)
120	120	0,588	<0,001

4 Diskussion

Die Hereditären Spastischen Spinalparalysen sind auf vielen Ebenen geprägt von Heterogenität. Umso relevanter ist es den Patienten als individuellen Mittelpunkt der klinischen Betrachtung zu etablieren. Sowohl der Erkrankungsbeginn als auch die Erkrankungsschwere sind wichtige Parameter für die individuelle Prognose und zukünftige Forschung.

In diesem Kapitel werden folglich die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit interpretiert und hinterfragt.

4.1 Validierung des PROM zur Ermittlung des Erkrankungsbeginns

Die Ergebnisse der Forschungsarbeit zeigen, dass die Ermittlung des Erkrankungsbeginns durch den entwickelten PROM statistisch äquivalent mit dem bisherigen Goldstandard der ärztlichen Anamnese ist. So ergibt sich für den globalen AOO und den ärztlich ermittelten AOO ein Intraklassenkorrelationskoeffizient von 0,909. Die Beurteilung des ICC erfolgt nach T. K. Koo et al (Koo and Li, 2016) und entspricht einer sehr guten Reliabilität der zu vergleichenden Methoden. Auch in der Bland-Altman Analyse zeigt sich dies in Form einer mittleren Differenz von -3,33 Jahren

Dies bedeutet, dass der durch den Patienten angegeben AOO in Element Q6 und der ärztlich ermittelte AOO im Mittel um 3,33 Jahre abweichen. Das negative Vorzeichen der mittleren Differenz zeigt, dass der Patient im Durchschnitt ein höheres Erkrankungsalter im globalen AOO des PROM angab, als ärztlich ermittelt wurde.

Für den domänenspezifischen AO zeigt der ICC mit 0,919 ebenfalls eine sehr gute Reliabilität zur ärztlichen Erfassung. In der Bland-Altman-Analyse ist die mittlere Differenz mit -0,83 Jahren deutlich niedriger als die des globalen AOO. Dies bedeutet, dass der spezifische AOO näher an dem ärztlich ermittelten AOO liegt als der globale AOO. Dies deutet darauf hin, dass die im Fragebogen verwendete Vorgehensweise des mehrfachen symptomorientierten Abfragens des Erkrankungsbeginns die Reliabilität positiv beeinflusst.

Des Weiteren wird im direkten Vergleich der spezifische AOO im Mittel rund 2 Jahre vor dem ursprünglich in Element Q6 vom Patienten angegebenen AOO datiert.

Jedoch sind in beiden Bland-Altman-Analysen vereinzelte Ausreißer erkennbar. Die HSP kann neben der körperlichen Klinik auch kognitive Defizite bedingen. Dies beeinträchtigt die patientenzentrierte Erhebung von Daten und stellt ohne Supervision der Sinnhaftigkeit der angegebenen Antworten, eine potenzielle Fehlerquelle dar. In dieser Studie zeigten 11% der Patienten eine kognitive Beeinträchtigung, bei 16 Patienten fehlte eine Angabe diesbezüglich.

Einschränkend ist auch der hier als Goldstandard verwendete ärztlich ermittelte AOO zu hinterfragen. Dieser wurde ohne standardisierte Vorgabe von verschiedenen Ärzten an unterschiedlichen Standorten erhoben. Darüber hinaus kann die ärztliche Erhebung durch die Zeit- und Ressourcenknappheit im klinischen Alltag beeinflusst werden. Abgesehen davon ist der Patient selbst an der ärztlichen Datenermittlung beteiligt, und kann durch kognitive Beeinträchtigung diese Ermittlung analog beeinflussen.

Im Vergleich zur bisherigen ärztlichen Ermittlung weist, die patientenzentrierte Erhebung einen Vorteil hinsichtlich der Zeitersparnis im klinischen Alltag auf. Beispielsweise können der Patienten den Fragebogen im Vorfeld ausfüllen. Sie haben somit mehr Zeit sich mit der Thematik zu beschäftigen und können sich im privaten Umfeld bei Unschlüssigkeit erkundigen, um sich dem wahren Erkrankungsbeginn anzunähern. Dies ist in der klinisch durchgeführten Anamnese oft nicht möglich. Der Aufbau des Fragebogens unterstützt diese Annäherung durch die Ermittlung des domänenspezifischen Erkrankungsbeginns. Des Weiteren kann über eine Digitalisierung des PROM eine Supervision der Sinnhaftigkeit und Schlüssigkeit der Angaben erfolgen. Dies würde der Fehlerquelle des möglichen kognitiven Defizites entgegenwirken

Zusammenfassend ist keine exakte Ermittlung, sondern eine Annäherung an den tatsächlichen Erkrankungsbeginn möglich. Dabei erwiesen sich die ärztliche Erhebung als bisheriger Standard und die Erhebung mittels des entwickelten PROM als statistisch äquivalent hinsichtlich der erhobenen Daten.

Die Vorgehensweise des symptomorientierten Abfragens des Erkrankungsbeginnes in Form des spezifischen AOOs erwies sich durch den statistisch höheren ICC dem globalen Abfragen überlegen. Des Weiteren konnte durch diesen einen im Durchschnitt um zwei Jahre früheren Erkrankungsbeginn ermittelt werden.

4.2 Anwendung des FARS-Staging und der FARS-ADL für HSP-Patienten

Die statistische Analyse hinsichtlich der Aussagekraft der ClinRO-FARS-ADL^{EN} und des ClinRO-FARS-Staging^{EN} für HSP-Patienten wurde mittels einer jeweiligen Korrelationsbetrachtung mit der SPRS, durchgeführt. Für die Analyse des ClinRO-FARS-Staging^{EN} mit der SPRS ergab sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,91. Nach Cohen entspricht dies einer sehr starken positiven Korrelation. (Cohen J., 1988)

Dies bedeutet, dass mit zunehmendem Stadium des ClinRO-FARS-Staging^{EN} auch die Gesamtpunktzahl in der SPRS zunimmt.

Für die ClinRO-FARS-ADL^{EN} ergibt sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,8, dies entspricht einer starken Korrelation mit der SPRS.

Folglich lässt sich aus dieser statistischen Analyse ableiten, dass sowohl das ClinRO-FARS-Staging^{EN} als auch die FARS-ADL zur Beurteilung der Erkrankungsschwere für HSP-Patienten angewendet werden können. Bei näherer Betrachtung der Statistik zeigt sich, dass das ClinRO-FARS-Staging^{EN} stärker mit der SPRS korreliert als die ClinRO-FARS-ADL^{EN}.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass derzeit keine longitudinalen Daten zur Ermittlung der Sensitivität hinsichtlich Veränderungen des Erkrankungsprogress von HSP-Patienten im FARS-Staging und in der FARS-ADL vorliegen. Darüber lassen sich diese Ergebnisse nur auf HSP-Patienten älter als 19 Jahre anwenden. Somit kann keine Aussage bezüglich pädiatrischen Patienten getroffen werden.

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich der starken numerischen und auch visuell ersichtlichen Korrelation annehmen, dass sowohl das ClinRO-FARS-Staging^{EN} als auch die ClinRO-FARS-ADL^{EN} für HSP-Patienten über 19 Jahre angewandt werden kann.

4.3 Validierung der PROM-Version des FARS-Staging

Zur Validierung der von den Patienten ermittelten Stadien im PROM-FARS-Staging^{DE} erfolgte ein statistischer Vergleich der Übereinstimmung mit dem ClinRO-FARS-Staging^{EN}. Dies ergab einen ICC von 0,91 und entspricht damit nach T. K. Koo et al (Koo and Li, 2016) einer sehr starken Reliabilität der zu vergleichenden Methoden. Dies bedeutet, dass die von den Patienten angegebenen Stadien denen des Arztes statistisch äquivalent sind. Dies wird auch durch die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse untermauert. Diese ergibt eine Mittlere Differenz von - 0,187, mit einer Standardabweichung von 0,497 und einem Toleranzbereich von -1,18 bis 0,8. Aus dem negativen Vorzeichen der mittleren Differenz lässt sich auch hier ableiten, dass die Patienten im Durchschnitt ein höheres Stadium angaben als ärztlich ermittelt wurde. Diese Abweichung ist jedoch minimal. Auch hier sind analog zur Ermittlung des Erkrankungsbeginnes, die mögliche kognitiven Beeinträchtigung der Patienten als Fehlerquelle einer PROM-Version zu berücksichtigen. Des Weiteren können auch individuelle Vorteile die Angaben verändern. So ist vielen Patienten der Profit von einem staatlich anerkannten höheren Schwerbehindertengrad bewusst, sodass eine Beeinflussung der Aussagen möglich sein kann. Analog zum Erkrankungsbeginn bietet das ClinRO-FARS-Staging^{EN} als Goldstandard in Anbetracht der Zeitknappheit und der Heterogenität des ärztlichen Vorgehens, Schwachstellen. So fand keine Schulung oder genauere Instruktion des ärztlichen Personals statt. Des Weiteren fand keine exakte Validierung der im Vorfeld durchgeführten Übersetzung statt. Hierfür müsste der Patient einmal den PROM-FARS-Staging^{DE} und das englischsprachige Original ausfüllen um die Übersetzung selbst ohne Zwischeninstanz des Arztes durchzuführen.

