

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Christoph Härtel

**Studie zur Erfassung der Lebensqualität und körperlichen Aktivität bei
Kindern und Jugendlichen mit Hypophosphatasie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Lena Reese
aus Erlangen

Würzburg, Juli 2021

Referentin: PD Dr. med. Christine Hofmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	HYPOPHOSPHATASIE	1
1.1.1	<i>Epidemiologie</i>	1
1.1.2	<i>Pathophysiologie</i>	1
1.1.3	<i>Genetik</i>	3
1.1.4	<i>Klinisches Bild und Verlaufsformen</i>	3
1.1.5	<i>Diagnostik</i>	5
1.1.6	<i>Differenzialdiagnosen</i>	9
1.1.7	<i>Therapie</i>	9
1.1.7.1	Multimodale Therapie	9
1.1.7.2	Enzyersatztherapie	10
1.2	HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE – MESSUNG DER LEBENSQUALITÄT	12
2	ZIELSETZUNG DER DISSERTATION	14
3	MATERIAL UND METHODEN	15
3.1	STICHPROBE UND STUDIENDESIGN	15
3.2	UNTERSUCHUNG	16
3.2.1	<i>Anamnese und körperliche Untersuchung</i>	17
3.2.2	<i>Fragebögen</i>	17
3.2.2.1	Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 und 4.0	17
3.2.2.2	Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)	18
3.2.2.3	Visuelle Analogskalen	19
3.2.2.4	Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G)	19
3.2.3	<i>Spiroergometrie</i>	20
3.2.4	<i>Accelerometrie</i>	22
3.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	23
4	ERGEBNISSE	25
4.1	STUDIENPOPULATION	25
4.2	ERGEBNISSE DER FRAGEBÖGEN	28
4.2.1	<i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 und 4.0</i>	28
4.2.1.1	PedsQL 3.0	28
4.2.1.2	PedsQL 4.0	32
4.2.2	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)</i>	34
4.2.3	<i>Visuelle Analogskalen</i>	38
4.2.4	<i>Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G)</i>	41
4.3	ERGEBNISSE DER SPIROERGOMETRIE	42
4.4	ERGEBNISSE DER ACCELEROMETRIE	49
5	DISKUSSION	52
5.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	52
5.1.1	<i>Diskussion der Fragebögen</i>	52
5.1.2	<i>Diskussion der Spiroergometrie</i>	54
5.1.3	<i>Diskussion der Accelerometrie</i>	55
5.1.4	<i>Diskussion der Zusammenhänge der Ergebnisse</i>	57
5.2	LIMITATIONEN DER STUDIE	58
5.3	FAZIT	60
6	ZUSAMMENFASSUNG	61
7	ANHANG	63

DANKSAGUNG

LEBENSLAUF

1 Einleitung

1.1 Hypophosphatasie

Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene, genetische Stoffwechselerkrankung, die erstmals im Jahr 1948 durch John C. Rathbun beschrieben wurde [1]. Sie zeichnet sich vor allem durch eine Störung der Mineralisation von Knochen und Zähnen aus, die auf eine ungenügende oder fehlende Aktivität der alkalischen Phosphatase zurückzuführen ist.

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der schweren Form der HPP liegt laut einer Untersuchung von Fraser et al. im Jahr 1957 in Toronto (Kanada) bei circa 1 zu 100 000 [2]. Aktuellere Studien schätzen die Inzidenz der schweren Variante der HPP in Europa auf circa 1 zu 300 000 [3]. Dieser Unterschied lässt sich womöglich durch den Gründereffekt erklären, da sich bei einer Gruppe kanadischer Mennoniten vermehrt die Genmutation p.Gly334Asp feststellen ließ [4]. Die Prävalenz der milden HPP in Europa wird nach dem Hardy-Weinberg-Gesetz auf 1/6370 geschätzt [3]. Bei der milden HPP liegen bei den Erkrankten beispielsweise moderate Deformierungen des Skelettsystems oder milde Verläufe der Odonto-HPP vor [3].

Die exakte Prävalenz und Inzidenz der HPP zu bestimmen gestaltet sich aber wegen der oft subklinisch verlaufenden oder der sich erst spät manifestierenden Varianten der Erkrankung schwierig. Eine hohe Dunkelziffer ist anzunehmen [3].

1.1.2 Pathophysiologie

Der HPP liegt meist eine Missense-Mutation im ALPL-Gen zugrunde, welches für die gewebespezifische alkalische Phosphatase (TNSALP) kodiert [5, 6]. Diese wird, wie der Name schon verrät, in allen Geweben exprimiert, insbesondere aber in Leber-, Nieren- und Knochengewebe. Durch die verminderte bzw. fehlende Aktivität der TNSALP kommt es, neben dem unmittelbaren Funktionsverlust des Enzyms, unter anderem zu einer Akkumulation der Substrate und damit zu einer Erhöhung von Pyridoxalphosphat und anorganischem Pyrophosphat im Serum,

1 Einleitung

sowie Phosphoethanolamin im Urin [5]. Dies kann zu einer Reihe von Organschäden führen [5, 7, 8].

Eine wichtige Aufgabe der TNSALP ist die Spaltung von Diphosphaten wie PPI (Pyrophosphat) zu Monophosphaten, welches gemeinsam mit Kalzium Hydroxylapatit bildet. Dieses wird wiederum in das Knochengewebe eingelagert [9]. Die reduzierte Enzymaktivität führt somit zu einer verminderten Knochenmineralisation, was sowohl Deformierungen der Knochen, als auch eine gesteigerte Frakturneigung zur Folge haben kann [10]. Die Bildung des Zahnhalteapparats ist durch die gestörte Mineralisation des Zahnzementes beeinträchtigt. Die fehlerhafte Ausbildung des Zements spiegelt sich unter Umständen in einer erhöhten Neigung zu Karies wieder [11].

Wie die TNSALP in anderen Geweben wirkt ist noch nicht hinreichend geklärt und damit Gegenstand aktueller Forschung [12]. Die pathophysiologischen Ursachen von Beschwerden des Gastrointestinaltraktes wie Übelkeit und Verdauungsprobleme sind größtenteils noch unklar.

Vor allem die an der perinatalen und infantilen Form erkrankten Kinder neigen zu zerebralen Krampfanfällen. Diese erklärt man sich in der Literatur zumindest zum Teil durch den intrazerebralen Mangel von Vitamin-B₆ (Pyridoxalphosphat). PLP akkumuliert zwar aufgrund des Enzymdefekts im Blut, jedoch liegt es in phosphorylierter Form vor und kann somit die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, so dass letztlich ein intrazerebraler Mangel resultiert [12]. PLP ist ein essenzielles Coenzym für die Synthese verschiedener biogener Amine und Neurotransmitter, wie Gamma-Aminobuttersäure [12].

Weiterhin weist eine Vielzahl von Patienten eine Erhöhung des Entzündungsmediator Prostaglandin E₂ im Serum auf. Eine Erhöhung dieses Entzündungsmediators kann sich negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken. Möglicherweise verstärkt dies die ohnehin bestehende Mineralisationsstörung des Skelettsystems noch zusätzlich [13, 14].

1 Einleitung

1.1.3 Genetik

Das für die TNSALP kodierende Gen liegt auf Chromosom 1 in der Region 1p36.1-34 [15]. Der Erkrankung können sowohl autosomal-dominante, als auch autosomal-rezessive Genvarianten zugrunde liegen, wobei der Genotyp nicht zwingend Rückschlüsse auf den Phänotypen zulässt [16]. Allerdings gehen milde Verläufe der HPP oft mit Mutationen einher, die noch eine Restaktivität der alkalischen Phosphatase (AP) zulassen; schwer betroffene Patienten weisen hingegen häufig nahezu keine Aktivität der AP auf [16]. Bei der kindlichen HPP liegt sehr häufig ein autosomal-rezessiver Erbgang mit Compound-Heterozygotie vor [17]; es sind also beide Allele des ALPL-Gens auf unterschiedliche Weise mutiert, was eine hohe Vielfalt an klinischer Symptomatik ermöglicht. Mittlerweile sind über 300 verschiedene krankheitsverursachende ALPL-Genmutationen bekannt [6]. Für die HPP wurde ein dominant negativer Effekt beschrieben. Patienten mit einem autosomal-dominanten Erbgang sind also oft weniger stark betroffen als Patienten mit zwei autosomal-rezessiven Erbgängen [18, 19].

1.1.4 Klinisches Bild und Verlaufsformen

Das klinische Erscheinungsbild der HPP gestaltet sich äußerst variabel. Es umfasst Schweregrade von der fehlenden Mineralisierung der Knochen in utero und dem damit einhergehenden intrauterin letalen Verlauf bis hin zur Odonto-HPP, die lediglich den Zahnapparat betrifft [12]. Es wird eine Reihe verschiedener Unterformen unterschieden: die perinatale Form, die pränatal benigne Form, die infantile Form, die kindliche Form, die adulte Form und die Odonto-HPP. Die Übergänge der Formen sind oft fließend, sodass häufig keine eindeutige Zuordnung möglich ist [12].

Bei der perinatalen HPP handelt es sich um die schwerste Erkrankungsform. Sie manifestiert sich unter Umständen bereits in utero und wird aufgrund der hohen Mortalität (bis zu 100 %), auch perinatal-letale Form genannt [20]. Klinisch äußert sie sich durch eine nahezu komplett fehlende Mineralisation des Skelettsapparates, starke Knochendeformierungen und zerebrale Krampfanfällen aufgrund des

1 Einleitung

konsekutiven Vitamin-B6-Mangels, welche die Prognose zusätzlich verschlechtern können. Weiterhin kann es durch die fehlende Mineralisation des knöchernen Thorax zu einer sekundären Lungenhypoplasie kommen, welche dann durch respiratorisches Versagen zum Tode führen kann [12, 21]. Insbesondere respiratorische Probleme und zerebrale Anfälle sind mit einer negativen Prognose assoziiert [22].

Von der perinatal-letalen Form muss die perinatal-benigne Form unterschieden werden, welche sich ebenfalls durch einen frühen Erkrankungszeitpunkt auszeichnet, jedoch milder verläuft. Trotz ähnlicher pränataler Sonographie-Befunde kommt es bei der perinatal-benigen Form bis zum Zeitpunkt der Geburt noch zu eigenständigen Korrekturen des Knochenwachstums. Es wird jedoch diskutiert, ob es sich hierbei lediglich um eine frühe Manifestation der milden HPP handelt [12].

Die infantile HPP zeichnet sich ebenfalls durch schwere Symptome aus, die jedoch erst im Laufe der ersten sechs Lebensmonate auftreten. Bei diesen Patienten kommt es typischerweise zu muskulärer Schwäche, zerebralen Krampfanfällen, Kraniosynostosen und Rachitis-artigen Deformitäten. Durch die vorzeitige Verknöcherung der Schädelnähte kann es zu chronisch erhöhtem Hirndruck sowie Liquorzirkulationsstörungen kommen [18, 23]. Die Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels können zudem zu Hyperkalziurie und Nephrokalzinosen führen. Typisch sind auch Trinkschwäche, Erbrechen und Gedeihstörungen, die Kinder leiden häufig an gastroösophagealem Reflux. Die Prognose der Patienten wird unter anderem durch gehäufte Infektionen der Atemwege eingeschränkt, sodass die betroffenen Kinder häufig bereits innerhalb des ersten Lebensjahres versterben. Nicht selten ist die klinische Unterscheidung zwischen infantilem und kindlichem Subtyp schwierig bzw. die Übergänge fließend [9, 12, 21].

Bei der kindlichen HPP treten erst nach Abschluss des ersten Lebensjahres die ersten Symptome auf. Auffallend ist häufig eine Entwicklungsverzögerung mit

1 Einleitung

verspäteter motorischer Entwicklung, typischerweise erlernen die Patienten verzögert das Laufen. Hier zeigt sich häufig ein verändertes Gangbild mit „Watschelgang“ bedingt durch die Skelettdeformitäten und die muskuläre Schwäche. Problematisch sind außerdem chronische Schmerzen, insbesondere der unteren Extremitäten. Weiterhin können bei den Erkrankten Gedeih- und Wachstumsstörungen, Kraniosynostosen und vorzeitiger Verlust der Milchzähne sowie Karies auftreten. Wie auch bei der infantilen Form der HPP kann es zu gastrointestinalen Beschwerden mit Inappetenz und Übelkeit kommen [9, 12, 20, 24].

Die adulte Form der HPP manifestiert sich in der Regel im mittleren bis hohen Erwachsenenalter, obwohl bereits im Kinder erstmals milde Rachitis-ähnliche Symptome auftreten können. Die Patienten weisen oft Zeichen von Osteomalazie, Pseudogicht und Arthrose auf. Zudem kommt es oftmals zu verzögerter Frakturheilung. Nicht selten wird bei der adulten HPP aufgrund einer verminderten Knochendichte fälschlicherweise eine primäre Osteoporose diagnostiziert. Sollten hierbei niedrige AP-Spiegel auftreten, werden diese als Konsequenz der bei der Osteoporose indizierten antiresorptiven Therapie gewertet. Weiterhin sind bei der adulten Form Nierenfunktionsstörungen, die vermehrte Bildung von Nierensteinen und ein schlechter Zahnstatus beschrieben. Die hohe Krankheitslast wird durch eine erhöhte Prävalenz von Depressionen weiter verstärkt [12, 18, 25].

Die Odonto-HPP macht sich oft im Klein- oder Schulkindalter bemerkbar. Sie zeichnet sich vor allem durch vorzeitigem Zahnverlust, Karies und Parodontose aus. Häufig kommt es zu abnormer Zahnstruktur und -farbe; der Zahndurchbruch ist verzögert. Bei der Odonto-HPP sind die Symptome formal auf die Zähne und den Zahnhalteapparat begrenzt, ohne Nachweis von muskuloskelettalen Symptomen [12, 26].

1.1.5 Diagnostik

Die HPP ist ein seltenes Krankheitsbild mit einer ausgesprochen variablen Symptomatik und einer großen Bandbreite an möglichen Differenzialdiagnosen. Dies kann dazu beitragen, dass sich die Diagnosestellung problematisch gestaltet. Die

1 Einleitung

Bestätigung einer im Raum stehenden HPP-Diagnose gestaltet sich aber nach korrekter Diagnostik und Untersuchung tendenziell einfach und sicher [12].

Hinweisgebend für die Diagnose der HPP ist, wie der Name der Erkrankung schon sagt, eine Erniedrigung der Serum-AP Aktivität unter den alters- und geschlechtsentsprechenden Normwert. Dieser Laborparameter kann zwar von nahezu jedem Labor bestimmt werden, allerdings existieren, entsprechend den jeweiligen Laborbedingungen, erhebliche Abweichungen. Außerdem liegen häufig nur Referenzwerte für Erwachsene Patienten vor und gelegentlich Fehlen die Angaben für untere Referenzwerte gänzlich. Dies muss differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden [12, 18]. Eine Absenkung des Serum-AP-Wertes unter den altersentsprechenden Normwert ist für die HPP charakteristisch, aber keineswegs spezifisch. Leicht erniedrigte AP-Werte lassen sich ebenso u.a. durch Schwangerschaften, durch Anämien und durch Mangelzustände, wie z.B. Zinkmangel und Anorexie erklären. Bei der pädiatrischen HPP geht man derzeit davon aus, dass die Höhe der AP-Aktivitätswerte mit dem klinischen Phänotyp korreliert: eine milde HPP kann Werte knapp unterhalb der Normwerte aufweisen, während die schwere Variante der HPP eher mit deutlich erniedrigten Restaktivitäten der AP einhergeht [9, 12, 18].

1 Einleitung

TAB. 1 ALTERSENTSPRECHENDE NORMWERTE DER AP
nach [12]

Normwerte der alkalischen Phosphatase	
AP im Serum (37°C, IFCC-Methode)	
Säuglinge	110 – 590 IU/l
Kleinkinder	110 – 550 IU/l
Schulkinder	130 – 700 IU/l
Frauen	55 – 147 IU/l
Männer	62 – 176 IU/l
weitere Laborparameter	
PLP (Plasma): 5 – 30 ng/ml	
PEA (Serum/Plasma): 0 – 60 µmol/l	
PEA/Kreatinin (Urin): 9 – 25 mmol/mmol Kreatinin	

Diagnostisch relevant ist außerdem die Messung der Substratkonzentrationen der AP, insbesondere von PLP und PEA (Phosphoethanolamin), wobei PLP als sensitivster Marker gilt. Aufgrund der beeinträchtigten Enzymfunktion kommt es, wie in 1.1.2 beschrieben, zu einer Akkumulation dieser Substrate. Eine regelmäßige Einnahme von Vitamin-B₆-haltigen Multivitaminpräparaten kann den PLP-Wert verfälschen und damit als diagnostischen Marker unbrauchbar machen [12]. Aufgrund von möglichen Stoffwechsel- und Nierenfunktionsstörungen sollten regelmäßig Kontrollen der Nierenwerte und der Werte des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels (z.B. Parathormon, 25-OH-Vitamin-D, Calcium und Phosphat in Serum und Urin) erfolgen [12].

Schwer betroffenen Patienten sollte, nach einer ausführlichen humangenetischen Beratung, eine genetische Testung angeboten werden. Diese ermöglicht eine genaue Analyse der vorliegenden Mutationen und bietet bei nicht eindeutigen klinischen und laborchemischen Befunden diagnostische Sicherheit [12]. Es erfolgt zunächst ein Screening der 12 Exons des ALPL-Gens. Ist dies unauffällig,

1 Einleitung

kann im nächsten Schritt eine Sequenzierung der elterlichen DNA (Desoxyribonukleinsäure) durchgeführt werden [5, 17].

Möglicherweise lassen sich bereits während der Schwangerschaft sonographische Hinweise für eine HPP finden. Besonders die Bildung von Knochenspornen, unregelmäßige Knochenmineralisation, becherartige Veränderungen der Enden der langen Röhrenknochen und eine verminderte Mineralisation der thorakalen Wirbelsäule sind auffällig; allerdings ist es schwierig anhand dieser Auffälligkeiten andere mögliche Differenzialdiagnosen, wie beispielsweise die Osteogenesis imperfecta, auszuschließen [27].

Ein weiteres wichtiges Verfahren in der Diagnostik der HPP ist die konventionelle Röntgendiagnostik. Insbesondere bei Verdacht auf Frakturen oder Kraniosynostosen stellt dieses Verfahren den Goldstandard dar. Andere auffällige Befunde sind, neben der Osteopenie, dem Nebeneinander von Mehr- und Minderklierisierung, metaphysäre Auftreibungen, Auftreibungen der Knorpel-Knochen-Übergänge und Verbiegungen der langen Röhrenknochen [12]. Bei bronchopulmonalen Beschwerden kann eventuell eine Röntgenbildgebung des Thorax indiziert sein. Insbesondere eine CT-Diagnostik, die keine klinische Konsequenz mit sich bringen würde, sollte aufgrund des Strahlenschutzes kritisch hinterfragt werden [12]. Da HPP-Patienten gelegentlich eine Nephrokalzinose ausbilden, sollte zu deren Ausschluss eine sonographische Untersuchung der Nieren erfolgen. Bei Verdacht auf inflammatorische Prozesse des muskuloskelettalen Systems kann eine Magnetresonanztomographie des ganzen Körpers wegweisend sein [28]. Auch bei einem Verdacht auf Kraniosynostosen bzw. assoziierten Fehlbildungen des Rückenmarks kann diese Art der Bildgebung indiziert sein. Die Untersuchung ist zwar sehr sensitiv, jedoch wenig spezifisch [12].

Weiterhin sollten bei hinreichendem Verdacht auf Kraniosynostosen regelmäßige ophthalmologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um eine Stauungspapille auszuschließen. Gegebenenfalls sind regelmäßige neurochirurgische Vorstellungen sinnvoll [12].

1 Einleitung

1.1.6 Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch ist bei Symptomen der HPP in Abhängigkeit des Alters zu denken an: Rachitis, andere Skelettdysplasien wie beispielsweise die Osteogenesis imperfecta, Parodontose, chronische nicht-infektiöse Osteomyelitis und Knochentumoren. Im Erwachsenenalter müssen unter anderem die Osteoporose und Arthrose in Erwägung gezogen werden [12, 18, 24, 29].

Die Vielfältigkeit der Differenzialdiagnosen kann dazu beitragen, dass die Diagnosestellung der HPP verzögert wird.

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Multimodale Therapie

Ein wichtiges Grundprinzip in der Therapie der HPP ist der kontinuierliche multimodale, interdisziplinäre Therapieansatz. Es sollte besonders auf die Linderung der Schmerzen, die Nierenfunktion und den Zahnstatus geachtet werden. Außerdem sollte auf eine frühzeitige Förderung der motorischen Entwicklung geachtet werden. Somit ist eine enge Zusammenarbeit vieler Fachbereiche, wie zum Beispiel Orthopädie, der Zahnmedizin, der Nephrologie, Pädiatrie, Neurochirurgie, Humangenetik, der Physiotherapie/Ergotherapie u.a. nötig [12, 30-32].

Ein häufiges Symptom der HPP-Patienten sind Schmerzen in den unteren Extremitäten. Eine Erhöhung der Prostaglandin-E₂-Spiegel im Urin lässt auf eine entzündliche Genese schließen [13]. Eine Untersuchung von Girschick et al. [13] zeigte, dass sich der Prostaglandin-E₂-Spiegel der Patienten unter adäquater Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) auf altersentsprechende Normwerte absenkten. Dieser positive Effekt geht mit der Reduktion der Schmerzen bereits kurz nach Therapiebeginn einher. Die Wirkung hält für drei bis vier Wochen nach Beendigung der Therapie an. Eine Bedarfstherapie mit NSAID kann, unter der Berücksichtigung der Nierenfunktion, somit empfohlen werden [13].

Bei Vorliegen einer Hyperkalziämie oder Hyperphosphatämie kann eine kalzium- oder phosphatarme Kost angezeigt sein. Eine Therapie mit Bisphosphonaten zur

1 Einleitung

Behandlung von Hyperkalzämien sollte allerdings, wenn möglich, vermieden werden [33].

Zur Therapie zerebraler Krampfanfälle im Rahmen der schweren HPP kann Pyridoxin (Vitamin B₆) eingesetzt werden [12]. Generell gilt es vor allem bei der schweren HPP Traumata und die damit einhergehenden Verletzungen zu vermeiden, da deren Therapie sehr langwierig sein kann. Sollte es dennoch dazu kommen, ist bei Femurfrakturen die Marknagelung die Therapie der Wahl, da diese eine rasche Belastung ermöglichen [9]. Weiterhin sollte eine Anbindung an einen in der Behandlung der HPP erfahrenen Zahnmediziner bzw. Kieferorthopäden erfolgen [9]. Dadurch kann beispielsweise die sprachliche Entwicklung der jungen Patienten verbessert werden. Eine frühzeitige Verknöcherung der Schädelnähte und eine damit einhergehende Erhöhung des intrakraniellen Drucks macht gegebenenfalls eine neurochirurgische Behandlung nötig [23].

