

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Volkmann

Etablierung und Validierung des Würzburger Fabry Schmerzfragebogens für
erwachsene Patienten
Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Barbara Magg
aus Kürten

Würzburg, Januar 2017

Referentin:

Prof. Dr. med. N. Üçeyler

Koreferent:

Prof. Dr. med. P. Heuschmann

Dekan:

Prof. Dr.med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Morbus Fabry	1
1.1.1.	Historische Entwicklung	1
1.1.2.	Grundlagen	1
1.1.3.	Epidemiologie.....	1
1.1.4.	Genetik	2
1.1.5.	Diagnostik.....	3
1.1.6.	Therapie von M. Fabry	3
1.2.	Symptome	5
1.2.1.	Organbeteiligung.....	5
1.3.	Fabry-assoziierte Schmerzen.....	8
1.3.1.	Epidemiologie der Schmerzen.....	8
1.3.2.	Schmerzphänotyp.....	8
1.3.3.	Schmerzcharakterisierung.....	9
1.3.4.	Pathophysiologie	9
1.3.5.	Symptomatische Therapie Fabry-assoziiierter Schmerzen	10
1.4.	Notwendigkeit eines M. Fabry spezifischen Schmerzfragebogens.....	15
1.5.	Ziel der Arbeit.....	16
2.	Patienten & Methoden	17
2.1.	Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie	17
2.2.	Patienten	17
2.2.1.	Patientenkohorte	17
2.2.2.	Einschlusskriterien.....	17
2.2.3.	Studiendesign	17
2.3.	Fragebogenerstellung	18
2.3.1.	Vorläuferversionen des iFPQ.....	18
2.4.	iFPQ	18
2.4.1.	Studienaufbau iFPQ.....	18
2.4.2.	Struktur der Datenerhebung	18
2.4.3.	Statistische Auswertung.....	19
2.5.	Zweite Optimierung des iFPQ	20

Inhaltsverzeichnis

2.6.	Finale iFPQ Version	20
2.6.1.	Kategorien des iFPQ	21
2.7.	saFPQ.....	23
2.7.1.	Studienaufbau saFPQ	23
2.7.2.	Struktur der Datenerhebung	23
2.7.3.	Statistische Auswertung.....	23
3.	Ergebnisse	25
3.1.	Auswertung des iFPQ	25
3.1.1.	Studienkohorte.....	25
3.1.2.	Reliabilität des iFPQ.....	27
3.2.	Zweite statistische Analyse des iFPQ	31
3.2.1.	Studienkohorte.....	31
3.2.2.	Validität im Vergleich zum NPSI	31
3.2.3.	Zufriedenheit der Patienten hinsichtlich des iFPQ.....	32
3.3.	Auswertung des saFPQ.....	33
3.3.1.	Studienkohorte.....	33
3.3.2.	Validität	35
4.	Diskussion.....	42
4.1.	Schmerzfragebögen für M. Fabry im Überblick	42
4.2.	Vergleich von anderen M. Fabry spezifischen Fragebögen mit dem FPQ	43
4.3.	Die ganzheitliche Schmerzerfassung durch den FPQ.....	45
4.4.	Limitationen der Studie.....	46
4.5.	Ausblick	47
5.	Zusammenfassung.....	48
6.	Anhang	50
	Literaturverzeichnis.....	51
	Würzburger Fabry Schmerzfragebogen.....	55
	Danksagung.....	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:

α -GAL A	alpha-Galaktosidase A
BPI	Brief Pain Inventory
DQ4	Douleur Neuropathique En Quatre Questions
ERT	Enzymersatztherapie
FAZiT	Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie
FPQ	Fabry Pain Questionnaire
iFPQ	Fabry Pain Questionnaire (Interview Version)
saFPQ	Fabry Pain Questionnaire (self-administered Version)
FPHPQ	Fabry Pediatric Health and Pain Questionnaire
FOS	Fabry Outcome Survey
Gb3	Globotriacylceramid
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
GLA-Gen	alpha-Galaktosidase A Gen
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Schmerzskala
K-Wert	Cohen'scher Kappa Wert
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PNS	Peripheres Nervensystem
TIA	Transitorische ischämische Attacke
WML	White matter lesions
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1. Morbus Fabry

1.1.1. Historische Entwicklung

1898 wurde die Erkrankung M. Fabry von Johann Fabry, einem deutschen Dermatologen, und William Anderson, einem englischen Chirurgen, unabhängig voneinander, aber zeitgleich beschrieben. Beide entdeckten sogenannte „Angiokeratoma corporis diffusa“, rötlich-bläuliche makulopapulöse Hautläsionen, die v.a. am Gesäß, in der Leistenregion, am Genital und am Skrotum sichtbar waren (Mehta et al. 2006). 1947 wurde vom dermatologischen Aspekt der Angiokeratome auf eine mögliche internistische Ursache geschlossen (Pompen et al. 1947). 1986 isolierten Bishop et al. die DNA des α -Galaktosidase A Gens (GLA-Gen) (Bishop et al. 1988) und 1989 beschrieben Kornreich et al. seine komplette Nukleotidsequenz (Kornreich et al. 1989).

1.1.2. Grundlagen

M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit (Germain 2010). Den unterschiedlichen Mutationen im GLA-Gen bei M. Fabry ist gemein, dass sie eine verminderte oder fehlende Aktivität der α -Galaktosidase A (α -GAL A) zur Folge haben. Dies führt zur lysosomalen Akkumulation von u.a. Globotriacylceramid (Gb3), einem Glykosphingolipid, v.a. in Herz, Nieren und dem Nervensystem (El-Abassi et al. 2014). Die Multiorganerkrankung M. Fabry geht mit einer reduzierten Lebenserwartung einher (Germain et al. 2010).

1.1.3. Epidemiologie

Zur Epidemiologie des M. Fabry gibt es bislang keine systematisch erhobenen Daten; die Zahlen in der Literatur unterscheiden sich erheblich. Die Inzidenz schwankt für männliche Patienten zwischen 1:40.000-1:60.000 (Desnick et al. 2003) bis hin zu 1:117.000 (Meikle et al. 1999). Die Dunkelziffer liegt vermutlich weitaus höher. Spada et al. fanden bei einem Neugeborenen-Screening unter männlichen Babys eine Prävalenz von 1:3.100 (Spada et al. 2006). In Taiwan wurde eine Prävalenz von 1:1.250 unter

1. Einleitung

männlichen Neugeborenen berichtet (Hwu et al. 2009). Bei einem weiteren Neugeborenen-Screening in Österreich war M. Fabry die am häufigsten entdeckte hereditäre Erkrankung unter allen Speicherkrankheiten bei insgesamt 1: 3.859 Geburten (Mechtler et al. 2012). Die Diagnose des M. Fabry wird durch die Seltenheit der Erkrankung, aber auch durch die Variabilität der Symptome oft spät oder gar nicht gestellt (Zarate et al. 2008).

1.1.4. Genetik

Die pathophysiologische Grundlage des M. Fabry sind Mutationen im codierenden GLA-Gen. Dieses befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq22) (Yoshimitsu et al. 2011). Mehr als 600 verschiedene Punktmutationen sind mittlerweile bekannt und führen je nach Mutation auch zu unterschiedlich ausgeprägten Symptomen (<http://fabry-database.org/mutants>; (Germain et al. 2010)). Die X-chromosomale Vererbung erklärt, warum Männer meist unter schwereren Symptomen leiden als Frauen. Frauen sind durch die variable X-Inaktivierung geschützt (Mehta et al. 2010), können aber das gesamte Symptomenspektrum von praktisch beschwerdefrei bis schwer krank aufweisen (Deegan et al. 2006, Wang et al. 2007), was mit der Lyon-Hypothese (Lyon 1961) bzw. der X-Inaktivierung zu erklären ist (Elstein et al. 2012). Es wird zwischen einer zufälligen und einer sogenannten verschobenen X-Inaktivierung unterschieden. Bei der zufälligen X-Inaktivierung sind je zur Hälfte die gesunden X-Chromosome bzw. die betroffenen X-Chromosome inaktiviert. Bei der verschobenen X-Inaktivierung hingegen sind 75% entweder des gesunden oder des betroffenen X-Chromosoms inaktiviert. Je mehr gesunde X-Chromosome inaktiviert sind, desto niedriger ist die GLA-Restaktivität. Der Krankheitsverlauf der Fabry-Patientinnen wird maßgeblich davon bestimmt, welche Form der X-Inaktivierung vorliegt. Bei der zufälligen X-Inaktivierung nehmen die Symptome mit dem Alter zu. Bei der verschobenen X-Inaktivierung zeigen sich sehr unterschiedliche Verläufe. Bei einer X-Inaktivierung zu Gunsten des gesunden Allels ist eine milde Krankheitssymptomatik mit geringem Krankheitsprogress zu beobachten. Bei einer X-Inaktivierung zu Gunsten des

1. Einleitung

betroffenen Allels ist ein früher Krankheitsbeginn mit raschem Krankheitsprogress und schlechter Prognose festzustellen (Echevarria et al. 2016).

1.1.5. Diagnostik

Zur Diagnose des M. Fabry wird bei Männern die Enzymaktivität der α -GAL A, z.B. im Blutplasma oder in Leukozyten gemessen. Sie ist typischerweise deutlich erniedrigt. Ein Hinweis auf die Diagnose kann zudem eine erhöhte Gb3 Ausscheidung im Urin sein. Zur Diagnosebestätigung wird ein Gentest durchgeführt. Bei Frauen ist eine genetische Testung zwingend erforderlich, da bei ihnen die Enzymaktivität aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs normal sein kann. Nach der Diagnose bei einem Familienmitglied sollte ein Familienscreening zur Identifizierung potenzieller weiterer Fälle erfolgen (Mehta et al. 2010).

1.1.6. Therapie von M. Fabry

Seit 2001 steht eine Enzymersatztherapie (ERT) zur Verfügung, die den Mangel bzw. den Verlust des Enzyms α -GAL A durch eine Infusion im Abstand von zwei Wochen ausgleicht. Die beiden derzeit auf dem Markt befindlichen Präparate sind:

- 1) **Agalsidase- α** , hergestellt aus humanen Fibroblasten (Shire Human Genetic Therapy)
- 2) **Agalsidase- β** , rekombinant gewonnen aus Ovarzellen von chinesischen Hamstern (Genzyme Corporation)

Ziel der ERT ist es die krankheitsbedingte Organschädigung aufzuhalten bzw. im besten Fall zu verhindern. Die Charakteristika von Agalsidase- α und Agalsidase- β sind in Tabelle 1 einander gegenüber gestellt (Mehta et al. 2010).

1. Einleitung

Tabelle 1: Gegenüberstellung von Agalsidase- α und Agalsidase- β

Kategorie	Produkt A	Produkt B
Pharmakologischer Name	Agalsidase- α	Agalsidase- β
Produktname	Replagal	Fabrazyme
Herstellung	Aus humanen Fibroblasten	Aus Ovarzellen von Hamstern
Hersteller	Shire Human Genetic Therapy	Genzyme Corporation
Therapiedosis	0,2 mg/kg/KG	1mg/kg/KG
Behandlungsintervall	1x/2 Wochen	1x/2 Wochen
Infusionsdauer	45 Minuten	4 Stunden
Prämedikation	Keine*	Antipyretisch und /oder antihistaminisch
Häufige unerwünschte Nebenwirkungen	Rigor, Fieber, plötzliche Hautrötung	Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Dyspnoe
Antikörperinduktion	anti- α -GAL A IgG Antikörper möglich, bisher keine Anti- α -GAL A IgE Antikörper gefunden	anti- α -GAL A IgG Antikörper am häufigsten, aber auch Anti- α -GAL A IgE Antikörper möglich

In Tabelle 1 werden die beiden derzeit verfügbaren Enzymersatztherapien vergleichend dargestellt.

*Falls keine Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten; Abkürzungen: α -GAL A= alpha Galaktosidase A; Tabelle 1 wurde nach (Schiffmann et al. 2000, Eng et al. 2001, Mignani et al. 2004, Alfadhel et al. 2011, Keating 2012, Wilcox et al. 2012) modifiziert.

Seit 2016 ist zudem ein oraler Wirkstoff für bestimmte Mutationen von M. Fabry verfügbar. Migalastat ist ein Chaperon. Das heißt, dass es das fehlerhaft gefaltete Enzym

1. Einleitung

α -GAL in die richtige Konformation, die räumliche Anordnung der C-Atome, bringt. Dies bewirkt, dass das Enzym α -GAL wieder seine Funktion ausüben kann.

In der ATTRACT-Studie mit 57 Studienteilnehmer von Hughes et al. von 2016 konnte festgestellt werden, dass das oral einnehmbare Migalastat im Vergleich zur intravenösen ERT vergleichbare Ergebnisse u.a. hinsichtlich der renalen und linksventrikulären Herzfunktion zeigten, von den Studienteilnehmern gut toleriert wurde und somit als erste orale Monotherapie zur Behandlung von M. Fabry eingesetzt werden kann (Hughes et al. 2016).

Allerdings stellten Germain et al. in einer Studie mit 67 Patienten fest, dass nach sechs Monaten die Therapie mit Migalastat keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Outcome der Patienten gegenüber einer Placebo Therapie zeigte (Germain et al. 2016).

1.2. Symptome

1.2.1. Organbeteiligung

Die Symptome des M. Fabry sind vielfältig. Es sind in erster Linie das Herz, die Nieren und das Nervensystem betroffen. Lebenslimitierend ist meist die kardiale und renale Beteiligung (Mehta et al. 2006). Die linksventrikuläre Hypertrophie ist assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und einer frühen Mortalität in Folge einer Herzinsuffizienz oder Arrhythmien (Weidemann et al. 2010). Eine Nephropathie zeigt sich bereits früh im mittleren Alter von 27 Jahren und eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht im mittleren Alter von 50 Jahren (Oqvist et al. 2009). Typische Manifestationen im zentralen Nervensystem sind Schlaganfälle oder transitorisch ischämische Attacken (TIA) (Buechner et al. 2008). Schlaganfälle und TIAs können schon im frühen Erwachsenenalter auftreten (Buechner et al. 2008, Sims et al. 2009, Feldt-Rasmussen 2011) und rezidivieren (Grewal 1994, Mitsias et al. 1996). Außerdem zeigen sich bei M. Fabry Patienten im kraniellen Kernspintogramm, sogenannte white matter lesions (WML), also Marklagerläsionen, deren Pathophysiologie und biologische Bedeutung noch unklar ist (Fellgiebel et al. 2014). Zudem können Haut, Augen, Ohren und der

1. Einleitung

Gastrointestinaltrakt betroffen sein. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die häufigsten Fabry-assoziierten Symptome.