Dies ist jedoch in der klinischen Praxis schwer umzusetzen, da man hierfür eine ausreichend hohe Anzahl von deutsch und englischsprachigen Patienten benötigt. Nichtsdestotrotz zeigen der hohe ICC sowie die Bland-Altman-Analyse, dass das FARS-Staging durch patientenzentrierte Erhebung mittels der PROM-Version äquivalent zum ärztlich ermittelten FARS-Staging verwendet werden kann.

4.4 Validierung der PROM- Version der FARS-ADL

Die Übereinstimmung der PROM-Version der FARS-ADL mit den ärztlich ermittelten Daten erfolgte analog zum FARS-Staging. Der ICC ergab hierbei 0,909 und entspricht ebenfalls einer sehr starken Reliabilität. Bei der Bland-Altman-Analyse betrug der Mittelwert der Differenzen -0,233. Die Negativität zeigt, dass die Patienten im Mittel eine höhere Gesamtpunktzahl in der FARS-ADL erreichten als der Arzt diesen ermittelte. Die erkennbaren Datenpunkte außerhalb des Toleranzbereiches sind auch hier vorhanden. Gründe hierfür wurden bereits in Kapitel 4.1 und 4.4 aufgeführt. Daraus lässt sich schließen, dass die mittels PROM ermittelte Gesamtpunktzahl in der FARS-ADL äquivalent zu der ärztlichen Erhebung ist. Hinsichtlich der Zeitersparnis und der Einsparung von Ressourcen im klinischen Alltag zeigt sich die PROM-Version überlegen. Bei Betrachtung der einzelnen Frageelemente mittels polychorischer Korrelationsanalyse zeigt sich jedoch eine Heterogenität. Frageelement 4 der FARS-ADL weist als einziges einen polychorischen Korrelationskoeffizienten mit 0,719 kleiner als 0,8 auf. Das Frageelement 4 entspricht im PROM-Fragebogen der Frage 17 und umfasst die Thematik des „An-/ Ausziehens“. Bereits in der Entwicklung des Fragebogens zeigte sich diese Frage auffällig (siehe Kapitel 3.1). Eine mögliche Ursache hierfür könnte die im Vergleich zu anderen Fragen längere Satzlänge der Antwortmöglichkeiten sein. Um der Länge der Antwortmöglichkeiten entgegenzuwirken könnte beispielsweise eine Ausfüllhilfe kreiert oder eine stärkere Hervorhebung relevanter Satzteile durchgeführt werden. Darüber hinaus füllten die Patienten den Fragebogen in der Wartezeit vor dem Ambulanzbesuches aus. Folglich könnte die Nachlässigkeit, geschuldet durch die zeitliche Begrenzung des Ausfüllens ein weiterer Grund für die niedrigere Korrelation sein. Diese zeitliche Begrenzung als mögliche Fehlerquelle kann durch die Veröffentlichung des Fragebogens und das konsequente Ausfüllen des Fragebogens vorab minimiert werden. Durch die Umwandlung des PROM in einen Online-Fragebogen könnte die Sinnhaftigkeit der Antworten durch Abgleich der anderen Antworten überprüft werden.

Die weiteren Frageelemente zeigten mit einem polychorischen Korrelationskoeffizienten größer als 0,8 eine homogene starke Korrelation.

Dies untermauert die bereits durch den ICC und die Bland-Altman-Analyse aufgezeigte Konkordanz der patientenzentriert erhobenen Gesamtpunktzahl der FARS-ADL und der ärztlichen Ermittlung.

Der Cronbachs-Alpha-Koeffizient der PROM Version der FARS-ADL entspricht mit 0,88 nach David L. Streiner (Streiner, 2003) einer sehr guten internen Konsistenz. Der Cronbachs-Alpha Koeffizient der Original FARS-ADL beträgt 0,9. Laut Streiner könnte ein Cronbachs-Alpha Koeffizient größer als 0,9 auf ein vorhandenes redundantes Element hinweisen.

Die Betrachtung der Entwicklung des Cronbachs-Alpha Koeffizienten bei Weglassung der einzelnen Elemente, zeigt einen Einfluss des Frageelements 9 sowohl bei der PROM als auch bei der ClinRO-Version. Durch Weglassen des Frageelement 9 der Blasensymptomatik kann der Cronbachs-Alpha Koeffizient der PROM-Version auf 0,901 und der ClinRO-Version auf 0,912 angehoben werden (siehe Tabelle 2 und 3). Somit erhöht sich durch Weglassen des Elements 9 der Koeffizient, jedoch ist die Relevanz dieser Erhöhung bei dem bereits sehr hohen Koeffizienten fraglich. Ebenfalls führt das Weglassen des Elements 9 zur Erhöhung des Elementes über 0,9. David L Streiner postuliert 2003 eine Skepsis bei Werten größer als 0,9. Dies spricht statistisch gegen das Weglassen von Element 9. Inhaltlich könnte Element 9 mit seinerThematik eine andere Perspektive der alltäglichen Beeinträchtigung beleuchten, ohne die eine gewisse Redundanz herrschen würde. Es ist hierbei zu beachten das der Cronbachs-Alpha-Koeffizient nur Aussagen über die Korrelation nicht jedoch über den inhaltlichen Zusammenhang das einzelne Element zulässt.

Ebenfalls zeigt die statistische Kennzahl „korrigierte Korrelation“, welche in der Tabelle 2 und 3 im Rahmen der Cronbachs-Alpha-Analyse dargestellt ist., dass das Frageelement 9 am wenigsten mit den anderen Elementen korreliert. Diese beträgt jedoch 0,4 und ist somit größer als die Grenze 0,3, bei welcher man das Weglassen des Items in Betracht ziehen sollte. (Blanz, et al., 2015)

Alles in allem lässt sich zusammenfassend sagen, dass die PROM-Version äquivalent zur ärztlichen Ermittlung genutzt werden kann. Darüber hinaus können durch die patientenzentrierte Erhebung Zeit und Ressourcen gespart werden.

4.5 Orientierende Korrelationsanalyse der Untergruppe von stellvertretend übermittelten Daten

Die in Kapitel 3.7 durchgeführte orientierende Korrelationsanalyse der Untergruppe von Angehörigen übermittelten Daten, spiegelt die Ergebnisse der statistischen Analyse des gesamten Datensatzes wider. Hinsichtlich des Erkrankungsbeginns ist der Pearson-Korrelationskoeffizient sowohl für den globalen als auch für den domänenspezifischen AOO im Vergleich mit dem ärztlich ermittelten AOO über 0,7. Nach den Richtlinien von Cohen entspricht dies einer starken positiven Korrelation. Dabei weist der domänenspezifische Erkrankungsbeginn ebenfalls eine stärkere Korrelation mit dem ärztlich ermittelten Goldstandard auf als der globale AOO. Jedoch im Vergleich mit der statistischen Analyse des gesamten Datensatzes zeigen sich die Pearson-Korrelationskoeffizienten dieser Untergruppe sowohl hinsichtlich des globalen als auch des domänenspezifischen AOO geringer. Die statistische Analyse des gesamten Datensatzes ergab im Vergleich sowohl für den globalen als auch den domänenspezifischen AOO einen Pearson-Korrelationskoeffizient $>0,9$.

Ein Grund hierfür könnte einerseits die kleinere Fallzahl dieser Untergruppe mit $N=12$ sein, da hierdurch einzelne Abweichungen eine höhere Gewichtung erhalten. Andererseits könnte diese geringere Korrelation darauf hinweisen, dass die Ermittlung des Erkrankungsbeginns durch Involvierung einer dritten Person und somit einer dritten Perspektive erschwert wird. Der individuelle Erkrankungsbeginn zeigt eine hohe Komplexität hinsichtlich der Heterogenität der betroffenen Symptomdomäne als auch der Symptomschwere. Folglich kann eine externe Perspektive, welche die Symptomatik nicht selbst erlebt, sondern objektiv von außen betrachtet sowohl die patientenzentrierte als auch die

ärztliche Erhebung als Goldstandard beeinflussen. Um dies näher Erörtern zu können bräuchte es eine Studie mit höherer Fallzahl und heterogenem Verteilungsmuster der Betroffenen und korrespondierenden Angehörigen.

Hinsichtlich der Ermittlung der Erkrankungsschwere betragen die Pearson-Korrelationskoeffizienten in der Untergruppe der stellvertretend übermittelten Daten sowohl für die PROM-FARS-ADL^{DE} als auch für das PROM-FARS-Staging^{DE} über 0,9 und entsprechen folglich der statistischen Analyse der Gesamtkohorte.