1.1.7.2 Enzymersatztherapie

Seit 2015 ist die Enzymersatztherapie (ERT) mit Asfotase alfa (humane rekombinante TNSALP) zur Langzeitbehandlung der Knochenmanifestation bei Patienten mit ersten HPP-Symptomen im Kindesalter in der EU zugelassen und gilt als Meilenstein in der Therapie der schweren Verlaufsformen der HPP [34].

Asfotase alfa besteht aus zwei identischen Polypeptidketten, die jeweils aus drei Teilen bestehen: einem katalytischen Teil der menschlichen TNSALP, einem Fc-Teil und einer Deca-Aspartat-Sequenz, die die Bindung an den Knochen verbessert [34]. Das Medikament wird mehrmals pro Woche subcutan injiziert [35, 36]. Eine Substitution der alkalischen Phosphatase alleine zeigt keine Besserung der Knochenmineralisation [37]. Bei potentiell letal verlaufenden Formen zeigt sich, neben der verbesserten Mineralisation des Skeletts, einer Erhöhung der Muskelkraft und einer verbesserten Lungenfunktion, eine deutliche Besserung des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität [38, 39].

Aktuelle Daten ergaben, dass die meisten Kinder, die ein frühzeitiges radiologisches und klinisches Ansprechen auf die Therapie zeigten, einen anhaltenden

1 Einleitung

Effekt der Therapie für den Untersuchungszeitraum von 6 Jahren hatten und beweisen zudem eine meist gute Verträglichkeit des Medikaments [35]. Als häufigste Nebenwirkung tritt die Umgebungsreaktion im Bereich der Einstichstelle nach Applikation des Medikaments [40]. Außerdem werden Übelkeit, Schmerzen im Bereich der Extremitäten und Kopfschmerzen beschrieben. Auch in der Therapie der HPP bei Erwachsenen scheint Asfotase alfa aktuellen Untersuchungen zufolge eine Verbesserung der körperlichen Funktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [36].

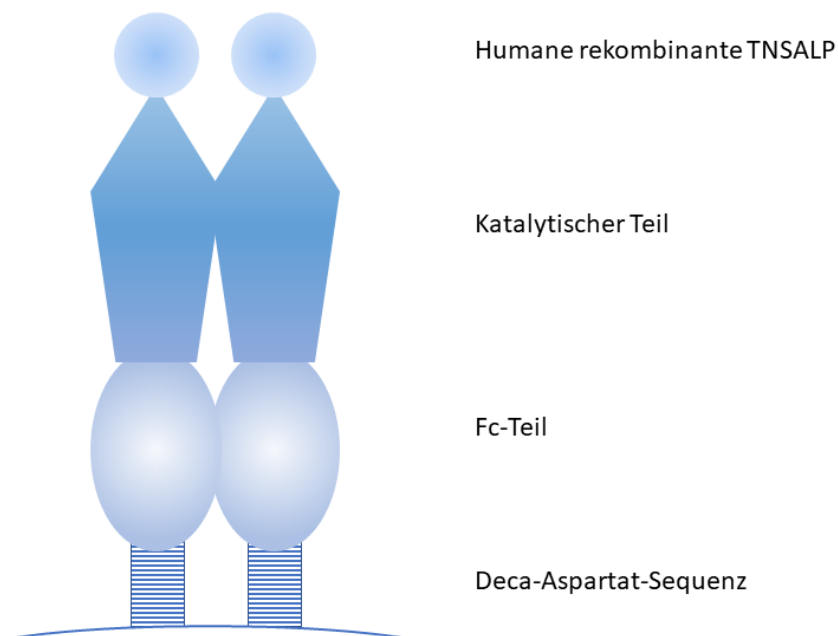


ABB. 1 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG ASFOTASE ALFA
nach [34, 41]

1 Einleitung

1.2 Health Related Quality of Life – Messung der Lebensqualität

Die WHO (World Health Organization) definiert Gesundheit als einen „Zustand völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen“ [42]. Hieraus wird deutlich, dass neben den oftmals ausgeprägten körperlichen Symptomen einer Erkrankung insbesondere auch die psychische Belastung der Patienten einen relevanten Faktor darstellt. Das Lebensalter der Bevölkerung steigt zusehends und gerade ältere Menschen leiden häufig an einer Vielzahl von verschiedenen Erkrankungen, die neben den physischen Einschränkungen auch das psychische Wohlbefinden stark einschränken können. Gleichzeitig steigt die Lebenserwartung nicht zuletzt wegen der besseren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der modernen Medizin stetig an. In der alternden Bevölkerung steigt die Prävalenz chronischer Erkrankungen und Erkrankte können durch neuste Therapie- und Präventionstrategien deutlich höhere Lebensalter erreichen. Chronische Erkrankungen sind vor allem charakterisiert durch einen langsamen Krankheitsprogress, eine lange Erkrankungsdauer und die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie. Durch die oftmals belastenden und langwierigen Therapien, aber auch durch ungeplante Änderungen des Alltagslebens wird das Wohlbefinden der Patienten zusätzlich eingeschränkt [43, 44].

In der Therapieplanung und Nachsorge der Patienten sollte daher stets biopsychosozialer Ansatz verfolgt werden, der neben den körperlichen Symptomen die Gefühle der Patienten respektiert und miteinbezieht. Der zusätzliche Fokus auf die Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf die Psyche und das soziale Leben der Betroffenen kommt somit dem ganzheitlichen Wohlbefinden, mit dem die WHO „Gesundheit“ definiert näher. Ein Instrument für die Messung der genannten Faktoren ist die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life = HRQoL). Hierbei verfolgt der Fragebogen einen multidimensionalen Ansatz und erfasst nicht zuletzt auch die subjektive Wahrnehmung der Patienten selbst [44, 45].

1 Einleitung

Lebensqualität lässt sich in vier Dimensionen aufteilen: das körperliche Wohlbefinden, das emotionale Wohlbefinden, das funktionelle Wohlbefinden und das soziale Wohlbefinden [46]. Das körperliche Wohlbefinden beinhaltet zum einen die durch die Krankheit ausgelösten Symptome und zum anderen die Nebenwirkungen der Therapie. Das emotionale Wohlbefinden umfasst die Krankheitsbewältigungsstrategien und die daraus resultierenden Gefühle. Das funktionelle Wohlbefinden bezieht sich auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die persönlichen Leistungen. Das soziale Wohlbefinden nimmt Bezug auf die sozialen Aktivitäten und die Qualität der Beziehungen mit Familie und Freunden [46].

Um die subjektive Krankheitslast als Therapieendpunkt objektiv zu erfassen ist die Evaluation der HRQoL eine etablierte Methode [44]. Da für die HPP keine etablierten Messmethoden vorhanden sind, war es in dieser Arbeit nötig, auf bereits bei anderen Erkrankungen verwendete Methoden zurückzugreifen. Die hierfür gewählten Fragebögen Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G), Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) und visuelle Analogskalen (VAS) wurden jedoch bereits für eine Vielzahl von Krankheitsbildern im Kindesalter, wie zum Beispiel der chronischen nichtbakteriellen Osteomyelitis etabliert [47].

2 Zielsetzung der Dissertation

Die Hypophosphatasie geht klinischen Beobachtungen zufolge nicht selten mit einer deutlichen Reduktion von physischer Aktivität und krankheitsbezogener Lebensqualität einher.

Ziel dieser Arbeit ist es im Hinblick darauf, sowohl die objektiv messbare Aktivität, als auch die Health Related Quality of Life (HRQoL) der an Hypophosphatasie erkrankten Kinder zu untersuchen. Zu diesem Zwecke sollen die hierbei erhobenen Daten des erkrankten Patientenkollektivs mit den Daten des gesunden Kontrollkollektivs verglichen werden. Dies erfolgt unter der Zuhilfenahme von Accelerometrie, Spiroergometrie und etablierten Fragebögen.

Weiterhin soll diese Arbeit dazu beitragen, das Verständnis dieser seltenen Erkrankung zu verbessern und somit die multimodale Versorgung der Patientinnen und Patienten weiter zu optimieren. Insbesondere soll aufgezeigt werden, ob auch nicht lebensbedrohlich betroffene Patienten eine im Vergleich zu Gesunden eingeschränkte HRQoL besitzen und sich ggf. für eine intensive Therapie qualifizieren.

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobe und Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Querschnittstudie. Nach Erhalt des positiven Ethikvotums (Nummer des Votums: 169/16) wurden insgesamt 40 Probandinnen und Probanden rekrutiert. 20 Patienten waren an HPP erkrankt (10 Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, 10 Patienten zwischen 12 und 18 Jahren); 20 Probanden waren Gesundkontrollen, die in Alter und Geschlecht mit den HPP-Patienten übereinstimmten.

Die Studienteilnehmer und deren Eltern wurden zunächst telefonisch, per Brief oder per Mail kontaktiert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Hierbei wurden sie über den generellen Ablauf und wichtige Aspekte der Studie informiert. Vor Ort wurden die Teilnehmer dann erneut ausführlich über den Ablauf der Studie und mögliche Risiken aufgeklärt. Sie wurden auch darüber informiert, dass sie die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt beenden können. Die Probanden bzw. deren Erziehungsberechtigte willigten anschließend schriftlich ein.

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren mit reduzierter AP-Aktivität. Zusätzlich musste mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegen:

- Genetisch nachgewiesene ALPL-Mutation
- Erhöhte PLP- Werte im Serum oder erhöhte PEA-Werte im Urin
- Charakteristische Symptome der Erkrankung

Ausgeschlossen wurden Patienten,

- die zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Asfotase alfa therapiert werden oder in der Vergangenheit therapiert wurden.

3 Material und Methoden

- die zum Zeitpunkt der Untersuchung an anderen klinischen Studien teilgenommen haben.
- die an anderen akuten oder chronischen nicht HPP-assoziierten Erkrankungen mit Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden leiden.

Die Gesundheitskontrollen durften ebenfalls nicht an einer akuten oder chronischen Erkrankung leiden und mussten in Alter und Geschlecht mit dem erkrankten Kollektiv übereinstimmen. Oft handelte es sich hierbei um einen Freund oder Mitschüler des Erkrankten.

Schlussendlich mussten zwei Hypophosphatasie-Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Einer hatte im Vorfeld das Medikament Asfotase alfa erhalten, der andere litt zum Untersuchungszeitpunkt an einer anderen chronischen Erkrankung, welche sich auf das generelle Wohlbefinden auswirkte. Die zugehörigen Gesundheitskontrollen wurden ebenfalls ausgeschlossen, sodass am Ende 18 HPP-Patienten und 18 Gesundheitskontrollen in die Studie eingeschlossen werden konnten.

3.2 Untersuchung

Die Untersuchung der HPP-Patienten dauerte in der Regel zwei Tage. Nach Möglichkeit wurde die Studienteilnahme mit einem Routinetermin in der Unikinderklinik verknüpft, um den Aufwand für die Probanden möglichst gering zu halten. Die Teilnehmer reisten je nach Entfernung des Wohnortes entweder am ersten Tag der Untersuchung oder am Vortag an. Die Untersuchung der Gesundheitskontrollen dauerte hingegen meist nur einen Tag, da Routineuntersuchungen, wie zum Beispiel die Nierensonographie, hier nicht nötig waren.

Die Untersuchungstermine lagen zwischen März 2017 und April 2019.

3 Material und Methoden

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und deren Eltern, erfolgte eine ausführliche Anamnese mit besonderem Fokus auf den bisherigen Krankheitsverlauf. Weiterhin wurden der aktuelle Gesundheitszustand, die aktuelle Medikation, Begleit- und Vorerkrankungen, sowie die Familienanamnese erfragt. Anschließend erfolgten eine gründliche körperliche Untersuchung und die Erfassung von Größe, Gewicht, Puls, Blutdruck und Körpertemperatur. Zudem erfolgte bei allen Probanden eine venöse Blutentnahme.

Als Maß für den individuellen Körperfettgehalt wurde bei den Teilnehmern zusätzlich die Hautfaltendicke mittels Harpenden Skinfold Caliper (Baty International, RH16, 9LR, England) ermittelt. Gemessen wurde jeweils drei Mal auf Höhe des Musculus biceps brachii, auf Höhe des Musculus triceps brachii zwischen Acromion und Olecranon, subscapular, sowie supriliakal auf Höhe der Linea axillaris media. Aus den jeweiligen Messungen wurde der Mittelwert gebildet. Hiermit wurde nach Slaughter et al. [48] das fettfreie Körpergewicht ermittelt.

3.2.2 Fragebögen

Alle Probanden bzw. deren Eltern wurden gebeten, den Childhood Health Assessment Questionnaire, die visuellen Analogskalen und den Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 und 4.0 zu beantworten. Die Altersgruppe zwischen 12 und 18 Jahren beantwortete zusätzlich den Fragebogen zu Depression, Angst und Stress.

3.2.2.1 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 und 4.0

Hier wurde die deutsche Version des PedsQL 3.0 Rheuma-Modul und des PedsQL 4.0 Generisches Modul verwendet (abhängig vom Alter, für Kinder ab 8 Jahren bzw. für Eltern; siehe Anhang 7.6 und 7.7). Bei dem PedsQL handelt es sich um ein zuverlässiges und valides Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [49]. Er ist unter anderem in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis [50] und der Behandlung von kindlichen Krebserkrankungen [51] etabliert.

3 Material und Methoden

Der PedsQL 3.0 unterteilt sich in fünf Dimensionen: Schmerzen, Alltagsdinge, Behandlung, Sorgen/Zweifel und sich mitteilen. Der PedsQL 4.0 besteht aus vier Dimensionen, die unter anderem die physische, soziale und schulische Funktion abfragen: Gesundheit und Aktivitäten, Stimmung/Gefühle, Umgang mit anderen und Schule. Die Probanden können jeweils zwischen fünf Antwortmöglichkeiten unterscheiden (0 = nie, 1 = fast nie, 2 = manchmal, 3 = häufig, 4 = fast immer).

Bei der Auswertung wurde den ausgewählten Antwortmöglichkeiten Punktwerte zugeordnet: 0 = 100 Punkte, 1 = 75 Punkte, 2 = 50 Punkte, 3 = 25 Punkte, 4 = 0 Punkte. Die Werte wurden addiert und es wurde aus den jeweiligen Dimensionen der Mittelwert gebildet. Zusätzlich wurde bei dem PedsQL 4.0 der Mittelwert aus allen vier abgefragten Dimensionen gebildet. Je niedriger der finale Punktwert war, desto höher waren somit die Beschwerden.

3.2.2.2 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Der CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) wurde 1994 von Singh et al. [52] aus dem Stanford Health Assessment Questionnaire weiterentwickelt. Er gilt als sensitiv und lässt sich in weniger als 10 Minuten bearbeiten [52]. Bei dieser Studie wurde die deutsche Version des CHAQ verwendet. Die Teilnehmer ab dem Alter von 13 Jahren füllten den Fragebogen selbstständig aus; bei den jüngeren Teilnehmern übernahmen dies die Eltern. Es wurden die altersgerechten Module für Kinder von 5 bis 7 Jahren, von 8 bis 12 Jahren und von 13 bis 18 Jahren verwendet.

Es werden acht Funktionsbereiche abgefragt: Anziehen und Körperpflege, Aufstehen, Essen und Trinken, Gehen, Körperpflege, Erreichen von Gegenständen, Greifen und Aktivitäten und häusliche Aufgaben (siehe Anhang 7.8). Die Studienteilnehmer bzw. deren Eltern können hier auswählen, ob die Funktionsbereiche problemlos, leicht erschwert, stark erschwert oder gar nicht möglich sind. Berücksichtigt wird zudem, ob die Inanspruchnahme von Hilfsmitteln nötig ist. Weiterhin enthält der CHAQ zwei visuelle Analogskalen, durch die die Schmerzen und der allgemeine Gesundheitszustand der vergangenen Woche evaluiert

3 Material und Methoden

wird (0 – “keine Schmerzen“/“sehr gut“ bis 10 – “unerträgliche Schmerzen“/“sehr schlecht“).

Ausgewertet wurde der CHAQ, indem für die ausgewählten Antwortmöglichkeiten Punkte vergeben wurden: 0 = problemlos, 1 = leicht erschwert, 2 = stark erschwert, 3 = nicht möglich. Es zählte jeweils der höchste Punktwert einer Kategorie. Die erhobenen Punktwerte wurden addiert und es wurde der Mittelwert gebildet. Hieraus ließ sich folgendes ableiten: bei einem Punktwert von 0 lagen keine Einschränkungen vor, ab 0 bis 0,625 lagen milde Einschränkungen vor, ab 0,625 bis 1,25 lagen moderate Einschränkungen vor, ab einem Punktwert von über 1,25 handelte es sich um schwere Einschränkungen [52-54].

3.2.2.3 Visuelle Analogskalen

Die Probanden sollten auf den Skalen einen Wert zwischen 0 (trifft gar nicht zu) bis 10 (trifft voll zu) auswählen. Die Skalen (siehe Anhang 7.9) erfragen Schmerzen in Ruhe, Schmerzen bei Belastung, körperliche Fitness im Vergleich zu Gleichaltrigen und die subjektive Erschöpfung nach körperlicher Belastung. Am Ende des Fragebogens hatten die Teilnehmer Gelegenheit, eigene Kommentare hinzuzufügen.

In der Auswertung wurden die von den Studienteilnehmern ausgewählten Punktwerte verwendet.

3.2.2.4 Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G)

Der DASS ist ein zuverlässiger Fragebogen, der sich gut zum Screening von Depressionen eignet [55]. Die hier verwendete deutschsprachige Version (siehe Anhang 7.5) wurde von den Studienteilnehmern im Alter von 12 bis 18 Jahren ausgefüllt. Es werden jeweils 14 Fragen zu den Bereichen Depression, Angst und Stress gestellt. Zwei bis fünf dieser Fragen prüfen einen ähnlichen Inhalt ab. Die Probanden werden gebeten, zwischen vier Antwortmöglichkeiten in Bezug auf die vergangene Woche auszuwählen (0 = traf gar nicht zu, 1 = traf manchmal zu, 2 = traf in beträchtlichem Maße zu, 3 = traf sehr stark zu).

3 Material und Methoden

Die Depressionsskala erfragt Dysphorie, Hoffnungslosigkeit, Abwertung des Lebens, Selbsterabwürdigung, Mangel an Interessen, Anhedonie, sowie Trägheit. Die Angstskaala umfasst autonome Erregung, muskuloskeletale Effekte, situative Angst und subjektive Erfahrungen mit ängstlichen Affekten. Die Depressionsskala beschäftigt sich mit Schwierigkeiten beim Entspannen, nervöse Erregung, leicht erregbar sein, Wut und Ungeduld. [56]

Die ausgewählten Punktwerte wurden in der Auswertung addiert und die Probanden konnten den Schweregraden normal, mild, moderat, schwer und extrem schwer zugeordnet werden. Cut-off-Werte [56] waren folgende:

TAB. 2 AUSWERTUNG DES DASS-G
[56]

	Depression	Stress	Angst
normal	0-9	0-14	0-7
mild	10-13	15-18	8-9
moderat	14-20	19-25	10-14
schwer	21-27	26-33	15-19
extrem schwer	>28	>34	>20

3.2.3 Spiroergometrie

Das Ziel der Spiroergometrie war es, die maximale aerobe Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zu erfassen.

Zunächst wurde den Probanden das Gerät und der Ablauf ausführlich erklärt. Das Fahrradergometer (ergoselect 200, ergoline, Blitz, Deutschland) wurde individuell auf die Körpergröße des Probanden eingestellt. Während der gesamten Untersuchungsdauer wurde ein 12-Kanal-EKG (custocard m, Ottobrun, Deutschland) abgeleitet und die Sauerstoffsättigung (Nellcor forehead sensor, Nonin 7500, Nonin Medical, USA) gemessen. Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurde hiermit minütlich erfasst.

3 Material und Methoden

Die Belastung der Teilnehmer erfolgte nach dem Godfrey-Protokoll [57] in Abhängigkeit von der Größe der Probanden. Ab einer Körpergröße ab 150 cm begannen die Probanden die Untersuchung mit einer Belastung von 20 W. Pro Minute wurde die Belastung bis zur subjektiven Erschöpfung des Teilnehmers um 20 W erhöht. Probanden mit einer Größe von 120 cm bis 149 cm begannen mit 15 W und steigerten sich minütlich um 15 W. Bei Probanden, die kleiner als 120 cm waren, begann die Belastung mit 10 W und steigerte sich minütlich um 10 W. Nach Erreichen der subjektiven Erschöpfung wurden die Probanden nach dem Grund für den Abbruch (beispielsweise Schmerzen in den Beinen) gefragt. Die maximale Belastbarkeit war die höchste Watt Zahl (W_{max}), die über eine Dauer von einer Minute durchgehalten werden konnte.

Während der Untersuchung wurden Ventilation und Gasaustauschparameter mit einem Spirometrie-Gerät (CPX/D, MedGraphics, St. Paul, MN, USA) gemessen. Dieses wurde vor jeder Untersuchung kalibriert. Die Teilnehmer atmeten durch ein spezielles Mundstück und erhielten eine Nasenklammer zur Verhinderung der Nasenatmung. Die Ausatemluft wurde kontinuierlich von einem Gasanalysator untersucht und es wurden Mittelwerte der gemessenen Parameter über ein Zeitintervall von 15 Sekunden gebildet. Gemessen wurden die Sauerstoffaufnahme (V_{O_2}), die CO_2 - Abgabe (V_{CO_2}) und der respiratorische Quotient (RQ). Als V_{O_2peak} waren die zwei höchsten aufeinanderfolgenden O_2 -Aufnahme-Werte definiert [58]. W_{max} und V_{O_2peak} wurden im Verhältnis zu den im Vorfeld erwarteten Werten angegeben.

Die Probanden sollten während der Untersuchung ihre maximale Belastbarkeit erreichen. Hieraus resultiert eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse [59]. Als Zeichen maximaler Belastung galten das Erreichen der maximalen Herzfrequenz und das Erreichen von W_{max} oder V_{O_2peak} [59, 60], sowie ein $RQ \geq 1,03$ bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und ein $RQ \geq 1,05$ bei Erwachsenen [61].

3 Material und Methoden

Die zu erwartenden Werte wurden wie in Tab. 3 dargestellt in Abhängigkeit von Größe, Alter und Geschlecht der Probanden berechnet. Dieses Verfahren wurde beispielsweise bereits von Hebestreit et al. [59] verwendet.

