
Studie:

Kognitives und neuropsychologisches Funktionsniveau bei Kindern und Erwachsenen mit Ataxia telangiectasia (AT)

Studienleiter: PD. Dr. med Matthias Kieslich
(069/6301- 5560
- matthias.kieslich@kgu.de

Zentrum der Kinder-, und Jugendmedizin
Klinikum der Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Weitere Prüfarzte:

Franziska Hoche
Tel.: 069/6301-7243
Franziska.hoche@kgu.de

Zentrum der Kinder-, und Jugendmedizin
Klinikum der Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Beteiligte Zentren:

Frau Ruth Dewitz
und
Frau Emilie Frankenberg

Dipl. Psych.
Zentrum der Kinder-, und Jugendmedizin
Klinikum der Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Prof. Dr. Stefan Zielen
Zentrum der Kinder-, und Jugendmedizin
Klinikum der Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

2. Hintergrund

Die Ataxia teleangiectatica (AT) [1] ist eine autosomal-rezessive Systemerkrankung (Häufigkeit 1:200 000). Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine progressive zerebelläre Ataxie, konjunktivale Teleangiektasien, humorale und zelluläre Immundefizienzen, eine vermehrte Strahlensensitivität sowie eine erhöhte Malignominzidenz.

Der Tod tritt meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt ein und ist Folge einer pulmonalen Insuffizienz bei Lungenfibrose oder Tumoren des lymphoretikulären Systems. Seit 1995 ist die Sequenz des mutierten ATGens (*ATM*) im Bereich des Chromosoms 11q22–23 identifiziert. Bei der Diagnosefindung haben sich die Bestimmung eines erhöhten alpha-Fetoproteins jenseits des 1. Lebensjahrs und ein Defekt in der Kontrolle des Zellzyklus bewährt.

Die vielfältigen klinischen Aspekte der AT bedingen, dass eine optimale Versorgung der Betroffenen und deren Familien nur in einem spezialisierten Zentrum mit regelmäßigen Vorstellungen einmal im Jahr gewährleistet ist. In Frankfurt am Main am Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin steht ein Team von pädiatrischen Pneumologen, Immunologen, Neurologen, Endokrinologen und Biologen zur Verfügung, die mittlerweile über 40 AT Betroffene betreuen.

Im Vordergrund der Beschwerden stehen neben rezidivierenden Atemwegsinfektionen sowie Wachstums- und Gedeihstörungen eine progrediente Neurodegeneration der Patienten. Diese zeichnet sich unter anderem durch eine im Verlauf der Erkrankung fortschreitende Kleinhirnatrophie aus. Klinisch zeigen die Patienten mit zunehmendem Alter neben weiteren Symptomen eine Dysarthrie und Dysmetrie der Extremitäten. Dadurch fällt es den Patienten schwer, Wünsche und Aussagen deutlich zu artikulieren. Ihre Sprache klingt verwaschen und Antworten auf Fragen können nur langsam formuliert werden. Die Dysmetrie der Patienten bedingt, dass beispielsweise Stifte und Schreibgeräte nicht mehr gehalten werden können und alltägliche Handlungen nur mit Hilfe möglich sind.

Leider berichten Eltern und Patienten immer wieder über Missstände bezüglich der Beschulung der Patienten, des Umgangs und subjektiven Abwertungen der Patienten als minderbegabt und „geistig behindert“ seitens der Lehrkräfte, Betreuer oder gar des medizinischem Personals. Die Beschulung der Patienten sei nicht standardisiert und auf die kognitiven Bedürfnisse der Kinder werde nicht hinreichend eingegangen. Viele AT-Patienten werden einerseits in integrativen Schulen beschult, erhalten Mathe, Deutsch, Physik und weiteren Unterricht, während andere Patienten keinerlei Unterrichtung, sondern lediglich Körpertherapie erhielten. Viele Eltern berichten, durch die erschwerte und verlangsamte Artikulationsfähigkeit der Patienten entstände seitens der Lehrkräfte und Betreuer häufig der Eindruck, die Patienten verstünden einfachste Fragestellungen nicht und könnten Unterrichtsfragen nicht beantworten. Dabei erzählen die Eltern regelmäßig, dass ihre Kinder zuhause durchaus rechnen und lesen könnten und Interessen und Hobbies zeigten wie ihre gesunden Altersgenossen. Sie spielten z.B. „Mensch, ärgere Dich nicht!“, interessierten sich für Musikgruppen und junge Mädchen für Kosmetik. Eine drei Jahre alte Patientin unseres Kollektivs lernt erste Englischvokabeln. Insgesamt geben Eltern und Patienten einen großen Leidensdruck an, da nicht ausreichend auf die Patientenbedürfnisse und bestehenden Fähigkeiten eingegangen werde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass AT-Betroffene in der Öffentlichkeit bezüglich ihrer mentalen Leistungsfähigkeit unterschätzt werden.