1. Einleitung

Tabelle 2: Symptome bei M. Fabry

Organ	Symptome
Herz	linksventrikuläre Hypertrophie, Arrhythmien, Herzwandfibrose, progrediente Herzinsuffizienz
Niere	Mikroalbuminurie, Proteinurie, progrediente Niereninsuffizienz
ZNS	WML, TIA, Schlaganfall
PNS	Small fiber Neuropathie, Fabry-assoziierte Schmerzen, Temperaturempfindungsstörung, Allodynie, Hypo- oder Anhidrose
Haut	Angiokeratome
Auge	Cornea verticillata
Ohr	Tinnitus, Vertigo, Hörsturz
Gastrointestinaltrakt	Obstipation, Völlegefühl, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Erbrechen
Allgemeinzustand	Reduzierte Belastbarkeit, Depression

Es werden die häufigsten organbezogenen Symptome dargestellt. Abkürzungen: PNS=peripheres Nervensystem, TIA=transitorische ischämische Attacke, WML=white matter lesions, ZNS=zentrales Nervensystem; Tabelle 2 wurde nach (Burlina et al. 2011) modifiziert.

1. Einleitung

1.3. Fabry-assoziierte Schmerzen

1.3.1. Epidemiologie der Schmerzen

Ein frühes und sehr häufiges Symptom des M. Fabry sind Schmerzen (Burlina et al. 2011). Den Daten des Fabry Registers zufolge, einem internationalen, auf freiwilliger Teilnahme basierendem und über 4000 Fabry-Patienten umfassenden Register (www.fabryregistry.com), liegt das mittlere Alter bei Schmerzbeginn zwischen zwölf und 15 Jahren (Eng et al. 2007). Zur Prävalenz dieser Fabry-assoziierten Schmerzen im Erwachsenenalter gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben; diese variieren zwischen 33% bis 80% (MacDermot et al. 2001, Hoffmann et al. 2005, Üçeyler et al. 2011) bei Männern und 25% bis 70% bei Frauen (MacDermot et al. 2001, Hoffmann et al. 2005, Üçeyler et al. 2011). Der mit M. Fabry assoziierte Schmerz kann in der Kindheit oder im Jugendalter besonders ausgeprägt sein und im Verlauf des Lebens nachlassen oder aber sich erst im Erwachsenenalter manifestieren.

1.3.2. Schmerzphänotyp

Es werden im Wesentlichen vier Schmerzphänotypen bei Patienten mit M. Fabry unterschieden (Üçeyler et al. 2014):

1) **Schmerzattacke:** Schmerzen, die von einigen Sekunden bis zu mehreren Stunden anhalten können. Sie sind meist auslösbar und ihre Intensität ist variabel.

2) **Schmerzkrise:** Massive Schmerzen, die häufig den ganzen Körper erfassen. Sie halten meist bis zu mehreren Tagen an und sind kaum durch Schmerzmedikation kontrollierbar.

3) **Dauerschmerz:** Schmerzen, die über den ganzen Tag anhalten. Ihre Intensität ist variabel und Auslöser sind häufig nicht erkennbar.

4) **Evozierter Schmerz:** Schmerzen, die sich durch Allodynie und/ oder Hyperalgesie auszeichnen. Allodynie bedeutet, dass durch normalerweise nicht schmerzhaft Reize wie z.B. eine Berührung Schmerzen ausgelöst werden. Hyperalgesie bedeutet, dass schmerzhaft Reize als übermäßig schmerzhaft empfunden werden.

1. Einleitung

1.3.3.Schmerzcharakterisierung

M. Fabry-assoziierte Schmerzen manifestieren sich überwiegend an Handinnenflächen und Fußsohlen. Sie können aber auch den ganzen Körper betreffen (Hoffmann et al. 2007). Diese Schmerzen sind häufig von brennendem Charakter und auslösbar durch äußere oder innere Einflüsse wie beispielsweise Hitze, Fieber oder körperliche Anstrengung (Burlina et al. 2011). Außerdem weisen Sie einen variablen zeitlichen Verlauf auf. Die Angaben reichen von ein paar Sekunden bis zum Dauerschmerz (Üçeyler et al. 2014).

1.3.4.Pathophysiologie

Die Pathophysiologie von Schmerzen bei M. Fabry ist unvollständig verstanden. Es wird angenommen, dass Fabry-assoziierte Schmerzen neuropathisch sind. Kahn et al. wiesen 1973 eine Ablagerung von Glykolipiden in Neuronen der Substantia nigra und den spinalen Vorderhornzellen nach. 1983 konnten Gadoth und Sandbank bei der Autopsie eines 37-jährigen M. Fabry-Patienten eine Ablagerung von Gb3 in den Hinterwurzelganglien nachweisen (Kahn 1973, Gadoth et al. 1983). Eine Hypothese ist, dass die verminderte Aktivität der α -GAL A zu einer progressiven Akkumulation an Glykolipiden in verschiedenen Zellen und Geweben führt, was eine zelluläre Dysfunktion zur Folge hat. Diese wiederum wird für Organstörungen wie beispielsweise in Nieren, Herz, Nervensystem und Haut verantwortlich gemacht. Ein weiterer Aspekt ist die Ablagerung von Glykolipiden im Endothel der versorgenden Gefäße, was zur Minderdurchblutung der entsprechenden Organe führt (Zarate et al. 2008). Es wird angenommen, dass eine Restaktivität der α -GAL A von 5 – 10% ausreicht um eine klinisch relevante Ablagerung von Gb3 zu verhindern (Clarke 2007).

Bei den meisten M. Fabry-Patienten lässt sich eine Beeinträchtigung der dünnbemarkten A-delta- und der unbemerkten C-Nervenfasern feststellen (Sima et al. 1978, Cable et al. 1982, Toyooka et al. 1997, Dutsch et al. 2002). Diese small fiber Neuropathie wird als ein wesentlicher Verursacher der Fabry-assoziierten Schmerzen verstanden. Neben dem neuropathischen Charakter der Schmerzen bei M. Fabry gibt es allerdings auch nozizeptive Aspekte. Medikamente, wie beispielsweise nicht-steroidale

1. Einleitung

Antirheumatika (NSAR), die bei neuropathischen Schmerzen weitestgehend unwirksam sind, sind bei Fabry-assoziierten Schmerzen effizient (Üçeyler et al. 2014). Hoffmann et al. zeigten 2007, dass 23% der befragten Patienten zur Schmerzbehandlung NSAR einnehmen (Hoffmann et al. 2007).

Die Rolle des Gb3 in der Schmerzentstehung ist unklar. 2015 wiesen Choi et al. nach, dass die deacetylierte Form von Gb3, Globotriaosylsphingosin (lyso-Gb3), in Neuronen der Hinterwurzelganglien den Ca^{2+} -Einstrom erhöht und spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle hochreguliert (Choi et al. 2015). Spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle in den Neuronen der dorsalen Hinterwurzelganglien sind bei der Transmission von nozizeptiven Signalen involviert. Eine pathologische Hochregulierung konnte mit einer erhöhten Schmerzsensibilität assoziiert werden (Voitenko et al. 2000).

1.3.5.Symptomatische Therapie Fabry-assoziiertes Schmerzen

Es gibt praktisch keine evidenzbasierten Daten zur Schmerztherapie bei M. Fabry. Die Therapie erfolgt überwiegend in Anlehnung an die Leitlinie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (Gilron et al. 2015) bzw. anhand nationaler (Sommer et al. 2013) und internationaler Expertenempfehlungen (Politei et al. 2016). Die Auswahl des jeweiligen Präparates sollte nach dem Schmerzphänotyp erfolgen. Zur Akutbehandlung episodischer Schmerzen können nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z.B. Auslöser von Schmerzen meiden und kalte Umschläge bzw. kaltes Wasser applizieren, wirksam sein (Sommer et al. 2013).

Erste Wahl bei der medikamentösen Langzeittherapie stellen Antikonvulsiva und Antidepressiva dar. Zweite Wahl sind Lidocain Pflaster und topisches Capsaicin und schwach wirksame Opioiden (Politei et al. 2016).

Schmerzerfassung

Die International Association for the Study of Pain (IASP) formulierte die Definition für Schmerzen wie folgt: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Merskey et al. 1994). Obwohl Schmerz ein

1. Einleitung

subjektives Gefühlserlebnis ist, ist es von Bedeutung, Schmerzen so gut wie möglich zu erfassen, um eine adäquate Therapie zu ermöglichen (Fink 2000). Zur Erfassung von Schmerzen stehen neben der Anamnese des Patienten, Ratingskalen (z.B. numerisch oder visuell) und standardisierte Schmerzfragebögen zur Verfügung.

1) Numerische Ratingskala:

Die Intensität von Schmerzen lässt sich mit Hilfe einer numerischen Ratingskala einordnen. Hierbei wird Patienten eine Skala von 0 bis 10 vorgegeben. Der Patient entscheidet wie stark sein Schmerz subjektiv ist, wenn 0 „kein Schmerz“ bedeutet und 10 „der stärkste vorstellbare Schmerz“. Eine numerische Ratingskala eignet sich auch zur Verlaufsbeurteilung von Schmerzen (Price et al. 1994).

2) Visuelle Analogskala:

Bei der visuellen Analogskala zeichnet der Patient auf einem Zahlenstrahl, der eine Zahlenskala von 0 bis 10 aufweist, ein, was seiner subjektiven Schmerzstärke entspricht (Yamamoto et al. 2003). Hierbei bedeutet ein Ende des Zahlenstrahles „keine Schmerzen“ und das andere Ende des Zahlenstrahles „stärkste vorstellbare Schmerzen“. Visuelle Analogskalen kommen auch bei Kindern z.B. mit Bildern von glücklichen und traurigen Gesichtern zum Einsatz (Maunuksela et al. 1987).

3) Schmerzfragebögen:

Um die quantitativen und qualitativen Aspekte von Schmerzen systematisch zu erfassen, stehen Schmerzfragebögen zur Verfügung. Für Patienten haben Schmerzfragebögen den Vorteil, dass sie helfen, ihr subjektives Empfinden in Worte zu fassen. Dies macht es für Patienten leichter, ihre Schmerzen Dritten gegenüber besser zu beschreiben und Schmerzereignisse verständlich und objektivierbar zu erklären. Schmerzfragebögen erlauben:

- Die systematische Erfassung der Schmerzen
- Die Standardisierung der Schmerzerfassung

1. Einleitung

- Therapiekontrolle und damit einhergehend die Qualitätssicherung der Behandlung

Schmerzfragebögen können in zwei Gruppen unterteilt werden: in Screening-Fragebögen, mit denen gezielt nach bestimmten Schmerzformen gesucht wird und in Schmerzfragebögen, die bei bereits bekannten Schmerzformen die Symptome systematisch erfassen. Im Folgenden werden Fragebögen aus beiden Kategorien vorgestellt.

Beispiele für Screening Fragebögen:

PainDETECT

Der PainDETECT Fragebogen enthält neun Fragen, die typische Eigenschaften neuropathischer Schmerzen wie z.B. „brennend“, „stechend“, „wie elektrische Schocks“, „Kribbeln“ und „Taubheit“ beinhalten (Freyhagen et al. 2006). Insgesamt kann man eine Score von 38 erreichen. Bei einer Score ab 19 ist das Vorliegen von neuropathischen Schmerzen wahrscheinlich.

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Schmerzskala

Die Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Schmerzskala (LANSS) stellt eine weitere Möglichkeit dar, um neuropathische Schmerzen zu erkennen. Fünf Fragen und zwei Bedside-Tests decken mögliche Eigenschaften neuropathischer Schmerzen ab. Hierbei wird bei einem Endergebnis von gleich oder über zwölf von 24 Punkten davon ausgegangen, dass neuropathische Schmerzen vorliegen (Bennett 2001).

1. Einleitung

ID-Pain

ID-Pain umfasst insgesamt sechs Fragen, wobei fünf Fragen auf die sensorischen Aspekte der neuropathischen Schmerzen eingehen und eine Frage auf Schmerzen in den Gelenken, um mögliche nozizeptiven Ursachen für Schmerzen auszuschließen. Bei einem Score über drei ist das Vorliegen einer neuropathischen Komponente wahrscheinlich (Portenoy 2006).

Douleur Neuropathique En Quatre Questions

Der Douleur Neuropathique En Quatre Questions (DN4) beinhaltet insgesamt sieben Fragen, bei denen der Schmerzcharakter und weitere sensible Symptome wie z.B. Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Vordergrund stehen. Zwei Bedside-Tests, die eine mögliche Hypästhesie aufdecken, bilden die Grundlage für Frage drei und vier. Bei einer Score ab vier ist eine neuropathische Beteiligung wahrscheinlich (Bouhassira et al. 2005).

FabryScan

Um bei bestehenden chronischen akralen Schmerzen auf eine mögliche Diagnose M. Fabry zu schließen, veröffentlichten Arning et al. 2012 den FabryScan. Der FabryScan kann gezielt als Screening Fragebogen auf M. Fabry eingesetzt werden. Es handelt sich um einen Fragebogen, der hauptsächlich die sehr charakteristischen Schmerzen von M. Fabry erfasst. Mit zehn Fragen und drei Bedside-Tests, die die Temperaturdiskriminierung, die Feinsensibilität und das Vibrationsempfinden testen, wird der Patient bei Vorliegen neuropathischer Schmerzen auf die mögliche Differenzialdiagnose des M. Fabry untersucht. Ab zwölf von 33 Punkten gilt die Diagnose M. Fabry als wahrscheinlich. Der FabryScan erreichte eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 87% (Arning et al. 2012).

1. Einleitung

Beispiele für Fragebögen für chronische neuropathische Schmerzen:

Neuropathic Pain Symptom Inventory

Der Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) ist ein zwölf Fragen umfassender Fragebogen zur Erfassung von Symptomen bei neuropathischen Schmerzen (Bouhassira et al. 2004, Sommer et al. 2011). Zehn Deskriptoren werden mit einer numerischen Ratingskala abgebildet wobei 0 „gar nicht“ und 10 „stärkster vorstellbarer Schmerz“ bedeutet. Zwei Deskriptoren beziehen sich auf die Dauer und die Frequenz von Spontan- oder Schmerzattacken. Die erreichte Score kann zwischen 0 und 1 liegen, wobei 1 einen maximalen Schmerz bedeutet (Bouhassira et al. 2004).