TAB. 3 BERECHNUNG DER MAXIMAL ZU ERWARTENDEN PARAMETER NACH GODFREY ET AL. [57]
w=weiblich, m=männlich

	Formel		Quelle
HFpeak [bpm]	<i>Kinder:</i>	HFpeak = 195 bpm	[62, 63]
	<i>Erwachsene:</i>	w: HFpeak = 209 - 0,86 x Alter m: HFpeak = 207 - 0,78 x Alter	
V_{O2}peak [l/min]	w: V _{O2} peak = 0,0308806 x Körpergröße (cm) - 2,877 m: V _{O2} peak = 0,0449955 x Körpergröße (cm) - 4,64		[58]
Wmax [Watt]	w: Wmax = 2,38 x Körpergröße (cm) - 238 m: Wmax = 2,87 x Körpergröße (cm) - 291		[57]

3.2.4 Accelerometrie

Das Ziel dieser Methode war es - ebenso wie bei der Spiroergometrie - die körperliche Aktivität der Kinder und Jugendlichen zu objektivieren. Die Erfassung der physischen Aktivität im Alltag der Studienteilnehmer erfolgte mittels Accelerometern vom Typ Actigraph GT3X (Pensacola, FL, USA). Dieses Verfahren wurde bereits unter anderem an Mukoviszidosepatienten und an Patienten mit chronisch nicht-bakterieller Osteomyelitis erprobt [47, 64].

Die Probanden wurde gebeten, das Accelerometer für mindestens sieben Tage am Stück (fünf Wochentage und zwei Wochenendtage) jeweils mindestens zehn Stunden lang auf der Hüfte zu tragen [65]; für einen Einschluss in die Studie reichte es allerdings aus, wenn das Accelerometer für mindestens zwei Wochentage und einen Wochenendtag bzw. neun Stunden pro Tag getragen wurde. Sollte das Accelerometer für über zehn Minuten keine Bewegung verzeichnet

3 Material und Methoden

haben, wurde diese Dauer nicht gewertet, da angenommen werden musste, dass der Sensor für diese Dauer nicht getragen wurde [64]. Die Teilnehmer sollten das Gerät zum Schlafen, zum Duschen, zum Schwimmen und bei anderen Tätigkeiten, bei denen es in Kontakt mit Wasser kommen konnte, ablegen.

Die Aktivität wird über die Messung der Beschleunigung im dreidimensionalen Raum gemessen. Hierbei wurden sowohl Intensität, als auch Häufigkeit der Beschleunigung erfasst. Diese wurden über sogenannte Epochen von fünf Sekunden gemittelt und die Summe dieser Mittelwerte für eine Minute ergab die counts per minute.

Die cpm wurden in verschiedene Level der Aktivität eingeteilt: sedentary (Ruhe), light (leichte Aktivität), moderate (MPA, moderate Aktivität) und vigorous physical activity (VPA, hohe Aktivität), wobei die MPA und die VPA zur MVPA aufaddiert werden können.

Für die Hypophosphatasie gibt es keine festgelegten Cut-off-Werte, daher wurden hier die von Troiano et al. [66] empfohlenen Cut-off-Werte für die Altersgruppe von 13 bis 18 Jahren verwendet. Für die jüngeren Kinder verwendeten wir die empfohlenen Cut-off-Werte nach Freedson et al. [67].

Die Auswertung erfolgte mittels Actigraph und Excel (Microsoft, Version 2017).

Die Kinder und Jugendlichen führten über die Tragedauer ein Tagebuch. Hier sollten sie unter anderem die Tragedauer, körperliche bzw. sportliche Aktivitäten und ähnliches notieren. Im Anschluss daran schickten die Studienteilnehmer die Accelerometer in einem vorfrankierten per Post zurück an das Studienzentrum.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Excel (Version 2017, Microsoft) GraphPad Prism 9 (Version 9.0.1).

3 Material und Methoden

Das Studienkollektiv wurde mittels Medianen und dem jeweiligen Konfidenzintervall von 95% beschrieben. Oft wurden auch Mittelwerte und Spannweiten dargestellt. Dies wurde entsprechend vermerkt.

Im Hinblick auf das Studiendesign (Fall-Kontroll-Studie, matched pair design) wurden die HPP-Patienten und die zugehörigen Gesundkontrollen unter Zuhilfenahme des nicht parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests miteinander verglichen. Zudem wurde die jüngere Untergruppe mit der älteren Untergruppe verglichen.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman (r_s) wurde zur Berechnung des linearen Zusammenhangs zwischen den objektiven und den subjektiven Messmethoden verwendet.

4 Ergebnisse

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt konnten 20 HPP-Patienten und 20 Gesundheitskontrollen untersucht werden. Schlussendlich konnten 18 Patienten und die jeweils zugehörige Gesundheitskontrolle in die Studie eingeschlossen werden.

Ein Patient aus der jüngeren Altersgruppe musste ausgeschlossen werden, da er vor dem geplanten Studientermin eine Therapie mit Asfotase alfa begonnen hat (extern). Ein Patient der älteren Altersgruppe musste ausgeschlossen werden, da er zusätzlich an einer anderen chronischen Erkrankung mit Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden litt. Die entsprechenden Gesundheitskontrollen wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

11 Probandinnen waren weiblich (N=11, 61,1%); 7 Probanden waren männlich (N=7, 38,9%). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 10,56 Jahren mit einem Alter zwischen 6 und 16 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Gesundheitskontrollen lag bei 10,78 Jahren; die Probanden waren zwischen 6 und 15 Jahren alt. Das Geschlecht stimmte zwischen Patienten und Gesundheitskontrollen in allen Fällen überein.

TAB. 4 GESCHLECHT UND ALTER DER 18 HPP-PATIENTEN
Altersgruppe 1: 6-11 Jahre, 9 Patienten, Altersgruppe 2: 12-18 Jahre

Geschlecht	Anzahl und Prozentwert (%) innerhalb der Gruppe		
	Beide Gruppen	Altersgruppe 1	Altersgruppe 2
männlich	7 (38,9)	2 (22,2)	5 (55,6)
weiblich	11 (61,1)	7 (77,8)	4 (44,4)

4 Ergebnisse

TAB. 5 ERSTE KLINISCHE SYMPTOME DER PATIENTEN

Erste klinische Symptome	n	%
Gedeihstörung	7	38,9
Störung der motorischen Fähigkeiten	7	38,9
Muskelschwäche	6	33,3
Muskuloskeletale Schmerzen	6	33,3
Radiologische Hinweise auf rachitisähnliche Deformitäten	3	16,7

Die ersten klinischen Symptome traten bei den HPP-Patienten mit 1,82 Jahren (min. 0,33 Jahre, max. 6,0 Jahre) auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Kinder im Schnitt 2,97 Jahre (min. 0,33 Jahre, max. 6,0 Jahre) alt.

Tab. 5 zeigt die häufigsten ersten Symptome der HPP-Patientinnen und -Patienten. Führend waren vor allem Gedeihstörungen und Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten (jeweils 38,9%). Zusätzlich traten häufig Muskelschwäche und muskuloskeletale Schmerzen auf (jeweils 33,3%). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten alle Patienten eine reduzierte Aktivität der Serum-AP und ein Großteil (89%) präsentierte sich mit für die HPP typischen Symptomen. In der genetischen Untersuchung zeigten 44% eine heterozygote und 56% eine compound heterozygote Mutation im ALPL Gen.

TAB. 6 SYMPTOME IN DEN ERSTEN 6 LEBENSMONATEN

Symptome	n	%
Atemwegsinfektionen	3	16,7
Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten	3	16,7
Gedeihstörung	2	11,1
Übelkeit/Appetitmangel	2	11,1
Muskuloskeletale Schmerzen	1	5,6
Muskelschwäche	1	5,6

4 Ergebnisse

Thoraxdeformitäten	1	5,6
Erniedrigtes 25-OH-Vitamin D	1	5,6

TAB. 7 SYMPTOME ZWISCHEN DEN ERSTEN 6 LEBENSMONATEN UND 5 JAHREN

Symptome	n	%
Frühzeitiger Zahnverlust	12	66,7
Beeinträchtigung der motorischen Funktionen	8	44,4
Erniedrigtes 25-OH-Vitamin D	8	44,4
Muskuloskeletale Schmerzen	8	44,4
Gedeihstörung	7	38,9
Muskelschwäche	7	38,9
Thoraxdeformitäten	5	27,8
Erhöhtes Calcium	4	22,2
Kraniosyostosen	4	22,2

TAB. 8 SYMPTOME AB DEM 5. LEBENSJAHR

Symptome	n	%
Muskuloskeletale Schmerzen	14	77,8
Erniedrigtes 25-OH-Vitamin D	11	61,1
Frühzeitiger Zahnverlust	10	55,6
Hyperphosphatämie	8	44,4
Thoraxdeformitäten	6	33,3
Gedeihstörung	6	33,3
Kraniosynostosen	6	33,3
Parodontitis	4	22,2
Karies	4	22,2

4 Ergebnisse

TAB. 6,

TAB. 7 UND

Tab. 8 zeigen die Symptome in den ersten Lebensmonaten, zwischen sechs Monaten und fünf Jahren und seit Beginn des 5. Lebensjahres. Bei Vorstellung zur Teilnahme an dieser Studie berichteten 17 der 18 Patienten über aktuell bestehende Beschwerden. 12 Patienten klagten über muskuloskeletale Schmerzen, 5 berichteten über Muskelschwäche und Ermüdbarkeit. 10 der Patienten litten zu dem Zeitpunkt der Untersuchung an Zahnproblemen, wie vorzeitigem Zahnverlust oder Entzündungen. Weiterhin berichteten einige Patienten von vermehrt auftretenden Kopfschmerzen, Konzentrationsproblemen und Schwindelgefühlen. In der Gruppe der Gesundkontrollen berichteten zwei Teilnehmer über Beschwerden. Ein Jugendlicher klagte über Kopfschmerzen und Schmerzen im Bereich der Beine, ein anderer klagte über einen eingewachsenen Zehnnagel.

Bezüglich der Therapie erhielten zum Vorstellungszeitpunkt 6 der Patienten Vitamin-D-Substitution, zwei nahmen regelmäßig NSAID ein, zwei nahmen Phosphatbinder ein, und ein weiterer erhielt regelmäßig Vitamin-C-Substitution. Vier Patienten hatten regelmäßig Physiotherapie, drei hatten Schuheinlagen und zwei Orthesen. Zwei der Gesundkontrollen nahmen ebenfalls regelmäßig Medikamente (Cetirizin und Isotretinoin) ein.

4.2 Ergebnisse der Fragebögen

4.2.1 Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 3.0 und 4.0

4.2.1.1 PedsQL 3.0

In Tab. 9 bis Tab. 12 sind die Ergebnisse des PedsQL der Eltern und der Kinder dargestellt. Alle Eltern beantworteten den Fragebogen ordnungsgemäß, sodass 36 Fragebögen in die Wertung einbezogen werden konnten. Bei den HPP-Patienten konnten 14 Fragebögen einbezogen werden (>8 Jahre). Bei der Kontrollgruppe beantwortete ein Proband den Fragebogen nicht, sodass hier 13 Fragebögen einbezogen werden konnten.

4 Ergebnisse

In der Gruppe der Eltern wichen die Kategorien Behandlung ($p=0,0398$), Sorgen ($p=0,0078$) und Sich mitteilen ($p=0,0020$) signifikant voneinander ab. Die Eltern der HPP-Patienten schätzen ihre Kinder hier deutlich schwerer betroffen ein. Besonders auffällig war die Kategorie Sich mitteilen. Der niedrigste ausgewählte Wert lag hier bei 41,7 Punkten. Die Kategorien Schmerzen und Alltagsdinge unterschieden sich nicht signifikant.

TAB. 9 ERGEBNISSE DES PEDSQL 3.0 (ELTERN – ALTERSGRUPPE 1)

Altersgruppe 1 (Eltern)	HPP (n=18)	HC (n=18)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Schmerzen	93,7 [75; 100]	100 [81,3; 100]	0,3750
Alltagsdinge	95 [90; 100]	100 [100; 100]	0,2500
Behandlung	87,5 [67,9; 100]	85,7 [85,7; 100]	0,6250
Sorgen	91,7 [66,7; 100]	100 [100; 100]	0,2500
Sich mitteilen	91,7 [58,3; 100]	100 [83,3; 100]	0,3750

TAB. 10 ERGEBNISSE DES PEDSQL 3.0 (ELTERN – ALTERSGRUPPE 2)

Altersgruppe 2 (Eltern)	HPP (n=18)	HC (n=18)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Schmerzen	81,25 [37,5; 93,8]	96,9 [56,3; 100]	0,2188
Alltagsdinge	95 [75; 100]	100 [80; 100]	0,1875
Behandlung	78,6 [43; 96,4]	100 [71,4; 100]	0,0781
Sorgen	75 [17; 100]	100 [100; 100]	0,0625
Sich mitteilen	58 [41,67; 91,7]	100 [100; 100]	0,0156*

4 Ergebnisse

TAB. 11 ERGEBNISSE DES PEDSQL 3.0 (ELTERN)

Beide Altersgruppen (Eltern)	HPP (n=18)	HC (n=18)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon-Test
Schmerzen	81,3 [56; 93,8]	100 [87,5; 100]	0,0806
Alltagsdinge	95 [85; 100]	100 [100; 100]	0,0547
Behandlung	82,1 [67,9; 96,4]	92,9 [85,7; 100]	0,0398*
Sorgen	83,35 [50; 100]	100 [100; 100]	0,0078*
Sich mitteilen	66,65 [41,7; 100]	100 [100; 100]	0,0020*

In der Gruppe der Kinder unterschieden sich die Kategorien Schmerzen ($p=0,0027$), Behandlung ($p=0,0018$), Sorgen ($p=0,0195$) und Sich mitteilen ($p=0,0010$) signifikant voneinander. Die HPP-Patienten gaben deutlich mehr Einschränkungen an. Auch hier war der Unterschied in der Kategorie Sich mitteilen sehr deutlich. Das Minimum lag hier bei 33,3.

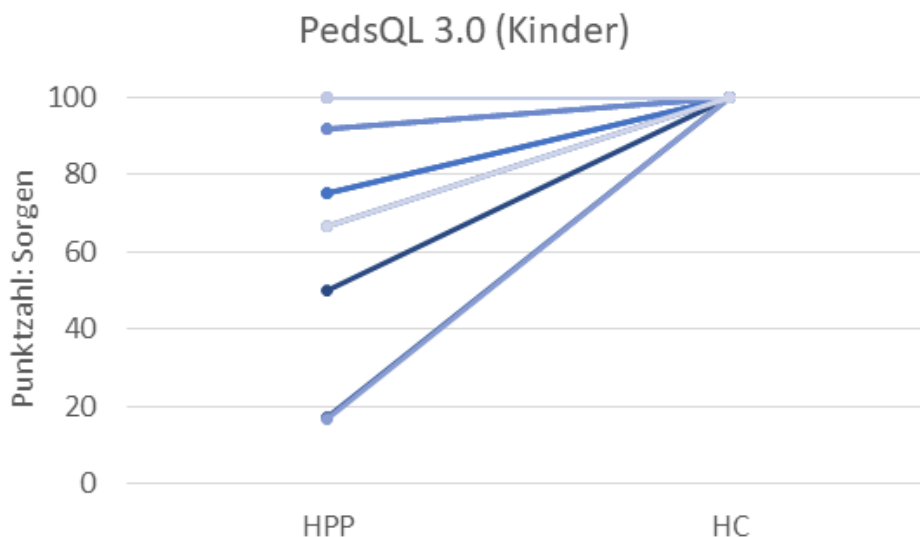


ABB. 2 KATEGORIE SORGEN DES PEDSQL 3.0 IM VERGLEICH (KINDERFRAGEBOGEN)
Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

4 Ergebnisse

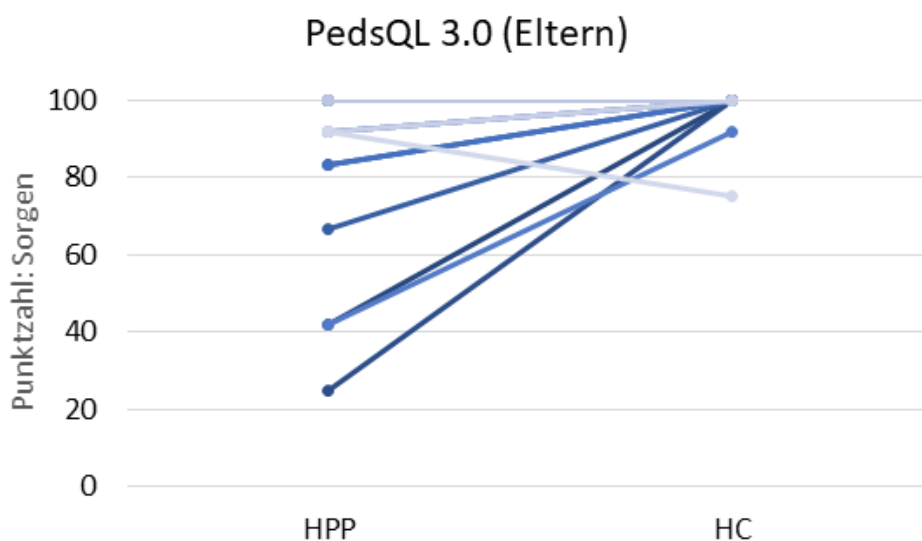


ABB. 3 KATEGORIE SORGEN DES PEDSQL 3.0 (ELTERNFRAGEBOGEN)

Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

In der Kategorie Sorgen (siehe Abb. 2 und Abb. 3) lag der minimale Wert in der Patientengruppe bei 16,7. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe waren in dieser Kategorie ausnahmslos unauffällig. Die Maximalwerte lagen jeweils in beiden Gruppen bei 100.

TAB. 12 ERGEBNISSE DES PEDSQL 3.0 (KINDER)

Beide Altersgruppen (Kinder)	HPP (n=14)	HC (n=14)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon-Test
Schmerzen	75 [62,5; 93,8]	100 [87,5; 100]	0,0027*
Alltagsdinge	100 [85; 100]	100 [100; 100]	0,0781
Behandlung	75 [55; 96,4]	100 [96,4; 100]	0,0018*
Sorgen	91,7 [83,3; 100]	100 [100; 100]	0,0195*
Sich mitteilen	87,45 [67; 100]	100 [100; 100]	0,0010*

4 Ergebnisse

4.2.1.2 PedsQL 4.0

Wie beim PedsQL 3.0 (vgl. Absatz 4.2.1.1) konnten 36 Elternfragebögen, 14 Fragebögen der HPP-Patienten und 13 Fragebögen der Gesundheitskontrollen einbezogen werden.

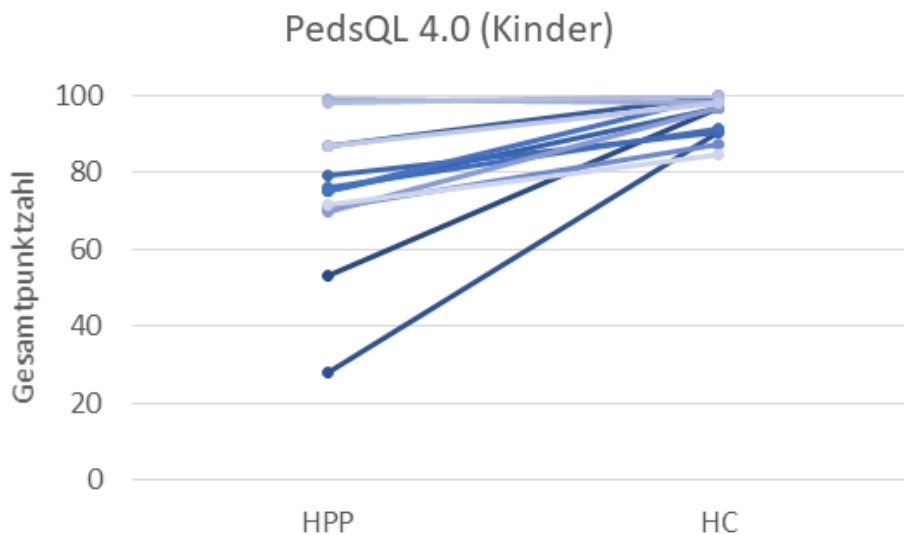


ABB. 4 GESAMTPUNKTZAHL DES PEDS QL 4.0 (KINDERFRAGEBOGEN)
Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

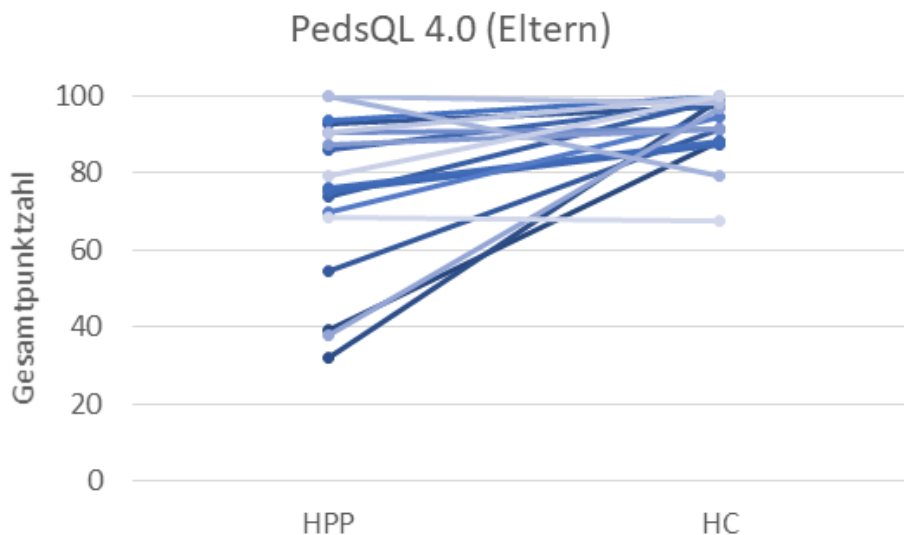


ABB. 5 GESAMTPUNKTZAHL DES PEDS QL 4.0 (ELTERNFRAGEBOGEN)
Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

4 Ergebnisse

Wie in Tab. 13 bis Tab. 15 und Abb. 4 Abb. 5 zu sehen ist, wichen die Ergebnisse der HPP-Patienten und der Gesundheitskontrollen in allen Kategorien (Gesundheit und Aktivität, Stimmung/Gefühle, Umgang mit Anderen und Schule) und beim Gesamtwert ($p < 0,0005$) signifikant voneinander ab. Der niedrigste Gesamtwert lag bei der Patientengruppe bei 28 und in der Gruppe der Gesundheitskontrollen bei 84,4. Der niedrigste Wert in der Gruppe der Eltern der Patienten lag bei 32; bei den Eltern der Gesundheitskontrollen lag dieser bei 67,4.