4.6 Validierung der adaptierten SPRS-Frageelemente

Die durch den Patienten selbst ermittelte maximale Gehstrecke weist einen ICC von 0.875 auf. Dies entspricht nach T. K. Koo and M. Y. Li einer guten Reliabilität. Auch der polychorische Korrelationskoeffizient des Elementes SPRS 1 mit 0,951 zeigt eine sehr starke Korrelation. Dies lässt darauf schließen, dass die maximale Gehstrecke patientenzentriert, erhoben werden kann.

Auch das SPRS-Element 2 kann hinsichtlich des guten polychorischen Korrelationskoeffizienten von 0,806 mittels PROM erfasst werden.

4.7 Validierung des Frageelements Q13

Da das Frageelement Q 13 als visuelle Analogskala keinem Frageelement des ärztlichen Fragebogens entspricht, erschwerte dies die statistische Analyse. Um dennoch einen statistischen Vergleich durchführen zu können, wurde das SPRS-Element 12, welches die HSP assoziierten Schmerzen thematisiert, verwendet. Da es sich hierbei um unterschiedliche Skalenniveaus handelt, konnte nur eine Pearson-Korrelation durchgeführt werden. Dieser Koeffizient beträgt 0,558. Damit entspricht dies laut den von Cohen 1988 veröffentlichten Richtlinien einer starken Korrelation. (Cohen J.,1988) Nichtsdestotrotz fällt im Vergleich der anderen berechneten Korrelationskoeffizienten auf, dass dieser deutlich niedriger ist.

Im Allgemeinen ist die Thematik des HSP assoziierten Schmerzes sehr schwer greifbar.

Durch die Heterogenität der klinischen Präsentation fällt es auch dem ärztlichen Personal schwer das individuelle Schmerzempfinden des Patienten der Erkrankungen zu- oder abzusprechen. Folglich fällt es auch dem Patienten, welcher kein Fachwissen bezüglich der pathophysiologischen Grundlagen besitzt, schwer. J. Schomacher zeigte in seinem Review „Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung“, dass die Visuelle Analogskala zur Erfassung von Schmerz reliabel objektiv und valide sei. (Schomacher, 2008). Jedoch zeigten M. Schmitter et al 2013, dass die Schmerzerfassung an die jeweilige Kognition und das Alter der Patienten angepasst werden muss. Bei kognitiver und sprachlicher Einschränkung der Patienten ist eine Einschätzung mittels visueller Analogskala nicht mehr zutreffend, da sie durch Dritte berichtet werden müssen. (Schmitter et al., 2013) Eine mögliche Alternative stellen hierbei beispielsweise das „Multidimensional objective pain assessment tool“ dar, welches Ursprünglich für palliativ Patienten entwickelt wurde. (McGuire et al., 2011)

Es lässt sich folglich zusammenfassen, dass die visuelle Analogskala zur Erfassung der Schmerzsymptomatik mittels PROM-Version genutzt werden kann. Jedoch ist durch die PROM-Version keine sichere Ermittlung von HSP assoziierten Schmerzen möglich. Darüber hinaus muss auf den kognitiven Zustand des Patienten geachtet werden, da die Ausfüllung durch Dritte hier nicht adäquat sein kann.

4.8 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden Patient reported outcome measures zur Erfassung des Erkrankungsbeginnes und der Erkrankungsschwere von HSP-Patienten entwickelt und validiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Erkrankungsschwere von HSP-Patienten mittels dem ursprünglich für die Friedreich Ataxie entwickelten FARS-Staging und FARS-ADL erfasst werden kann. Sie können die bisher verwendete SPRS um die Ebene der individuellen alltäglichen Beeinträchtigung ergänzen. Darüber hinaus zeigte sich das sowohl der Erkrankungsbeginn als auch die Erkrankungsschwere von HSP-Patienten als PROs mittels PROMs erfasst werden können. Sie stellen somit eine Alternative zur bisher zeitaufwendigen und nicht standardisierten ärztlichen Erfassung dar, und können im klinischen Alltag Anwendung finden. Des Weiteren können die hiermit erhobenen PROs für zukünftige klinische Studien verwendet werden und als Basis dienen. So können beispielsweise die Rekrutierung passender Patienten für zukünftige Studien erleichtern. Eine Digitalisierung des Fragebogens mit integrierter digitaler Fehlerkontrolle kann als Supervision dienen, und der möglichen Fehlerquelle der kognitiven Beeinträchtigung entgegenwirken.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen jedoch noch keine Daten bezüglich der Langzeiterfassung von Veränderungen vor.

Zusammenfassung

Die Hereditären Spastischen Spinalparalysen stellen eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen dar. Hinsichtlich der Vererbung werden aktuell sowohl autosomal dominante, autosomal rezessive und x-chromosomale Erbgänge beschrieben. Zahlreiche Mutationen in unterschiedlichen Genen sind bekannt, welche die Erkrankung verursachen. Pathophysiologisch bedingen sie eine längenabhängige axonalen Degeneration der ersten Motoneurone, welche in ihrer Verschaltung an der Ausführung der willkürlichen Bewegung mitwirken. Die Heterogenität der Genetik und Pathophysiologie spiegelt sich auch in der Klinik wider. Bedingt durch die längenabhängige Axonopathie dominiert klinisch die Beeinträchtigung der unteren Extremität in Form von Spastik und Schwäche. Zusätzlich können auch weitere Symptome auftreten, beispielsweise eine Dysphagie, kognitive Beeinträchtigung oder Blasen- und Darmdysfunktionen. Der Erkrankungsbeginn und die Erkrankungsschwere sind neben der Genetik sehr individuell. Sie spielen eine zentrale Rolle hinsichtlich der individuellen Prognose des klinischen Verlaufs und dienen als potenzielle Basis zur zukünftigen Probandenrekrutierung für die Forschung. Die Heterogenität der Präsentation der HSP bedingt es, den individuellen Patienten in den Mittelpunkt des ärztlichen Handelns zu stellen. In Anbetracht dessen, erfolgt die Erhebung von Informationen mittels Patient reported outcome measures (PROMS). Durch diese Art des Fragebogens werden Informationen durch den Patienten ohne externe Beeinflussung erhoben. Diese gewonnenen Informationen werden als Patient related outcomes (PROs) bezeichnet. In dieser Arbeit wurden Patient reported outcome measures zur Erfassung des Erkrankungsbeginnes und der Erkrankungsschwere entwickelt und validiert. Für die Erfassung des Erkrankungsbeginnes erfolgte eine symptomorientierte Erfragung. Zur Erfassung der Erkrankungsschwere wurde das ursprünglich für die Friedreich Ataxie entwickelte FARS-Staging und FARS-ADL in die deutsche Sprache übersetzt. Anschließend erfolgte eine Adaption entsprechend einer PROM-Version. Diese wurden durch adaptierte Elemente des SPRS ergänzt, welcher den aktuellen Goldstandard der klinischen Erfassung der Erkrankungsschwere darstellt.

Es erfolgte ein Vergleich der durch die PROM-Fragebögen ermittelten PROs mit den ärztlich ermittelten Äquivalenten. Als Resultat dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sowohl das FARS-Staging als auch die FARS-ADL geeignet sind, um die Erkrankungsschwere von HSP-Patienten zu erfassen. Des Weiteren konnte statistisch gezeigt werden, dass sowohl der Erkrankungsbeginn als auch die Erkrankungsschwere durch die entwickelten PROM-Fragebögen äquivalent zu den bisherigen Goldstandards der ärztlichen Ermittlung, erhoben werden können.

Abstract

Hereditary spastic paraplegias are a heterogeneous group of neurodegenerative diseases. Regarding the mode of inheritance autosomal dominant, autosomal recessive, and x-linked inheritance have been described. According to the current state of research a broad spectrum of mutations in over 80 genes have been associated with HSP. Pathophysiologically, they cause a length-dependent axonal degeneration of the first motor neuron. This first motor neuron has its main function in controlling voluntary movement. Thus clinical experience shows a frequent impairment of the lower extremities in form of spasticity and weakness. In addition, other symptoms may occur such as dysphagia, cognitive impairment, or bladder and bowel dysfunction. The onset and severity of the disease are very individual and heterogeneous. Consequently onset and severity are key elements regarding the individual prognosis. Furthermore, they are potential criteria for future recruitment of patients for prospective research.

In view of this heterogeneity, the individual patient should be seen as the focus of medical action. This approach is followed by the development of *Patient report outcome measures* (PROMS). The information is given by the patient himself without influence by third parties.