Graded Chronic Pain Scale

Die Graded Chronic Pain Scale (GCPS) ist für chronische Schmerzpatienten entworfen worden. Er wird v.a. eingesetzt, um die Belastung und Behinderung durch Schmerzen im Alltag zu evaluieren. Sechs Fragen erfassen mit Hilfe einer numerischen Ratingskala die Intensität der Schmerzen und ihren Einfluss auf den Alltag. Eine Frage fasst die Anzahl der Tage im Zeitraum von vier Wochen zusammen an denen die normale Betätigung nicht, oder nur eingeschränkt möglich war. Jede numerische Ratingskala reicht von 0= „gar nicht“ bis 10= „stärkste(r) vorstellbare(r) Veränderung/ Schmerz“. Insgesamt können für die Schmerzintensität 0 bis 100 Punkte und für die Behinderung im Alltag 0 bis 6 Punkte erreicht werden (Von Korff et al. 1992).

Brief Pain Inventory

Der Brief Pain Inventory (BPI) erfasst die Intensität der Schmerzen und die Beeinträchtigung der Patienten im Alltag durch Schmerzen. Es werden die Zustände „schlimmster Schmerz“, „geringster Schmerz“, „durchschnittlicher Schmerz“ und „aktueller Schmerz“ erfasst. Fragen zur Lokalisation, zu Medikamenten gegen Schmerzen und zu Schmerzen des heutigen Tages sind offene Fragen. Die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens der Patienten durch Schmerzen wird in sieben Fragen erfasst. Jeder dieser Fragen wird mittels einer Skala zwischen 0 bis 10 beantwortet. Zur Auswertung der Beeinträchtigung kann entweder jede Frage einzeln

1. Einleitung

betrachtet oder aber ein repräsentativer Mittelwert der sieben Fragen gebildet werden (Cleeland et al. 1994, Radbruch et al. 1999).

1.4. Notwendigkeit eines M. Fabry spezifischen Schmerzfragebogens

Ebenso wie die Organmanifestationen sind auch die Schmerzen bei M. Fabry sehr verschieden. Die Schmerzen bei M. Fabry zeichnen sich durch folgende Aspekte aus (Burlina et al. 2011, Üçeyler et al. 2014):

- Meist episodische Schmerzen
- Auslösbarkeit
- Variable Lokalisation
- Variable Intensität
- Variable Schmerzphänotypen
- Schmerzänderung zwischen Kindheit und Erwachsenenalter

Cleeland et al. schlugen 2002 vor, dass eine systematische Erfassung von Fabry-assoziierten Schmerzen folgende Punkte beinhalten sollte: Intensität, Lokalisation, zeitlicher Schmerzverlauf, Charakter und Qualität, Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Alltagsbeschäftigung durch Schmerzen. Ein weiterer wichtiger Punkt von Schmerzfragebögen für M. Fabry sollte die Auswertung der Schmerzänderung unter ERT sein (Cleeland 2002).

In einer retrospektiven Studie von 2014 beschrieben Üçeyler et al., dass sich einerseits die Schmerzen bei M. Fabry in vier spezifische Phänotypen einteilen lassen und andererseits der GCPS und der NPSI für die systematische Erfassung der Schmerzen bei M. Fabry aber nicht geeignet sind. Die umfassende Erfassung der Schmerzen, wie sie im persönlichen Arzt-Patienten Gespräch geschildert wurden, war nicht möglich. Eine hohe Rate an unvollständig ausgefüllten Fragebögen ließ darauf schließen, dass die Fragen der Schmerzfragebögen für viele M. Fabry Patienten nicht relevant oder unverständlich sind (Üçeyler et al. 2014).

Ausgehend von den Besonderheiten der Schmerzen bei M. Fabry ergeben sich folgende Schwierigkeiten bei den aktuell zur Verfügung stehenden Schmerzfragebögen (s. o.):

1. Einleitung

1) Schmerz und Schmerztypen: Die spezifischen Schmerzphänotypen bei M. Fabry werden in keinem gängigen Fragebogen erfragt.

2) Zeit: Hinsichtlich der temporären Komponente setzen aktuelle Schmerzfragebögen Zeitfenster wie beispielsweise „in den letzten 24 Stunden“ oder „in den letzten vier Wochen“. Mit dieser limitierten Erfassung lässt sich die zeitliche Komponente von Fabry-assoziierten Schmerzen, die insbesondere durch ihre Episodenhaftigkeit gekennzeichnet sind, nicht abbilden.

3) Auslöser: Fabry-assoziierte Schmerzen zeichnen sich durch ihre Auslösbarkeit aus. Insbesondere Hitze, Fieber und sportliche Betätigung sind in diesem Zusammenhang wichtig und werden von keinem aktuellen Fragebogen abgefragt.

4) Schmerzverlauf: Fabry-assoziierte Schmerzen beginnen häufig in der frühen Kindheit. Ein wichtiger Aspekt ist die Entwicklung der Schmerzen im Verlauf des Lebens.

5) ERT: Der Einfluss auf die Schmerzen durch die ERT ist bei M. Fabry eine wichtige Komponente in der Schmerzerfassung.

1.5. Ziel der Arbeit

Mit den bislang zur Verfügung stehenden Schmerzfragebögen war es praktisch nicht möglich die besonderen Aspekte Fabry-assoziiierter Schmerzen zu erfassen. Die mangelnde Erfassung der Schmerzen verhindert oft auch eine adäquate analgetische Therapie. Ziel dieser Studie war es daher, einen strukturierten Fabry-Schmerzfragebogen für erwachsene Patienten zu erstellen und zu validieren, der in der klinischen Praxis zur systematischen Erfassung von Fabry-assoziierten Schmerzen eingesetzt werden kann. Des Weiteren sollte ein Instrument geschaffen werden, um in regelmäßigen Abständen Daten zur Schmerzanamnese auch bei Patienten einzuholen, die weit vom nächsten Fabry-Zentrum entfernt wohnen.

2. Patienten & Methoden

2.1. Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie

Das Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie (FAZiT) des Universitätsklinikums Würzburg besteht seit 2001 und betreut, Stand 2015, über 230 Patienten, die an M. Fabry leiden. Somit stellt das FAZiT eines der größten Zentren Europas für Patienten mit M. Fabry dar (<http://www.fazit.ukw.de/>).

2.2. Patienten

2.2.1. Patientenkohorte

Zwischen Januar 2013 und Februar 2015 wurden insgesamt 132 Patienten prospektiv für unsere Studie rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte am FAZiT, wo sich die Patienten entweder erstmals oder zur jährlichen Verlaufskontrolle vorstellten. Ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Würzburg lag vor (#25/13). Außerdem wurde jeder Patient schriftlich und mündlich ausführlich über die Studienteilnahme aufgeklärt und jeder Studienteilnehmer willigte vor der Befragung der Fragebögen zur Studienteilnahme schriftlich ein.

2.2.2. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren ≥ 18 Jahre, genetisch-gesicherte Diagnose eines M. Fabry und eine positive Schmerzanamnese für M. Fabry in der Kindheit und/ oder als Erwachsene(r).

2.2.3. Studiendesign

Im Rahmen unserer Studie erstellten und validierten wir zwei Versionen des Würzburger Fabry Schmerzfragebogens (Fabry Pain Questionnaire, FPQ): die Interview-Version (iFPQ) (Üçeyler et al. 2014) und die Version zum Selbstauffüllen für den Patienten (self-administered FPQ, saFPQ) (Magg et al. 2015). Zunächst wurden anhand der Vorgängerstudie (Üçeyler et al. 2014) die 20 wichtigsten Fragen zu Fabry-Schmerzen formuliert. Diese Fragen wurden drei Ärzten mit Expertise bei der Behandlung von Fabry-assoziierten Schmerzen zur Beurteilung vorgelegt. Nach dieser Revision blieben

2. Patienten & Methoden

15 Fragen übrig, die dann wiederum 20 Fabry Patienten zur Begutachtung hinsichtlich der Patienten-Tauglichkeit vorgelegt wurden. Nach einer neuerlichen Revision entsprechend der Patientenrückmeldung formulierten wir die erste Version des iFPQ. Nach dessen Validierung führten wir dann analog die Validierung des saFPQ durch.

2.3. Fragebogenerstellung

2.3.1. Vorläuferversionen des iFPQ

Die erste Pilotversion des FPQ enthielt 20 Fragen und wurde zunächst zwischen September und Dezember 2012 von 20 Fabry Patienten (13 Männer, 7 Frauen; Altersmedian von 42 Jahren und einer Altersspanne von 19 bis 65 Jahren) auf Tauglichkeit beurteilt. Anhand dieser Rückmeldungen wurde der FPQ optimiert und ab Januar 2013 validiert.

2.4. iFPQ

2.4.1. Studienaufbau iFPQ

Es wurden 56 Patienten (31 Männer, 25 Frauen; Altersmedian von 42 Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 77 Jahren) in die Studie eingeschlossen. Das erste Interview erfolgte in der Regel am Universitätsklinikum Würzburg. Im Abstand von zwei Wochen erfolgte zur Prüfung der Reliabilität die zweite Befragung. Hierbei konnten die Patienten entscheiden, ob sie für das Interview nochmals nach Würzburg kommen wollen oder das Interview bei ihnen zu Hause durchgeführt werden soll. Zur Validitätsprüfung erfolgte bei jedem Interview die zusätzliche Beantwortung des NPSI.

2.4.2. Struktur der Datenerhebung

Zur Standardisierung erfolgte die Datenerfassung im Patientengespräch nach einem einheitlichen Schema. Die Länge eines Interviews betrug ca. 20 Minuten. Dem Patienten wurden die FPQ-Fragen vorgelesen und seine Antworten vom Interviewer notiert. Nachfragen und Erläuterungen waren erlaubt.

2.4.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung zur Beurteilung der Reliabilität und Validität des FPQ erfolgte mit der IBM SPSS Version 21 Software (Ehningen, Deutschland) und in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie des Universitätsklinikums Würzburg.

Es wurden per definitionem nur Daten derjenigen Patienten in die Auswertung aufgenommen, die bezüglich der aktuellen Schmerzstärke einen NRS Unterschied im ersten und zweiten Interview von maximal einem Punkt angaben (Frage 6 des FPQ: „Bitte geben Sie auf einer Skala von null bis zehn an, wie stark Ihr Schmerz im Augenblick ist. Null bedeutet dabei „kein Schmerz“ und zehn „stärkster vorstellbarer Schmerz““).

Biometrische Planung

Die benötigte Anzahl an Studienteilnehmern wurde in enger Zusammenarbeit mit dem epidemiologischen Institut des Universitätsklinikums Würzburg festgelegt. Grundlage hierbei war eine Studie von Nolte et. al. aus dem Jahr 2010 (Nolte et al. 2010). Der zweite entscheidende Faktor war die Mitgliederzahl des FAZiT und der sich daraus ableitenden verfügbaren Anzahl an Studienteilnehmer. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns 2013 waren in etwa 200 Patienten an das FAZiT abgeschlossen. Hiervon gaben ca. 70% an, Schmerzen zu haben bzw. in ihrem Leben erlebt zu haben. Darüber hinaus ging man von einem Ausscheiden aus unterschiedlichen Gründen von ca. 20 Patienten aus. Dies ließ eine Patientenkohorte von 120 Patienten zu. Aufgeteilt in zwei Gruppen für die iFPQ Version und die saFPQ Version, wurde die Fallzahl auf 60 Patienten pro Interviewversion festgelegt.

Reliabilität

Reliabilität bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Aussagen der Patienten einerseits unabhängig vom Befragungstermin und von der interviewenden Person sind. Ein Interviewer befragte die Patienten mit dem gleichen Fragebogen an zwei definierten Zeitpunkten. Dies entspricht einer Intrarater-Reliabilität, die als Test-Retest Reliabilität zu verstehen ist. Andererseits überprüft die Reliabilität auch die Reproduzierbarkeit der

2. Patienten & Methoden

erhaltenen Ergebnisse. Die Test-Retest Reliabilität des FPQ wurde mit dem Intraclass Correlation Coefficient (ICC) berechnet. Der ICC wird nach einem vorgegebenen Model kalkuliert (Shrout et al. 1979). Werte des ICC können zwischen -1 und 1 liegen. Werte die unter 0 liegen, werden als nicht-reliabel angesehen und einheitlich mit 0 tituliert. Jedes einzelne Item des FPQ wurde mit Hilfe des ICC verglichen.

Validität

Um die Validität des iFPQ zu überprüfen, wurden die Items des iFPQ mit den analogen Items des NPSI verglichen. Die Validität überprüft in Bezug auf den iFPQ die Belastbarkeit bzw. den Grad der Genauigkeit des Fragebogens und der getroffenen Aussagen. Konkret kontrolliert man, ob der Fragebogen auch das Merkmal überprüft, für das er konstruiert wurde; in diesem Fall die Fabry-assoziierten Schmerzen. Das Maß der Validität wird mittels Cohen'scher Kappa (K)-Werte angegeben. Sie geben die zufallskorrigierte Übereinstimmung von zwei Analysen an. K kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Dabei spricht man von einer guten Übereinstimmung ab Werten von 0,61. Ab Werten von 0,81 zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung (Grouven et al. 2007).

Um genaue K-Werte zu bestimmen, wurden die NRS Werte des NPSI vereinfacht, in dem man 0 = „nein“ und alle anderen höheren Zahlen mit 1 = „ja“ setzte. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem K-Wert von 0,05 angenommen.

2.5. Zweite Optimierung des iFPQ

Nach der ersten statistischen Auswertung erfolgte die zweite Optimierung des FPQ. Gründe für die Revision werden im Ergebnisteil in 3.2. behandelt. Die veränderten Fragen wurden erneut mit 20 Patienten auf ihre Validität und Reliabilität überprüft. Insgesamt nahmen 20 Patienten (8 Männer, 12 Frauen; Altersmedian von 43 Jahren und einer Altersspanne von 21 bis 74 Jahren) an der Studie teil. Die überarbeitete Version des iFPQ und NPSI wurden insgesamt zweimal im Abstand von zwei Wochen als Interview mit den Patienten ausgefüllt.

2.6. Finale iFPQ Version

2. Patienten & Methoden

Die finale Version des iFPQ ist im Anhang abgebildet. Insgesamt besteht die finale Version des iFPQ aus 15 Fragen. Der iFPQ erlaubt die Datenerhebung aus der Kindheit und als Erwachsene(r).

2.6.1. Kategorien des iFPQ

Der FPQ besteht aus zehn Kategorien (Fragen im Anhang):

1) Schmerztypen (Fragen 1-4):

Bei den ersten vier Fragen wird nach dem Vorliegen der Schmerztypen bei M. Fabry gefragt. Als Antwortmöglichkeiten stehen „ja“, „nein“ und „weiß nicht“ zur Auswahl. Bei Schmerzattacken und Schmerzkrisen finden sich offene Fragen, die die Dauer und Häufigkeit des jeweiligen Schmerztyps erfragen.

2) Sensible Symptome (Frage 5):

Das Vorliegen von Kribbeln und Taubheitsgefühl kann, wie die Schmerztypen, mit „ja“, „nein“ oder „weiß nicht“ beantwortet werden.