Bislang liegen keine standardisierten Untersuchungen zur kognitiven und neuropsychologischen Leistungsfähigkeit von Patienten mit Ataxia telangiectasia vor. Einheitliche Beschulungsstandards für Kinder und junge Erwachsene mit AT existieren daher bislang nicht, was zu großen Unterschieden bezüglich der Förderung und Forderung der AT Patienten im schulischen und sozialen Umfeld führt.

Diese Pilotstudie hat zum Ziel mittels einer umfangreichen Testbatterie neuropsychologischer Testungen insbesondere die non-verbale Fähigkeiten der Patienten mit AT im Bereich Gedächtnis, Sprache, visuell-räumliches Denken, Rechnen, Aufmerksamkeit, Emotionalität und soziale Interaktion zu erheben.

Die Ergebnisse dieser Studie haben zum Ziel anhand der erhobenen Daten die Lebensqualität und Zufriedenheit der Eltern und Patienten mit AT zu verbessern, indem sie mögliche bestehende Vorurteile abbaut und eine bislang nicht vorhandene Grundlage bildet für AT-spezifische Beschulungsstandards, sowie eine individuelle Förderung der jeweiligen Leistungsbereiche der Patienten. Zusätzlich könnten die erhobenen Daten die Hypothese aus Studien an spinocerebellären Ataxien stützen oder widerlegen, dass kognitive und psychoemotionale Leistungen unterschiedlich stark an eine adäquate cerebelläre Funktion gebunden sind [2].

Literatur:

- [1] Boder E. Ataxia telangiectasia: an overview. Kroc Found Ser 1985;19:1-63
- [2] Garrard P. et al. Cognitive and social functioning in spinocerebellar ataxia. J Neurol. 2008;255:398-405
- [3] Fisher, R. A. (1922). "On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P". Journal of the Royal Statistical Society 85 (1): 87–94. doi:10.2307/2340521. JSTOR 2340521. <http://www.jstor.org/stable/2340521>.
- [4] Fisher, R.A. (1954). Statistical Methods for Research Workers. Oliver and Boyd.

3. Hypothese

Das kognitive und neuropsychologische non-verbale Funktionsniveau von Kindern und Erwachsenen mit AT liegt im Vergleich zur Normalbevölkerung im altersentsprechenden Normbereich.

4. Zielgrößen

Primäre Zielgrößen sind die altersnormierte Erhebung der intellektuellen Leistungsfähigkeit. Folgende Teilbereiche sollen geprüft werden: 1.) Formal-logisches Denken 2.) Sprachliche Intelligenz 3.) Gedächtnisfunktionen 4.) Rechnerisches Denken 5.) Konzentration und Aufmerksamkeit 6.) Erkennung und Differenzierung von Affekten.