In this study, Patient reported outcome measures were developed and validated to record the onset and severity of HSP. A symptom-oriented questionnaire in the PROM style was developed and validated to capture the onset of the disease. For capturing the disease severity, the FARS-Staging and FARS-ADL were not only translated into the German, but also adapted from a linguistic point of view. The FARS-Staging and the FARS-ADL are the current standards for capturing the disease severity of patients suffering from Friedreich ataxia. As a result, elements of the SPRS were added to adapt the questionnaires to the HSP patients. The SPRS is the current standard für clinical recording of the disease severity in HSP patients.

A statistical comparison of these developed PROMs and the corresponding current standards was made. In this work it could be demonstrated that the FARS-ADL and the FARS-Staging can be used to determine the disease severity of HSP patients. Furthermore, it could be shown that capturing the age of onset and the severity of the disease via the developed questionnaire is equivalent to collecting the information with the current standards.

Literaturverzeichnis:

- Beetz, C. *et al.* (2018) 'Erbliche spastische Spinalparalysen: aktuelle Erkenntnisse und Entwicklungen', *Medizinische Genetik*, 30(2), pp. 238–245. doi: 10.1007/s11825-018-0196-0
- Black, N. (2013) 'Patient reported outcome measures could help transform healthcare', *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 346, f167. doi: 10.1136/bmj.f167
- Blackstone, C. (2012) 'Cellular pathways of hereditary spastic paraplegia', *Annual Review of Neuroscience*, 35, pp. 25–47. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150400
- Bland, J.M. and Altman, D.G. (1986) 'Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement', *Lancet (London, England)*, 1(8476), pp. 307–310.
- Blanz, M. (2021) *Forschungsmethoden und Statistik für die Soziale Arbeit: Grundlagen und Anwendungen*. 2nd edn. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer. Available at: http://www.kohlhammer.de/wms/instances/KOB/appDE/nav_product.php?product=978-3-17-039818-4 (Accessed: 15 January 2024).
- Boutry, M., Morais, S. and Stevanin, G. (2019) 'Update on the Genetics of Spastic Paraplegias', *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(4), p. 18. doi: 10.1007/s11910-019-0930-2
- Braschinsky, M. *et al.* (2009) 'The prevalence of hereditary spastic paraplegia and the occurrence of SPG4 mutations in Estonia', *Neuroepidemiology*, 32(2), pp. 89–93. doi: 10.1159/000177033
- Cohen, J. (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd edn. Hillsdale, NJ: Erlbaum. Kapitel : „The Effect size r" Seite 79-83
- Disko, A. (2020) 'Behandlung und Management der Spastik', *Praxis*, 109(10), pp. 794–800. doi: 10.1024/1661-8157/a003480
- Eckstein, P.P. (2016) *Angewandte Statistik mit SPSS: Praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler*. 8th edn. (Lehrbuch). Wiesbaden: Springer Gabler . Kapitel: „Reliabilitätsanalyse" Seite 309-322
- Elf, M. *et al.* (2017) 'The case of value-based healthcare for people living with complex long-term conditions', *BMC Health Services Research*, 17(1), p. 24. doi: 10.1186/s12913-016-1957-6
- Erfanian Omidvar, M. *et al.* (2021) 'Genotype-phenotype associations in hereditary spastic paraplegia: a systematic review and meta-analysis on 13,570 patients', *Journal of Neurology*, 268(6), pp. 2065–2082. doi: 10.1007/s00415-019-09633-1
- Gardner, P.L. (1975) 'Scales and Statistics', *Review of Educational Research*, 45(1), p. 43. doi: 10.2307/1170022
- Harding, A.E. (1983) 'Classification of the hereditary ataxias and paraplegias', *Lancet (London, England)*, 1(8334), pp. 1151–1155. doi: 10.1016/S0140-6736(83)92879-9
- Harding, A.E. (1993) 'Hereditary spastic paraplegias', *Seminars in Neurology*, 13(4), pp. 333–336. doi: 10.1055/s-2008-1041143

- Kessler, C. *et al.* (2022) 'Characteristics of serum neurofilament light chain as a biomarker in hereditary spastic paraplegia type 4', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(3), pp. 326–338. doi: 10.1002/acn3.51518
- Klebe, S., Stevanin, G. and Depienne, C. (2015) 'Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: from SPG1 to SPG72 and still counting', *Revue Neurologique*, 171(6-7), pp. 505–530. doi: 10.1016/j.neurol.2015.02.017
- Koo, T.K. and Li, M.Y. (2016) 'A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research', *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), pp. 155–163. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
- Leonhart, R. (2017) *Lehrbuch Statistik: Einstieg und Vertiefung*. 4th edn. Bern: Hogrefe. Kapitel: „Messen und Skalenniveau“ Seite 23-24 und „Polychorische Korrelationsanalyse“ Seite 303
- McGuire, D.B. *et al.* (2011) 'Assessing pain in nonresponsive hospice patients: development and preliminary testing of the multidimensional objective pain assessment tool (MOPAT)', *Journal of Palliative Medicine*, 14(3), pp. 287–292. doi: 10.1089/jpm.2010.0302
- Mills, R.J. *et al.* (2010) 'Development of a patient reported outcome scale for fatigue in multiple sclerosis: The Neurological Fatigue Index (NFI-MS)', *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, p. 22. doi: 10.1186/1477-7525-8-22
- Montenegro, G. *et al.* (2012) 'Mutations in the ER-shaping protein reticulon 2 cause the axon-degenerative disorder hereditary spastic paraplegia type 12', *The Journal of Clinical Investigation*, 122(2), pp. 538–544. doi: 10.1172/JCI60560
- Novarino, G. *et al.* (2014) 'Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders', *Science (New York, N.Y.)*, 343(6170), pp. 506–511. doi: 10.1126/science.1247363
- Park, S.H. *et al.* (2010) 'Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network', *The Journal of Clinical Investigation*, 120(4), pp. 1097–1110. doi: 10.1172/JCI40979
- Porter, M.E., Larsson, S. and Lee, T.H. (2016) 'Standardizing Patient Outcomes Measurement', *The New England Journal of Medicine*, 374(6), pp. 504–506. doi: 10.1056/NEJMp1511701
- Reetz, K. *et al.* (2021) 'Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study', *The Lancet. Neurology*, 20(5), pp. 362–372. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00027-2
- Reinecke, J. (1997) *AIDS-Prävention und Sexualverhalten: Die Theorie des geplanten Verhaltens im empirischen Test*. (Studien zur Sozialwissenschaft, Bd. 177). Opladen: Westdeutscher Verlag. Kapitel , „Methoden und Techniken der Längsschnittdatenanalyse“ Seite 69-116,
- Ruano, L. *et al.* (2014) 'The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies', *Neuroepidemiology*, 42(3), pp. 174–183. doi: 10.1159/000358801
- Salinas, S. *et al.* (2008) 'Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms', *The Lancet. Neurology*, 7(12), pp. 1127–1138. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70258-8

- Schmitter, M., List, T. and Wirz, S. (2013) 'Erfassung der Schmerzintensität mit eindimensionalen Skalen', *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 107(4-5), pp. 279–284. doi: 10.1016/j.zefq.2013.05.008
- Schomacher, J. (2008) 'Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung', *physioscience*, 4(03), pp. 125–133. doi: 10.1055/s-2008-1027685
- Schüle, R. *et al.* (2006) 'The Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS): a reliable and valid measure of disease severity', *Neurology*, 67(3), pp. 430–434. doi: 10.1212/01.wnl.0000228242.53336.90
- Schüle, R. *et al.* (2016) 'Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients', *Annals of Neurology*, 79(4), pp. 646–658. doi: 10.1002/ana.24611
- Schüle, R. and Schöls, L. (2017) 'Ataxien und hereditäre spastische Spinalparalysen', *Der Nervenarzt*, 88(7), pp. 720–727. doi: 10.1007/s00115-017-0357-4
- Stokes, J. *et al.* (2013) 'Evaluating and improving methods for cognitive debriefing pro questionnaires', *Value in Health*, 16(3), A47. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.263
- Streiner, D.L. (2003) 'Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency', *Journal of Personality Assessment*, 80(1), pp. 99–103. doi: 10.1207/S15327752JPA8001_18
- Subramony, S.H. *et al.* (2005) 'Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale', *Neurology*, 64(7), pp. 1261–1262. doi: 10.1212/01.WNL.0000156802.15466.79
- Trummer, B., Haubenberger, D. and Blackstone, C. (2018) 'Clinical Trial Designs and Measures in Hereditary Spastic Paraplegias', *Frontiers in Neurology*, 9, p. 1017. doi: 10.3389/fneur.2018.01017
- van Hoorn, E.S. *et al.* (2022) 'Patient-reported outcomes in autosomal inherited bleeding disorders: A systematic literature review', *Haemophilia : the Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 28(2), pp. 197–214. doi: 10.1111/hae.14492
- Weldring, T. and Smith, S.M.S. (2013) 'Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)', *Health Services Insights*, 6, pp. 61–68. doi: 10.4137/HSI.S11093
- Wong, D.L. and Baker, C.M. (1988) 'Pain in children: comparison of assessment scales', *Pediatric Nursing*, 14(1), pp. 9–17.