3) Aktuelle Schmerzen (Frage 6):

Zur Beantwortung dieser Frage wird eine NRS eingesetzt. „0“ bedeutet keine Schmerzen, wohingegen „10“ die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen sind.

4) Schmerzverlauf (Frage 7):

Der Schmerzverlauf wird in drei Teilfragen unterteilt: „Seit der letzten Vorstellung in Würzburg“, „unter ERT“ und „im Verlauf des Lebens“. Jede Frage wird jeweils mit zwei verschiedenen NRS beantwortet. Die erste NRS gibt die Häufigkeit der Schmerzen an und die zweite NRS die entsprechende Stärke. Die NRS reichen von „-10“ bis „10“. Wichtig ist, dass hierbei auch die Dynamik der Schmerzen abgebildet wird. So kann beispielsweise die Linderung der Schmerzen nach Beginn der ERT erfasst werden.

5) Schmerzlokalisierung (Frage 8):

Für die Beantwortung der Frage zur Schmerzlokalisierung sind zwei Abbildungen eingefügt. Die Patienten erhalten hier die Möglichkeit, die exakte Lokalisation ihrer Schmerzen anzugeben.

6) Schmerzmedikation (Frage 9):

2. Patienten & Methoden

Die Patienten können in einer offenen Frage angeben, welche Medikamente sie in welcher Dosis einnehmen.

7) Letzter Schmerzzeitpunkt (Frage 10):

Dieser Punkt umfasst vier Teilfragen. Neben dem Datum des letzten Schmerzzeitpunktes werden in zwei NRS die durchschnittliche und die stärkste Schmerzstärke des letzten Schmerzzeitpunktes ermittelt. „0“ repräsentiert keine Schmerzen, wohingegen „10“ die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen widerspiegelt. Außerdem wird nach dem Schmerztyp des letzten Schmerzes gefragt.

8) Schmerzcharakter (Frage 11):

Hier wird nach dem Schmerzcharakter der Fabry typischen Schmerzen gefragt. „ja“, „nein“ und „weiß nicht“ stellen Antwortmöglichkeiten dar, die zu jedem Schmerzcharakter anzukreuzen sind. Man kann auch eigene Schmerzcharaktere hinzufügen in der Kategorie „andere, und zwar...“.

9) Schmerzauslöser (Frage 12):

Hier werden häufige Schmerzauslöser aufgelistet. Analog zu der vorherigen Frage lassen sich alle Auslöser durch „ja“, „nein“ und „weiß nicht“ beantworten. Unter der Kategorie „andere, und zwar“ kann der Patient auch weitere Schmerzauslöser auflisten.

10) Beeinträchtigung durch Schmerzen (Fragen 13-15):

Beeinträchtigungen durch Schmerzen werden in drei Fragen ermittelt. Eine offene Frage gibt die Arbeitsfehltage aufgrund von Schmerzen an. Zwei Fragen ermitteln mit einer NRS, wobei „0“ keine Beeinträchtigung und „10“ stärkste vorstellbare Beeinträchtigung darstellt, die Beeinträchtigung am Arbeitsplatz und in der Freizeit.

2.7. saFPQ

2.7.1. Studienaufbau saFPQ

Der saFPQ schloss sich nach der Validierung und Etablierung der finalen Version des iFPQ an. Die Gründe für seine Notwendigkeit sind, dass Fabry Patienten einerseits meist sehr weit von Fabry Zentren entfernt wohnen und somit eine postalische Version für eine optimale Schmerzüberwachung sinnvoll ist, und andererseits, dass Patienten im klinischen Umfeld den Fragebogen selbständig ausfüllen können und nicht an ein zeitbeanspruchendes Interview gebunden sind.

Insgesamt nahmen 56 Patienten (31 Männer, 25 Frauen; Altersmedian von 42 Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 77 Jahren) an der Etablierung des saFPQ teil, die nicht an der Validierung des iFPQ teilgenommen hatten. Diese Patienten wurden also das erste Mal mit dem FPQ konfrontiert. Der Ablauf der Studie erfolgte analog zu dem Schema der iFPQ Version (vgl. Kap. 2.4.1.). Das zusätzliche Ausfüllen des NPSI entfiel, da nun eine validierte Version des iFPQ vorlag.

2.7.2. Struktur der Datenerhebung

Im ersten Interview füllten die Studienteilnehmer zusammen mit einem Interviewer die validierte und finale Version des iFPQ aus. Dies nahm ca. 20 Minuten in Anspruch. Im Abstand von zwei Wochen füllten die Patienten selbstständig den saFPQ aus und schickten ihn per Post an das Universitätsklinikum Würzburg. Vor Ablauf der zwei Wochen wurden die Patienten telefonisch an die Rücksendung erinnert.

2.7.3. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse des saFPQ erfolgte mit der IBM SPSS Version 21 (Ehningen, Deutschland) und mit SAS, Version 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC, USA), in Kooperation mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie des Universitätsklinikums Würzburg. ICC- und K-Werte wurden analog zur iFPQ Version berechnet (vgl. Kap. 2.4.3.).

Validität

Die Validitätsprüfung des saFPQ erfolgte mit dem bereits validierten iFPQ. Auch bei dieser statistischen Analyse wurden nur Studienteilnehmer bedacht, die bei beiden Analysen (im Abstand von zwei Wochen) gleiche oder eine NRS Abweichung auf Frage 6 des FPQ angaben (Frage 6 des FPQ: „Bitte geben Sie auf einer Skala von null bis zehn an, wie stark Ihr Schmerz im Augenblick ist. Null bedeutet dabei „kein Schmerz“ und zehn „stärkster vorstellbarer Schmerz““). Um Schwächen der K-Werte auszugleichen, erfolgt die statistische Analyse der dichotomen Items mit dem AC1-Wert (Gwet 2008). AC1-Werte können zwischen 0 und 1 liegen. Sie werden analog zu K-Werten interpretiert.

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1. Auswertung des iFPQ

3.1.1. Studienkohorte

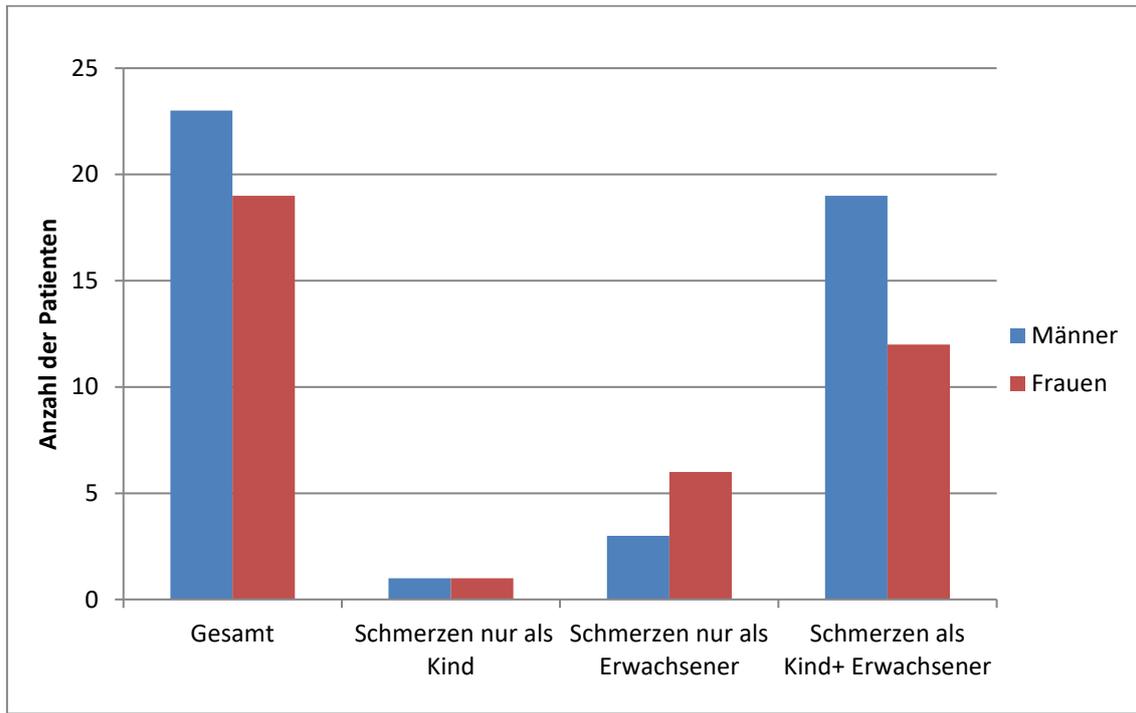
Für die Validierung der finalen Version des iFPQ wurden 59 M. Fabry Patienten (32 Männer, 27 Frauen; Altersmedian von 44 Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 77 Jahren) in die Kohorte aufgenommen. Drei Patienten nahmen nur an einem ersten Interview teil. Von diesen drei Patienten, verstarb ein Patient in der Zeitspanne zwischen erstem und zweitem Interview und zwei Patienten lehnten die Teilnahme an einem zweiten Interview ab. Bei 56 Patienten wurde ein erstes und zweites Interview geführt.

14 Patienten zeigten eine zu große Abweichung in der Schmerzintensität bei Frage 6 (s. o.) zwischen dem ersten und zweiten Interview und wurden somit statistisch nicht erfasst. Insgesamt wurden die Daten von 42 Fabry Patienten (23 Männer, 19 Frauen; Altersmedian von 42 Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 74 Jahren) ausgewertet.

Anamnestisch war zu erheben, dass zwei Patienten M. Fabry typische Schmerzen in der Kindheit (5%) erlebten. Neun Patienten litten nur im Erwachsenenleben an M. Fabry typischen Schmerzen (21%). 31 Patienten hingegen litten als Kind und als Erwachsener an Schmerzen (74%) (siehe Abbildung 1). Ein Patient mit Schmerzen als Erwachsener konnte sich nicht mehr daran erinnern, ob er Schmerzen als Kind gehabt hatte.

3. Ergebnisse

Abbildung 1: Studienkohorte zur Validierung des iFPQ



Das Balkendiagramm stellt die Schmerzverteilung der Studienteilnehmer dar. Insgesamt konnten 23 Männer und 19 Frauen in die Kohorte eingeschlossen werden. Ein Mann und eine Frau hatten nur als Kind Schmerzen. Drei Männer und sechs Frauen hatten nur Schmerzen als Erwachsene und 19 Männer und zwölf Frauen gaben Schmerzen in der Kindheit und im Erwachsenenleben an. Abkürzungen: iFPQ=Würzburger Fabry Schmerzfragebogen (Interview Version)

Anhand der einzelnen Schmerztypen lässt sich die Kohorte wie folgt aufteilen. 35 Patienten erlebten schon einmal Schmerzattacken (83%), Schmerzkrisen gaben 23 Patienten an (55%) und evozierte Schmerzen erlebten 20 Patienten (48%). Am seltensten waren Dauerschmerzen, welche von 14 Patienten empfunden wurden (33%).

3. Ergebnisse

3.1.2. Reliabilität des iFPQ

In Tabelle 3 wird die Überprüfung der Reliabilität des iFPQ dargestellt. Allen Fragen, die überprüft wurden, ist gemein, dass es sich um NRS-Fragen handelt. Dies ermöglichte eine gute Überprüfbarkeit der Reliabilität zwischen dem ersten und dem zweiten Interview der Erhebung bzgl. der iFPQ. Der ICC als Maß für die Reliabilität war für alle Fragen hoch und ergab Werte von über >0,90.

Tabelle 3: Reliabilität des iFPQ

Frage im iFPQ	ICC (95% confidence interval)
Frage 7 b) Häufigkeit	0,896 (0,815-0,943)
Frage 7 b) Stärke	0,902 (0,825-0,946)
Frage 7 c) Häufigkeit	0,995 (0,991-0,997)
Frage 7 c) Stärke	0,999 (0,997-0,999)
Frage 14	0,936 (0,884-0,965)
Frage 15	0,919 (0,855-0,956)

Die Tabelle zeigt für Fragen 7, 14 und 15 die erreichten ICC-Werte. Verglichen wurden die Antworten aus dem ersten und zweiten Interview. Abkürzung: ICC=Intraclass Correlation Coefficient

Validität des iFPQ

Zur Validierung des FPQ standen nur bestimmte Fragen des NPSI zur Verfügung, da die beiden Fragebögen sich nur in drei Fragen des iFPQ (Frage 4,5, 11) und in sieben Fragen des NPSI (Q1, Q5, Q6, Q9, Q10, Q11, Q13) gleichen. Dies wird in Tabelle 4 gezeigt.

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Fragen des NPSI und des iFPQ

Nr. NPSI	Nr. iFPQ	NPSI	iFPQ	Bemerkungen
Q1	11	Ist Ihr Schmerz brennend in den letzten 4 Wochen?	Wie fühlt sich Ihr Schmerz an?	Im iFPQ ist „brennend“ eine Antwortmöglichkeit
Q5	11	Empfinden Sie Ihre Schmerzattacken wie elektrische Schläge?	Wie fühlt sich Ihr Schmerz an?	Im iFPQ ist „wie elektrische Schläge“ eine Antwortmöglichkeit
Q6	11	Fühlt sich Ihr Schmerz stechend an?	Wie fühlt sich Ihr Schmerz an?	Im iFPQ ist „stechend“ eine Antwortmöglichkeit
Q9	4d	Haben Sie Schmerzen, die durch Druck auf den schmerzhaften Bereich ausgelöst werden können?	Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzen, die durch Druck ausgelöst werden können?	
Q10	4b	Haben Sie Schmerzen, die durch Kontakt mit einem kalten Gegenstand ausgelöst werden können?	Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzen, die durch einen kalten Gegenstand ausgelöst werden können?	
Q11	5	Empfinden Sie ein Kribbeln?	Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind in den Schmerzendenden	Im iFPQ ist „Kribbeln“ eine Antwortmöglichkeit

3. Ergebnisse

			Körperbereichen Gefühlsstörungen im Sinn von Kribbeln oder Taubheitsgefühl?	
Q13	5	Empfinden Sie ein Taubheitsgefühl?	Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind in den Schmerzenden Körperbereichen Gefühlsstörungen im Sinn von Kribbeln oder Taubheitsgefühl?	Im iFPQ ist „Taubheitsgefühl“ eine Antwortmöglichkeit

Die Tabelle zeigt die Fragen, die zur Validitätsprüfung herangezogen wurden. Im iFPQ handelt es sich um Fragen 4,5 und 11 und beim NPSI um Q1, Q5, Q6, Q9, Q10, Q11 und Q13. Abkürzungen: Nr= Nummer im Fragebogen; NPSI= Neuropathic Pain Symptom Inventory; iFPQ= Würzburger Fabry Schmerzfragebogen (Interview Version)

Nach Tabelle 4 bestand zwischen Frage 4, 5 und 11 des iFPQ mit den Fragen Q1, Q5, Q6, Q9, Q10, Q11 und Q13 vom NPSI eine inhaltliche, jedoch erwartungsgemäß keine stilistische Überlappung. Bei anderen Fragen aus beiden Fragebögen gab es keine Übereinstimmung.