Folgende Tests sollen hierfür eingesetzt werden:

1. CFT 20 bzw. alternativ bei jüngeren Kindern CFT 1 (Beide Tests erfassen das formal logische Denken)
2. Wortschatztest aus dem HAWIK 4 (Erfassung der sprachlichen Intelligenz)
3. Zahlenreihen (Ergänzung zum CFT 20) oder alternativ bei jüngeren Kindern „Rechnerisches Denken“ aus dem K-ABC (Rechnerische Fähigkeiten).
4. DCS und Gedächtnistests aus dem HAWIK 4 bzw. bei jüngeren Kindern aus dem K-ABC (visuelle und auditive Kurzzeitgedächtnisfunktionen).
5. TAP bzw. bei jüngeren Kindern KITAP (Konzentration und Aufmerksamkeit)
6. Ekman Hexagon Test (Affektwahrnehmung und Differenzierung)

5. Untersuchungsdesign

Bei dem Projekt handelt es sich um eine offene, explorative Studie an Patienten mit klinisch und/oder genetisch bestätigter Ataxia telangiectasia

Die Diagnose einer AT wird in unserer Klinik anhand aktuellen international verbindlichen AT- Diagnosekriterien (Lavin MF, Shiloh Y. The genetic defect in ataxia-telangiectasia. Annu Rev Immunol 1997;15:177-202) gestellt.

Es soll der folgende Ablauf eingehalten werden:

- Information der Patienten über den Studienablauf und die Art und Weise der Durchführung und Zeitdauer der dafür notwendigen kognitiven und neuropsychologischen Testungen
- Einverständniserklärung
- Bei den Patienten mit AT erfolgt die Erhebung der kognitiven und neuropsychologischen Testungen durch Einbestellen der Patienten in unsere neuropädiatrische Ambulanz.
- Klinische Untersuchung und Erhebung des Ataxia Score nach Klockgether.

6. Statistik

Bislang wurden Patienten mit AT hinsichtlich ihrer kognitiven und neuropsychologischen Fähigkeiten nicht systematisch untersucht. Daher existieren keine Vergleichsdaten. Bei der vorliegenden Studie handelt es sich demzufolge um eine explorative Pilotstudie. Es sollen zunächst 20 AT Patienten eingeschlossen werden. Bei den durchzuführenden Testungen handelt es sich um validierte und international anerkannte Testbatterien, die bereits bezüglich der abgefragten Merkmale und Altersgruppen standardisiert sind. Somit entfällt die Notwendigkeit

einer Kontrollgruppe. Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Fisher Exact Test [2,3]

7. Anzahl der Patienten / Probanden

Zielgruppe: 20 Patienten mit klinisch und/oder genetisch diagnostizierter Ataxia telangiectasia

Kontrollgruppe: entfällt

Eine verlässliche Fallzahlschätzung kann bei fehlenden Daten zum Thema im Rahmen dieser explorativen Pilotstudie nicht vorgenommen werden.

8. Zeitrahmen

Beginn: Mai 2010

Rekrutierungsphase: 24 Monate

9. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Zielgruppe: Klinisch und/oder genetisch gesicherte AT
- Alter 6 - 40 Jahre
- Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien

- Fieber oder klinische Zeichen eines Infekts bei Studienbeginn

10. Wie werden die Zielgrößen erfasst?

Die Zielgrößen werden mittels eines Patienten – Untersucher – Interviews erhoben. Dies wird circa 2 h dauern.

Es erfolgt die Speicherung der erfassten Daten zur Analyse für mögliche spätere Fragestellungen.

11. Besondere Risiken

Es bestehen keine besonderen Risiken.

12. Versicherung

Bislang nicht geplant.

13. Datenschutz

- **Werden die Daten anonymisiert oder pseudonymisiert?** Die Daten werden pseudonymisiert, so dass auch zu einem späteren Zeitpunkt eine Rückverfolgung möglich ist.

- **An wen werden die Daten in welcher Form weitergegeben?** Eine Weitergabe der Daten erfolgt im Falle unerwünschter Ereignisse in pseudonymisierter Form an die Ethik-Kommission des Fachbereiches Medizin der Universitätsklinik Frankfurt. Ansonsten werden die Daten nicht an Dritte weitergegeben.

- **Sollen die Ergebnisse publiziert werden?**

Es ist beabsichtigt, die Daten in anonymisierter Form zu publizieren.

Unterschrift des Studienleiters

Datum