Anhang

Anhang A Original Patientenfragebogen

Anhang B Original ärztlicher Fragebogen

Anhang C SPRS

Anhang D Original SPSS Datensets

Anhang A

TreatHSP-ID: _____



Datum: _____

Fragebogen: Erkrankungsalter und -schwere der HSP

Q1: Wählen Sie eine der folgenden Optionen:

Wenn Sie diesen Fragebogen für eine andere Person ausfüllen, dann beantworten Sie bitte alle folgenden Fragen aus deren Sicht (inkl. Angaben zu Geschlecht, Alter oder Erkrankungsdiagnose).

- Ich fülle diesen Fragebogen für mich selbst aus (ab 16 Jahre).
- Ich fülle diesen Fragebogen für eine andere Person aus:
 - Für mein Kind
 - Für meinen Ehepartner
 - Für einen anderen Familienangehörigen: _____
 - Für eine von mir betreute Person

Q2: Geschlecht:

- Männlich
- Weiblich
- Keine Antwort bevorzugt.
- Selbstbeschreibung bevorzugt: _____

Q3: In welchem Jahr sind Sie, bzw. die Person, für die Sie diesen Fragebogen ausfüllen, geboren (YYYY, z.B. 1968)?

Geburtsjahr: _____

Q4: Wurde bei Ihnen oder bei der Person, für die Sie diesen Fragebogen ausfüllen, die Diagnose einer hereditären spastischen Spinalparalyse (HSP) gestellt?

- Ja
- Nein

Q5: Welcher Typ der HSP wurde bei Ihnen oder in Ihrer Familie festgestellt? (z.B. SPG4, SPG7)

- _____
- Genetische Diagnose nicht bekannt.

Q6: In welchem Jahr sind Ihnen oder Ihren Angehörigen rückblickend erstmals Symptome der HSP aufgefallen?

- Von Geburt an bzw. im ersten Lebensjahr
- Im Jahr: _____ (Jahreszahl YYYY; bitte schätzen Sie das Jahr, so gut Sie können.)

Die folgenden Fragen zielen darauf ab, den **Zeitpunkt, zu dem Ihre Erkrankung begonnen hat**, möglichst genau zu bestimmen. Geben Sie deshalb bitte das Jahr, in dem bei Ihnen die folgenden Symptome **erstmalig aufgetreten** sind, möglichst genau an.

Berücksichtigen Sie dabei auch Symptome, die Sie zum Zeitpunkt des Auftretens nicht im Rahmen der Erkrankung gewertet haben.

Q7: War die intellektuelle oder motorische Entwicklung in der frühen Kindheit verzögert?

- Ja, die motorische Entwicklung war verzögert (z.B. verzögert Drehen, Krabbeln, Sitzen, Gehen).
- Ja, die intellektuelle Entwicklung war verzögert (z.B. verzögert Sprechen).
- Ja, die motorische **und** die intellektuelle Entwicklung waren verzögert.
- Nein, es ist keine Entwicklungsverzögerung aufgetreten.

Q8: Leiden Sie im Zusammenhang mit der HSP unter Auffälligkeiten des Bewegungsablaufes (motorische Probleme)?

- Ja
- Nein

Falls zutreffend:

Q8.1: Welche dieser motorischen Auffälligkeiten haben Sie zuerst bemerkt?

Bitte geben Sie nur die Symptome an, welche Sie beim ersten Auftreten der Erkrankung bemerkt haben, auch wenn im Verlauf noch weitere Symptome aus der untenstehenden Liste aufgetreten sind.

- Auffälligkeiten des Gangbildes, auf die ich von anderen hingewiesen wurde
- Häufigeres Stolpern oder Hängenbleiben mit den Fußspitzen am Boden
- Auffälligkeiten des Gangbildes, die Sie selber bemerkt haben
- Gleichgewichtsprobleme beim Gehen oder Stehen-
- Schwierigkeiten beim Rennen oder beim Sport (z.B. Schulsport)
- Sonstige:

- Nicht bekannt

Q8.2: In welchem Jahr sind rückblickend erstmals motorische Probleme aufgetreten?

- Von Geburt an
- Im Jahr: _____ (Jahreszahl YYYY)
- Unbekannt

Q9: Leiden Sie im Zusammenhang mit der HSP unter Auffälligkeiten der Blasen- oder Darmfunktion?

- Ja
- Nein

Falls zutreffend:

*Q9.1: Welche Auffälligkeiten der Blasen- oder Darmfunktion haben sie **zuerst** bemerkt?*

Bitte geben Sie nur die Symptome an, welche Sie **zuerst** bemerkt haben, auch wenn im Verlauf noch weitere Symptome aus der untenstehenden Liste aufgetreten sind.

- Verstärkter Harndrang („Wenn ich muss, dann muss ich.“) mit oder ohne Inkontinenz-
 - Schwierigkeiten, die Blase vollständig zu entleeren-
 - Verstärkter Stuhldrang („Wenn ich muss, dann muss ich.“)
 - Sonstige:
-

Q9.2: In welchem Jahr sind rückblickend erstmals Auffälligkeiten der Blasen- oder Darmfunktion aufgetreten?

- Im Jahr: _____ (Jahreszahl YYYY)
- Unbekannt

Mit den folgenden Fragen möchten wir mehr über die Erkrankungsschwere durch Ihre HSP herausfinden. Wir stellen Ihnen Fragen zum **Einfluss der HSP auf Tätigkeiten im Alltag**. Bitte wählen Sie je **eine der genannten Optionen**:

Q10. Funktionelle Stadien-Einteilung

Stadium 1.0: Bei mir wurde eine Ataxie oder HSP diagnostiziert. Ich kann jedoch rennen oder springen, ohne das Gleichgewicht zu verlieren. Ich fühle mich nicht eingeschränkt.

Stadium 2.0: Ich bemerke leichte Symptome der Ataxie oder HSP. Ich kann nicht rennen oder springen, ohne das Gleichgewicht zu verlieren. Ich bin körperlich in der Lage, ein selbstständiges Leben zu führen, muss aber manche Alltagstätigkeiten anpassen oder aufgeben. Ich fühle mich minimal eingeschränkt.

Stadium 3.0: Meine Symptome sind für andere eindeutig bemerkbar. Für die Stabilität und beim Gehen halte ich mich oft an Wänden / Möbelstücken, einer anderen Person fest oder benutze einen Stock. Ich fühle mich leicht eingeschränkt.

Stadium 4.0: Ich benötige einen Rollator, Krücken oder zwei Stöcke zum Gehen oder benutze andere Gehhilfen wie einen Begleithund. Ich bin in manchen, aber nicht allen Alltagsaktivitäten selbstständig. Ich fühle mich mittelgradig eingeschränkt.

Stadium 5.0: Ich kann selbst mit Unterstützung nicht gehen und benutze einen Rollstuhl, um mich fortzubewegen. Ich kann meinen Rollstuhl selbst steuern. Ich kann manche Alltagsaktivitäten bewältigen, die kein Stehen oder Gehen erfordern. Ich fühle mich stark eingeschränkt.

Stadium 6.0: Ich bin stets auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig. Ich bin bei allen Alltagsaktivitäten vollständig auf andere angewiesen.

In welches Stadium würden Sie sich zuordnen? Falls Sie sich mit keinem der Stadien eindeutig identifizieren können, geben sie halbe Stufen an (z.B. 2,5)

Stadium: _____

Q11: Wie weit können Sie maximal ohne Pause gehen? Geben Sie Ihre maximale Gehstrecke (ggf. mit Hilfsmitteln oder mit einer Begleitperson) in Metern an:

- Meine Gehstrecke ist im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen durch die Erkrankung nicht eingeschränkt.
- Maximale Gehstrecke ohne Pause: _____ m

Mit welchem Hilfsmittel bewältigen Sie diese Gehstrecke?

- Ohne Hilfsmittel
 - Einseitiger Stock, Gehstütze oder Begleitperson
 - Beidseitige Nordic Walking Stöcke
 - Beidseitige Gehstützen (z.B. Unterarmgehstützen)
 - Rollator, hoher Gehwagen, Posterior-Walker
 - Sonstige: _____
- Ich kann selbst mit maximaler Unterstützung nicht mehr gehen.
Falls zutreffend: In welchem Jahr (YYYY) haben Sie die Gehfähigkeit vollständig verloren? _____

Q12: Wie stark ist bei Ihnen das Gehen durch die HSP eingeschränkt?