TAB. 13 ERGEBNISSE DES PEDS QL 4.0 (KINDER)

Beide Altersgruppen (Kinder)	HPP (n=14)	HC (n=13)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon-Test
Gesundheit und Aktivität	76,6 [68,8; 100]	100 [93,8; 100]	0,001*
Stimmung/Gefühle	80 [70; 95]	100 [75; 100]	0,002*
Umgang mit Anderen	82,5 [60; 100]	100 [100; 100]	0,001*
Schule	77,5 [65; 95]	95 [85; 100]	0,001*
Gesamtwert	75,6 [70,7; 96,7]	96,7 [90,2; 100]	<0,0005*

4 Ergebnisse

TAB. 14 ERGEBNISSE DES PEDSQL 4.0 (ELTERN - ALTERSGRUPPE 1)

Beide Altersgruppen (Kinder)	HPP (n=14)	HC (n=13)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon-Test
Gesundheit und Aktivität	93,7 [71,9; 100]	100 [96,9; 100]	0,063
Stimmung/Gefühle	80 [45; 100]	85 [70; 95]	0,375
Umgang mit Anderen	85 [60; 100]	95 [85; 100]	0,219
Schule	90 [75; 100]	90 [80; 100]	0,453
Gesamtwert	87 [73,9; 100]	91,3 [87; 98,9]	0,090

TAB. 15 ERGEBNISSE DES PEDSQL 4.0 (ELTERN – ALTERSGRUPPE 2)

Beide Altersgruppen (Kinder)	HPP (n=14)	HC (n=13)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon-Test
Gesundheit und Aktivität	81,3 [37,5; 93,8]	100 [93,8; 100]	0,020*
Stimmung/Gefühle	50 [35; 90]	95 [75; 100]	0,016*
Umgang mit Anderen	80 [25; 95]	100 [100; 100]	0,031*
Schule	65 [55; 95]	90 [70; 100]	0,078
Gesamtwert	69,6 [38; 90,2]	96,7 [88; 100]	0,012*

4.2.2 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Alle 36 Probanden füllten den Fragebogen korrekt aus, sodass alle in die Wertung einbezogen werden konnten.

4 Ergebnisse

Bei den HPP-Erkrankten gaben 4 Patienten an, keine Einschränkungen zu haben. 11 Erkrankte litten an milden Einschränkungen, ein Patient litt an moderaten Einschränkungen und zwei Patienten litten an schweren Einschränkungen. In der Kontrollgruppe hatten 5 Probanden milde Einschränkungen; die übrigen 13 Probanden hatten keine Einschränkungen.

12 HPP-Patienten (66,7%) berichteten von Schmerzen in der vergangenen Woche. Der höchste ausgewählte Wert lag bei 7. In der Kontrollgruppe gaben zwei Teilnehmer (11,1%) an, in der Woche vor der Studienteilnahme Schmerzen gehabt zu haben. Das Maximum lag hier bei 5.

Im Bereich Gesundheitszustand gaben 72,2% der HPP-Patienten Auffälligkeiten mit einem Maximum von 6 auf der VAS in der vergangenen Woche an. Bei dem Kontrollkollektiv gaben 4 Teilnehmer (22,2%) Einschränkungen an. Das Maximum lag hier bei 3. Alle angegebenen Maximalwerte wurden jeweils einmal gewählt. Die CHAQ-Ergebnisse der Patienten im Vergleich zu den jeweils gematchten Gesundheitskontrollen sind in den Abb. 6 bis Abb. 8 dargestellt.

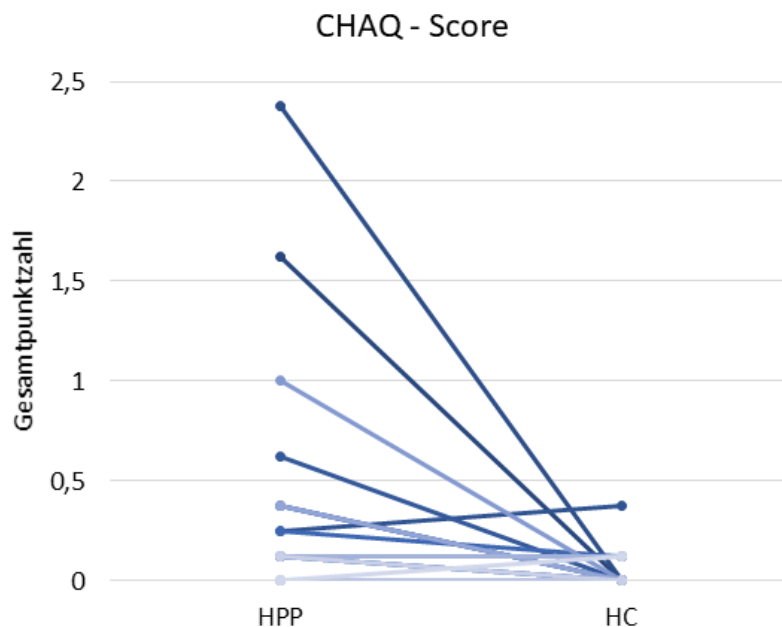


ABB. 6 ERGEBNISSE DES CHAQ (GESAMTPUNKTZAHL)
Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

4 Ergebnisse

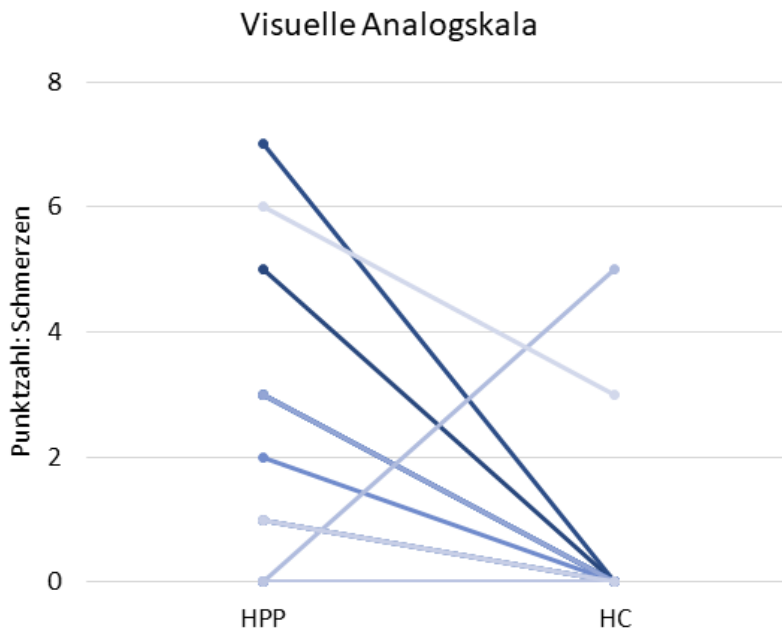


ABB. 7 SCHMERZERFASSUNG MIT DER VISUELLEN ANALOGSKALA
Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

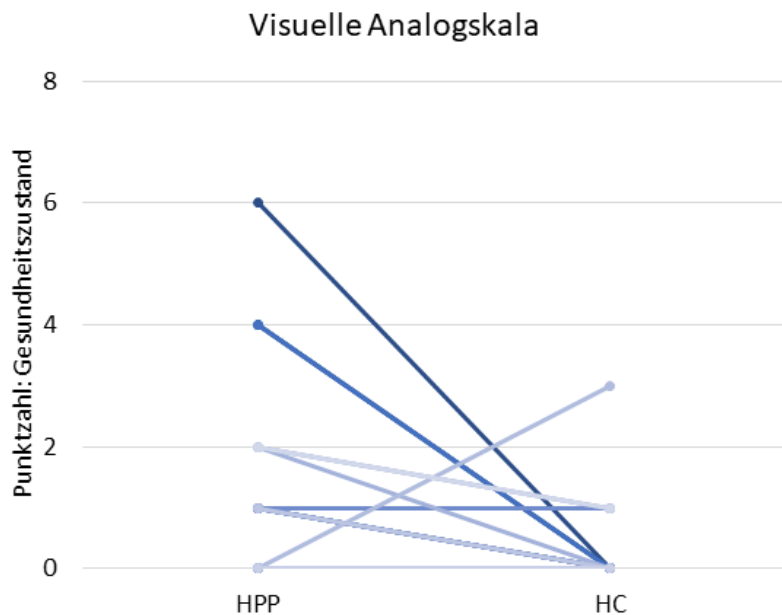


ABB. 8 ERFASSUNG DES GESUNDHEITZUSTANDES MIT DER VISUELLEN ANALOGSKALA
Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

4 Ergebnisse

In den Tab. 16, Tab. 17 und Tab. 18 sind die die Mediane des Gesamtscores des CHAQ und der visuellen Analogskalen abgebildet. In der Altersgruppe 1 gaben die HPP-Patienten signifikant häufiger Schmerzen ($p=0,0313$) an und auch ihren Gesundheitszustand ($p=0,0078$) schätzten sie signifikant schlechter ein. Der Gesamtscore wich hingegen nicht signifikant von dem der Gesundheitskontrollen ab.

TAB. 16 ERGEBNISSE DES CHAQ (ALTERSGRUPPE 1)

Altersgruppe 1 (6-11 Jahre)	HPP (n=9)	HC (n=9)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
CHAQ-Score	0,25 [0; 0,625]	0 [0; 0,125]	0,1875
Schmerzen (VAS 0-10)	1 [0; 3]	0 [0; 0]	0,0313*
Gesundheitszu- stand (VAS 0-10)	1 [1; 2]	0 [0; 0]	0,0078*

In der Altersgruppe 2 unterschieden sich die Ergebnisse des CHAQ-Scores ($p=0,0156$), nicht jedoch die Ergebnisse der Kategorien Schmerzen und Gesundheitszustand, signifikant voneinander.

TAB. 17 ERGEBNISSE DES CHAQ (ALTERSGRUPPE 2)

Altersgruppe 2 (12-18 Jahre)	HPP (n=9)	HC (n=9)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
CHAQ-Score	0,125 [0; 1,625]	0 [0; 0]	0,0156*
Schmerzen (VAS 0-10)	1 [0; 6]	0 [0; 0]	0,2500
Gesund- heitszustand (VAS 0-10)	1 [0; 4]	0 [0; 1]	0,0625

4 Ergebnisse

Insgesamt wichen die Ergebnisse des HPP-Kollektivs beider Altersgruppen bei der Auswertung des Gesamtscores ($p=0,0035$) und der Kategorien Schmerzen ($p=0,0127$) und Gesundheitszustand ($p=0,0002$) signifikant von den Ergebnissen der Gesundheitskontrollen ab. Der höchste CHAQ-Score lag bei dem Patientenkollektiv bei 2,375; bei den Gesundheitskontrollen lag dieser bei 0,375.

TAB. 18 ERGEBNISSE DES CHAQ (BEIDE ALTERSGRUPPEN)

Beide Altersgruppen	HPP (n=18)	HC (n=18)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon-Test
CHAQ-Score	0,185 [0,125; 0,375]	0 [0; 0]	0,0035*
Schmerzen (VAS 0-10)	1 [0; 3]	0 [0; 0]	0,0127
Gesundheitszustand (VAS 0-10)	1 [0; 2]	0 [0; 0]	0,0002*

4.2.3 Visuelle Analogskalen

Alle Probanden füllten die Fragebögen korrekt aus, sodass 36 Fragebögen in die Wertung einbezogen werden konnten.

In der Gruppe der jüngeren Probanden gaben die HPP-Patienten an, signifikant häufiger unter Belastungsschmerz ($p=0,0391$) zu leiden. Einschränkungen der körperlichen Aktivität im Vergleich zu anderen ($p=0,0078$) und Erschöpfung nach Belastung ($p=0,0195$) traten ebenfalls signifikant häufiger auf. Die Häufigkeit und Intensität des Ruheschmerzes und die Intensität des Belastungsschmerzes zeigten keinen signifikanten Unterschied.

4 Ergebnisse

TAB. 19 ERGEBNISSE DER VAS (ALTERSGRUPPE 1)

Altersgruppe 1 (6-11 Jahre)	HPP (n=9)	HC (n=9)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Ruheschmerz: Häufigkeit	0,5 [0; 5]	0,5 [0; 1]	>0,9999
Ruheschmerz: Intensität	0 [0; 2,5]	0,5 [0; 1]	0,7500
Belastungs- schmerz: Häufigkeit	5 [0,5; 7,5]	0,5 [0; 4,5]	0,0391*
Belastungs- schmerz: Intensität	2,5 [0; 6,5]	0,5 [0; 2]	0,125
Einschränkung körperliche Aktivität	2 [0,5; 5,5]	0 [0; 0,5]	0,0078*
Erschöpfung nach Belastung	5 [2; 5,5]	1,5 [0,5; 3]	0,0195*

Bei den älteren Probanden wichen die Ergebnisse in allen Kategorien signifikant voneinander ab. Hier waren die HPP-Patienten ebenfalls deutlich stärker betroffen. Der maximale Wert in der Kategorie Einschränkungen der körperlichen Aktivität im Vergleich zu Anderen lag bei 9,5. In der Gruppe der Gesundheitskontrollen lag dieser Wert bei 5. Das Maximum in der Kategorie Erschöpfung nach Belastung wurde von den HPP-Patienten mit 10 und von den Gesundheitskontrollen mit 5 angegeben.

4 Ergebnisse

TAB. 20 ERGEBNISSE DER VAS (ALTERSGRUPPE 2)

Altersgruppe 2 (12-18 Jahre)	HPP (n=9)	HC (n=9)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Ruheschmerz: Häufigkeit	3 [0; 6,5]	0 [0; 0,5]	0,0313*
Ruheschmerz: Intensität	5 [0; 6]	0 [0; 0,5]	0,0391*
Belastungs- schmerz: Häufigkeit	5 [5; 6]	0 [0; 5]	0,0234*
Belastungs- schmerz: Intensität	5 [2; 6,5]	0 [0; 3]	0,0078*
Einschränkung körperliche Aktivität	5 [1; 6]	0 [0; 2]	0,0352*
Erschöpfung nach Belastung	5 [5; 8]	1 [0; 5]	0,0391*

Auch in der Gesamtauswertung beider Altersgruppen klagten die HPP-Patienten signifikant häufiger über Ruhe- und Belastungsschmerz und die Intensität der Schmerzen scheint deutlich höher zu sein. Auch in den Kategorien Einschränkungen der körperlichen Aktivität im Vergleich zu Anderen und Erschöpfung nach Belastung schätzten sich die Patienten signifikant schlechter ein als ihre Altersgenossen.

4 Ergebnisse

TAB. 21 ERGEBNISSE DER VAS (BEIDE ALTERSGRUPPEN)

Beide Altersgruppen	HPP (n=18)	HC (n=18)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon-Test
Ruheschmerz: Häufigkeit	0,5 [0; 5]	0,1 [0; 0,5]	0,0477*
Ruheschmerz: Intensität	0,5 [0; 5]	0 [0; 0,5]	0,0414*
Belastungs- schmerz: Häufigkeit	5 [4,5; 5,5]	0,5 [0; 4,5]	0,0024*
Belastungs- schmerz: Intensität	5 [2; 6]	0,5 [0; 2]	0,0020*
Einschränkung körperliche Aktivität	5 [1; 5,5]	0 [0; 0,5]	0,0012*
Erschöpfung nach Belastung	5 [5; 5,5]	1,5 [0,5; 3]	0,0012

4.2.4 Fragebogen zu Depression, Angst und Stress (DASS-G)

Insgesamt konnten 9 Fragebögen der HPP-Patienten und 10 Fragebögen der Gesundheitskontrollen einbezogen werden.

Bei der Auswertung des DASS-G zeigte sich in der Kategorie Stress ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,0469$). Die HPP-Patienten waren hier stärker betroffen. Zwei Patienten (22,2%) waren mild betroffen; einer (11,1%) war moderat betroffen. Alle Gesundheitskontrollen erzielten in dieser Kategorie normale Ergebnisse. In den Kategorien Depression und Angst wichen die Ergebnisse nicht signifikant voneinander ab.

In der Kategorie Depression ergaben sich bei zwei HPP-Patienten (22,2%) Hinweise auf eine milde Depression und bei einem Patienten (11,1%) Hinweise auf

4 Ergebnisse

eine schwere Depression. In der Gruppe der Gesundkontrollen war ein Fragebogen (10%) auffällig und wies auf eine moderate Depression hin. Alle anderen Fragebögen lieferten unauffällige Ergebnisse.

In der Kategorie Angst gab es in der Patientengruppe bei einem Patienten (11,1%) Hinweise auf milde Symptome, bei zwei Patienten (22,2%) Hinweise auf moderate Symptome und bei einem Patienten (11,1%) Hinweise auf extrem schwere Symptome. In der Gruppe der Gesundkontrollen erzielten 9 Probanden unauffällige Ergebnisse. Hinweise auf eine moderate Angst lagen bei einer Gesundkontrolle (10%) vor.

TAB. 22 ERGEBNISSE DES DASS-G

	HPP (n=9)	HC (n=10)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Depression	3 [0; 10]	2 [0; 6]	0,2969
Angst	7 [2; 11]	1 [0; 3]	0,0664
Stress	11 [2; 17]	3 [0; 13]	0,0469*

4.3 Ergebnisse der Spiroergometrie

An der Spiroergometrie konnten 32 Probanden teilnehmen. In der jüngeren Altersgruppe konnten zwei HPP-Patienten aufgrund ihrer kleinen Körpergröße nicht teilnehmen. Die entsprechenden Gesundkontrollen wurden nicht in die Wertung einbezogen. Wegen technischer Probleme konnten bei einem HPP-Patienten der älteren Altersgruppe und der dazugehörigen Gesundkontrolle zwar Ergometrie-Daten, jedoch keine Spirometrie-Daten erhoben werden. Alle Teilnehmer erzielten, wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, maximale Ergebnisse.

4 Ergebnisse

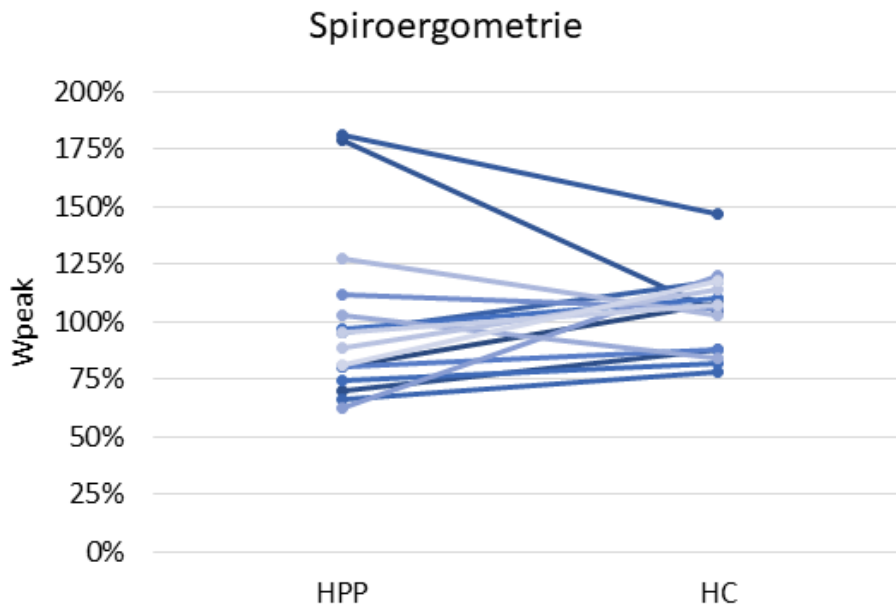


ABB. 9 ERGEBNISSE DER SPIROERGOMETRIE BEIDER GRUPPEN IM VERGLEICH
Wpeak in Prozent des berechneten Solls. Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

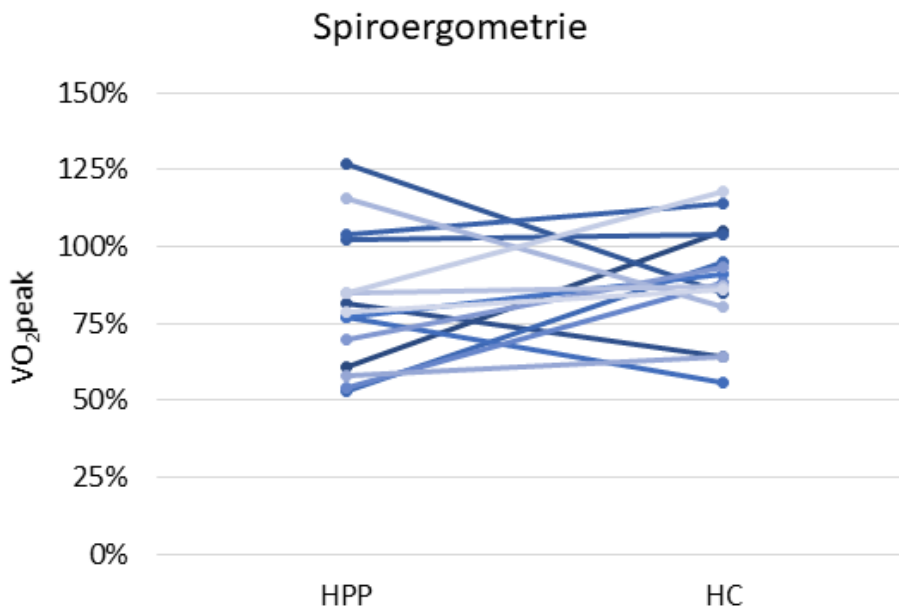


ABB. 10 ERGEBNISSE DER SPIROERGOMETRIE BEIDER GRUPPEN IM VERGLEICH
VO₂peak in Prozent des berechneten Solls. Die gematchten Paare der Hypophosphatasie-Patienten (HPP) und Gesundheitskontrollen (Health Control = HC) sind untereinander verbunden.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der HPP-Patienten wichen in Altersgruppe 1 in keiner Kategorie signifikant von den Ergebnissen des Kontrollkollektivs ab (siehe Tab. 23).

TAB. 23 ERGEBNISSE DER SPIROERGOMETRIE (ALTERSGRUPPE 1)

Altersgruppe 1 (6-11 Jahre)	HPP (n=7)	HC (n=7)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Wmax (%)	102,5 [74,7; 181]	104 [82; 147]	0,469
HFpeak (%)	95,9 [82,3; 106]	97,9[86; 107]	0,688
V_{O2}peak (%)	102 [77,3; 127]	87 [56; 118]	0,656
RQpeak	1,12 [1,086; 1,182]	1,19 [1,13; 1,378]	0,109

Wie in Tab. 24 beschrieben, wichen die Ergebnisse bei Erreichen der maximalen Wattzahl ($p=0,008$) und des respiratorischen Quotienten ($p=0,016$) signifikant voneinander ab. Die maximale Sauerstoffaufnahme unterschied sich knapp nicht signifikant ($p=0,055$). Die Ergebnisse bei Erreichen der maximalen Herzfrequenz zeigten keinen wesentlichen Unterschied.