Eine vergleichende Auswertung der Fragebögen zur Bestimmung der Validität ist daher auf die überlappenden Fragenbereiche, beim iFPQ Frage 4, 5 und 11, zu beschränken. Die unter dieser Voraussetzung berechneten K-Werte lagen im statistisch nicht ausreichenden Bereich von $K= 0,26$ und $K= 0,56$ (Tabelle 5).

Eine mögliche Ursache ist, dass in der Version des iFPQ vor der zweiten Optimierung die vier Gruppen (Schmerzen durch Berührung, Schmerzen durch einen kalten Gegenstand, Schmerzen durch einen warmen Gegenstand oder Schmerzen durch Druck) in einer Frage zusammengefasst und gestellt wurden. Diese Zusammenfassung verursachte

3. Ergebnisse

offensichtlich bei einigen Studienteilnehmern Probleme, die Fragen zu beantworten (Tabelle 5). Nach der zweiten Optimierung wurde diese Frage in vier Untergruppen und Fragen unterteilt, so dass jede Form von evozierten Schmerzen einzeln ermittelt wurde.

Tabelle 5: Validität im Vergleich zum NPSI vor der zweiten Optimierung des iFPQ

Kategorie	K-Wert
Brennend	0,412
Elektrisierend	0,434
Stechend	0,543
Evozierte Schmerzen	0,257
Kribbeln	0,482
Taubheitsgefühl	0,566

Die Tabelle zeigt die Kategorien, die zur Validitätsprüfung herangezogen wurden. Es wurden Antworten vom NPSI und iFPQ miteinander verglichen. Als statistisches Maß wurde der K-Wert berechnet. Eine komplette Übereinstimmung hätte somit einen Wert von $K=1$ ergeben. Werte zwischen 0,257 bis 0,566 wurden erreicht. Abkürzungen: K-Wert= Cohen'scher Kappa-Wert; NPSI= Neuropathic Pain Symptom Inventory; iFPQ= Würzburger Fabry Schmerzfragebogen (Interview Version)

3. Ergebnisse

3.2. Zweite statistische Analyse des iFPQ

3.2.1. Studienkohorte

Wegen der oben genannten niedrigen K-Werte schloss sich analog zum ersten Studiendesign eine weitere Validierung an. Nach der ersten statistischen Analyse wurde die Formulierung von Frage 4, 7 und 11 optimiert. Mit dieser Version wurden nun 20 Fabry Patienten befragt (8 Männer, 12 Frauen; Altersmedian von 43 Jahren und einer Altersspanne von 21 bis 74 Jahren). Das Konzept wurde von der ersten Validierung übernommen. Es fanden insgesamt zwei Gespräche im Abstand von zwei Wochen statt.

3.2.2. Validität im Vergleich zum NPSI

Die zweite statische Analyse ergab folgende K-Werte für die Validität des iFPQ im Vergleich zum NPSI, die in Tabelle 6 dargestellt werden.

Tabelle 6: Validität im Vergleich zum NPSI nach der zweiten Optimierung des iFPQ

Kategorie	K-Wert
Brennend	0,692
Wie elektrische Schläge	0,762
Stechend	0,634
Evozierte Schmerzen-durch Druck	1,0
Evozierte Schmerzen- durch Kälte	1,0
Kribbeln	1,0
Taubheitsgefühl	0,894

Die Tabelle zeigt die Kategorien, die zur Validitätsprüfung herangezogen wurden. Es wurden Antworten vom NPSI und iFPQ miteinander verglichen. Als statistisches Maß wurde der K-Wert berechnet. Abkürzungen: K-Wert= Cohen'scher Kappa-Wert; NPSI= Neuropathic Pain Symptom Inventory; iFPQ= Würzburger Fabry Schmerzfragebogen (Interview Version)

3. Ergebnisse

Tabelle 6 zeigt die erneut gewonnenen K-Werte nach der zweiten Optimierung des iFPQ. Hierbei wurde die Übereinstimmung zwischen den Fragen des iFPQ und des NPSI verglichen. Es zeigte sich, dass die Umformulierung von Frage 4 und 11 einen großen Effekt auf die Validität des iFPQ hatte. Es wurden K-Werte von 0,634 bis 1,0 erreicht.

3.2.3. Zufriedenheit der Patienten hinsichtlich des iFPQ

Der FPQ wurde von den M. Fabry Patienten durchweg positiv bewertet, da die Fragen auf die besonderen Gegebenheiten bei diesen Patienten abgestimmt sind. Die durchschnittliche Zeit zur Beantwortung aller Fragen betrug 15-20 Minuten.

3. Ergebnisse

3.3. Auswertung des saFPQ

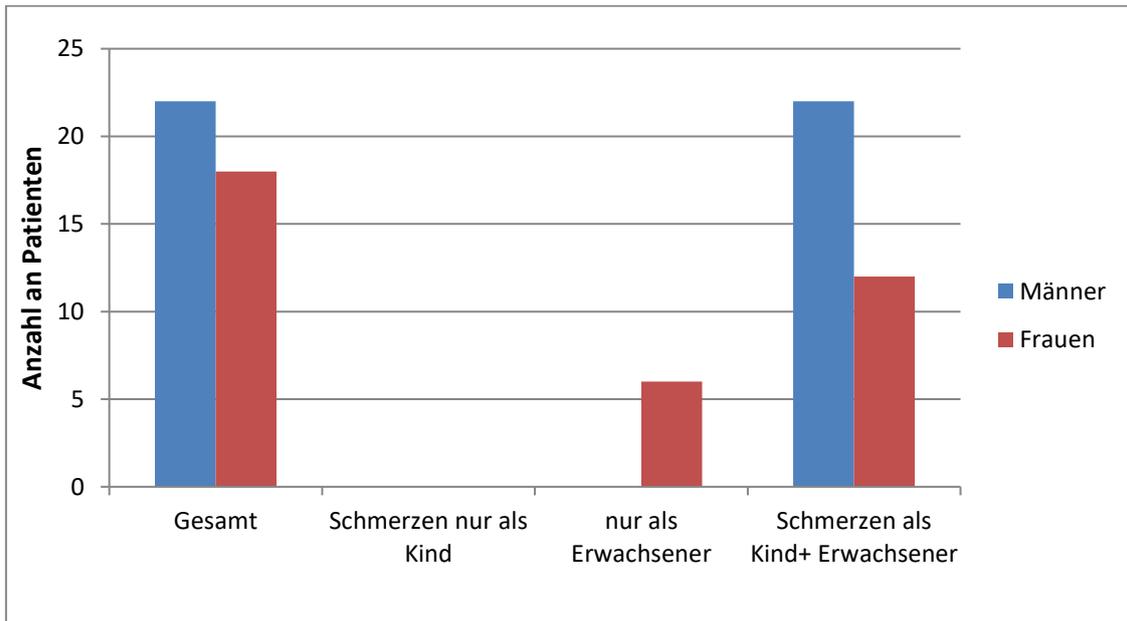
3.3.1. Studienkohorte

Bei der Validierung des saFPQ nahmen insgesamt 56 Patienten (30 Männer, 26 Frauen; Altersmedian von 44 Jahren und einer Altersspanne von 21 bis 67 Jahren) teil. Es handelte sich um eine von den Studienteilnehmern für den iFPQ separat rekrutierte Kohorte. Von diesen 56 Studienteilnehmern schickten 55 Patienten den Fragebogen selbständig komplett ausgefüllt nach zwei Wochen zurück. 15 Patienten wiesen im ersten Interview und in der zurückgeschickten Version des saFPQ eine zu große Differenz (> 1 NRS in Frage 6) für ihre aktuelle Schmerzstärke auf, so dass ihre Daten nicht in die statistische Analyse des saFPQ aufgenommen wurden. Insgesamt bestand die Kohorte aus 40 Patienten (22 Männer, 18 Frauen; Altersmedian von 42 Jahren und einer Altersspanne von 21 bis 67 Jahren).

Die Daten von 22 Männer und 18 Frauen konnten bei der statistischen Analyse des saFPQ ausgewertet werden. Abbildung 2 zeigt, dass alle Männer Schmerzen in der Kindheit und im Erwachsenenalter (100%) hatten. Von 18 Frauen erlebten zwölf Schmerzen in Kindheit und Erwachsenenalter (67%). Sechs Frauen berichteten nur von Schmerzen im Erwachsenenalter (33%). Kein Studienteilnehmer hingegen berichtete nur von Schmerzen in der Kindheit (0%).

3. Ergebnisse

Abbildung 2: Studienkohorte zur Validierung des saFPQ



Das Balkendiagramm stellt die Schmerzverteilung der Studienteilnehmer dar. Insgesamt konnten 22 Männer und 18 Frauen in die Kohorte eingeschlossen werden. Kein Studienteilnehmer gab nur Schmerzen in der Kindheit an. Kein Mann und sechs Frauen hatten nur Schmerzen als Erwachsener und 22 Männer und zwölf Frauen gaben Schmerzen in der Kindheit und im Erwachsenenleben an. Abkürzungen: saFPQ=Würzburger Fabry Schmerzfragebogen (self-administered Version).

Unterteilt nach den vier Schmerztypen, gaben Patienten Folgendes an: 36 von 40 Studienteilnehmern gaben an, Schmerzattacken schon einmal erlebt zu haben (90%). 80% aller Teilnehmer erlebten schon einmal Schmerzkrisen (32 von 40). Darauf folgten evozierte Schmerzen, die von 27 Patienten (68%) angegeben wurden und Dauerschmerzen, die von 18 (45%) angegeben wurden.

3. Ergebnisse

3.3.2. Validität

Zur Überprüfung der Validität des saFPQ wurde die valide Version des iFPQ herangezogen. Da die Fragen beider Fragebögen übereinstimmend sind, können hier, im Gegensatz zur Validitätsprüfung des iFPQ mit dem NPSI, alle Fragekategorien verglichen werden. Tabelle 10 zeigt die K- und AC1-Werte bzw. die Werte für den ICC zu jeder Frage. Alle nominalen Fragen, also Fragen, die mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden konnten, wurden mit Hilfe des AC1-Wertes berechnet. Alle Intervall Fragen (NRS) wurden mit mittels ICC berechnet. Frage 8 wurde in 9 Untergruppen unterteilt, um den einzelnen Schmerzlokalisationen gerecht zu werden. Für die offenen Fragen 2a), 3a) und 9 erfolgte keine statistische Überprüfung der Validität.

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Validität der getesteten Items des saFPQ

Item	Unterteilung	K-Wert	AC1-Wert	ICC	Bemerkung
1) Dauerschmerzen	Erwachsener	0,899	0,901		Nominal
	Kind	0,750	0,834		
2) Schmerzattacke	Erwachsener	0,724	0,939		Nominal
	Kind	0,752	0,875		
3) Schmerzkrise	Erwachsener	0,548	0,714		Nominal
	Kind	0,696	0,801		
Evozierte Schmerzen 4a) Berührungsschmerz	Erwachsener	0,524	0,593		Nominal
	Kind	0,330	0,58		
4b) Kalter Gegenstand	Erwachsener	0,616	0,73		Nominal
	Kind	0,604	0,688		
4c) Warmer Gegenstand	Erwachsener	0,704	0,8		Nominal
	Kind	0,535	0,663		
4d) Druck	Erwachsener	0,783	0,817		Nominal
	Kind	0,653	0,767		
5) Gefühlsstörungen	Erwachsener	0,704	0,742		Nominal
	Kind	0,589	0,688		
6) Aktueller Schmerz		0,848	0,843	0,970	Intervall
7a) Veränderung- letzte Vorstellung	Häufigkeit	0,534	0,668	0,400	Intervall
	Stärke	0,363	0,618	0,173	
7b) Veränderung- Enzymersatztherapie*	Häufigkeit	0,564	0,656	0,123	Intervall
	Stärke	0,494	0,669	0,577	
7c) Veränderung- Verlauf des Lebens	Häufigkeit	0,655	0,664	0,902	Intervall
	Stärke	0,456	0,481	0,764	

3. Ergebnisse

In der Tabelle 7 sind die statistischen Auswertungen der einzelnen Fragen bis einschließlich Frage 7 dargestellt. Es zeigten sich gute AC1-Werte. Eine Ausnahme stellt die Frage 7c) dar. Hier wurde ein AC1-Wert von unter 0,61 berechnet. Abkürzungen: K-Wert=Cohen'scher Kappa-Wert, ICC=Intraclass Correlation Coefficient *gilt nur für die Patienten, die mittels ERT behandelt wurden (n=22)

In Tabelle 8 wird die Validität der Fragen bzgl. der Schmerzlokalisierung dargestellt. Die Studienteilnehmer hatten die Möglichkeit mittels einer schematischen Körperzeichnung die Lokalisation ihrer Schmerzen anzugeben. Die Auswertung der Validität dieser Frage ergab gute bis sehr gute Ergebnisse für die K- und AC1-Werte.

Tabelle 8: Lokalisation der Schmerzen bei M. Fabry

Schmerzort-Item	K-Wert	AC1-Wert	Bemerkung
Hände	0,722	0,939	Nominal
Füße	0,630	0,906	Nominal
Rücken/Nacken	0,479	0,836	Nominal
Knie	1	1	Nominal
Schulter	0,754	0,892	Nominal
Andere Gelenke	0,725	0,897	Nominal
Bauch/Thorax	0,654	0,859	Nominal
Kopf/Kiefer	0,806	0,878	Nominal
Arme/Beine	0,655	0,804	Nominal

In dieser Tabelle wird die Validität der Frage 8, die Frage nach der Schmerzlokalisierung mittels Zeichnung ermittelt. Es zeigten sich für alle dargestellten Körperregionen sehr gute AC1-Werte. Abkürzungen: K-Wert=Cohen'scher Kappa-Wert

In Tabelle 9 ist die statistische Auswertung des letzten Schmerzzeitpunktes dargestellt. Es ergab sich das Problem, dass viele Studienteilnehmer zwischen dem ersten Interview und der saFPQ Schmerzen erlebten. Deshalb wurden in dieser Auswertung nur

3. Ergebnisse

Studienteilnehmer berücksichtigt, die zwischen Erstgespräch und postalischer Version keine Schmerzen hatten. Dies war der Fall bei elf Teilnehmern.