- Ich habe keine Schwierigkeiten beim Gehen.
- Ich habe leichte Schwierigkeiten beim Gehen, kann aber noch rennen.
- Ich habe deutliche Schwierigkeiten beim Gehen und kann nicht mehr rennen.
- Im Alltag benutze ich überwiegend Gehhilfen zur Fortbewegung (z.B. Stock, Nordic Walking-Stöcke, Krücken).
- Im Alltag benutze ich überwiegend einen Rollstuhl zur Fortbewegung.

Q12.1: Falls zutreffend:

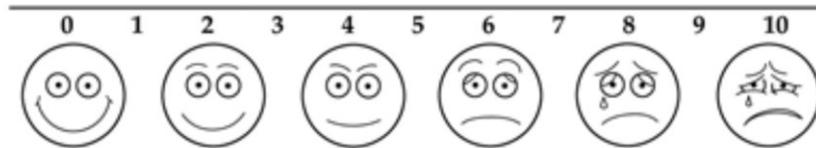
In welchem Jahr (YYYY) haben Sie erstmals regelmäßig Gehhilfen für Alltagstätigkeiten genutzt? _____

Q12.2: Falls zutreffend:

In welchem Jahr (YYYY) haben Sie erstmals einen Rollstuhl regelmäßig für Alltagstätigkeiten genutzt? _____

Q13: Wie stark haben Sie sich durch Schmerzen im letzten Monat in Bezug auf Ihre Lebensfreude oder Ihre Teilnahme an Alltagsaktivitäten eingeschränkt gefühlt?

Bitte berücksichtigen Sie nur Schmerzen, bei denen Sie einen Zusammenhang mit der HSP vermuten (typischerweise Schmerzen am Bewegungsapparat, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen und Ähnliches). Bitte umkreisen Sie eine Zahl.



Q14. Sprechen

- 0 - Das Sprechen ist bei mir nicht beeinträchtigt.
- 1 - Leicht beeinträchtigt. Ich habe keine Schwierigkeiten verstanden zu werden.
- 2 - Mäßig beeinträchtigt. Ich werde manchmal gebeten, Aussagen zu wiederholen.
- 3 - Schwer beeinträchtigt. Ich werde häufig gebeten, Aussagen zu wiederholen.
- 4 - Ich werde meist nicht verstanden.

Q15. Schlucken

- 0 - Das Schlucken ist bei mir nicht beeinträchtigt.
- 1 - Ich verschlucke mich selten (< einmal im Monat).
- 2 - Ich verschlucke mich häufig (< einmal in der Woche, > einmal im Monat).
- 3 - Ich benötige angepasste Speisen oder verschlucke mich mehrmals pro Woche.
Oder: Ich meide bestimmte Speisen.
- 4 - Ich benötige eine Magensonde oder PEG-Sonde.

Q16. Essen schneiden und Gebrauchsgegenstände benutzen

- 0 - Dabei habe ich keine Probleme.
- 1 - Ich bin etwas langsam und ungeschickt, benötige jedoch keine Hilfe.
- 2 - Ich bin ungeschickt und langsam, kann aber die meisten Speisen mit etwas Hilfe schneiden. Oder: Ich benötige Unterstützung, wenn in Eile.
- 3 - Die Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, ich kann aber selbstständig langsam essen.
- 4 - Ich muss gefüttert werden.

Q17. An- und Ausziehen

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Ich bin etwas langsam, benötige aber keine Hilfe.
- 2 - Ich benötige gelegentlich Unterstützung beim Knöpfen, Arme in Ärmel bekommen, etc. oder muss die Abläufe in irgendeiner Weise anpassen (z.B. ich muss mich zum Anziehen hinsetzen; ich verwende Schuhe mit Klettverschluss, ich trage keine Krawatten mehr, etc.).
- 3 - Ich benötige beträchtliche Hilfe, kann aber manche Dinge selber machen.
- 4 - Ich bin vollständig auf Hilfe angewiesen.

Q18. Körperpflege

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Ich bin etwas langsam, benötige aber keine Hilfe.
- 2 - Ich bin sehr langsam bei der Körperpflege oder benötige Hilfsmittel, wie zum Beispiel spezielle Haltegriffe, eine Badewannen-Transferbank, einen Duschstuhl, etc.
- 3 - Ich benötige persönliche Hilfestellung beim Waschen, Zähneputzen, Haare Kämmen oder Benutzen der Toilette.
- 4 - Ich bin vollständig auf Hilfe angewiesen.

Q19. Stürzen (Wählen Sie die Antwort „3“, wenn Sie regelmäßig Hilfsmittel beim Gehen verwenden, um Stürzen vorzubeugen).

- 0 - Ich stürze nie.
- 1 - Ich stürze selten (< einmal im Monat).
- 2 - Ich stürze gelegentlich (einmal in der Woche bis einmal im Monat).
- 3 - Ich stürze mehrmals in der Woche. Oder: Ich benötige ein Hilfsmittel, um Stürze zu verhindern.
- 4 - Ich kann nicht stehen oder gehen.

Q20. Gehen (Wählen Sie die Antwort „3“, wenn Sie regelmäßig Hilfsmittel zum Gehen verwenden).

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Ich habe leichte Schwierigkeiten, Gefühl einer Störung des Gleichgewichts.
- 2 - Ich habe mäßige Schwierigkeiten, benötige aber wenig oder keine Unterstützung.
- 3 - Schwere Gangstörung, ich benötige Unterstützung oder Gehhilfen.
- 4 - Ich kann auch mit Unterstützung überhaupt nicht gehen (rollstuhlpflichtig).

Q21. Sitzen

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Ich habe eine leichte Störung des Gleichgewichts des Rumpfes, brauche aber keine Rückenstütze.
- 2 - Ich kann nicht ohne Rückenstütze sitzen.
- 3 - Ich kann nur mit weitgehender Unterstützung sitzen (Stuhl mit zusätzlicher Rumpfunterstützung wie bspw. ein Pflege-/Multifunktionsrollstuhl etc.).
- 4 - Ich kann nicht sitzen.

Q22. Blasenfunktion (Wählen Sie die Antwort „3“ wenn Sie Medikamenten für die Blasenfunktion einnehmen und Antwort „4“, wenn Sie Botulinumtoxin-Injektionen in die Blase erhalten).

- 0 - Damit habe ich keine Probleme.
- 1 - Vermehrter Harndrang mit allenfalls seltener Inkontinenz (seltener als einmal im Monat). Oder: leicht verlangsamte Blasenentleerung
- 2 - Vermehrter Harndrang und gelegentliche Inkontinenz (seltener als einmal in der Woche). Oder: stärker verlangsamte oder unvollständige Blasenentleerung (Restharn)
- 3 - Häufige Harninkontinenz (häufiger als einmal in der Woche). Oder: ausgeprägte Blasenentleerungsstörung (z.B. wiederholter Harnverhalt, häufige Blasenentzündungen (> 4 / Jahr))
- 4 - Selbstkatheterisierung oder Dauerkatheter

Anhang B

Fragebogen Arzt: Erkrankungsalter und -schwere der HSP

V1. Was ist das anamnestisch festgelegte Erkrankungsalter der Patienten?

Angabe in Jahren (XX):

V2. Was war das erste Symptom des Patienten? Durch welches Symptom wird das Erkrankungsalter definiert?

- Verzögerte motorische oder intellektuelle Entwicklung
 - Auffälligkeiten des Gangbildes, auf die die Patientin/der Patient von anderen hingewiesen wurde
 - Häufigeres Stolpern oder Hängenbleiben mit den Fußspitzen am Boden
 - Auffälligkeiten des Gangbildes, die die Patientin/der Patient selbst bemerkt hat
 - Gleichgewichtsprobleme beim Gehen oder Stehen
 - Schwierigkeiten beim Rennen oder beim Sport (z.B. Schulsport)
 - Verstärkter Harndrang mit oder ohne Inkontinenz
 - Schwierigkeiten, die Blase vollständig zu entleeren
 - Verstärkter Stuhldrang
 - Sonstige:
-

Functional Staging (CLINRO)

Increment by 0.5 may be used if the status is about the middle between two stages.

- STAGE 1.0:** Minimal signs detected by physician during screening. Can run or jump without loss of balance. No disability.
- STAGE 2.0:** Symptoms present, recognized by patient, but still mild. Cannot run or jump without losing balance. The patient is physically capable of leading an independent life, but daily activities may be somewhat restricted. Minimal disability.
- STAGE 3.0:** Symptoms are overt and significant. Requires regular or periodic holding onto wall/furniture or use of a cane for stability and walking. Mild disability. (Note: many patients postpone obtaining a cane by avoiding open spaces and walking with the aid of walls/ people etc. These patients are grades as stage 3.0)
- STAGE 4.0:** Walking requires a walker, Canadian crutches or two canes. Or other aids such as walking dogs. Can perform several activities of daily living. Moderate disability.
- STAGE 5.0:** Confined but can navigate a wheelchair. Can perform some activities of daily living that do not require standing or walking. Severe disability.
- STAGE 6.0:** Confined to wheelchair or bed with total dependency for all activities of daily living. Total disability.