TAB. 24 ERGEBNISSE DER SPIROERGOMETRIE (ALTERSGRUPPE 2)

Altersgruppe 2 (12-18 Jahre)	HPP (n=8, resp. 9)	HC (n=8, resp. 9)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Wmax (%)	80 [66; 97]	107 [88; 117,6]	0,008*
HFpeak (%)	99,5 [93,1; 107,4]	101,6 [97,9; 107]	0,652
V_{O2}peak (%)	65,5 [54; 81,3]	89,5 [64; 105]	0,055
RQpeak	1,32 [1,22; 1,47]	1,195 [1,1; 1,275]	0,016*

4 Ergebnisse

Zur genaueren Darstellung der Zusammenhänge der Fragebögen und der Funktionsdiagnostik zeigt

4 Ergebnisse

Tab. 25 die Resultate der Spearman-Korrelation zwischen den Ergebnissen der Fragebögen und den Ergebnissen der Spiroergometrie.

Auffällig ist hier allen voran die statistische Signifikanz zwischen der maximal erreichten Wattzahl in der Spiroergometrie und den Ergebnissen des gesamten PedsQL 4.0: die Kategorien Gesundheit und Aktivität ($r=0,3977$, $p=0,0399$), Stimmung/Gefühle ($r=0,4629$, $p=0,0150$), Umgang mit Anderen ($r=0,4225$, $p=0,0281$), Schule ($r=0,4924$, $p=0,0091$) und besonders der Gesamtwert ($r=0,4997$, $p=0,0080$) wiesen einen deutlichen Zusammenhang auf.

Zusätzlich korrelierten die Ergebnisse der Kategorie Stimmung/Gefühle des PedsQL 4.0 und dem V_{O_2} peak der Spiroergometrie ($r=0,4239$, $p=0,0347$) signifikant. Weiterhin zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Kategorie Sorgen des PedsQL 3.0 und der maximalen Wattzahl ($r=0,3417$, $p=0,0811$). Eine statistische Signifikanz ergab sich hier jedoch knapp nicht. Gleiches gilt für die Kategorie Sich mitteilen ($r=0,3459$, $p=0,0772$). Zudem fiel eine negative Korrelation des Gesamtergebnisses des CHAQ mit der maximal erreichten Wattzahl in der Spiroergometrie auf ($r=-0,3074$, $p=0,0870$). Auch hier zeigte sich das Ergebnis allerdings nicht signifikant.

4 Ergebnisse

TAB. 25 SPEARMAN-KORRELATION

Zwischen den Ergebnissen der Fragebögen und den Ergebnissen der Spiroergometrie

	Wmax		HFpeak		V _{o2} peak		RQpeak	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CHAQ								
Ergebnis	-0,3074	0,0870	-0,1072	0,5591	-0,2532	0,1770	-0,0046	0,9809
PedsQL 3.0								
Schmerzen	0,2083	0,2972	0,1299	0,5184	0,0341	0,8716	-0,0943	0,6539
Alltagsdinge	0,2862	0,1478	0,1673	0,4042	0,1541	0,4621	0,1473	0,4822
Behandlung	0,2389	0,2301	0,0421	0,8350	0,0811	0,6999	-0,1758	0,4007
Sorgen	0,3417	0,0811	0,2279	0,2529	0,134	0,5232	0,187	0,3708
Sich mitteilen	0,3459	0,0772	0	>0,9999	0,1754	0,4016	-0,1557	0,4574
PedsQL 4.0								
Gesundheit und Aktivität	0,3977	0,0399*	0,1276	0,5259	0,1953	0,3494	-0,0415	0,8438
Stimmung/Gefühle	0,4629	0,0150*	0,3547	0,0695	0,4239	0,0347*	-0,0197	0,9256
Umgang mit Anderen	0,4225	0,0281*	0,145	0,4705	0,2549	0,2189	-0,0185	0,09302
Schule	0,4924	0,0091*	0,1801	0,3686	0,317	0,1225	0,0333	0,8744
Gesamtwert	0,4997	0,0080*	0,2983	0,1307	0,3729	0,0664	0,0087	0,9671

(r = Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, p = Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art)

4 Ergebnisse

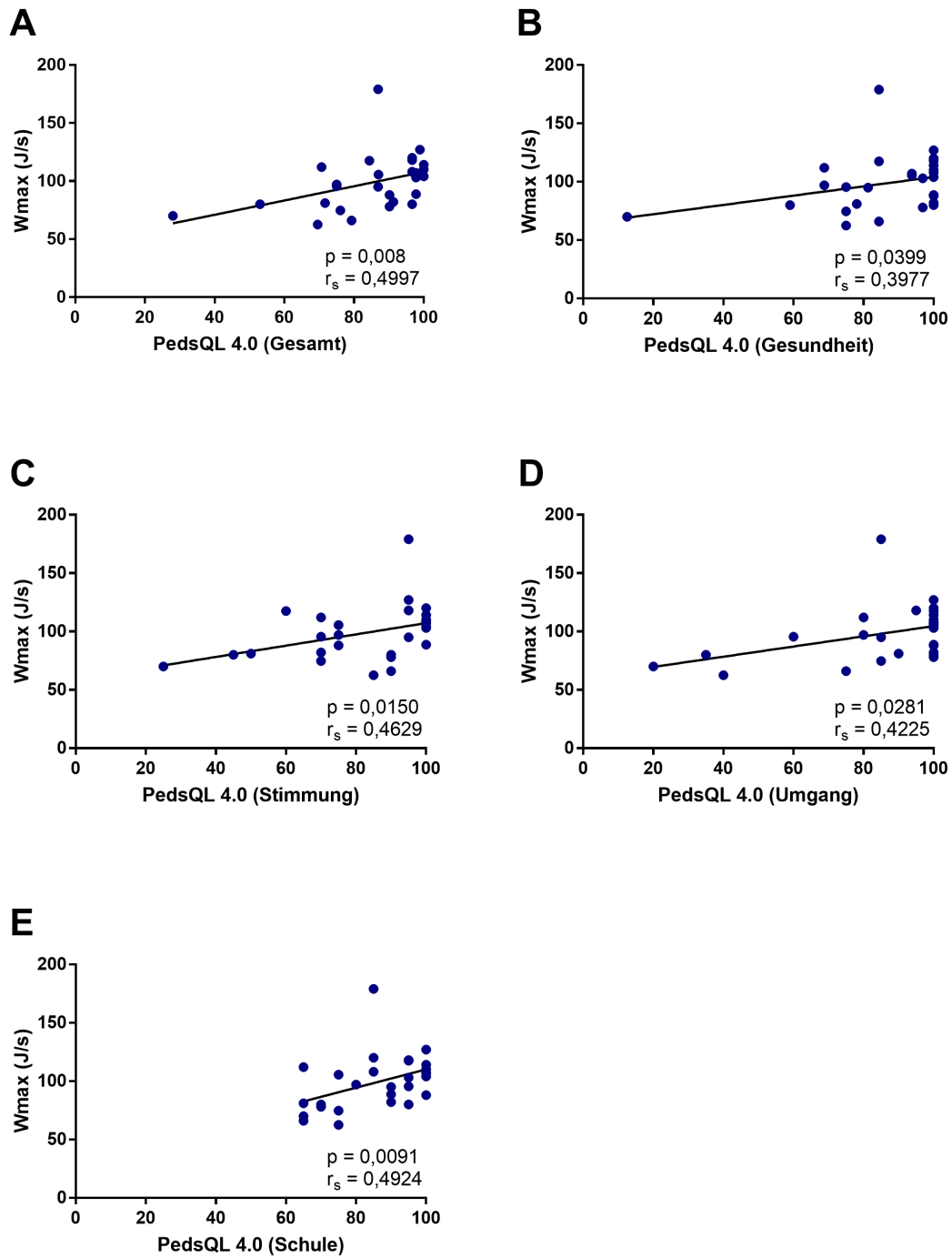


ABB. 11 DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE DES PEDSQL 4.0 UND WMAX
Mittels linearer Regression

4 Ergebnisse

4.4 Ergebnisse der Accelerometrie

Alle 36 Sensoren konnten in die Auswertung einbezogen werden. Durchschnittlich trugen die Probanden die Sensoren für insgesamt 7,7 Tage, sowie 5,9 Tagen unter der Woche und 1,8 Wochenendtagen.

In Tab. 26 und Tab. 27 sind die prozentualen Zeiten dargestellt, die die jeweiligen Altersgruppen in den einzelnen Aktivitätsstufen verbracht haben. Es zeigte sich, dass die HPP-Patienten in Altersgruppe 1 signifikant mehr Zeit in Ruhe ($p=0,012$) und signifikant weniger Zeit in starker körperlicher Aktivität (VPA) ($p=0,039$) verbrachten. Die Zeiten, die in leichter und mittlerer körperlicher Aktivität (MPA) verbracht wurden, unterschieden sich nicht signifikant. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit wurden die Zeiten, die nach Freedson et al. [46] in VVPA verbracht wurden, bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

TAB. 26 ERGEBNISSE DER ACCELEROMETRIE (ALTERSGRUPPE 1)
Angaben in Prozent

Altersgruppe 1 (6-11 Jahre)	HPP (n=9)	HC(n=9)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Ruhe	71,92 [69,36; 77,75]	67,03 [58,15; 73,10]	0,012*
Leichte körperliche Aktivität	8,26 [6,78; 9,68]	8,77 [7,89; 11,90]	0,098
Mittlere körperliche Aktivität (MPA)	17,13 [13,29; 18,64]	17,91 [12,74; 26,26]	0,164
Starke körperliche Aktivität (VPA)	1,83 [0,89; 2,47]	1,98 [1,92; 2,82]	0,039*
Mittlere und starke körperliche Aktivität (MVPA)	18,57 [14,44; 21,12]	20,48 [13,83; 30,15]	0,098

4 Ergebnisse

In Altersgruppe 2 zeigten sich keine signifikanten Abweichungen zwischen den HPP-Patienten und dem Kontrollkollektiv.

TAB. 27 ERGEBNISSE DER ACCELEROMETRIE (ALTERSGRUPPE 2)

Angaben in Prozent

Altersgruppe 2 (12-18 Jahre)	HPP (n=9)	HC (n=9)	p-Wert
	Median [95% KI des Median]	Median [95% KI des Median]	Wilcoxon- Test
Ruhe	61,73 [53,24; 73,80]	67,87 [58,41; 73,57]	0,301
Leichte körperliche Aktivität	24,22 [20,74; 31,18]	22,91 [18,14; 26,18]	0,203
Mittlere körperliche Aktivität (MPA)	8,78 [5,10; 13,13]	10,13 [6,70; 11,91]	>0,9995
Starke körperliche Aktivität (VPA)	1,78 [0,78; 2,91]	2,41 [1,95; 4,60]	0,301
Mittlere und starke körperliche Aktivität (MVPA)	10,53 [6,07; 17,53]	13,06 [8,29; 15,41]	0,652

Tab. 28 zeigt die Ergebnisse der Spearman-Korrelation der Resultate der Fragebögen und der Accelerometrie. Wie auch in der Korrelation der Ergebnisse der Spiroergometrie ist hier besonders der PedsQL 4.0 von Bedeutung. Die Kategorie Gesundheit und Aktivität korreliert signifikant mit der VPA ($r=0,425$, $p=0,0271$) und auch bei der MVPA zeigte sich die Tendenz zur einem Zusammenhang ($r=0,341$, $p=0,0817$), allerdings ohne statistische Signifikanz. In der Kategorie Schule präsentierte sich ein positiver signifikanter Zusammenhang sowohl mit der MPA ($r=0,4646$, $r=0,0144$), als auch der VPA ($r=0,4618$, $p=0,0153$) und der MVPA ($r=0,5474$, $p=0,0031$). Kinder, die über weniger schulische Probleme be-

4 Ergebnisse

richteten, scheinen somit auch im Alltag aktiver zu sein. Einen positiven Zusammenhang wies außerdem Gesamtwert des PedsQL 4.0 in der Korrelation mit den erhobenen Werten aus VPA ($r=0,3602$, $p=0,0650$) und MVPA ($r=0,376$, $p=0,0533$) auf.

Weiterhin korrelierte die Kategorie Sich mitteilen des PedsQL 3.0 signifikant mit der VPA der Accelerometrie ($r=0,4016$, $p=0,0363$). Eine positive Tendenz zeichnete sich ebenfalls zwischen den Kategorien Behandlung ($r=0,3361$, $p=0,0865$) und Sorgen ($r=0,3677$, $p=0,0592$) und der VPA ab.

TAB. 28 SPEARMAN-KORRELATION

Zwischen den Ergebnissen der Fragebögen und den Ergebnissen der Accelerometrie

	MPA		VPA		MVPA	
	r	p	r	p	r	p
CHAQ						
Ergebnis	0,0817	0,6566	-0,2792	0,1217	-0,0039	0,9833
PedsQL 3.0						
Schmerzen	0,0980	0,6539	0,0980	0,2352	0,1686	0,4005
Alltagsdinge	0,1616	0,4207	0,259	0,1920	0,2449	0,2183
Behandlung	0,1139	0,5715	0,3361	0,0865	0,1909	0,3402
Sorgen	0,0535	0,7910	0,3677	0,0592	0,1758	0,3803
Sich mitteilen	0,1922	0,3368	0,4046	0,0363*	0,2991	0,1297
PedsQL 4.0						
Gesundheit und Aktivität	0,2428	0,2223	0,425	0,0271*	0,341	0,0817
Stimmung/Gefühle	0,2097	0,2939	0,3158	0,1086	0,2836	0,1517
Umgang mit Anderen	0,0678	0,7369	0,3302	0,0925	0,1661	0,4076
Schule	0,4656	0,0144*	0,4618	0,0153*	0,5474	0,0031*
Gesamtwert	0,2906	0,1414	0,3602	0,0650	0,376	0,0533

(r = Spearman-Rangkorrelationskoeffizient, p = Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art)

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Diskussion der Fragebögen

Da für die HPP keine etablierten und krankheitsspezifischen Fragebögen zur Verfügung stehen, griffen wir auf in der Rheumatologie etablierte Fragebögen, wie den PedsQL 3.0 und 4.0, den CHAQ und weiterhin auf den DASS zurück. Insgesamt weist die Auswertung der Fragebögen auf eine signifikant schlechtere HRQoL der HPP-Patienten hin.

Der PedsQL (3.0 Rheuma-Modul und 4.0 Generisches Modul) gilt als sensitive Methode mit hoher Validität und Reliabilität zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [49]. Für die HPP wurde er bisher noch nicht verwendet, jedoch gibt es gute Erfahrungen im Bereich der Diagnostik der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) und der chronischen nicht-bakteriellen Osteomyelitis (CNO) [47, 50].

Die Kinder und Jugendlichen zeigten im PedsQL 3.0 in den Kategorien Schmerzen, Behandlung, Sorgen und Sich mitteilen deutlich schlechtere Ergebnisse als ihre gesunden Altersgenossen. Auffällig war hier, dass sich die Ergebnisse der Eltern in der Kategorie Schmerzen, im Gegensatz zu den Ergebnissen der Kinder, nicht signifikant von den Gesundheitskontrollen unterschieden. In der Auswertung des PedsQL 4.0 erzielten die HPP-Patienten in allen Kategorien, sowie im Gesamtwert deutlich niedrigere Werte als das gesunde Kontrollkollektiv.

Der minimale klinisch bedeutsame Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) liegt bei 4,4 Punkten [68]. Eine ideale gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) liegt somit dann vor, wenn die im PedsQL 4.0 erreichte Gesamtpunktzahl des Patienten maximal ein MCID unter der Gesamtpunktzahl von gesunden Kindern und Jugendlichen liegt. Der Gesamtwert der Patienten lag im PedsQL 4.0 in dieser Studie bei 75,6; das Kontrollkollektiv erreichte einen Gesamtwert von 96,7. Folglich wird ein Wert von unter 92,3 als suboptimal definiert.

5 Diskussion

Das Patientenkollektiv lag 4,8 MCIDs unterhalb des definierten Grenzwertes und weist somit eine deutlich reduzierte HRQoL auf.

Auch die Ergebnisse des CHAQ legen eine Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der HPP-Patienten nahe. Für die HPP gibt es bei diesem Fragebogen, unserer Kenntnis nach, ebenfalls noch keine Erfahrungen, jedoch fand dieser Fragebogen bereits bei der CNO und der JIA Verwendung, wobei sich zeigte, dass die an CNO erkrankten Kinder laut CHAQ keinerlei Einschränkungen aufwiesen [47]. In den am Ende des CHAQ angeführten VAS zeigt sich in der Kategorie Gesundheitszustand eine signifikante Abweichung der beiden Gruppen. Die HPP-Patienten gaben hier einen im Vergleich zu Gleichaltrigen reduzierten Gesundheitszustand an; mit einem Median von 1 ist dies aber dennoch nur als moderat einzuordnen.

Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer stellten sich im Beisein eines Erziehungsberechtigten und eines Freundes (Gesundkontrolle) vor. Am ersten Studientag wurden die Teilnehmer gebeten, die Fragebögen in Ruhe und ohne äußere Einflussnahme auszufüllen. Ein gewisser Vergleich der Kinder untereinander konnte jedoch nicht immer gänzlich verhindert werden. Dies kann zur Folge haben, dass sich die Patienten im direkten Vergleich als gesünder einstufen, um vor ihren Altersgenossen weniger krank zu wirken. Gleichzeitig haben Studien gezeigt, dass die Eltern erkrankter Kinder die HRQoL ihrer Kinder oft als schlechter einschätzen, als die Kinder selbst [69]. Eine Einflussnahme der Eltern, beispielsweise beim Vorlesen der Fragen bei jüngeren Kindern, kann somit eine Verschlechterung der Ergebnisse zur Folge haben. Insgesamt legen die Ergebnisse der Fragebögen dennoch eine deutlich reduzierte HRQoL in der Gruppe der erkrankten Kinder nahe. Dass sich diese erhöhte Krankheitslast auch in das Erwachsenenalter hineinziehen scheint, zeigen u.a. Seefried et al. [25].

Bei der chronischen nicht-bakteriellen Osteomyelitis, die eine weitere seltene kindliche autoinflammatorische Knochenerkrankung darstellt, treten Knochenödeme auf, welche zu Schmerzen führen können [70]. Dies können wir gelegentlich auch bei der HPP beobachten [28]. Ebenso wie die HPP-Patienten

5 Diskussion

berichten Patienten mit CNO über einen negativen Einfluss der Erkrankung auf das Familienleben, das Arbeitsleben, Schule und Freundschaften [71]. In einer von Silier et al. durchgeführten Studie gaben sie an, sich mehr Informationen bezüglich der Erkrankung selbst, sowie der Prognose zu wünschen. Zudem äußerten sie den Wunsch nach allgemeinen Tipps zur Krankheitsbewältigung. Dies zeigt einen erhöhten Bedarf an biopsychosozialer Unterstützung auf. Betrachtet man die Ergebnisse der Fragebögen der HPP-Patienten lässt sich diese Erkenntnis womöglich auch auf die Therapie der HPP übertragen. Auch hier scheint der Bedarf einer zielgerichteten psychologischen Beratung der Patienten und deren Angehörigen erhöht zu sein.

5.1.2 Diskussion der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie gilt als eines der etabliertesten Verfahren zur Erfassung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit chronischen Erkrankungen [72]. Mittels dieser Untersuchung sollte die maximale aerobe Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfasst werden. Hierzu wurden die maximale Sauerstoffaufnahme, die maximale Herzfrequenz, die maximale Wattzahl und der respiratorische Quotient gemessen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse war es wichtig, dass sich alle Probanden maximal belasten. Dafür muss, neben der Motivation der Probanden, ein Krankheitsniveau der Patienten vorliegen, die eine starke Belastung erlaubt. Sollte eine volle Belastung nicht möglich sein, kann man die Leistungsfähigkeit mittels der ventilatorischen anaeroben Schwelle berechnen. Die mit dieser Methode berechnete Ergebnisse sind allerdings strittig [72]. In dieser Studie haben sich alle Probanden maximal belastet, sodass es nicht nötig war, auf dieses Verfahren zurückzugreifen.

Bei der Auswertung zeigten sich in der jüngeren Altersgruppe keine relevanten Unterschiede. In der älteren Altersgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede bei der maximal erreichten Wattzahl, der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem respiratorischen Quotienten. Die HPP-Patienten schnitten hier deutlich schlechter ab. Als mögliche Ursache für die Abweichung ist die kleine Fallzahl in

5 Diskussion

dieser Studie zu diskutieren, welche auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist. Eine erneute Untersuchung mit größerer Kohorte würde möglicherweise homogenere Ergebnisse liefern.

Neben den alltäglichen Einschränkungen, die eine reduzierte Ausdauer zu jeder Zeit mit sich bringt, kann eine verminderte Ausdauerfähigkeit im späteren Leben zusätzlich zu einer erhöhten Morbidität führen. Aus Untersuchungen zur juvenilen idiopathischen Arthritis ist bekannt, dass eine verminderte körperliche Aktivität zur Reduktion der Knochendichte und Verminderung der allgemeinen Lebensqualität führen kann [73]. Diese Ergebnisse sind möglicherweise auch auf die HPP übertragbar. Eine Ermutigung der HPP-Patienten zur sportlichen Betätigung, sofern medizinisch vertretbar, könnte somit zumindest einen kleinen Teil zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen.

5.1.3 Diskussion der Accelerometrie

Die Studienteilnehmer wurden gebeten, den Sensor für mindestens sieben Tage und davon mindestens einen Wochenendtag zu tragen, wie es von Trost et al. [65] nahegelegt wird. Ebenso wird diese Tragedauer von Jaeschke et al. [74] empfohlen, da festgestellt wurde, dass die Probanden an einigen Tagen aktiver sind, als an anderen. Durchschnittlich wurden die Accelerometer in dieser Studie für 7,7 Tage und davon 1,8 Wochenendtagen getragen.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzeugen, wurden die Studienpaare gebeten, die Sensoren im gleichen Zeitraum zu tragen. Dies wurde oft dadurch gewährleistet, dass sie gemeinsam zu der Untersuchung erschienen. Weiterhin sollten die Probanden das Accelerometer in Situationen des alltäglichen Lebens tragen und außergewöhnliche Tragezeiträume, beispielsweise in den Schulferien, vermieden werden. Das war aufgrund der jeweiligen Lebensumstände leider nicht immer möglich. Die Probanden wurden gebeten, das Accelerometer idealerweise ab dem ersten Tag nach der Untersuchung an dem Studienzentrum zu tragen. Häufig wurde es allerdings erst einige Tage bis Wochen

5 Diskussion

später angelegt. Eine genaue Übereinstimmung der Tragezeiträume konnte somit nicht gewährleistet werden, was den Vergleich der einzelnen Studienpaare und der Gruppen untereinander erschwerte. Gegebenenfalls hätte es hier strengere Vorgaben geben können; um die Compliance der Studienteilnehmer nicht zu gefährden, wurde sich aber bewusst für dieses Vorgehen entschieden.

Die Kinder und Jugendlichen trugen das Accelerometer auf der rechten Hüfte. Nachteilig ist an dieser Trageposition, dass Bewegungen des Oberkörpers (beispielsweise das Heben schwerer Gegenstände) hier tendenziell unterschätzt wird [75]; trotzdem scheint dies die am meiste verbreite Lokalisation zu sein [76]. Die Position wurde daher auch für diese Studie ausgewählt. Gegebenenfalls ist ein Vergleich der verschiedenen Positionen sinnvoller Gegenstand kommender Studien.