3. Ergebnisse

Tabelle 9: Charakter des letzten Schmerzzeitpunktes

Item*	K-Wert	AC1-Wert	Bemerkung
Art des letzten Schmerzes	0,765	0,889	Nominal
Stärkste Ausprägung	0,833	0,875	Nominal
Durchschnittliches Ausprägung	0,548	0,620	Nominal

In dieser Tabelle wird die statistischen Validität der Frage 10 gezeigt. Es zeigte sich bei allen untersuchten Items AC1-Werte über 0,61. Abkürzungen: K-Wert=Cohen'scher Kappa-Wert. Es wurden Daten von 11 Patienten ausgewertet.

Tabelle 10 bildet die statistische Auswertung der Frage bzgl. der Schmerzqualität ab. Hierbei zeigten sich teilweise K-Werte unter 0.61. Mittels der AC1-Werte (>0.61) konnte jedoch die Validität der Fragen bestätigt werden.

Tabelle 10: Schmerzqualität der Schmerzen bei M. Fabry

Schmerzqualitäts-Item	Alter	K-Wert	AC1-Wert	Bemerkung
Brennend	Erwachsener	0,684	0,902	Nominal
	Kind	0,713	0,846	
Stechend	Erwachsener	0,746	0,754	Nominal
	Kind	0,801	0,800	
Ziehend	Erwachsener	0,692	0,853	Nominal
	Kind	0,684	0,902	
Wie elektrische Schläge	Erwachsener	0,545	0,644	Nominal
	Kind	0,733	0,840	
Reißend	Erwachsener	0,362	0,919	Nominal
	Kind		1	
Weiß nicht	Erwachsener		1	Nominal
	Kind	0,481	0,941	

3. Ergebnisse

Es wurden die Fragen hinsichtlich der Schmerzqualität statistisch ausgewertet. Es ergaben sich sehr gute AC1-Werte. Abkürzungen: K-Wert=Cohen'scher Kappa-Wert
 In Tabelle 11 wird die statistische Auswertung für die Fragen, die nach den Schmerzauslösern fragen, präsentiert. Sowohl für die K- als auch AC1-Werte ergaben sich gute bis sehr gute Ergebnisse (>0.61), was die Validität dieser Fragen demonstrierte.

Tabelle 11: Schmerzauslöser bei M. Fabry

Schmerzauslöser-Item	Alter	K-Wert	AC1-Wert	Bemerkung
Spontane Schmerzen ohne Auslöser	Erwachsener	0,749	0,751	Nominal
	Kind	0,818	0,873	
Hitze	Erwachsener	0,875	0,917	Nominal
	Kind	0,948	0,951	
Kälte	Erwachsener	0,899	0,901	Nominal
	Kind	0,833	0,864	
Fieber	Erwachsener	1	1	Nominal
	Kind	1	1	
Körperliche Anstrengung	Erwachsener	0,806	0,877	Nominal
	Kind	0,949	0,95	
Sport	Erwachsener	1	1	Nominal
	Kind	1	1	
Weiß nicht	Erwachsener		1	Nominal
	Kind	0,655	0,973	

In dieser Tabelle wird die statistische Auswertung der Frage hinsichtlich der Schmerzauslöser dargestellt. Es ergeben sich für alle untersuchten Elemente sehr gute AC1-Werte. Abkürzungen: K-Wert=Cohen'scher Kappa-Wert

3. Ergebnisse

In Tabelle 12 wurde die Validität für die Frage hinsichtlich der Beeinträchtigung der Studienteilnehmer im Alltag berechnet. Hierbei zeigten sich zum Teil nicht zufriedenstellende Ergebnisse für die K-Werte. Durch die Errechnung des ICC ($>0,61$) konnte jedoch die Validität der Fragen bestätigt werden.

Tabelle 12: Beeinträchtigung im Alltag durch Schmerzen

Item	K-Wert	AC1-Wert	ICC	Bemerkung
Arbeitsfehltag	0,949	0,967		Nominal
Beeinträchtigung: Arbeit	0,545	0,575	0,693	Intervall
Beeinträchtigung: Freizeit	0,608	0,642	0,680	Intervall

In dieser Tabelle ist die statistische Auswertung der Frage hinsichtlich der Arbeitsfehltag, sowie der Beeinträchtigung in der Arbeitszeit und der Freizeit dargestellt. Für die Validität der Arbeitstage und der Beeinträchtigung der Freizeit wurden sehr gute AC1-Werte ermittelt. Für die Frage bezogen auf die Beeinträchtigung während des Arbeitszeit waren die AC1-Werte unter 0,61. Die Validität ließ sich hierbei mittels sehr guter ICC-Werte darstellen. Abkürzungen: K-Wert=Cohen'scher Kappa-Wert, ICC=Intraclass Correlation Coefficient

Insgesamt ergaben sich AC1-Werte von einem durchschnittlichen Wert von 0,840 mit einer Spanne von 0,58 (evozierte Schmerzen durch Berührung als Kind) bis 1 (Fieber als Schmerzauslöser).

4. Diskussion

In der vorgelegten Arbeit wurde der erste M. Fabry Schmerzfragebogen für Erwachsene validiert. Es existieren zwei Varianten: der FPQ wird einerseits in einer Interviewform zwischen Arzt und Patient verwendet (iFPQ), kann andererseits aber auch vom Patienten selbständig ausgefüllt werden (saFPQ). Dieser aus 15 Fragen bestehende Fragebogen ist leicht anwendbar. Er vereinfacht und hilft bei der Objektivierung der Beurteilung der Fabry-assoziierten Schmerzen. Der FPQ wurde notwendig, da bisher verfügbare Schmerzfragebögen die Schmerzen erwachsener Patienten mit M. Fabry nur unzureichend erfassen.

4.1. Schmerzfragebögen für M. Fabry im Überblick

Verschiedene Studien beschäftigten sich bereits mit Schmerzen bei M. Fabry. Die resultierenden Schmerzfragebögen deckten jedoch nur bestimmte Schmerzcharakteristika wie bspw. die Schmerzintensität oder die Schmerzdauer ab (Gibas et al. 2006). Ein Schmerzfragebogen für erwachsene M. Fabry Patienten, der sich detailliert und ganzheitlich mit den Fabry-assoziierten Schmerzen und deren Auswirkung auf das Leben der Patienten beschäftigte, gab es bisher nicht.

Ramaswami et al. publizierten 2012 einen Schmerz- und Symptomfragebogen ausschließlich für Kinder mit M. Fabry (Ramaswami et al. 2012). In dieser Studie wurden 87 Kinder im Alter zwischen vier und 18 Jahren mit dem Fabry-specific Paediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ) befragt. Dieser Fragebogen besteht aus 40 Items, die sich nicht nur auf Schmerzen bei M. Fabry fokussieren, sondern sich auch mit nicht schmerz-assoziierten Aspekten der Erkrankung beschäftigen. Ärzte, die an der Fabry Outcome Survey (FOS) mitarbeiteten, erstellten den FPHPQ. Die Studienteilnehmer wurden aus der Datenbank der FOS rekrutiert. Da FOS ein internationales Register ist, wurde der Fragebogen auch in neun verschiedenen Sprachen entwickelt. Eltern von Kindern zwischen vier und sieben Jahren füllten den Fragebogen für ihre Kinder aus. Ab dem siebten Lebensjahr wurde der Fragebogen eigenständig ausgefüllt. Es zeigte sich, dass der FPHPQ ein valider Fragebogen für die Erfassung der Lebensqualität und

4. Diskussion

Schmerzen bei Kindern mit M. Fabry ist, der zur Diagnostik und zur Therapieüberwachung geeignet ist (Ramaswami et al. 2012).

Gibas et al. publizierten 2006 eine Studie zur Erfassung von Schmerz bei Patienten mit M. Fabry (Gibas et al. 2006). Im Fokus dieser Studie stand die Erforschung der Schmerzen bei Frauen und Männer mit M. Fabry, von denen man bisher angenommen hatte, dass sie aufgrund des X-chromosomalen Erbganges wenig bis gar nicht von der Erkrankung betroffen wären. Mit Hilfe eines Schmerzfragebogens, der im Internet zur Verfügung gestellt wurde, wurden 552 Patienten befragt. Der Fragebogen enthielt Fragen zur Frequenz und Dauer der Schmerzen, sowie der Lebensqualität der Patienten. Außerdem lag ein besonderes Augenmerk darauf, ob die Patienten mit dem Therapieangebot der behandelnden Ärzte und der damit assoziierten Schmerzreduktion zufrieden waren.

Arning et al. veröffentlichten 2012 den FabryScan, um bei bestehenden chronischen akralen Schmerzen auf die mögliche Differentialdiagnose M. Fabry zu schließen. Es handelt sich um einen Fragebogen, der hauptsächlich die sehr charakteristischen Schmerzen von M. Fabry erfasst. Es lassen sich die Temperaturdiskriminierung, die Oberflächensensibilität und das Vibrationsempfinden testen. Bzgl. der Diagnosestellung M. Fabry erreichte der FabryScan eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 87% (Arning et al. 2012).

4.2. Vergleich von anderen M. Fabry spezifischen Fragebögen mit dem FPQ

Der FPQ unterscheidet sich in einigen Aspekten von den bisher bekannten und verwendeten Fragebögen. Sowohl für den iFPQ als auch den saFPQ gilt, dass die Validierung und Etablierung in einer monozentrischen Studie erfolgte. Die interviewten Patienten waren hinsichtlich ihrer Schmerzanamnese bekannt und wurden in ihrer häuslichen Umgebung oder im Universitätsklinikum Würzburg von einer geschulten Interviewerin befragt. Die Etablierung der anderen Fragebögen erfolgte in teils internationalen multizentrischen Studien mit unterschiedlichen Interviewern (Gibas et al. 2006, Ramaswami et al. 2012). Während die anderen Fabry Schmerzfragebögen mittels Expertenmeinung entwickelt wurden, erfolgte die Ausarbeitung des FPQ in Zusammenarbeit mit Fabry Patienten. In die Studie zur Validierung und Etablierung des

4. Diskussion

FPQ wurden ausschließlich erwachsene Patienten eingeschlossen, die aus ihrer Erinnerung heraus auch Angaben über Schmerzen im Kindesalter machten.

FPHPQ

Der größte Unterschied zwischen dem FPHPQ und dem FPQ ist, dass der FPQ explizit für erwachsene M. Fabry Patienten entwickelt wurde. Der FPHPQ ist ausschließlich für pädiatrische Patienten validiert. Ein weiterer Aspekt ist, dass im FPQ die Lebensqualität der Patienten in Abhängigkeit von den Schmerzen erfasst wird. Beim FPHPQ wird die Lebensqualität zwar auch erfasst, allerdings nicht im Zusammenhang mit den eventuell den Alltag beschränkenden Schmerzen betrachtet.

Krankheitsspezifischer Online Schmerzfragebogen der „Fabry Support & Information Group“

Der von Gibas et al. erstellte Fragebogen (Gibas et al. 2006) fokussiert sich auf das Verständnis der Schmerzen und die individuelle Therapiezufriedenheit der Patienten. Auslöser, detaillierte zeitliche Aspekte und spezielle Lokalisationen von Fabry-assoziierten Schmerzen, wie sie vom FPQ abgefragt werden, sind hier nicht dabei. Mittels des Fragebogens von Gibas et al. kann demzufolge nicht ein umfassendes Bild und das Ausmaß der Schmerzen bei M. Fabry abgebildet werden.

FabryScan

Der FabryScan kann gezielt als Screening Fragebogen auf M. Fabry eingesetzt werden. (Arning et al. 2012). Während der FabryScan ein hilfreiches Tool in der Diagnosestellung von M. Fabry ist, liefert er keine Aussagen über die Therapie und den Schmerzverlauf der an M. Fabry erkrankten Patienten.

4.3. Die ganzheitliche Schmerzerfassung durch den FPQ

M. Fabry-assoziierte Schmerzen sind in vieler Hinsicht heterogen. Nicht selten klagen Patienten über atypische Schmerzen, die sich als Zahnschmerzen, Kieferschmerzen, abdominale Schmerzen oder auch Gelenkschmerzen äußern können. Auch können sie einen außergewöhnlichen Auslöser haben. Ein wichtiges Merkmal des FPQ ist, dass in diesem Fragebogen auch solche atypischen Schmerzen erfasst und abgebildet werden können. Ungewöhnliche Lokalisationen können durch die schematische Zeichnung einfach erfasst werden. Des Weiteren ermöglicht der FPQ auch die Erfassung längerer Zeiträume ohne zeitliche Limitationen zu setzen. Es gibt keine Einschränkung bzgl. der zeitlichen Aspekte der Schmerzen. Darüber hinaus ist es dem M. Fabry Patienten möglich, die Entwicklung seiner Schmerzen im Laufe des Lebens, sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter zu beschreiben.

Vorteile des saFPQ

Der saFPQ als selbständig von den Patienten ausfüllbarer Fragebogen ermöglicht eine einfache und enge Therapieüberwachung auch bei Patienten, die weit vom Fabry Zentrum entfernt wohnen. So können bspw. die Patienten den Fragebogen schon vor dem Besuch im Fabry Zentrum ausfüllen und zurückschicken. Kalkulierte Therapieänderungen werden vereinfacht. Bei der Vorstellung der Patienten im Fabry Zentrum selbst hat der saFPQ den Vorteil, dass die Patienten nicht auf eine interviewende Person angewiesen sind, sondern eigenständig und in ihrem eigenen Tempo den Fragebogen ausfüllen können. Dies bietet auch einen nicht zu unterschätzenden logistischen Vorteil für die Patienten. Insgesamt bietet der Einsatz des saFPQ also dem Therapeuten die Möglichkeit die Therapieüberwachung seiner Patienten eng zu gestalten und so ein optimales Ergebnis für die Patienten zu gewährleisten.

4.4. Limitationen der Studie

Sowohl für den iFPQ als auch den saFPQ gilt, dass eine entscheidende Limitation der Studien die relativ niedrige Anzahl der Studienteilnehmer ist. Auch wenn das FAZiT mit über 200 Patienten eines der größten europäischen Zentren für M. Fabry ist, könnte eine multizentrische Studie mit größeren Teilnehmerzahlen entsprechend repräsentativere Ergebnisse generieren.

Ein weiterer Aspekt ist, dass Patienten, deren momentane Schmerzstärke bei den beiden jeweiligen Befragungszeitpunkten um mehr als einen Punkt auf der NRS abwichen (Frage 6), aus der Studie ausgeschlossen wurden. Der Grund hierfür war das Bestreben, möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erlangen. Dies verringerte unsere Fallzahl und spiegelt dementsprechend auch nicht die Patienten wider, die unter wechselnden Schmerzen mit unterschiedlicher Intensität leiden.