ACTIVITIES OF DAILY LIVING (FARS-ADL)

1. **Speech**

- 0 - Normal
- 1 - Mildly affected. No difficulty being understood.
- 2 - Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.
- 3 - Severely affected. Frequently asked to repeat statements.
- 4 - Unintelligible most of the time.

2. **Swallowing**

- 0 - Normal.
- 1 - Rare choking (< once a month).
- 2 - Frequent choking (< once a week, > once a month).
- 3 - Requires modified food or chokes multiple times a week. Or patient avoids certain foods.
- 4 - Requires NG tube or gastrostomy feedings.

3. **Cutting Food and Handling Utensils**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 - Clumsy and slow, but can cut most foods with some help needed. Or needs assistance when in a hurry.
- 3 - Food must be cut by someone, but can still feed self slowly.
- 4 - Needs to be fed.

4. **Dressing**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves, etc. or has to modify activity in some way (e.g. Having to sit to get dressed; use velcro for shoes, stop wearing ties, etc.).
- 3 - Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 - Helpless.

5. **Personal Hygiene**

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Very slow hygienic care or has need for devices such as special grab bars, tub bench, shower chair, etc.
- 3 - Requires personal help with washing, brushing teeth, combing hair or using toilet.
- 4 - Fully dependent

6. **Falling (assistive device = score 3)**

- 0 - Normal.
- 1 - Rare falling (< once a month).
- 2 - Occasional falls (once a week to once a month).
- 3 - Falls multiple times a week or requires device to prevent falls.
- 4 - Unable to stand or walk.

7. **Walking (assistive device = score 3)**

- 0 - Normal.
- 1 - Mild difficulty, perception of imbalance.
- 2 - Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 - Severe disturbance of walking, requires assistance or walking aids.
- 4 - Cannot walk at all even with assistance (wheelchair bound).

8. **Quality of Sitting Position**

- 0 - Normal.
- 1 - Slight imbalance of the trunk, but needs no back support.
- 2 - Unable to sit without back support.
- 3 - Can sit only with extensive support (Geriatric chair, posy, etc.).
- 4 - Unable to sit.

9. **Bladder Function (if using drugs for bladder, automatic score of 3)**

- 0 - Normal.
- 1 - Mild urinary hesitance, urgency or retention (< once a month).
- 2 - Moderate hesitance, urgency, rare retention/incontinence (> once a month, but < once a week).
- 3 - Frequent urinary incontinence (> once a week).

Participant-ID: _____



Date: __ / __ / __



SPASTIC PARAPLEGIA RATING SCALE (SPRS)

(1) Walking distance without pause _____ m

Due to history, walking aids allowed

- 0: Normal, unlimited
- 1: Abnormal exhaustion due to spasticity after more than 500m
- 2: Walking distance less than 500m
- 3: Walking distance less than 10 m
- 4: Unable to walk

(2) Gait quality

Patient is asked to walk as fast as possible a 10 meter distance including one turn

- 0: Normal
- 1: Mild stiffness, running still possible
- 2: Clearly spastic gait, interfering with running
- 3: Spastic gait requiring use of canes/walker
- 4: Unable to walk for a 10 meter distance even with maximal support

(3) Maximum gait speed _____ sec

Time for a 10 meter distance including one turn, taken by stop watch (1 decimal)

- 0: Normal
- 1: Slightly reduced (10m: \geq 5s)
- 2: Moderately reduced (10m: \geq 10s)
- 3: Severely reduced (10m: \geq 20s)
- 4: Unable to walk for a 10m distance or time \geq 40s

(4) Climbing stairs

5 steps up/downstairs - turn - 5 steps down/upstairs

- 0: Normal: needs no support of the handrail
- 1: Mild impairment: needs intermittent support of the handrail
- 2: Moderate impairment: needs permanent support of the handrail
- 3: Severe impairment: needs support of another person or additional walking aid to perform task
- 4: Unable to climb stairs

(5) Speed of stair climbing _____ sec

Time 5 steps up/downstairs - turn - 5 steps down/upstairs, taken by stop-watch (1 decimal)

- 0: Normal
- 1: Slightly reduced (\geq 5s to perform task)
- 2: Moderately reduced (\geq 10s to perform task)
- 3: Severely reduced (\geq 20s to perform task)
- 4: Unable to climb stairs

(6) Arising from chair

Patient attempts to arise from a straight-back chair (hard sitting surface) with arms folded across the chest.

- 0: Normal
- 1: Slow, or may need more than one attempt.
- 2: Pushes self up from arms of seat.
- 3: Tends to fall back and may have to try more than one time but can get up without help.
- 4: Unable to arise without help.

(7) Spasticity - hip adductor muscles (Modified Ashworth scale)

Score more severely affected side

- 0: No increase in muscle tone
- 1: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release
- 2: More marked increase in muscle tone through most of the range of motion
- 3: Considerable increase in muscle tone - passive movement is difficult
- 4: Limb stiff in adduction

(8) Spasticity - knee extensor muscles (Modified Ashworth scale)

Score more severely affected side

- 0: No increase in muscle tone
- 1: Slight increase in muscle tone, manifested by a catch and release
- 2: More marked increase in muscle tone through most of the range of motion
- 3: Considerable increase in muscle tone - passive movement is difficult
- 4: Limb stiff in flexion or extension

(9) Weakness - hip abduction (MRC 1976)

- 0: No weakness
- 1: Mild weakness (4/5)
- 2: Moderate weakness (3/5)
- 3: Severe weakness (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

(10) Weakness - foot dorsiflexion (MRC 1976)

- 0: No weakness
- 1: Mild weakness (4/5)
- 2: Moderate weakness (3/5)
- 3: Severe weakness (1-2/5)
- 4: Plegia (0/5)

(11) Contractures of lower limbs

Score in supine position

- Hip extension: lumbar spine and thighs touch the examination table.
Hip abduction: abduction up to an angle of $>60^\circ$ between the legs possible
- Knee extension: thigh and calf touch the underlay
- Foot dorsiflexion: $> 10^\circ$ possible.
Ankle pronation: $> 10^\circ$ possible
- 0: No contractures
- 1: Mild, not fixed abnormal position of one joint (unilaterally or bilaterally)
- 2: Fixed contracture of one joint (unilaterally or bilaterally)
- 3: Fixed contracture of two joints (unilaterally or bilaterally)
- 4: Fixed contracture of more than two joints (unilaterally or bilaterally)

(12) Pain due to HSP-related symptoms

- 0: None
- 1: \leq 50% of waking day present AND intensity 0 - 3 points on visual analogue scale
- 2: \leq 50% of waking day present AND intensity 4 - 10 points on visual analogue scale
- 3: $>$ 50% of waking day present AND intensity 0 - 3 on visual analogue scale
- 4: $>$ 50% of waking day present AND intensity 4 - 10 points on visual analogue scale

(13) Bladder and bowel function

- 0: Normal bladder and bowel function
- 1: Urinary or fecal urgency (difficulties to reach toilet in time)
- 2: Rare and mild urge incontinence (no pads/protective underwear required)
- 3: Moderate urge incontinence (requires pads/protective underwear or catheter when out of the house)
- 4: Permanent catheterization or permanent pads/protective underwear

Anhang D Original SPSS Datensets

Die folgende Tabelle stellt die Original SPSS Tabelle der Korrelationsanalyse des in Q6 globalen Erkrankungsbeginnes mit dem ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginnes in Frageelement V1

Korrelationen

		AOO_global ermittelt in Element Q6	. ClinRO_AOOer mittelt in V1
AOO_global ermittelt in Element Q6	Pearson- Korrelation	1	,921**
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	126	123
ClinRO_AOO ermittelt in V1	Pearson- Korrelation	,921**	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	123	123

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

ClinRO: Clinician reported outcome measures; AOO; Age of onset

Die folgende Tabelle stellt die Original SPSS Tabelle der Korrelationsanalyse des spezifischen Erkrankungsbeginnes mit dem ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginn

Korrelationen

		V1. ClinRO_AOO_	Spezifischer AOO
ClinRO_AOO ermittelt in V1	Pearson-Korrelation	1	,935**
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	123	123
Spezifischer AOO	Pearson-Korrelation	,935**	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	123	126

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

AOO: Age of Onset (Erkrankungsbeginn); ClinRO: Clinician reported outcome measures

Die folgende Tabelle stellt die Original SPSS Tabelle der Ermittlung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten des globalen Erkrankungsbeginnes und des ärztlich ermittelten Erkrankungsbeginn

Korrelationskoeffizient in Klassen

	Korrelation innerhalb der Klasse	95% Konfidenzintervall		F-Test mit wahrem Wert 0			Sig.
		Untergrenze	Obergrenze	Wert	df1	df2	
Einzelne Maße	,908	,871	,935	20,761	122	123	,000
Durchschnittliche Maße	,952	,931	,966	20,761	122	123	,000

Modell mit Ein-Weg-Zufallseffekten, bei dem die Personeneffekte zufällig sind.