Die Erfassung der Aktivität durch die Accelerometer erfolgte über die Messung von piezo-elektrischen Signalen in den drei Dimensionen in counts per minute. Diese konnten dann, je nach Cut-off-Werten, verschiedenen Aktivitätslevels zugeordnet werden. Da es keine speziellen Cut-off-Werte für die Hypophosphatasie gibt, entschieden wir uns für die Altersgruppe 1 die Werte nach Freedson et al. [67] und für die Altersgruppe 2 die Werte nach Troiano et al. [66], die für gesunde Kinder und Jugendliche validiert sind, zu verwenden. Die Auswahl dieser Cut-off-Werte erlaubt einen guten Vergleich der Studienpaare und der Proben innerhalb einer Altersgruppe. Der Vergleich der Altersgruppen untereinander ist hierdurch allerdings erschwert.

Bei der Auswertung zeigten sich in Altersgruppe 1 im Bereich Ruhe und starke körperliche Aktivität signifikante Unterschiede zwischen den HPP-Patienten und dem gesunden Kontrollkollektiv. In der Altersgruppe 2 ergaben sich keine signifikanten Abweichungen. Dies könnte auf die kleine Stichprobenzahl dieser Studie zurückzuführen sein. Eine größere Teilnehmerzahl könnte hier eventuell homogenere Ergebnisse liefern. Dies ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung allerdings nur schwierig umzusetzen. Weiterhin war den Teilnehmern zwangsläufig bewusst, dass ihre körperliche Aktivität während der Tragedauer aufgezeichnet

5 Diskussion

wurde. Es ist denkbar, dass sich die Aktivität der Teilnehmer im Zeitraum der Datenerhebung dadurch erhöht war. Häufig wurden von den HPP-Patienten gleichaltrige Freunde als Gesundheitskontrollen zur Studienteilnahme mitgebracht. Es ist ebenfalls möglich, dass die Patienten aufgrund ihrer eigenen eingeschränkten Aktivität ohnehin eher mit Kindern und Jugendlichen befreundet sind, die selbst ein eher niedriges durchschnittliches Aktivitätsniveau aufweisen. Die signifikanten Unterschiede in Altersgruppe 1, die sich allerdings nicht in Altersgruppe 2 widerspiegeln, sind womöglich auf die erhöhte Grundaktivität jüngerer Kinder zurückzuführen.

Laut Weltgesundheitsorganisation sollten Kinder und Jugendliche im Alter zwischen fünf und siebzehn Jahren jeden Tag mindestens 60 Minuten in mittlerer bis starker körperlicher Aktivität (MVPA) zu verbringen [77]. Körperliche Betätigungen, die diesen Zeitraum überschreiten, sollen der WHO zufolge zusätzliche gesundheitliche Vorteile bieten. Sehr starke körperliche Aktivitäten (VPA) sollen mindestens drei Mal pro Woche stattfinden. Die HPP-Patienten der Altersgruppe 2 verbrachten mit 10,53% mit Abstand am wenigsten Zeit in MVPA. Bei einer durchschnittlichen Tragedauer von 12,7 Stunden pro Tag wurden somit aber dennoch 80,5 Minuten pro Tag in dieser Aktivitätsstufe verbracht und somit das von der WHO empfohlene Mindestmaß deutlich erfüllt. Das Erfüllen der WHO-Kriterien ist als äußerst positiv zu werten und ist in einzelnen Fällen möglicherweise auch auf eine gute therapeutische Anbindung und eine frühzeitige Förderung der körperlichen Aktivität zurückzuführen.

Im Rahmen dieser Studie konnte die Annahme, dass sich die milde HPP auch in verminderter körperlicher Aktivität äußert, somit nur teilweise bestätigt werden.

5.1.4 Diskussion der Zusammenhänge der Ergebnisse

Die Vorteile bei der Verwendung von Fragebögen im klinischen Alltag sind vielfältig. Sie sind leicht zugänglich, können von den Patienten unabhängig von medizinischem Personal ausgefüllt werden, sind standardisiert und ubiquitär verfügbar. Zudem ist keine spezielle Ausstattung notwendig. Die Untersuchungen mit

5 Diskussion

den hier verwendeten objektivierbaren Messmethoden sind hingegen zeitintensiv und außerhalb von Studien oft schwer in den klinischen Alltag einzubinden. Eines der Ziele dieser Arbeit war es, eine eventuelle Korrelation dieser Untersuchungsmethoden aufzudecken, um gegebenenfalls im Alltag Rückschlüsse von den Ergebnissen der Fragebögen ziehen zu können.

Auffällig war in der statistischen Auswertung lediglich die Korrelation zwischen W_{max} der Spiroergometrie und dem PedsQL 4.0. Die übrigen Ergebnisse ergaben keinen wegweisenden Befund. Eine ähnliche Studie wurde bereits von Ruf et al. [64] im Jahre 2012 mit Mukoviszidosepatienten durchgeführt. Hier wurde versucht, Fragebögen gegen Accelerometrie und Spiroergometrie zu validieren. Allerdings ergab sich auch hier keine wesentliche Korrelation zwischen den objektiven Untersuchungsmethoden und den Fragebögen. Die Autoren dieser Studie sprachen die Empfehlung aus im Einzelfall alle Untersuchungen durchzuführen, mit dem Ziel so eine suffizientere Beratung der Patienten und deren Angehörigen zu erreichen [64].

Eine mögliche Fehlerquelle für die nahezu fehlende Korrelation könnte die fehlende Validierung der Fragebögen für die HPP sein. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mussten wir in dieser Studie auf bereits etablierte Fragebögen zurückgreifen. Weiterhin müssen die Accelerometer für bestimmte Tätigkeiten, wie z.B. Schwimmen, abgelegt werden. Diese Aktivitäten werden bei der Auswertung somit nicht erfasst. Nichtsdestotrotz könnte in den Fragebögen eine deutlich verminderte Lebensqualität dargestellt werden.

5.2 Limitationen der Studie

Die größte Limitation der Studie ist zweifelsohne die Größe der Studienpopulation von 18 HPP-Patienten und 18 Gesundkontrollen. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich um eine extrem seltene Erkrankung mit einer hohen Dunkelziffer an Erkrankten handelt ist es jedoch nur schwer möglich größere Probandenzahlen zu erreichen. Für unsere Studie wurden bereits Patienten aus ganz Deutschland akquiriert. Dadurch, dass in Würzburg eines der wenigen Zentren

5 Diskussion

für die Diagnostik und Therapie von Hypophosphatasie existiert konnten viele Patienten im Rahmen ihrer Therapie als Studienteilnehmer gewonnen werden. Um bei der niedrigen Prävalenz der HPP noch größere Studienpopulationen zu erreichen wären für weitere Untersuchungen Multicenter-Studien mit internationaler Beteiligung notwendig und wünschenswert.

Eine weitere Limitation liegt in dem Studiendesign als Querschnittsstudie. Durch den einmaligen Untersuchungszeitpunkt der Probanden lässt sich zwar ein guter Vergleich der aktuellen Situation bilden, jedoch wird der langfristige Verlauf der Erkrankung, inklusive ihres Einflusses auf Lebensqualität und Auswirkungen auf den Alltag der Patienten nicht erfasst. Gerade bei dem jungen Manifestationsalter der Betroffenen wären für die Zukunft auch Longitudinalstudien interessant, insbesondere auch in Hinblick auf die Erfolge verschiedener Therapien, wie eine enge physiotherapeutische Anbindung, von denen man sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes erhofft. Nichtsdestotrotz konnten im Rahmen dieser Studie interessante Erkenntnisse zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getroffen werden.

Für die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im Rahmen dieser Arbeit etablierte Messinstrumente mit standardisierten Fragebögen, Accelerometrie und Spiroergometrie benutzt. Aufgrund der Seltenheit der Hypophosphatasie gibt es jedoch bisher keine Validierung der Untersuchungsmethoden für dieses Kollektiv. Daher mussten Cut-off-Werte und Protokolle von anderen Erkrankungen übernommen werden, welche potentiell eine Verzerrung der Untersuchungsergebnisse zur Folge haben könnten. Gleichzeitig handelt es sich bei den verwendeten Methoden und Protokollen um etablierte Verfahren, die bei einer Vielzahl von Erkrankungen in den gleichen Altersgruppen eingesetzt werden und für die es einen großen Erfahrungsschatz gibt. Daher gehen wir prinzipiell von einer angemessenen Aussagekraft aus, obwohl aktuell keine HPP-spezifischen Verfahren existieren.

Wie in Abschnitt 5.1.3 näher beschrieben, wurden einige Gesundheitskontrollen aus dem Freundeskreis der Patienten rekrutiert. Hierdurch kann es zu einer gewissen

5 Diskussion

Verzerrung kommen, beispielsweise wenn stark eingeschränkte Patienten eher mit Kindern mit ebenfalls niedrigen Aktivitätsniveaus befreundet sind. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass sämtliche Probanden das von der WHO empfohlene Mindestmaß an körperlicher Aktivität erfüllen, sodass wir auf Basis der von uns erfassten Daten keinen Anhalt für eine relevante Aktivitätsminderung der untersuchten Patienten fanden.

5.3 Fazit

Ziel dieser Studie war es, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Hypophosphatasiepatientinnen und -patienten zu erfassen und diese mit einem gesunden Kontrollkollektiv zu vergleichen. Dies geschah unter Zuhilfenahme von Fragebögen zur Erfassung der subjektiven Krankheitslast und von objektiven Messmethoden im Sinne von Accelerometrie und Spiroergometrie.

Insgesamt zeigten sich bei den Fragebögen bei den HPP-Patienten signifikante Defizite, sodass eine zum Teil deutlich reduzierte Lebensqualität anzunehmen ist. In den objektiven Untersuchungen, also Spiroergometrie und Accelerometrie waren diese Defizite nur bedingt nachvollziehbar. Hieraus lässt sich ableiten, dass eine individuelle Beratung und psychologische Beratung zur subjektiven Krankheitsbewältigung für die Patientinnen und Patienten sinnvoll zu sein scheinen.

Ob die Resultate dieser Studie auf die eher kleine Studienpopulation zurückzuführen sind, bleibt zu diesem Zeitpunkt offen. Eine bessere Validierung durch ein größeres Patientenkollektiv wäre wünschenswert und wird möglicherweise Gegenstand künftiger Studien sein. Aufgrund der Prävalenz der Erkrankung ist dies aber sicherlich eine große Herausforderung.

6 Zusammenfassung

Bei der HPP handelt es sich um eine seltene, erblich bedingte Stoffwechselerkrankung, die unter anderem mit einer Störung des Knochen- und Mineralstoffwechsels einhergeht. Ziel dieser Arbeit war es, die objektiv messbare Aktivität und die HRQoL der jungen HPP-Patientinnen und -Patienten zu untersuchen. Dazu sollten die hierbei erhobenen Daten des erkrankten Patientenkollektivs mit den Daten des gesunden Kontrollkollektivs verglichen werden. Dies geschah unter der Verwendung von Accelerometrie, Spiroergometrie und etablierten Fragebögen.

Das Studienkollektiv bestand schlussendlich aus 18 HPP-Patientinnen und -Patienten und 18 in Alter und Geschlecht gematchten Gesundkontrollen.

Besonders auffällig waren bei der Auswertung der Fragebögen die Ergebnisse des PedsQL 3.0 und 4.0. Im PedsQL 3.0 gaben die an HPP erkrankten Kinder signifikant häufiger Probleme in den Kategorien Schmerzen, Behandlung, Sorgen und Sich mitteilen an. Im PedsQL wichen die Ergebnisse der Patienten und der Gesundkontrollen ebenfalls in allen Kategorien signifikant voneinander ab. Im CHAQ schätzten die HPP-Patienten ihren Gesundheitszustand in allen Altersgruppen schlechter ein als den ihrer Altersgenossen. In den VAS klagten die HPP-Patienten signifikant häufiger über eine Einschränkung der körperlichen Aktivität und Schmerzen nach Belastung.

In der Spiroergometrie erreichten die HPP-Patienten der älteren Altersgruppe eine signifikant niedrigere maximale Wattzahl und auch der RQpeak unterschied sich signifikant. In den übrigen Parametern, sowie in der jüngeren Altersgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der Accelerometrie ergaben, dass die HPP-Patienten der jüngeren Gruppe deutlich weniger Zeit in starker Aktivität und konsekutiv längere Zeit in Ruhe verbrachten. Bei der älteren Altersgruppe zeigten sich keine Auffälligkeiten.

6 Zusammenfassung

Die deutlichen Defizite in den Fragebögen spiegeln sich also nur zum Teil in den objektiven Untersuchungen wieder. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Studienpopulation und Validierung der Untersuchungsmethoden für die HPP werden zukünftig benötigt.

Schlussendlich trägt diese Arbeit dazu bei, weitere Erkenntnisse zu dieser seltenen Erkrankung zu gewinnen und so langfristig die Therapie der HPP zu verbessern.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Rathbun, J.C., *Hypophosphatasia; a new developmental anomaly*. Am J Dis Child, 1948. **75**(6): p. 822-31.
2. Fraser, D., *Hypophosphatasia*. Am J Med, 1957. **22**(5): p. 730-46.
3. Mornet, E., et al., *A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population*. Ann Hum Genet, 2011. **75**(3): p. 439-45.
4. Greenberg, C.R., et al., *A homoallelic Gly317-->Asp mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian mennonites*. Genomics, 1993. **17**(1): p. 215-7.
5. Mornet, E., et al., *Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013*. Eur J Hum Genet, 2014. **22**(4).
6. Whyte, M.P., *Hypophosphatasia: An overview For 2017*. Bone, 2017. **102**: p. 15-25.
7. Hofmann, C., et al., *Compound heterozygosity of two functional null mutations in the ALPL gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia*. Bone, 2013. **55**(1): p. 150-7.
8. Leung, E.C., et al., *Outcome of perinatal hypophosphatasia in manitoba mennonites: a retrospective cohort analysis*. JIMD Rep, 2013. **11**: p. 73-8.
9. Beck, C., et al., *[Hypophosphatasia]*. Klin Padiatr, 2009. **221**(4): p. 219-26.
10. Girschick, H.J., et al., *Bone metabolism and bone mineral density in childhood hypophosphatasia*. Bone, 1999. **25**(3): p. 361-7.
11. van den Bos, T., et al., *Cementum and dentin in hypophosphatasia*. J Dent Res, 2005. **84**(11): p. 1021-5.
12. Hofmann, C., et al., *Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update*. Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism, 2013. **11**(2): p. 60-70.

7 Anhang

13. Girschick, H.J., et al., *Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia*. Orphanet J Rare Dis, 2006. **1**: p. 24.
14. Girschick, H.J., et al., *Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy*. BMC Pediatr, 2007. **7**: p. 3.
15. Greenberg, C.R., et al., *Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers*. Am J Hum Genet, 1990. **46**(2): p. 286-92.
16. Hofmann, C., et al., *Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia*. Eur J Hum Genet, 2014. **22**(10): p. 1160-4.
17. Mornet, E., *Molecular Genetics of Hypophosphatasia and Phenotype-Genotype Correlations*. Subcell Biochem, 2015. **76**: p. 25-43.
18. Mornet, E., *Hypophosphatasia*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 40.
19. Fauvert, D., et al., *Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles*. BMC Med Genet, 2009. **10**: p. 51.
20. Rockman-Greenberg, C., *Hypophosphatasia*. Pediatr Endocrinol Rev, 2013. **10 Suppl 2**: p. 380-8.
21. Whyte, M.P., et al., *Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients*. Bone, 2015. **75**: p. 229-39.
22. Whyte, M.P., et al., *Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study*. J Pediatr, 2019. **209**: p. 116-124 e4.
23. Collmann, H., et al., *Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia*. Childs Nerv Syst, 2009. **25**(2): p. 217-23.
24. Vogt, M., et al., *Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children*. Orphanet J Rare Dis, 2020. **15**(1): p. 212.

7 Anhang

25. Seefried, L., et al., *Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry*. J Bone Miner Res, 2020.
26. Beumer, J., 3rd, et al., *Childhood hypophosphatasia and the premature loss of teeth. A clinical and laboratory study of seven cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1973. **35**(5): p. 631-40.
27. Zankl, A., E. Mornet, and S. Wong, *Specific ultrasonographic features of perinatal lethal hypophosphatasia*. Am J Med Genet A, 2008. **146A**(9): p. 1200-4.
28. Beck, C., et al., *Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia*. Rheumatol Int, 2011. **31**(10): p. 1315-20.
29. Hogler, W., et al., *Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry*. BMC Musculoskelet Disord, 2019. **20**(1): p. 80.
30. Mornet, E. and M.E. Nunes, *Hypophosphatasia*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
31. Kishnani, P.S., et al., *Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa*. Mol Genet Metab, 2017. **122**(1-2): p. 4-17.
32. Bianchi, M.L., et al., *Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment*. Osteoporos Int, 2020. **31**(8): p. 1445-1460.
33. Sutton, R.A., et al., *"Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia*. J Bone Miner Res, 2012. **27**(5): p. 987-94.
34. Hofmann, C., L. Seefried, and F. Jakob, *Asfotase alfa: enzyme replacement for the treatment of bone disease in hypophosphatasia*. Drugs Today (Barc), 2016. **52**(5): p. 271-85.
35. Hofmann, C.E., et al., *Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104**(7): p. 2735-2747.
36. Genest, F., et al., *Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia*. JBMR Plus, 2020. **4**(9): p. e10395.

7 Anhang

37. Weninger, M., et al., *Biochemical and morphological effects of human hepatic alkaline phosphatase in a neonate with hypophosphatasia*. Acta Paediatr Scand Suppl, 1989. **360**: p. 154-60.
38. Whyte, M.P., et al., *Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(1): p. 334-42.
39. Whyte, M.P., et al., *Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia*. JCI Insight, 2016. **1**(9): p. e85971.
40. Kishnani, P.S., et al., *Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia*. Bone, 2019. **121**: p. 149-162.
41. Millan, J.L., et al., *Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(6): p. 777-87.
42. United States. Public Health Service., *World Health Organization; charter for world health, constitution of the World Health Organization, arrangement establishing Interim Commission*. U S Public Health Service Public health reports Reprint. 1947, Washington,: U.S. Govt. Print. Off. 22 p.
43. Devins, G.M., et al., *The emotional impact of end-stage renal disease: importance of patients' perception of intrusiveness and control*. Int J Psychiatry Med, 1983. **13**(4): p. 327-43.
44. Megari, K., *Quality of Life in Chronic Disease Patients*. Health Psychol Res, 2013. **1**(3): p. e27.
45. Sprangers, M.A., *Quality-of-life assessment in oncology. Achievements and challenges*. Acta Oncol, 2002. **41**(3): p. 229-37.
46. Cella, D. and C.J. Nowinski, *Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system*. Arch Phys Med Rehabil, 2002. **83**(12 Suppl 2): p. S10-7.
47. Julia, N., et al., *Physical activity and health-related quality of life in chronic non-bacterial osteomyelitis*. Pediatr Rheumatol Online J, 2019. **17**(1): p. 45.
48. Slaughter, M.H., et al., *Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth*. Hum Biol, 1988. **60**(5): p. 709-23.

7 Anhang

49. Varni, J.W., M. Seid, and C.A. Rode, *The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory*. *Med Care*, 1999. **37**(2): p. 126-39.
50. Klotsche, J., et al., *Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(2): p. 253-62.
51. Varni, J.W., et al., *The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module*. *Cancer*, 2002. **94**(7): p. 2090-106.
52. Singh, G., et al., *Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1994. **37**(12): p. 1761-9.
53. Foeldvari, I., et al., *The German version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ)*. *Clin Exp Rheumatol*, 2001. **19**(4 Suppl 23): p. S71-5.
54. Ruperto, N., et al., *Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology*. *Clin Exp Rheumatol*, 2001. **19**(4 Suppl 23): p. S1-9.
55. Nilges, P. and C. Essau, *[Depression, anxiety and stress scales: DASS-- A screening procedure not only for pain patients]*. *Schmerz*, 2015. **29**(6): p. 649-57.
56. Lovibond, P.F. and S.H. Lovibond, *The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories*. *Behav Res Ther*, 1995. **33**(3): p. 335-43.
57. Anderson, S.D. and S. Godfrey, *Cardio-respiratory response to treadmill exercise in normal children*. *Clin Sci*, 1971. **40**(5): p. 433-42.
58. Orenstein, D., *Assessment of exercise pulmonary function in Pediatric Laboratory Exercise Testing: Clinical Guidelines*. Human Kinetics: Champaign, 1993.
59. Hebestreit, H., et al., *Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis*. *Respiration*, 2015. **90**(4): p. 332-51.

7 Anhang

60. Ross, R.M., *ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(10): p. 1451; author reply 1451.
61. Nes, B.M., et al., *Age-predicted maximal heart rate in healthy subjects: The HUNT fitness study*. Scand J Med Sci Sports, 2013. **23**(6): p. 697-704.
62. Rowland, T.W., *Developmental Exercise Physiology*. Human Kinetics, 1996.
63. Fairbarn, M.S., et al., *Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy adults*. Chest, 1994. **105**(5): p. 1365-9.
64. Ruf, K.C., et al., *Validation of activity questionnaires in patients with cystic fibrosis by accelerometry and cycle ergometry*. BMC Med Res Methodol, 2012. **12**: p. 43.
65. Trost, S.G., et al., *Using objective physical activity measures with youth: how many days of monitoring are needed?* Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(2): p. 426-31.
66. Troiano, R.P., et al., *Physical activity in the United States measured by accelerometer*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(1): p. 181-8.
67. Freedson, P., D. Pober, and K.F. Janz, *Calibration of accelerometer output for children*. Med Sci Sports Exerc, 2005. **37**(11 Suppl): p. S523-30.
68. Varni, J.W., et al., *The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity*. Ambul Pediatr, 2003. **3**(6): p. 329-41.
69. Upton, P., J. Lawford, and C. Eiser, *Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments: a review of the literature*. Qual Life Res, 2008. **17**(6): p. 895-913.
70. Beck, C., et al., *Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment*. Arthritis Res Ther, 2010. **12**(2): p. R74.
71. Silier, C.C.G., et al., *Chronic non-bacterial osteitis from the patient perspective: a health services research through data collected from patient conferences*. BMJ Open, 2017. **7**(12): p. e017599.