Auch die Umgebung, in der sich die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Befragung befanden, kann ein möglicher, die Studienergebnisse beeinflussender Faktor gewesen sein. Die zweite Befragung fand in der Regel im häuslichen Umfeld der Patienten statt. Es ist denkbar, dass das Umfeld des Patienten eine Rolle im Hinblick auf die Beurteilung der Schmerzen des Patienten spielte. Die Fragen hinsichtlich der Schmerzen in der Kindheit bergen die Gefahr der fehlerhaften Angaben wegen nur noch eingeschränkter Erinnerung als Erwachsene.

Die Ergebnisse zur Schmerzänderung unter ERT sind nur eingeschränkt interpretierbar, da die Fallzahl mit 28 Patienten in der iFPQ Studie und mit 22 Patienten in der saFPQ Studie gering war. Außerdem gab es im Zuge eines weltweiten Lieferengpasses mehrere Patienten, die von Agalsidase- β auf Agalsidase- α umgestellt werden mussten, was die Beantwortung der Frage für einige Patienten verkomplizierte. Bei der statistischen Auswertung für den saFPQ wurden niedrige K-Werte von 0,363 für die Schmerzstärke und 0,534 für die Schmerzhäufigkeit ermittelt. Die betroffenen Studienteilnehmer hatten Schwierigkeiten bei der Frage, da es aus Sicht der Patienten nicht eindeutig möglich war, eine eventuelle Verbesserung oder Verschlechterung eindeutig der ERT zuzuschreiben.

4. Diskussion

Ein weiterer Aspekt, der bei der Auswertung der Antworten der Studienteilnehmer auffiel, war, dass einige Patienten unterschiedliche Antworten auf gleiche Fragen bei den Befragungszeitpunkten gaben. Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass diese Patienten unter einem episodenhaften Schmerz leiden, welchen sie kaum bemerken. Als Konsequenz war es ihnen bei einigen Fragen nicht möglich, diese konsistent zu beantworten, da sie nicht sicher sagen konnten, ob sie zum jeweiligen Zeitpunkt Schmerzen hatten oder nicht.

Die konsistente Beantwortung der Fragen ist bei M. Fabry Patienten möglicherweise erschwert aufgrund ihrer krankheitsbedingten kognitiven Einschränkungen. Diese Einschränkungen können das Gedächtnis, intellektuelle Fertigkeiten, die Wahrnehmung und die globale Kognition betreffen (Bolsover et al. 2014).

4.5. Ausblick

Um den FPQ international anwenden zu können, ist die Validierung in englischer Sprache zwingend. Dies erfolgt aktuell im Rahmen einer Nachfolgestudie an englischsprachigen Patienten. Auch die Validierung in weiteren Sprachen ist wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Der M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die zu einem Multiorganversagen führt. Ein frühes Symptom sind Schmerzen, die meist schon in der frühen Kindheit einsetzen. Das Besondere an diesen Schmerzen ist, dass sie sich sehr unterschiedlich u.a. bezüglich ihres Verlaufs, ihrer Dauer und ihrer Lokalisation präsentieren können. Diese Fabry-assoziierten Schmerzen sind meist brennend und akral betont, können aber auch andere Qualitäten aufweisen und sehr variable Körperpartien erfassen, was ihre diagnostische Einordnung erschwert. Bisher verfügbare validierte Schmerzfragebögen können das Spektrum der Fabry-assoziierten Schmerzen nicht erfassen. In dieser Arbeit wird der erste M. Fabry spezifische Schmerzfragebogen für Erwachsene in zwei Versionen präsentiert. Die erste Version ist eine Interview Version (iFPQ), bei der der Arzt in einem persönlichen Gespräch mit dem Patienten mit Hilfe des Fragebogens alle wesentlichen Aspekte der Fabry-assoziierten Schmerzen erfragen kann. Die zweite Version kann eigenständig vom Patienten ausgefüllt werden (saFPQ). Zur Etablierung der Fragebögen wurde in einer Pilotstudie zunächst mit 20 Patienten eine erste Version des iFPQ entwickelt. Nach Verbesserungen wurde die Interview Version mit Hilfe von 42 Studienteilnehmern validiert, die jeweils an einem Erst- und Zweitgespräch im Abstand von zwei Wochen teilnahmen. Hierbei wurde auch der NPSI als vergleichender Fragebogen ausgefüllt. Bei der ersten statistischen Analyse ergab sich eine gute Reliabilität mit ICC-Werten von 0,896 bis 0,999 aber eine unzureichende Validität zwischen iFPQ und NPSI mit K-Werten von 0,257 bis 0,566. Nach der ersten statistischen Analyse wurde der Fragebogen erneut überarbeitet und mit Hilfe von 20 Studienteilnehmern erneut validiert. Anschließend zeigte sich eine gute Validität mit K-Werten von 0,634 bis 1,0. Der saFPQ wurde im Anschluss an die finale iFPQ Version entwickelt. Bei 40 Patienten erfolgte ein Erstgespräch, bei dem die Patienten die valide Version des iFPQ ausfüllten. Im Abstand von zwei Wochen schickten die Patienten dann die selbständig ausgefüllte Version des saFPQ postalisch zurück. Die postalische Version erweitert die Flexibilität dieses Fragebogens. Sie ist für den klinischen Alltag sehr relevant. Die Resonanz der Patienten hinsichtlich beider

5. Zusammenfassung

Fragebögen war sehr positiv. Perspektivisch ist die Entwicklung einer englischen Version geplant.

6. Anhang

Tabellen:

Tabelle 1: Gegenüberstellung von Agalsidase- α und Agalsidase- β 4

Tabelle 2: Symptome bei M. Fabry 7

Tabelle 3: Reliabilität des iFPQ..... 27

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Fragen des NPSI und des iFPQ..... 28

Tabelle 5: Validität im Vergleich zum NPSI vor der zweiten Optimierung des iFPQ 30

Tabelle 6: Validität im Vergleich zum NPSI nach der zweiten Optimierung des iFPQ... 31

Tabelle 7: Validität der getesteten Items des saFPQ 36

Tabelle 8: Lokalisation der Schmerzen bei M. Fabry 37

Tabelle 9: Charakter des letzten Schmerzzeitpunktes..... 39

Tabelle 10: Schmerzqualität der Schmerzen bei M. Fabry 39

Tabelle 11: Schmerzauslöser bei M. Fabry..... 40

Tabelle 12: Beeinträchtigung im Alltag durch Schmerzen 41

Abbildungen:

Abbildung 1: Studienkohorte zur Validierung des iFPQ..... 26

Abbildung 2: Studienkohorte zur Validierung des saFPQ 34

Literaturverzeichnis

- Alfadhel, M. and S. Sirrs (2011). "Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions." Ther Clin Risk Manag **7**: 69-82.
- Arning, K., et al. (2012). "FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease." J Neurol **259**(11): 2393-2400.
- Bennett, M. (2001). "The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs." Pain **92**(1-2): 147-157.
- Bishop, D. F., et al. (1988). "Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region." Proc Natl Acad Sci U S A **85**(11): 3903-3907.
- Bolsover, F. E., et al. (2014). "Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review." J Inherit Metab Dis **37**(2): 177-187.
- Bouhassira, D., et al. (2005). "Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)." Pain **114**(1-2): 29-36.
- Bouhassira, D., et al. (2004). "Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory." Pain **108**(3): 248-257.
- Buechner, S., et al. (2008). "Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(11): 1249-1254.
- Burlina, A. P., et al. (2011). "Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel." BMC Neurol **11**: 61.
- Cable, W. J., et al. (1982). "Fabry disease: significance of ultrastructural localization of lipid inclusions in dermal nerves." Neurology **32**(4): 347-353.
- Choi, L., et al. (2015). "The Fabry disease-associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain." Neurosci Lett **594**: 163-168.
- Clarke, J. T. (2007). "Narrative review: Fabry disease." Ann Intern Med **146**(6): 425-433.
- Cleeland, C. S. (2002). "Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases." Acta Paediatr Suppl **91**(439): 43-47.
- Cleeland, C. S. and K. M. Ryan (1994). "Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory." Ann Acad Med Singapore **23**(2): 129-138.
- Deegan, P. B., et al. (2006). Fabry disease in females: clinical characteristics and effects of enzyme replacement therapy. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. A. Mehta, M. Beck and G. Sunder-Plassmann. Oxford.
- Desnick, R. J., et al. (2003). "Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy." Ann Intern Med **138**(4): 338-346.
- Dutsch, M., et al. (2002). "Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy." J Clin Neurophysiol **19**(6): 575-586.
- Echevarria, L., et al. (2016). "X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease." Clin Genet **89**(1): 44-54.
- El-Abassi, R., et al. (2014). "Fabry's disease." J Neurol Sci.
- Elstein, D., et al. (2012). "X-inactivation in Fabry disease." Gene **505**(2): 266-268.
- Eng, C. M., et al. (2001). "A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies." Am J Hum Genet **68**(3): 711-722.

- Eng, C. M., et al. (2007). "Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry." *J Inherit Metab Dis* **30**(2): 184-192.
- Feldt-Rasmussen, U. (2011). "Fabry disease and early stroke." *Stroke Res Treat* **2011**: 615218.
- Fellgiebel, A., et al. (2014). "Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease." *Cerebrovasc Dis* **38**(6): 448-456.
- Fink, R. (2000). "Pain assessment: the cornerstone to optimal pain management." *Proc (Bayl Univ Med Cent)* **13**(3): 236-239.
- Freyenhagen, R., et al. (2006). "painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain." *Curr Med Res Opin* **22**(10): 1911-1920.
- Gadoth, N. and U. Sandbank (1983). "Involvement of dorsal root ganglia in Fabry's disease." *J Med Genet* **20**(4): 309-312.
- Germain, D. P. (2010). "Fabry disease." *Orphanet J Rare Dis* **5**: 30.
- Germain, D. P., et al. (2010). "[Enzyme replacement therapy of lysosomal storage diseases]." *Rev Med Interne* **31 Suppl 2**: S279-291.
- Germain, D. P., et al. (2016). "Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat." *N Engl J Med* **375**(6): 545-555.
- Gibas, A. L., et al. (2006). "A survey of the pain experienced by males and females with Fabry disease." *Pain Res Manag* **11**(3): 185-192.
- Gilron, I., et al. (2015). "Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment." *Mayo Clin Proc* **90**(4): 532-545.
- Grewal, R. P. (1994). "Stroke in Fabry's disease." *J Neurol* **241**(3): 153-156.
- Grouven, U., et al. (2007). "[The kappa coefficient]." *Dtsch Med Wochenschr* **132 Suppl 1**: e65-68.
- Gwet, K. L. (2008). "Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement." *Br J Math Stat Psychol* **61**(Pt 1): 29-48.
- Hoffmann, B., et al. (2007). "Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey." *Clin J Pain* **23**(6): 535-542.
- Hoffmann, B., et al. (2005). "Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey)." *J Med Genet* **42**(3): 247-252.
- Hughes, D. A., et al. (2016). "Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study." *J Med Genet*.
- Hwu, W. L., et al. (2009). "Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A)." *Hum Mutat* **30**(10): 1397-1405.
- Kahn, P. (1973). "Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **36**(6): 1053-1062.
- Keating, G. M. (2012). "Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease." *BioDrugs* **26**(5): 335-354.
- Kornreich, R., et al. (1989). "The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease." *Trans Assoc Am Physicians* **102**: 30-43.
- Lyon, M. F. (1961). "Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.)." *Nature* **190**: 372-373.
- MacDermot, K. D., et al. (2001). "Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males." *J Med Genet* **38**(11): 750-760.

- Magg, B., et al. (2015). "Self-administered version of the Fabry-associated pain questionnaire for adult patients." Orphanet J Rare Dis **10**: 113.
- Maunuksela, E. L., et al. (1987). "Measurement of pain in children with self-reporting and behavioral assessment." Clin Pharmacol Ther **42**(2): 137-141.
- Mechtler, T. P., et al. (2012). "Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria." Lancet **379**(9813): 335-341.
- Mehta, A., et al. (2010). "Fabry disease: a review of current management strategies." QJM **103**(9): 641-659.
- Mehta, A. and U. Widmer (2006). Natural history of Fabry disease. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. A. Mehta, M. Beck and G. Sunder-Plassmann. Oxford.
- Meikle, P. J., et al. (1999). "Prevalence of lysosomal storage disorders." JAMA **281**(3): 249-254.
- Merskey, H. and N. Bogduk (1994). "Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press." 209-214.
- Mignani, R. and L. Cagnoli (2004). "Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: recent advances and clinical applications." J Nephrol **17**(3): 354-363.
- Mitsias, P. and S. R. Levine (1996). "Cerebrovascular complications of Fabry's disease." Ann Neurol **40**(1): 8-17.
- Nolte, C. H., et al. (2010). "[The German version of the satisfaction with stroke care questionnaire (SASC) for stroke patients]." Fortschr Neurol Psychiatr **78**(6): 355-359.
- Oqvist, B., et al. (2009). "Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations." Nephrol Dial Transplant **24**(6): 1736-1743.
- Politei, J. M., et al. (2016). "Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment." CNS Neuroscience & Therapeutics: n/a-n/a.
- Pompen, A. W., et al. (1947). "Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports." Acta Med Scand **128**(3): 234-255.
- Portenoy, R. (2006). "Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain." Curr Med Res Opin **22**(8): 1555-1565.
- Price, D. D., et al. (1994). "A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales." Pain **56**(2): 217-226.
- Radbruch, L., et al. (1999). "Validation of the German version of the Brief Pain Inventory." J Pain Symptom Manage **18**(3): 180-187.
- Ramaswami, U., et al. (2012). "Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP)." Health Qual Life Outcomes **10**: 116.
- Schiffmann, R., et al. (2000). "Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(1): 365-370.
- Shrout, P. E. and J. L. Fleiss (1979). "Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability." Psychol Bull **86**(2): 420-428.
- Sima, A. A. and D. M. Robertson (1978). "Involvement of peripheral nerve and muscle in Fabry's disease. Histologic, ultrastructural, and morphometric studies." Arch Neurol **35**(5): 291-301.
- Sims, K., et al. (2009). "Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry." Stroke **40**(3): 788-794.
- Sommer, C., et al. (2011). "A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)." BMC Neurol **11**: 104.
- Sommer, C., et al. (2013). "[Pain therapy for Fabry's disease]." Internist (Berl) **54**(1): 121-122, 124-130.