Die folgende Tabelle stellt die Original SPSS Tabelle, dar welche der Ermittlung des Intraklassenkorrelationskoeffizienten des spezifischen Erkrankungsbeginnes und des ärztlich ermittelten diente.

Korrelationskoeffizient in Klassen

	Korrelation innerhalb der Klasse	95% Konfidenzintervall		F-Test mit wahrem Wert 0			Sig.
		Untergrenze	Obergrenze	Wert	df1	df2	
Einzelne Maße	,919	,886	,942	23,640	122	123	,000
Durchschnittliche Maße	,958	,940	,970	23,640	122	123	,000

Modell mit Ein-Weg-Zufallseffekten, bei dem die Personeneffekte zufällig sind.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Original SPSS Tabelle der Korrelationsanalyse der SPRS Gesamtpunktzahl und der ärztlich ermittelten Gesamtpunktzahl des FARS-ADL

Korrelationen

		SPRS_Total	ClinRO_FARS_ADL_Total
SPRS_Total	Pearson-Korrelation	1	,807**
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	120	120
ClinRO_FARS_ADL_Total	Pearson-Korrelation	,807**	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	120	120

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Original SPSS Tabelle dar, welche die Korrelationsanalyse der SPRS Gesamtpunktzahl und des ärztlich ermittelten FARS-Staging

		Korrelationen	
		SPRS_Total	ClinRO_FARS_Staging
SPRS_Total	Pearson-Korrelation	1	,907**
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	120	120
V3. ClinRO_FARS_Staging	Pearson-Korrelation	,907**	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	120	120

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Original SPSS Tabelle dar, welche der Ermittlung des Intraklassenkorrelationskoeffizient des FARS- Staging dient.

Korrelationskoeffizient in Klassen							
	Korrelation innerhalb der Klasse	95% Konfidenzintervall		F-Test mit wahrem Wert 0			
		Untergrenze	Obergrenze	Wert	df1	df2	Sig.
Einzelne Maße	,914	,878	,939	22,161	119	120	,000
Durchschnittliche Maße	,955	,935	,969	22,161	119	120	,000

Modell mit Ein-Weg-Zufallseffekten, bei dem die Personeneffekte zufällig sind.

Die abgebildete Tabelle ist die Original SPSS Tabelle, welche den Intraklassenkorrelationskoeffizienten des FARS ADL widerspiegelt.

Korrelationskoeffizient in Klassen							
	Korrelation innerhalb der Klasse	95% Konfidenzintervall		F-Test mit wahrem Wert 0			
		Untergrenze	Obergrenze	Wert	df1	df2	Sig.
Einzelne Maße	,909	,872	,936	20,989	119	120	,000
Durchschnittliche Maße	,952	,932	,967	20,989	119	120	,000

Modell mit Ein-Weg-Zufallseffekten, bei dem die Personeneffekte zufällig sind.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in SPSS erfolgte Cronbachs-Alpha Analyse der PROM Version des FARS-ADL

Item-Skala-Statistiken				
	Skalenmittelwert, wenn Item weggelassen	Skalenvarianz, wenn Item weggelassen	Korrigierte Item-Skala-Korrelation	Cronbachs Alpha, wenn Item weggelassen
Q14_PROM_FARS_item1	9,67	39,520	,624	,881
Q15_PROM_FARS_item2	9,73	41,991	,513	,889
Q16_PROM_FARS_item3	9,70	39,188	,755	,872
Q17_PROM_FARS_item4	9,09	37,152	,781	,868
Q18_PROM_FARS_item5	9,26	36,339	,808	,865
Q19_PROM_FARS_item6	8,42	37,574	,647	,880
Q20_PROM_FARS_item7	7,95	37,726	,680	,876
Q21_PROM_FARS_item8	9,79	40,341	,689	,878
Q22_PROM_FARS_item9	8,74	39,507	,442	,901

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in SPSS ermittelte Cronbachs-Alpha des ClinRO FARS-ADL .

Item-Skala-Statistiken				
	Skalenmittelwert, wenn Item weggelassen	Skalenvarianz, wenn Item weggelassen	Korrigierte Item-Skala-Korrelation	Cronbachs Alpha, wenn Item weggelassen
ClinRo_FARS_item1	9,87	42,966	,684	,893
ClinRo_FARS_item2	9,98	44,647	,670	,895
ClinRo_FARS_item3	9,93	43,587	,742	,890
ClinRo_FARS_item4	8,98	41,175	,752	,888
ClinRo_FARS_item5	9,26	40,051	,816	,882
ClinRo_FARS_item6	8,61	39,648	,744	,889
ClinRo_FARS_item7	8,10	42,151	,706	,891
ClinRo_FARS_item8	10,07	45,107	,687	,894
ClinRo_FARS_item9	8,83	45,196	,400	,917

Die abgebildete Tabelle stellt die original in SPSS ermittelte Tabelle der Korrelationsanalyse des domänenspezifischen AOO der PROM und der AOO ClinRO-Version für die Untergruppe der stellvertretend vermittelten Daten dar

Korrelationen			
		AOO_Spec	AOO_Clinro
AOO_Spec	Pearson-Korrelation	1	,762**
	Sig. (2-seitig)		,004
	N	12	12
AOO_Clinro	Pearson-Korrelation	,762**	1
	Sig. (2-seitig)	,004	
	N	12	12

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die abgebildete Tabelle stellt die original in SPSS ermittelte Tabelle der Korrelationsanalyse des domänenspezifischen AOO der PROM und der AOO ClinRO-Version für die Untergruppe der stellvertretend vermittelten Daten dar

Korrelationen

		AOO_Clinro	AOO_global
AOO_Clinro	Pearson-Korrelation	1	,747**
	Sig. (2-seitig)		,005
	N	12	12
AOO_global	Pearson-Korrelation	,747**	1
	Sig. (2-seitig)	,005	
	N	12	12

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die abgebildete Tabelle stellt die original in SPSS ermittelte Tabelle der Korrelationsanalyse der PROM FARS-ADL^{DE} und des ClinRO-FARS-ADL^{EN} für die Untergruppe der stellvertretend vermittelten Daten dar

Korrelationen

		FARS_Total_ClinRO	PROM_FARS
FARS_Total_ClinRO	Pearson-Korrelation	1	,956**
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	12	12
PROM_FARS	Pearson-Korrelation	,956**	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	12	12

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die abgebildete Tabelle stellt die original in SPSS ermittelte Tabelle der Korrelationsanalyse des PROM FARS-Staging^{DE} und des ClinRO-FARS-Staging^{EN} für die Untergruppe der stellvertretend vermittelten Daten dar

Korrelationen

		FARS_Staging_Clin	PROM_Staging
FARS_Staging_Clin	Pearson-Korrelation	1	,981**
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	12	12
PROM_Staging	Pearson-Korrelation	,981**	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	12	12

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die abgebildete Tabelle stellt die original in SPSS ermittelte Tabelle der Korrelationsanalyse des Frageelementes Q13 der PROM und der ClinRO-Version dar

Korrelationen

		Q13_pain	SPRS_12
Q13_pain	Pearson-Korrelation	1	,558**
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	120	120
SPRS_12	Pearson-Korrelation	,558**	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	120	120

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Hertie Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen unter Betreuung Prof. Dr. Rebecca Schüle-Freyer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Rebecca Schüle-Freyer in Zusammenarbeit mit Dr. Melanie Kellner.

Die Datenerhebung wurde von mir in Zusammenarbeit mit Partnern des Treat HSP Netzwerkes durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Sophie Tezenas du Montcel, Charlotte Dubec durch mich. Die polychorische Korrelationsanalyse erfolgte durch Sophie Tezenas du Montcel, Charlotte Dubec

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung von Prof Dr. Rebecca Schüle-Freyer verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben

Tübingen, den 14.04.2024

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen an diesem Projekt beteiligten Personen meinen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meiner Doktormutter Prof. Dr. Rebecca Schüle-Freyer für die Chance an diesem Projekt mitarbeiten zu dürfen, die Zusammenarbeit und für die Betreuung während dieser Doktorarbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Melanie Kellner für die Unterstützung während der Datenerhebung bedanken.

Hinsichtlich der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Sophie Tezenas du Montcel und Charlotte Dubec für die Beratung und Unterstützung.

Mein recht herzlicher Dank geht an die Patienten und Angehörigen, das Treat-HSP Netzwerk sowie an Dr. Katrin Dillmann für die Zeit, die Geduld und die Mitwirkung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden, meinem Freund und meinen Großmüttern Christel Schaal und Elisabeth Schiller für die bedingungslose Unterstützung bedanken.