7 Anhang

72. Hebestreit, H.U., *Ergometrische Untersuchungen im Kindes- und Jugendalter Grundlagen und Anwendung bei chronisch Kranken*. 1998. [4], 101, [9] Bl. graph. Darst.
73. Long, A.R. and K.A. Rouster-Stevens, *The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2010. **22**(2): p. 213-7.
74. Jaeschke, L., et al., *Variability and reliability study of overall physical activity and activity intensity levels using 24 h-accelerometry-assessed data*. *BMC Public Health*, 2018. **18**(1): p. 530.
75. Welk, G.J., *Principles of design and analyses for the calibration of accelerometry-based activity monitors*. *Med Sci Sports Exerc*, 2005. **37**(11 Suppl): p. S501-11.
76. Troiano, R.P., *Translating accelerometer counts into energy expenditure: advancing the quest*. *J Appl Physiol (1985)*, 2006. **100**(4): p. 1107-8.
77. in *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010: Geneva.

7 Anhang

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Schematische Darstellung Asfotase Alfa.....	11
Abb. 2	Kategorie Sorgen des PedsQL 3.0 im Vergleich (Kinderfragebogen) ...	30
Abb. 3	Kategorie Sorgen des PedsQL 3.0 (Elternfragebogen).....	31
Abb. 4	Gesamtpunktzahl des PedsQL 4.0 (Kinderfragebogen).....	32
Abb. 5	Gesamtpunktzahl des PedsQL 4.0 (Elternfragebogen).....	32
Abb. 6	Ergebnisse des CHAQ (gesamtpunktzahl).....	35
Abb. 7	Schmerzerfassung mit der Visuellen Analogskala	36
Abb. 8	Erfassung des Gesundheitszustandes mit der Visuellen Analogskala ..	36
Abb. 9	Ergebnisse der Spiroergometrie beider Gruppen im Vergleich	43
Abb. 10	Ergebnisse der Spiroergometrie beider Gruppen im Vergleich	43
Abb. 11	Darstellung der Ergebnisse des PedsQL 4.0 und Wmax	48

7 Anhang

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Altersentsprechende Normwerte der AP	7
Tab. 2	Auswertung des DASS-G	20
Tab. 3	Berechnung der maximal zu erwartenden Parameter nach Godfrey et al. [57]	22
Tab. 4	Geschlecht und Alter der 18 HPP-Patienten	25
Tab. 5	Erste klinische Symptome der Patienten	26
Tab. 6	Symptome in den ersten 6 Lebensmonaten	26
Tab. 7	Symptome zwischen den ersten 6 Lebensmonaten und 5 Jahren	27
Tab. 8	Symptome ab dem 5. Lebensjahr	27
Tab. 9	Ergebnisse des PedsQL 3.0 (Eltern – Altersgruppe 1)	29
Tab. 10	Ergebnisse des PedsQL 3.0 (Eltern – Altersgruppe 2)	29
Tab. 11	Ergebnisse des PedsQL 3.0 (Eltern)	30
Tab. 12	Ergebnisse des PedsQL 3.0 (Kinder)	31
Tab. 13	Ergebnisse des PedsQL 4.0 (Kinder)	33
Tab. 14	Ergebnisse des PedsQL 4.0 (Eltern - Altersgruppe 1)	34
Tab. 15	Ergebnisse des PedsQL 4.0 (Eltern – Altersgruppe 2)	34
Tab. 16	Ergebnisse des CHAQ (Altersgruppe 1)	37
Tab. 17	Ergebnisse des CHAQ (Altersgruppe 2)	37
Tab. 18	Ergebnisse des CHAQ (beide Altersgruppen)	38
Tab. 19	Ergebnisse der VAS (Altersgruppe 1)	39
Tab. 20	Ergebnisse der VAS (Altersgruppe 2)	40
Tab. 21	Ergebnisse der VAS (beide Altersgruppen)	41
Tab. 22	Ergebnisse des DASS-G	42
Tab. 23	Ergebnisse der Spiroergometrie (Altersgruppe 1)	44
Tab. 24	Ergebnisse der Spiroergometrie (Altersgruppe 2)	44
Tab. 25	Spearman-Korrelation	47
Tab. 26	Ergebnisse der Accelerometrie (Altersgruppe 1)	49
Tab. 27	Ergebnisse der Accelerometrie (Altersgruppe 2)	50
Tab. 28	Spearman-Korrelation	51

7 Anhang

7.4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
bpm	Beats per minute
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CNO	Chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis
cpm	Counts per minute
CT	Computertomographie
DASS-G	Fragebogen zu Depression, Angst und Stress
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ERT	Enzyme replacement therapy
HC	Healthy Control
HFpeak	Maximale Herzfrequenz
HPP	Hypophosphatasie
HRQoL	Health Related Quality of Life
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
KI	Konfidenzintervall
m	Männlich
MCID	Minimal clinically important difference
MPA	Moderate physical activity
MVPA	Moderate and vigorous physical activity
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PEA	Phosphoethanolamin
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PP_i	Pyrophosphat
RQ	Respiratorischer Quotient
Tab.	Tabelle
TNSALP	Tissue non-specific alkaline phosphatase
VAS	Visuelle Analogskala
V_{O2}peak	Maximale Sauerstoffaufnahme
VPA	Vigorous physical activity
W	Watt
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wmax	Maximale Kraft

7 Anhang

7.5 DASS-G Fragebogen

DASS-G		Patienten-ID: _____	
		Datum: _____	
<p>Bitte lies jede Aussage und kreise die Zahl 0, 1, 2 oder 3 ein, die angeben soll, wie sehr die Aussage <i>während der letzten Woche</i> auf Dich zutraf. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Versuche, dich spontan für eine Antwort zu entscheiden.</p> <p><i>Die Rating-Skala ist wie folgt:</i></p> <p>0 Traf gar nicht auf mich zu</p> <p>1 Traf manchmal auf mich zu, oder zu einem gewissen Grad</p> <p>2 Traf in beträchtlichem Maße auf mich zu, oder ziemlich oft</p> <p>3 Traf sehr stark auf mich zu, oder die meiste Zeit</p>			
1	Ich bemerkte, daß ich mich über Kleinigkeiten aufregte	0 1 2 3	
2	Ich spürte, daß mein Mund trocken war	0 1 2 3	
3	Ich konnte überhaupt keine positiven Gefühle erleben	0 1 2 3	
4	Ich hatte Atemprobleme (z.B. übermäßig schnelles Atmen, Atemlosigkeit ohne körperliche Anstrengung)	0 1 2 3	
5	Ich konnte einfach nicht in Gang kommen	0 1 2 3	
6	Ich tendierte dazu, auf Situationen überzureagieren	0 1 2 3	
7	Ich fühlte mich zittrig (z.B. schwach in den Beinen)	0 1 2 3	
8	Ich fand es schwierig, mich zu entspannen	0 1 2 3	
9	Ich fand mich in Situationen wieder, die mich so ängstlich machten, daß ich sehr froh war, wenn sie vorbei waren	0 1 2 3	
10	Ich hatte das Gefühl, nichts zu haben, auf das ich mich freuen konnte	0 1 2 3	
11	Ich bemerkte, daß ich mich ziemlich schnell aufregte	0 1 2 3	
12	Ich fühlte, daß ich eine Menge Nervenkraft verbrauchte	0 1 2 3	

7 Anhang

13	Ich fühlte mich traurig und niedergedrückt	0	1
		2	3
14	Ich bemerkte, daß ich ungeduldig wurde, wenn ich irgendwie aufgehalten wurde (z.B. im Fahrstuhl, an Ampeln, wenn man mich warten ließ)	0	1
		2	3
15	Ich hatte das Gefühl, ohnmächtig zu werden	0	1
		2	3
16	Ich fühlte, daß ich das Interesse an allem verloren hatte	0	1
		2	3
17	Ich fühlte mich als Person nicht viel wert	0	1
		2	3
18	Ich fand mich ziemlich empfindlich	0	1
		2	3
19	Ich schwitzte spürbar (z.B. feuchte Hände), ohne daß hohe Temperaturen herrschten oder daß ich mich körperlich anstrengte	0	1
		2	3
20	Ich fühlte mich grundlos ängstlich	0	1
		2	3
21	Ich hatte das Gefühl, daß das Leben sich nicht lohnt	0	1
		2	3

7 Anhang

DASS-G		<i>Patienten-ID::</i>	<i>Datum:</i>
<i>Erinnerung an die Rating-Skala:</i>			
0	Traf gar nicht auf mich zu		
1	Traf manchmal auf mich zu, oder zu einem gewissen Grad		
2	Traf in beträchtlichem Maße auf mich zu, oder ziemlich oft		
3	Traf sehr stark auf mich zu, oder die meiste Zeit		
22	Ich fand es schwer, mich zu beruhigen	0	1 2 3
23	Ich hatte Schluckbeschwerden	0	1 2 3
24	Es schien, als könnte ich die Dinge, die ich tat, überhaupt nicht genießen	0	1 2 3
25	Ich war mir über meinen Herzschlag bewußt, ohne daß ich mich körperlich angestrengt hatte (z.B. das Gefühl beschleunigten Herzschlags, das Gefühl, daß der Herzschlag aussetzt)	0	1 2 3
26	Ich fühlte mich niedergeschlagen und traurig	0	1 2 3
27	Ich stellte fest, daß ich sehr reizbar war	0	1 2 3
28	Ich fühlte mich einer Panik nahe	0	1 2 3
29	Ich fand es schwer, mich zu beruhigen, wenn mich etwas geärgert hatte	0	1 2 3
30	Ich befürchtete, daß mich eine einfache, aber ungewohnte Aufgabe aus der Bahn werfen würde	0	1 2 3
31	Ich war nicht in der Lage, mich für irgendetwas zu begeistern	0	1 2 3
32	Ich fand es schwierig zu tolerieren, wenn ich bei einer Tätigkeit unterbrochen wurde	0	1 2 3
33	Ich war in einem Zustand nervöser Anspannung	0	1 2 3
34	Ich fühlte mich ziemlich wertlos	0	1 2 3

7 Anhang

35	Ich konnte nichts ertragen, das mich davon abhielt, in meiner Tätigkeit fortzufahren	0	1	2	3
36	Ich fühlte mich erschrocken	0	1	2	3
37	Ich konnte nicht hoffnungsvoll in die Zukunft blicken	0	1	2	3
38	Ich empfand das Leben als sinnlos	0	1	2	3
39	Ich bemerkte, daß ich unruhig wurde	0	1	2	3
40	Ich machte mir Sorgen über Situationen, in denen ich in Panik geraten und mich zum Trottel machen könnte	0	1	2	3
41	Ich zitterte (z.B. an den Händen)	0	1	2	3
42	Es fiel mir schwer, die Initiative aufzubringen, Dinge zu tun	0	1	2	3

7.6 PedsQL 3.0

7.6.1 Elternfragebögen

ANLEITUNG

Kinder mit einer rheumatischen Erkrankung haben manchmal spezielle Probleme. Auf der folgenden Seite finden Sie eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Ihr Kind** ein Problem darstellen. Bitte sagen Sie uns, wie **häufig** jedes einzelne Problem bei Ihrem Kind **im vergangenen Monat** auftrat, indem Sie die zutreffende Zahl ankreuzen:

0 es ist **nie** ein Problem

1 es ist **fast nie** ein Problem

2 es ist **manchmal** ein Problem

3 es ist **häufig** ein Problem

4 es ist **fast immer** ein Problem

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, bitten Sie um Hilfe.

7 Anhang

7.6.1.1 Alter 5-7Jahre

Wie oft hatte Ihr Kind im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Schmerzen Mein Kind hatte	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... Schmerzen in Gelenken oder Muskeln.	0	1	2	3	4
... starke Schmerzen.	0	1	2	3	4
... Probleme beim Schlafen aufgrund von Gelenk- oder Muskelschmerzen.	0	1	2	3	4
... Steifigkeit am Morgen oder nach zu langem Sitzen.	0	1	2	3	4

Tägliche Aktivitäten Mein Kind hatte Schwierigkeiten ...	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... beim Aufdrehen von Wasserhähnen.	0	1	2	3	4
... beim Herunterdrücken von Türklinken.	0	1	2	3	4
... mit Gabel und Löffel zu essen.	0	1	2	3	4
... mit Füller oder Stift zu schreiben oder zu malen.	0	1	2	3	4
... die Schulbücher oder Spielsachen zu tragen.	0	1	2	3	4

Behandlung Mein Kind ...	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... fühlte sich schlecht durch die Medikamente.	0	1	2	3	4
... hatte Schmerzen bei der Krankengymnastik oder den täglichen Übungen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Blutabnahmen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Spritzen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Arztbesuchen.	0	1	2	3	4

Sorgen/Zweifel Mein Kind	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... war besorgt wegen Nebenwirkungen der Medikamente.	0	1	2	3	4
... hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Medikamente.	0	1	2	3	4
... machte sich Sorgen wegen der Krankheit.	0	1	2	3	4

Sich mitteilen Mein Kind hatte	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... Schwierigkeiten den Ärzten und Schwestern zu sagen, wie sie/er sich fühlt.	0	1	2	3	4

7 Anhang

... Schwierigkeiten den Ärzten und Schwestern Fragen zu stellen.	0	1	2	3	4
... Schwierigkeiten anderen Menschen ihre/seine Krankheit zu erklären.	0	1	2	3	4

7.6.1.2 Alter 8-12 Jahre

Wie oft hatte Ihr Kind im vergangenen Monat folgende Probleme, Sorgen oder Schwierigkeiten?

Schmerzen Mein Kind hatte	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... Schmerzen in Gelenken oder Muskeln.	0	1	2	3	4
... starke Schmerzen.	0	1	2	3	4
... Probleme beim Schlafen aufgrund von Gelenk- oder Muskelschmerzen.	0	1	2	3	4
... Steifigkeit am Morgen oder nach zu langem Sitzen.	0	1	2	3	4

Tägliche Aktivitäten Mein Kind hatte Schwierigkeiten ...	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... beim Aufdrehen von Wasserhähnen.	0	1	2	3	4
... beim Herunterdrücken von Türklinken.	0	1	2	3	4
... mit Messer und Gabel zu essen.	0	1	2	3	4
... mit Füller oder Stift zu schreiben oder zu zeichnen.	0	1	2	3	4
... die Schulbücher zu tragen.	0	1	2	3	4

Behandlung Mein Kind ...	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... fühlte sich schlecht durch die Medikamente.	0	1	2	3	4
... hatte Schmerzen bei der Krankengymnastik oder den täglichen Übungen.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme sich selbst für Medikamente oder krankengymnastische Übungen verantwortlich zu fühlen.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme mit der Krankheit umzugehen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Blutabnahmen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Spritzen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Arztbesuchen.	0	1	2	3	4

Sorgen/Zweifel Mein Kind	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... war besorgt wegen Nebenwirkungen der Medikamente.	0	1	2	3	4
... hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Medikamente.	0	1	2	3	4

7 Anhang

... machte sich Sorgen wegen der Krankheit.	0	1	2	3	4
---	---	---	---	---	---

Sich mitteilen Mein Kind hatte	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... Schwierigkeiten den Ärzten und Schwestern zu sagen, wie sie/er sich fühlt.	0	1	2	3	4
... Schwierigkeiten den Ärzten und Schwestern Fragen zu stellen.	0	1	2	3	4
... Schwierigkeiten anderen Menschen ihre/seine Krankheit zu erklären.	0	1	2	3	4

7.6.1.3 Alter 13-18 Jahre

Wie oft hatte Ihr Kind im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Schmerzen Mein Kind hatte	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... Schmerzen in Gelenken oder Muskeln.	0	1	2	3	4
... starke Schmerzen.	0	1	2	3	4
... Probleme beim Schlafen aufgrund von Gelenk- oder Muskelschmerzen.	0	1	2	3	4
... Steifigkeit am Morgen oder nach zu langem Sitzen.	0	1	2	3	4

Tägliche Aktivitäten Mein Kind hatte Schwierigkeiten ...	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... beim Aufdrehen von Wasserhähnen.	0	1	2	3	4
... beim Herunterdrücken von Türklinken.	0	1	2	3	4
... mit Messer und Gabel zu essen.	0	1	2	3	4
... mit Füller oder Stift zu schreiben oder zu zeichnen.	0	1	2	3	4
... die Schulbücher zu tragen.	0	1	2	3	4

Behandlung Mein Kind ...	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... fühlte sich schlecht durch die Medikamente.	0	1	2	3	4
... hatte Schmerzen bei der Krankengymnastik oder den täglichen Übungen.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme sich selbst für Medikamente oder krankengymnastische Übungen verantwortlich zu fühlen.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme mit der Krankheit umzugehen.	0	1	2	3	4

7 Anhang

... hatte Angst vor Blutabnahmen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Spritzen.	0	1	2	3	4
... hatte Angst vor Arztbesuchen.	0	1	2	3	4

Sorgen/Zweifel Mein Kind	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... war besorgt wegen Nebenwirkungen der Medikamente.	0	1	2	3	4
... hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Medikamente.	0	1	2	3	4
... machte sich Sorgen wegen der Krankheit.	0	1	2	3	4

Sich mitteilen Mein Kind hatte	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... Schwierigkeiten den Ärzten und Schwestern zu sagen, wie sie/er sich fühlt.	0	1	2	3	4
... Schwierigkeiten den Ärzten und Schwestern Fragen zu stellen.	0	1	2	3	4
... Schwierigkeiten anderen Menschen ihre/seine Krankheit zu erklären.	0	1	2	3	4

7.6.2 Probandenfragebögen

ANLEITUNG

Kinder mit einer rheumatischen Erkrankung haben manchmal spezielle Probleme. Auf der folgenden Seite findest Du eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Dich** ein Problem sein können. Bitte sage uns, wie **häufig** jedes einzelne Problem **im vergangenen Monat** auftrat, indem Du die zutreffende Zahl ankreuzt:

0 es ist **nie** ein Problem

1 es ist **fast nie** ein Problem

2 es ist **manchmal** ein Problem

3 es ist **häufig** ein Problem

4 es ist **fast immer** ein Problem

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wenn Du eine Frage nicht verstehst, bitte um Hilfe.

7 Anhang

7.6.2.1 Alter 8-12 Jahre

Wie oft hattest Du im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Schmerzen	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich hatte Schmerzen in Gelenken oder Muskeln.	0	1	2	3	4
Ich hatte starke Schmerzen.	0	1	2	3	4
Ich habe wegen Gelenk- oder Muskelschmerzen schlecht geschlafen.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich morgens oder nach zu langem Sitzen steif.	0	1	2	3	4

Tägliche Aktivitäten	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer Wasserhähne aufzudrehen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer Türklinken herunter zu drücken.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit Messer und Gabel zu essen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit Füller oder Stift zu schreiben oder zu zeichnen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer meine Schulbücher zu tragen.	0	1	2	3	4

Behandlung	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich fühlte mich schlecht wegen meiner Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich hatte Schmerzen bei der Krankengymnastik oder den täglichen Übungen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mich selbst für Medikamente oder krankengymnastische Übungen verantwortlich zu fühlen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit der Krankheit umzugehen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Blutabnahmen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Spritzen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Arztbesuchen.	0	1	2	3	4

Sorgen/Zweifel	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich war besorgt wegen Nebenwirkungen der Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich machte mir Sorgen wegen der Krankheit.	0	1	2	3	4

7 Anhang

Sich mitteilen	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer den Ärzten und Schwestern zu sagen, wie ich mich fühle.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer den Ärzten und Schwestern Fragen zu stellen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer anderen Menschen meine Krankheit zu erklären.	0	1	2	3	4

7.6.2.2 Alter 13-18 Jahre

Wie oft hattest Du im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Schmerzen	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich hatte Schmerzen in meinen Gelenken oder Muskeln.	0	1	2	3	4
Ich hatte starke Schmerzen.	0	1	2	3	4
Ich habe wegen Gelenk- oder Muskelschmerzen schlecht geschlafen.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich morgens oder nach zu langem Sitzen steif.	0	1	2	3	4

Alltagsdinge	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer Wasserhähne aufzudrehen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer Türklinken herunter zu drücken.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit Messer und Gabel zu essen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit Füller oder Stift zu schreiben oder zu zeichnen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer meine Schulbücher zu tragen.	0	1	2	3	4

Behandlung	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich fühlte mich schlecht wegen meiner Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich hatte Schmerzen bei der Krankengymnastik oder den täglichen Übungen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mich selbst für Medikamente oder krankengymnastische Übungen verantwortlich zu fühlen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer mit der Krankheit umzugehen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Blutabnahmen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Spritzen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Angst vor Arztbesuchen.	0	1	2	3	4

7 Anhang

Sorgen/Zweifel	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich war besorgt wegen Nebenwirkungen der Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Medikamente.	0	1	2	3	4
Ich machte mir Sorgen wegen der Krankheit.	0	1	2	3	4

Sich mitteilen	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer den Ärzten und Schwestern zu sagen, wie ich mich fühle.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer den Ärzten und Schwestern Fragen zu stellen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer anderen Menschen meine Krankheit zu erklären.	0	1	2	3	4

7.7 PedsQL 4.0

7.7.1 Elternfragebögen

ANLEITUNG

Auf der folgenden Seite finden Sie eine Liste von Dingen, die möglicherweise für **Ihr Kind** ein Problem darstellen. Bitte sagen Sie uns, wie **häufig** jedes einzelne Problem bei Ihrem Kind **im vergangenen Monat** auftrat, indem Sie die zutreffende Zahl ankreuzen:

0 es ist **nie** ein Problem

1 es ist **fast nie** ein Problem

2 es ist **manchmal** ein Problem

3 es ist **häufig** ein Problem

4 es ist **fast immer** ein Problem

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, bitten Sie um Hilfe.

7.7.1.1 Alter 5-7 Jahre

Wie oft hatte Ihr Kind im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

7 Anhang

Körperlicher Bereich Mein Kind hatte Probleme	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... mindestens 300 Meter im Freien zu gehen.	0	1	2	3	4
... beim Rennen.	0	1	2	3	4
... an sportlichen Aktivitäten teilzunehmen.	0	1	2	3	4
... etwas Schweres aufzuheben.	0	1	2	3	4
... selbstständig zu baden oder zu duschen.	0	1	2	3	4
... kleinere Pflichten im Haushalt zu erledigen, z.B. ihre/seine Spielsachen aufzuräumen.	0	1	2	3	4
Mein Kind hatte Schmerzen.	0	1	2	3	4
Mein Kind hatte wenig Energie.	0	1	2	3	4

Emotionaler Bereich Mein Kind ...	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... fürchtete sich oder war ängstlich.	0	1	2	3	4
... war traurig oder niedergeschlagen.	0	1	2	3	4
... war verärgert.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme beim Schlafen.	0	1	2	3	4
... machte sich Sorgen, was mit ihr/ihm passieren wird.	0	1	2	3	4

Sozialer Bereich Mein Kind ...	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... hatte Probleme mit anderen Kindern gut auszukommen.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme, weil andere Kinder nicht mit ihr/ihm befreundet sein wollten.	0	1	2	3	4
... wurde von anderen Kindern gehänselt.	0	1	2	3	4
... konnte nicht das tun, was andere Gleichaltrige tun.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme beim Spielen mit anderen Kindern mitzuhalten.	0	1	2	3	4

Kindergarten / Schule Mein Kind	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... hatte Probleme im Kindergarten oder in der Schule aufzupassen.	0	1	2	3	4
... vergaß Dinge.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme bei Aktivitäten im Kindergarten oder in der Schule mithalten zu können.	0	1	2	3	4
... fehlte im Kindergarten oder in der Schule, weil es sich nicht wohl fühlte.	0	1	2	3	4
... fehlte wegen Arztbesuchen oder Krankenhausaufenthalten im Kindergarten oder in der Schule.	0	1	2	3	4

7 Anhang

7.7.1.2 Alter 8-12 Jahre

Wie oft hatte Ihr Kind im vergangenen Monat folgende Probleme, Sorgen oder Schwierigkeiten?