- Spada, M., et al. (2006). "High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening." Am J Hum Genet **79**(1): 31-40.
- Toyooka, K. and G. Said (1997). "Nerve biopsy findings in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease." J Neurol **244**(7): 464-468.
- Üçeyler, N., et al. (2014). "Characterization of Pain in Fabry Disease." Clin J Pain.
- Üçeyler, N., et al. (2011). "Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy." J Peripher Nerv Syst **16**(4): 304-314.
- Üçeyler, N., et al. (2014). "A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients." Pain **155**(11): 2301-2305.
- Voitenko, N. V., et al. (2000). "Effect of streptozotocin-induced diabetes on the activity of calcium channels in rat dorsal horn neurons." Neuroscience **95**(2): 519-524.
- Von Korff, M., et al. (1992). "Grading the severity of chronic pain." Pain **50**(2): 133-149.
- Wang, R. Y., et al. (2007). "Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life." Genet Med **9**(1): 34-45.
- Weidemann, F., et al. (2010). "Cardiac challenges in patients with Fabry disease." Int J Cardiol **141**(1): 3-10.
- Wilcox, W. R., et al. (2012). "Anti-alpha-galactosidase A antibody response to agalsidase beta treatment: data from the Fabry Registry." Mol Genet Metab **105**(3): 443-449.
- Yamamoto, L. G., et al. (2003). "Minimum clinically significant VAS differences for simultaneous (paired) interval serial pain assessments." Am J Emerg Med **21**(3): 176-179.
- Yoshimitsu, M., et al. (2011). "Sequencing and characterization of the porcine alpha-galactosidase A gene: towards the generation of a porcine model for Fabry disease." Mol Biol Rep **38**(5): 3145-3152.
- Zarate, Y. A. and R. J. Hopkin (2008). "Fabry's disease." Lancet **372**(9647): 1427-1435.

Würzburger Fabry Schmerzfragebogen



Würzburger Fabry Schmerzfragebogen

Datum	
Name	
Geburtsdatum	

Liebe Patientin, Lieber Patient

Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir erfassen, ob Sie unter Schmerzen leiden, die typisch für den Morbus Fabry sind. Wir möchten erfahren, wie Ihre Schmerzen ausgeprägt sind und wie sehr sie Sie in Ihrem Alltagsleben beeinträchtigen. Vielleicht treffen nicht alle der folgenden Fragen auf Sie zu. Bitte beantworten Sie trotzdem ALLE Fragen. Bitte beachten Sie, dass sich ein Teil der Fragen auch auf Ihre Kindheit (d.h. bis zum 18. Lebensjahr) bezieht.

Nicht alle Beispiele werden genau auf Ihren Schmerz passen. Versuchen Sie bitte trotzdem, sich ähnliche Situationen in Ihrem Leben vorzustellen und alle Fragen zu beantworten.

1. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Dauerschmerzen?

Dauerschmerzen sind Schmerzen jeglicher Stärke (leicht bis unerträglich stark), die 24 Stunden oder die überwiegende Zeit eines Tages anhalten.

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzattacken?

Schmerzattacken sind Schmerzen jeglicher Stärke (leicht bis unerträglich stark), die mit oder ohne Auslöser plötzlich einsetzen, für eine bestimmte Zeit anhalten und dann wieder vergehen.

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2a. Wenn Sie als Erwachsener oder als Kind Schmerzattacken haben bzw. hatten: wie häufig treten bzw. traten diese auf und wie lange dauern bzw. dauerten diese Schmerzen an?

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Häufigkeit (z.B. zweimal im Monat)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dauer (z.B. 1 Stunde)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Würzburger Fabry Schmerzfragebogen

3. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzkrise(n)?

Schmerzkrise(n) sind massive Schmerzen, die Teile des Körpers oder den ganzen Körper betreffen können und die bis zu mehrere Tage anhalten können (Beispiel: Massive Schmerzen während eines fieberhaften Infekts).

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein, dann weiter mit 4a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3a. Wenn Sie als Erwachsener oder als Kind Schmerzkrise(n) haben bzw. hatten: wie häufig treten bzw. traten diese auf und wie lange dauern bzw. dauerten diese Schmerzen im Durchschnitt an?

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Häufigkeit (z.B. zweimal im Monat)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dauer (z.B. 1 Stunde)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4a. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzen, die durch Berührung ausgelöst werden können?

(Beispiel: Wenn Sie im Bad barfuß über Fliesen laufen)

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4b. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzen, die durch einen kalten Gegenstand ausgelöst werden können?

(Beispiel: Wenn Sie im Winter das kalte Lenkrad anfassen)

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4c. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzen, die durch einen warmen Gegenstand ausgelöst werden können?

(Beispiel: Wenn Sie einen warmen Teller aus der Spülmaschine nehmen)

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4d. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind Schmerzen, die durch Druck ausgelöst werden können?

(Beispiel: Schmerzen, die auftreten, wenn Sie einen engen Schuh anhaben und verschwinden, wenn Sie diesen ausziehen)

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Ja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Haben Sie als Erwachsener oder hatten Sie als Kind in den schmerzenden Körperbereichen Gefühlsstörungen im Sinn von Taubheitsgefühl oder Kribbeln?

(Taubheitsgefühl = das Gefühl, das man erlebt, wenn ein Fuß „einschläft“, Kribbeln = das Gefühl wie viele kleine Nadelstiche, wenn der Fuß wieder „aufwacht“)

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taubheitsgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kribbeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Bitte geben Sie auf einer Skala von null bis zehn an, wie stark Ihr Schmerz jetzt im Augenblick ist.

Null bedeutet dabei „kein Schmerz“ und zehn „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Bitte nur eine Zahl einkreisen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
kein Schmerz stärkster vorstellbarer Schmerz

Würzburger Fabry Schmerzfragebogen

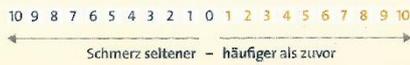
7. Wie haben sich Ihre Schmerzen (mit oder ohne Therapie) entwickelt?

a. seit der letzten Vorstellung hier:

Bitte kreisen Sie auf den nachfolgenden Zahlenstreifen jeweils die für Sie zutreffende Zahl ein. Bei der Schmerzhäufigkeit bedeutet die schwarze 10, dass Sie sehr viel seltener an Schmerzen leiden; null, dass sich nichts geändert hat; die rote 10, dass Sie sehr viel häufiger an Schmerzen leiden.

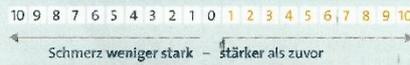
Bitte nur eine Zahl einkreisen

Hinsichtlich Häufigkeit:



Ich kann dazu keine Angaben machen

Hinsichtlich Stärke:



Ich kann dazu keine Angaben machen

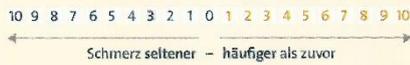
b. unter Enzyersatztherapie:

Bitte kreisen Sie auf den nachfolgenden Zahlenstreifen jeweils die für Sie zutreffende Zahl ein. Bei der Schmerzhäufigkeit bedeutet die schwarze 10, dass Sie sehr viel seltener an Schmerzen leiden; null, dass sich nichts geändert hat; die rote 10, dass Sie sehr viel häufiger an Schmerzen leiden.

Falls Sie keine Enzyersatztherapie erhalten, kreuzen Sie bitte „Ich kann dazu keine Angaben machen“ an.

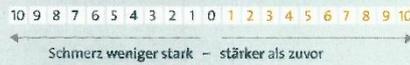
Bitte nur eine Zahl einkreisen

Hinsichtlich Häufigkeit:



Ich kann dazu keine Angaben machen

Hinsichtlich Stärke:



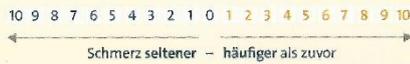
Ich kann dazu keine Angaben machen

c. im Verlauf Ihres Lebens (von ihrer Geburt bis zum jetzigen Zeitpunkt):

Bitte kreisen Sie auf den nachfolgenden Zahlenstreifen jeweils die für Sie zutreffende Zahl ein. Bei der Schmerzhäufigkeit bedeutet die schwarze 10, dass Sie sehr viel seltener an Schmerzen leiden; null, dass sich nichts geändert hat; die rote 10, dass Sie sehr viel häufiger an Schmerzen leiden.

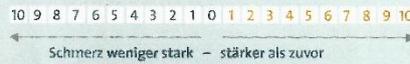
Bitte nur eine Zahl einkreisen

Hinsichtlich Häufigkeit:



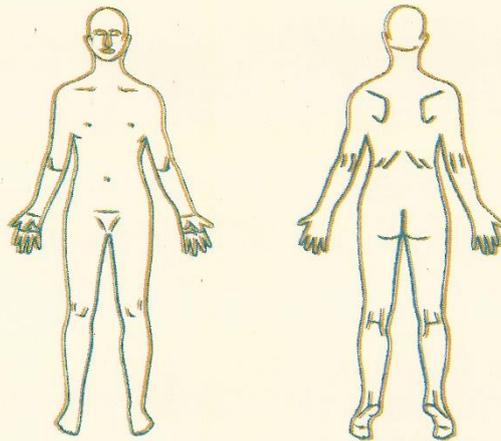
Ich kann dazu keine Angaben machen

Hinsichtlich Stärke:



Ich kann dazu keine Angaben machen

8. Bitte zeichnen Sie ein, welche Körperstellen hauptsächlich betroffen sind, wenn Sie Schmerzen haben.



Würzburger Fabry Schmerzfragebogen

9. Welche Schmerzmedikamente nehmen Sie ein?

Bitte tragen Sie in nachfolgende Tabelle das Präparat, die Dosis und die Einnahmehäufigkeit pro Tag ein.

Präparat	Dosis	Tägliche Einnahme	Präparat	Dosis	Tägliche Einnahme
z.B. Pregabalin	75 mg	1-0-1	z.B. Paracetamol	500 mg	Bei Bedarf

10. Wann hatten Sie zuletzt Schmerzen? Bitte geben Sie den Zeitpunkt so genau wie möglich an. Wenn Sie sich nicht genau erinnern können geben Sie bitte den ungefähren Zeitraum an.

a. Welche Art von Schmerz war das?

Sie können mehrere Kästchen ankreuzen

- Dauerschmerz (Dauerschmerzen sind Schmerzen jeglicher Stärke, leicht bis unerträglich stark, die 24 Stunden oder die überwiegende Zeit eines Tages anhalten)
- Schmerzattacke (Schmerzattacken sind Schmerzen jeglicher Stärke (leicht bis unerträglich stark), die mit oder ohne Auslöser plötzlich einsetzen, für eine bestimmte Zeit anhalten und dann wieder vergehen)
- Schmerzkrisen (Schmerzkrisen sind massive Schmerzen, die Teile des Körpers oder den ganzen Körper betreffen können und die bis zu mehrere Tage anhalten können)
- Durch Berührung von nicht-schmerzhaften Reizen ausgelöste Schmerzen
- Andere, und zwar:
- Weiß nicht

b. Als Sie zuletzt Schmerzen hatten: Wie stark war die stärkste Ausprägung Ihres Schmerzes auf einer Skala von null bis zehn? Null bedeutet dabei „kein Schmerz“ und zehn „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Bitte nur eine Zahl einkreisen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

kein Schmerz → stärkster vorstellbarer Schmerz

c. Als Sie zuletzt Schmerzen hatten: Wie stark war ihre Schmerzstärke im Durchschnitt auf einer Skala von null bis zehn? Null bedeutet dabei „kein Schmerz“ und zehn „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Bitte nur eine Zahl einkreisen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

kein Schmerz → stärkster vorstellbarer Schmerz

11. Wie fühlt sich Ihr Schmerz an?

Hier können Sie mehrere Antworten ankreuzen.

	Als Erwachsener	In der Kindheit
brennend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stechend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ziehend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wie elektrische Schläge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
reißend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:		
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Gibt es Auslöser für Ihre Schmerzen?

Hier können Sie mehrere Antworten ankreuzen.

	Als Erwachsener	In der Kindheit
Spontane Schmerzen ohne Auslöser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hitze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kälte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Körperliche Anstrengung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere, und zwar:		
Weiß nicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Wie viele Arbeitsfehlitage (einschließlich Hausarbeit) hatten Sie aufgrund von Schmerzen im vergangenen Jahr? Hier sind auch Wochenenden gemeint, an denen Sie beispielsweise aufgrund von Schmerzen nicht aufstehen können.

Arbeitsfehlitage

14. Wie sehr beeinträchtigen Schmerzen Ihre Arbeitsfähigkeit (einschließlich Hausarbeit) generell auf einer Skala von null bis zehn? Null bedeutet dabei „keine Beeinträchtigung“ und zehn „Arbeit ist unmöglich“. Bitte nur eine Zahl einkreisen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
gar nicht beeinträchtigt → Arbeit unmöglich

15. Wie sehr beeinträchtigen Schmerzen Ihre Freizeitaktivitäten oder Unternehmungen generell? Null bedeutet dabei „keine Beeinträchtigung“ und zehn „Arbeit ist unmöglich“. Bitte nur eine Zahl einkreisen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
gar nicht beeinträchtigt → Freizeitaktivitäten unmöglich

© Üçeyler N, Magg B, Thomas P, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain*. 2014;155:2301-5. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.024. | Magg B, Riegler C, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C, Üçeyler N. Self-administered version of the Fabry-associated pain questionnaire for adult patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:113. doi: 10.1186/s13023-015-0255-7

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei allen Studienteilnehmern bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ganz besonders möchte ich mich hierbei für die Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft der Patienten bedanken. Die Gastfreundschaft, mit der ich von vielen Studienteilnehmern empfangen wurde, empfinde ich nicht als Selbstverständlichkeit und war stets einer der Gründe, weswegen ich gerne an der Erstellung des FPQ mitgearbeitet habe.

Als nächstes möchte ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. med. N. Üçeyler für die jahrelange, konstruktive, geduldige und unermüdliche Betreuung und Supervision bedanken. Die Erstellung des FPQ, sowie die Validierung und Etablierung ist ein großes Projekt, das ohne ihr persönliches Engagement nicht realisiert worden wäre.

Frau Prof. Dr. med. C. Sommer danke ich für die Mitbetreuung der Arbeit. Sie war eine stete Konstante im Arbeitskreis und ich habe die Zusammenarbeit mit ihr, ihre Ratschläge und ihre Hilfe immer sehr geschätzt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. P. Heuschmann und Frau Dr. med. S. Wiedmann für die umfassende Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Einen besonderen Dank möchte ich Frau B. Broll und Frau I. Turkin aussprechen. Frau Broll und Frau Turkin hatten durch ihre logistische Hilfe einen großen Anteil am Gelingen dieser Studie.

Um die einzelnen Studienteilnehmer interviewen zu können, fielen viele Reisekilometer und damit verbundene Kosten an. Der Firma Genzyme GmbH möchte ich für die freundliche Übernahme der hierdurch entstandenen Kosten im Rahmen der Drittmittelförderung dieser Studie danken.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meiner Familie für die unerschütterliche, moralische Unterstützung bedanken. Ohne diese Zuwendung wäre es nicht möglich gewesen, ein mehrere Jahre dauerndes Projekt wie diese Studie abzuschließen.