Körperlicher Bereich Mein Kind hatte Probleme	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... mindestens 300 Meter im Freien zu gehen.	0	1	2	3	4
... beim Rennen.	0	1	2	3	4
... an sportlichen Aktivitäten teilzunehmen.	0	1	2	3	4
... etwas Schweres aufzuheben.	0	1	2	3	4
... selbstständig zu baden oder zu duschen.	0	1	2	3	4
... kleinere Pflichten im Haushalt zu erledigen.	0	1	2	3	4
Mein Kind hatte Schmerzen.	0	1	2	3	4
Mein Kind hatte wenig Energie.	0	1	2	3	4

Emotionaler Bereich Mein Kind ...	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... fürchtete sich oder war ängstlich.	0	1	2	3	4
... war traurig oder niedergeschlagen.	0	1	2	3	4
... war verärgert.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme beim Schlafen.	0	1	2	3	4
... machte sich Sorgen, was mit ihr/ihm passieren wird.	0	1	2	3	4

Sozialer Bereich Mein Kind ...	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... hatte Probleme mit anderen Kindern gut auszukommen.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme, weil andere Kinder nicht mit ihr/ihm befreundet sein wollten.	0	1	2	3	4
... wurde von anderen Kindern gehänselt.	0	1	2	3	4
... konnte nicht das tun, was andere Gleichaltrige tun.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme beim Spielen mit anderen Kindern mitzuhalten.	0	1	2	3	4

Schule Mein Kind	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
... hatte Probleme in der Schule aufzupassen.	0	1	2	3	4
... vergaß Dinge.	0	1	2	3	4

7 Anhang

... hatte Probleme das schulische Arbeitspensum zu erfüllen.	0	1	2	3	4
... fehlte in der Schule, weil es sich nicht wohl fühlte.	0	1	2	3	4
... fehlte wegen Arztbesuchen oder Krankenhausaufenthalten in der Schule.	0	1	2	3	4

7.7.1.3 Alter 13-18 Jahre

Wie oft hatte Ihr Kind im vergangenen Monat folgende Probleme, Sorgen oder Schwierigkeiten?

Körperlicher Bereich Mein Kind hatte Probleme	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... mindestens 300 Meter im Freien zu gehen.	0	1	2	3	4
... beim Rennen.	0	1	2	3	4
... an sportlichen Aktivitäten teilzunehmen.	0	1	2	3	4
... etwas Schweres aufzuheben.	0	1	2	3	4
... selbstständig zu baden oder zu duschen.	0	1	2	3	4
... kleinere Pflichten im Haushalt zu erledigen.	0	1	2	3	4
Mein Kind hatte Schmerzen.	0	1	2	3	4
Mein Kind hatte wenig Energie.	0	1	2	3	4

Emotionaler Bereich Mein Kind ...	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... fürchtete sich oder war ängstlich.	0	1	2	3	4
... war traurig oder niedergeschlagen.	0	1	2	3	4
... war verärgert.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme beim Schlafen.	0	1	2	3	4
... machte sich Sorgen, was mit ihr/ihm passieren wird.	0	1	2	3	4

Sozialer Bereich Mein Kind ...	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... hatte Probleme mit anderen Jugendlichen gut auszukommen.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme, weil andere Jugendliche nicht mit ihr/ihm befreundet sein wollten.	0	1	2	3	4
... wurde von anderen Jugendlichen gehänselt.	0	1	2	3	4
... konnte nicht das tun, was andere Gleichaltrige tun.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme mit anderen Jugendlichen mitzuhalten.	0	1	2	3	4

7 Anhang

Schule Mein Kind	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast im- mer
... hatte Probleme in der Schule aufzupassen.	0	1	2	3	4
... vergaß Dinge.	0	1	2	3	4
... hatte Probleme das schulische Arbeitspensum zu erfüllen.	0	1	2	3	4
... fehlte in der Schule, weil es sich nicht wohl fühlte.	0	1	2	3	4
... fehlte wegen Arztbesuchen oder Krankenhausaufenthalten in der Schule.	0	1	2	3	4

7.7.2 Probandenfragebögen

ANLEITUNG
<p>Auf der folgenden Seite findest Du eine Liste von Dingen, die möglicherweise für Dich ein Problem sein können. Bitte sage uns, wie häufig jedes einzelne Problem im vergangenen Monat auftrat, indem Du die zutreffende Zahl ankreuzt:</p> <p style="text-align: center;">0 es ist nie ein Problem</p> <p style="text-align: center;">1 es ist fast nie ein Problem</p> <p style="text-align: center;">2 es ist manchmal ein Problem</p> <p style="text-align: center;">3 es ist häufig ein Problem</p> <p style="text-align: center;">4 es ist fast immer ein Problem</p> <p>Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Wenn Du eine Frage nicht verstehst, bitte um Hilfe.</p>

7.7.2.1 Alter 8-12 Jahre

Wie oft hattest Du im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Gesundheit und Aktivitäten	nie	fast nie	manch- mal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer eine kürzere Strecke im Freien zu gehen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer zu rennen.	0	1	2	3	4

7 Anhang

Es fiel mir schwer an sportlichen Aktivitäten teilzunehmen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer etwas Schweres aufzuheben.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer alleine zu duschen oder zu baden.	0	1	2	3	4
Es war schwer für mich kleinere Pflichten im Haushalt zu erledigen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Schmerzen.	0	1	2	3	4
Ich hatte wenig Energie Dinge zu tun	0	1	2	3	4

Stimmung/Gefühle	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich fürchtete mich oder fühlte mich ängstlich.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich traurig oder niedergeschlagen.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich verärgert.	0	1	2	3	4
Ich hatte Probleme beim Schlafen.	0	1	2	3	4
Ich machte mir Sorgen, was mit mir passieren wird.	0	1	2	3	4

Bezogen auf andere	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich hatte Probleme mit anderen Kindern gut auszukommen.	0	1	2	3	4
Andere Kinder wollten nicht mit mir befreundet sein.	0	1	2	3	4
Andere Kinder hänselten mich.	0	1	2	3	4
Ich konnte nicht das tun, was andere Gleichaltrige tun.	0	1	2	3	4
Es war schwer für mich mit anderen Kindern beim Spielen mitzuhaltten.	0	1	2	3	4

Bezogen auf die Schule	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer in der Schule aufzupassen.	0	1	2	3	4
Ich vergaß Dinge.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer die Aufgaben für die Schule zu erledigen.	0	1	2	3	4
Ich fehlte in der Schule, weil ich mich nicht wohlfühlte.	0	1	2	3	4
Ich fehlte in der Schule, weil ich zum Arzt oder ins Krankenhaus musste.	0	1	2	3	4

7 Anhang

7.7.2.2 Alter 13-18 Jahre

Wie oft hattest Du im vergangenen Monat folgende Probleme, Schwierigkeiten oder Sorgen?

Gesundheit und Aktivitäten	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer mindestens 300 Meter im Freien zu gehen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer zu rennen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer an sportlichen Aktivitäten teilzunehmen.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer etwas Schweres aufzuheben.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer alleine zu duschen oder zu baden.	0	1	2	3	4
Es war schwer für mich kleinere Pflichten im Haushalt zu erledigen.	0	1	2	3	4
Ich hatte Schmerzen.	0	1	2	3	4
Ich hatte wenig Energie Dinge zu tun.	0	1	2	3	4

Stimmung/Gefühle	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich fürchtete mich oder fühlte mich ängstlich.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich traurig oder niedergeschlagen.	0	1	2	3	4
Ich fühlte mich verärgert.	0	1	2	3	4
Ich hatte Probleme beim Schlafen.	0	1	2	3	4
Ich machte mir Sorgen, was mit mir passieren wird.	0	1	2	3	4

Umgang mit anderen	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Ich hatte Probleme mit anderen Jugendlichen gut auszukommen.	0	1	2	3	4
Andere Jugendliche wollten nicht mit mir befreundet sein.	0	1	2	3	4
Andere Jugendliche hänselten mich.	0	1	2	3	4
Ich konnte nicht das tun, was andere Gleichaltrige tun.	0	1	2	3	4
Es war schwer für mich mit anderen Jugendlichen mitzuhalten zu können.	0	1	2	3	4

Schule	nie	fast nie	manchmal	häufig	fast immer
Es fiel mir schwer in der Schule aufzupassen.	0	1	2	3	4
Ich vergaß Dinge.	0	1	2	3	4
Es fiel mir schwer die Aufgaben für die Schule zu erledigen.	0	1	2	3	4
Ich fehlte in der Schule, weil ich mich nicht wohl fühlte.	0	1	2	3	4

7 Anhang

Ich fehlte in der Schule, weil ich zum Arzt oder ins Krankenhaus musste.	0	1	2	3	4
--	---	---	---	---	---

7 Anhang

7.8 Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

7.8.1 Elternfragebogen

Childhood health assessment questionnaire (CHAQ)

Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. Clin Exp Rheumatol. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S1-9.

Mit Hilfe der nachfolgenden Fragen möchten wir erfahren, wie stark Ihr Kind im Alltag durch seine rheumatische Erkrankung beeinträchtigt ist. Kreuzen Sie bitte jeweils nur die Antwort an, die am besten seine Möglichkeiten in der vergangenen Woche beschreibt.

Notieren Sie bitte nur die auf der Erkrankung beruhenden Schwierigkeiten und Beeinträchtigungen. Wenn Ihr Kind eine der unten aufgeführten Tätigkeiten üblicherweise noch nicht ausführen kann, weil es zu jung ist, dann kreuzen Sie bitte „trifft nicht zu“ an.

	problem- los	leicht erschwert	stark erschwert	nicht möglich	trifft nicht zu
1. Anziehen und Körperpflege					
Kann Ihr Kind sich allein:					
• anziehen, die Schnürsenkel binden, Knöpfe schließen oder öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• die Socken an- oder ausziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• die Fingernägel schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Aufstehen					
Kann Ihr Kind:					
• von einem niedrigen Stuhl oder vom Boden aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• sich ins Bett legen, aus dem Bett aufstehen oder sich im Laufstall aufrichten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Essen und Trinken					
Kann Ihr Kind allein:					
• bei Tisch ein Messer zum Schneiden benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• eine Tasse oder ein Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• eine neue Packung Cornflakes oder Müsli öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gehen					
Kann Ihr Kind allein:					
• draußen auf ebenem Boden gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• fünf Stufen hinaufgehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Körperpflege					
Kann Ihr Kind sich allein:					
• am ganzen Körper waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• baden (in die Wanne ein- und aussteigen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• auf die Toilette bzw. aufs Töpfchen gehen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• die Zähne putzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• die Haare kämmen oder bürsten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Erreichen von Gegenständen					
Kann Ihr Kind:					
• einen schweren Gegenstand, z.B. ein großes Spiel oder Bücher, über Kopfhöhe erreichen und herunterholen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• sich bücken, um ein Kleidungsstück oder ein Blatt Papier vom Boden aufzuheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• einen Pullover über den Kopf anziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• den Kopf drehen, um über die Schulter zurückzuschauen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Greifen					
Kann Ihr Kind:					
• mit Kugelschreiber oder Bleistift schreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Autotüren öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Schraubverschlüsse aufmachen, die schon einmal geöffnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• eine Tür mit einem Türknauf öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Aktivitäten und häusliche Aufgaben					
Kann Ihr Kind:					
• allein einkaufen und Kleinigkeiten erledigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• in Auto, Bus oder Straßenbahn ein- u. aussteigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fahrrad fahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• im Haushalt helfen (z.B. abwaschen, Müll wegbringen, Staub saugen, bei der Gartenarbeit helfen, sein Bett machen, sein Zimmer aufräumen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• rennen und spielen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7 Anhang

Bitte kreuzen Sie alle Hilfsmittel an, die Ihr Kind gewöhnlich für eine der folgenden Tätigkeiten benutzt:

Mein Kind benötigt keine Hilfsmittel
 Mein Kind benötigt für die angegebenen Tätigkeiten folgende Hilfsmittel:

1. Anziehen und Körperpflege: Hilfsmittel zum Anziehen, z.B. Knöpfhaken, Reißverschlusszieher, verlängerten Schuhlöffel

2. Aufstehen: Spezialstuhl oder erhöhten Stuhl

3. Essen und Trinken: besondere Hilfsmittel beim Essen u. Trinken, z.B. besonderes Besteck

4. Gehen: Gehstützen
 Therapieroller, -fahrrad
 Rollstuhl

5. Körperpflege: erhöhten Toilettensitz
 Badewannensitz
 Haltegriff an der Badewannenstange

6. Erreichen von Gegenständen: Geräte mit langen Stielen zum Erreichen bestimmter Gegenstände

7. Greifen: Geräte mit langen Stielen im Badezimmer
 Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die schon vorher geöffnet waren)
 Bleistiftverdickung oder spezielle Schere oder Schreibgeräte

andere Hilfsmittel für die genannten Tätigkeiten: _____ | Hier bitte nichts eintragen!

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, in denen Ihr Kind aufgrund seiner Erkrankung normalerweise Hilfe von anderen benötigt:

keine fremde Hilfe erforderlich
 Mein Kind benötigt Hilfe in folgenden Bereichen:

<input type="checkbox"/> Anziehen, Körperpflege	<input type="checkbox"/> Gehen	<input type="checkbox"/> Greifen
<input type="checkbox"/> Aufstehen	<input type="checkbox"/> Körperpflege	<input type="checkbox"/> Aktivitäten und häusliche Aufgaben
<input type="checkbox"/> Essen und Trinken	<input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen	

Die nachfolgenden Skalen gehen von „0“ bis „10“. Wenn Ihr Kind z.B. seine alltäglichen Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten ausführen konnte, kreuzen Sie bitte das Kästchen [0] an. Wenn es diese Tätigkeiten gar nicht oder nur mit fremder Hilfe ausführen konnte, kreuzen Sie [10] an. Sonst kreuzen Sie eine entsprechende Zahl dazwischen an. Bitte entscheiden Sie sich für eine Zahl.

Wie würden Sie die Stärke der Schmerzen Ihres Kindes in den vergangenen 7 Tagen einschätzen?
Mein Kind hatte in den vergangenen 7 Tagen

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unerträgliche Schmerzen

Wie beurteilen Sie im großen und ganzen den derzeitigen Gesundheitszustand Ihres Kindes?

sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

7 Anhang

7.8.2 Probandenfragebogen

Childhood health assessment questionnaire (CHAQ)

Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. Clin Exp Rheumatol. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S1-9.

Mit Hilfe der nachfolgenden Fragen möchten wir erfahren, wie stark du im Alltag durch deine rheumatische Erkrankung beeinträchtigt bist. Kreuze bitte jeweils nur die Antwort an, die am besten deine Möglichkeiten in der vergangenen Woche beschreibt.

	problem- los	leicht erschwert	stark erschwert	nicht möglich
1. Anziehen und Körperpflege				
Kannst du:				
• dich allein anziehen, die Schnürsenkel binden, Knöpfe schließen oder öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir allein die Haare waschen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir allein die Socken an- und ausziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir allein die Fingernägel schneiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Aufstehen				
Kannst du:				
• von einem niedrigen Stuhl oder vom Boden aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dich ins Bett legen oder aus dem Bett aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Essen und Trinken				
Kannst Du:				
• bei Tisch ein Messer zum Schneiden benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• eine Tasse oder ein Glas zum Mund führen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• eine neue Packung Cornflakes oder Müsli öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gehen				
Kannst du:				
• draußen auf ebenem Boden gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• fünf Stufen hinaufgehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Körperpflege				
Kannst du:				
• dich allein am ganzen Körper waschen und abtrocknen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dich allein baden (in die Wanne ein- und aussteigen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• die Toilette benutzen und wieder aufstehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir die Zähne putzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dir die Haare kämmen oder bürsten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Erreichen von Gegenständen				
Kannst du:				
• einen schweren Gegenstand, z.B. ein großes Spiel oder Bücher, über Kopfhöhe erreichen und herunterholen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• dich bücken, um ein Kleidungsstück oder ein Blatt Papier vom Boden aufzuheben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• einen Pullover über den Kopf anziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• den Kopf drehen, um über die Schulter zurückzuschauen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Greifen				
Kannst du:				
• mit Kugelschreiber oder Bleistift schreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Autotüren öffnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Schraubverschlüsse aufmachen, die schon einmal geöffnet waren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7 Anhang

- eine Tür mit einem Türknauf öffnen?

8. Aktivitäten und häusliche Aufgaben

Kannst du:

- allein einkaufen und Kleinigkeiten erledigen?
- in Auto, Bus oder Straßenbahn ein- und aussteigen?
- Fahrrad fahren?
- im Haushalt helfen (z.B. abwaschen, Müll wegbringen, Staub saugen, bei der Gartenarbeit helfen, Dein Bett machen, Dein Zimmer aufräumen)?
- rennen und spielen?

Bitte kreuze alle Hilfsmittel an, die du gewöhnlich für eine der folgenden Tätigkeiten benutzt:

- Ich benötige keine Hilfsmittel

Ich benötige für die angegebenen Tätigkeiten folgende Hilfsmittel:

1. Ankleiden und Körperpflege: Hilfsmittel zum Anziehen, z.B. Knöpfhaken, Reißverschlusszieher, verlängerten Schuhlöffel
2. Aufstehen: Spezialstuhl oder erhöhten Stuhl
3. Essen und Trinken: besondere Hilfsmittel beim Essen u. Trinken, z.B. besonderes Besteck
4. Gehen: Gehstützen
 Therapiefahrrad
 Rollstuhl
5. Körperpflege: erhöhten Toilettensitz
 Badewannensitz
 Haltegriff an der Badewannenstange
6. Erreichen von Gegenständen: Geräte mit langen Stielen zum Erreichen bestimmter Gegenstände
7. Greifen: Geräte mit langen Stielen im Badezimmer
 Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die schon vorher geöffnet waren)
 Bleistiftverdickung oder spezielle Schere oder Schreibgeräte

Hier bitte nichts eintragen!

- andere Hilfsmittel für die genannten Tätigkeiten: _____

Bitte kreuze die Bereiche an, in denen du aufgrund deiner Erkrankung normalerweise Hilfe von anderen benötigst:

- Ich brauche keine fremde Hilfe

Ich benötige Hilfe in folgenden Bereichen:

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ankleiden, Körperpflege | <input type="checkbox"/> Gehen | <input type="checkbox"/> Greifen |
| <input type="checkbox"/> Aufstehen | <input type="checkbox"/> Körperpflege | <input type="checkbox"/> Aktivitäten und |
| <input type="checkbox"/> Essen und Trinken | <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> häusliche Aufgaben |

Die nachfolgenden Skalen gehen von „0“ bis „10“. Wenn Du z.B. Deine alltäglichen Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten ausführen konntest, kreuze bitte das Kästchen [0] an. Wenn Du diese Tätigkeiten gar nicht oder nur mit fremder Hilfe ausführen konntest, kreuze [10] an. Sonst kreuze eine Zahl dazwischen an. Bitte entscheide Dich für eine Zahl.

Wie würdest Du die Stärke Deiner Schmerzen in den vergangenen 7 Tagen einschätzen?

Ich hatte in den vergangenen 7 Tagen

keine Schmerzen 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unerträgliche Schmerzen

Wie beurteilst Du im großen und ganzen Deinen derzeitigen Gesundheitszustand?

sehr gut 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr schlecht

Vielen Dank für deine Mitarbeit!

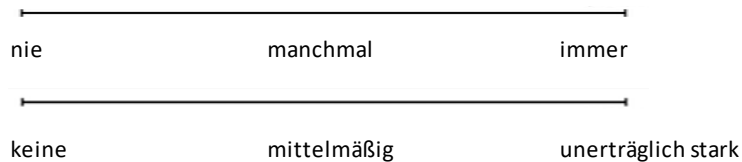
7 Anhang

7.9 Visuelle Analogskalen

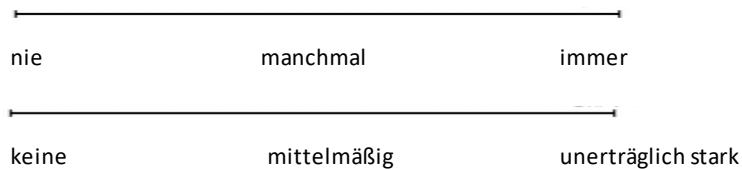
Analogskalen zur Erfassung der körperlichen Aktivität

Bitte zeichne nun in die unten aufgeführten Skalen ein, auf welcher Stufe die erfragten Aussagen für Dich zutreffen:

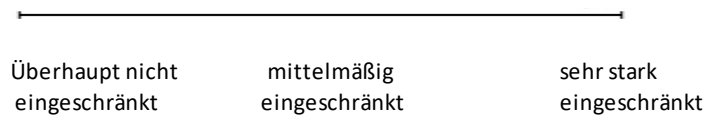
1. Schmerzen in Ruhe habe ich



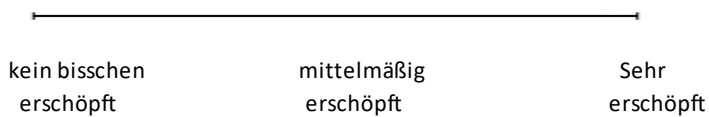
2. Schmerzen bei Belastung habe ich



3. Meine körperliche Aktivität im Vergleich zu anderen Kinder ist



4. Nach körperlicher Belastung bin ich



5. Sonstige Anmerkungen: _____

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Christine Hofmann für die Überlassung der Promotionsarbeit und für die exzellente Betreuung, die Geduld und die Unterstützung im Entstehungsprozess dieser Arbeit.

Für die Übernahme des Koreferates danke ich ganz herzlich Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Lisa Lambers für die freundlich und strukturierte Unterstützung dieser Studie.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Ruf, Herrn Dr. Segerer und Herrn. Prof. Hebestreit bedanken für die Unterstützung bei der Durchführung der Spiroergometrien.

Herrn Dr. med. Michael Meir danke ich für die Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit und darüber hinaus.

Außerdem möchte ich mich gerne bei allen Patientinnen und Patienten und Jugendlichen sowie deren Eltern bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben und deren Entstehung dadurch erst möglich gemacht haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern, bei Pam und Bernd, bei meinem Bruder David und bei Herrn Dr. Samario Kripp bedanken für die uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen.

