

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
der Ludwig- Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Gerd Schulte-Körne

Entwicklung und Verhalten von Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose

Eine Fragebogenerhebung

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sabine Claudia Jovanovic
aus Emmering

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Reiner Frank

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ingo Borggräfe

Dekan: Prof. Dr.med Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Übersicht	1
1.2.	Historischer Rückblick	2
1.3.	Diagnosekriterien	2
1.4.	Epidemiologie	5
1.5.	genetische Grundlagen.....	5
1.6.	Klinische Manifestationen	7
1.6.1.	Haut	7
1.6.2.	Niere	8
1.6.3.	Lunge	8
1.6.4.	Herz und große Gefäße	9
1.6.5.	Auge	9
1.6.6.	andere Auffälligkeiten	9
1.6.7.	ZNS	10
1.6.8.	Lebenserwartung	10
1.7.	Funktionsstörungen des Gehirns - Fähigkeitsstörungen.....	12
1.7.1.1.	Entwicklungsrückstände - Schweregrade	12
1.7.1.2.	Geistige Behinderung	12
1.7.2.	Autismus	17
1.7.3.	Epilepsie	18
1.7.4.	Verhaltensauffälligkeiten	19
1.7.5.	Verhaltensprobleme bei der tuberösen Sklerose	21
1.7.6.	tuberöse Sklerose: Variabilität von Entwicklung und Verhalten	21
1.7.7.	Zielsetzung und Fragestellungen	22
2.	Material und Methoden	23
2.1.	Projektbeschreibung	23
2.2.	Instrumente	24
2.2.1.	allgemeiner Fragebogen	25

2.2.2.	Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	25
2.2.3.	Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	26
2.2.4.	Fragebogen zu Epilepsie	27
2.2.5.	Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behavior Checklist (CBCL)	27
2.2.5.1.	Kompetenzskalen / Elternurteil geistige Behinderung)	27
2.2.5.2.	Syndromskalen / Verhaltensauffälligkeiten.....	28
2.2.6.	Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	28
2.2.7.	Fragebogen zur Versorgungssituation	29
2.2.8.	Probandenbeispiele	29
2.2.9.	Auswertungsstrategie	29
2.2.10.	Stichprobe	30
3.	Ergebnisse	31
3.1.	Rücklauf	31
3.2.	Gesamtgruppe	32
3.2.1.	allgemeiner Fragebogen	32
3.2.2.	Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	35
3.2.3.	Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	37
3.2.3.1.	Sprachvermögen (VSK)	39
3.2.4.	Fragebogen zu Epilepsie	40
3.2.5.	Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)	40
3.2.6.	Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	42
3.3.	Gruppenvergleiche	43
3.3.1.	Geschlecht	43
3.3.1.1.	allgemeiner Fragebogen	43
3.3.1.2.	Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	43
3.3.1.3.	Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	43
3.3.1.4.	Fragebogen zu Epilepsie	43
3.3.1.5.	Elternurteil geistige Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)	43
3.3.1.6.	Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	43

3.3.2. Altersgruppen - Fragestellung Entwicklung	44
3.3.2.1. allgemeiner Fragebogen	44
3.3.2.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	46
3.3.2.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	48
3.3.2.4. Fragebogen zu Epilepsie	50
3.3.2.5. Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)	50
3.3.2.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	52
3.3.3. geistige Behinderung	53
3.3.3.1. allgemeiner Fragebogen	53
3.3.3.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	55
3.3.3.2.1. Schulart ..	58
3.3.3.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	61
3.3.3.4. Fragebogen zu Epilepsie	64
3.3.3.5. Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)	64
3.3.3.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	65
3.3.4. Autismus	66
3.3.4.1. allgemeiner Fragebogen	66
3.3.4.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	68
3.3.4.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	71
3.3.4.4. Fragebogen zu Epilepsie	74
3.3.4.5. Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)	74
3.3.4.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	75
3.3.5. Genetik	76
3.3.5.1. allgemeiner Fragebogen	76
3.3.5.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	77
3.3.5.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	80

3.3.5.4. Fragebogen zu Epilepsie	82
3.3.5.5. Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltens- auffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)	83
3.3.5.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	84
3.4. Vergleich der Ergebnisse der deutschen und englischen Studie	85
3.4.1. Organbeteiligungen	85
3.4.2. Entwicklungs- und Verhaltensstörungen	85
3.4.3. Kombinationen von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen	86
3.5. Vergleich der Ergebnisse bei Mutation von TSC1 und TSC2	87
5.5.1. Organmanifestationen	87
3.5.2. Entwicklungs- und Verhaltensstörungen.....	87
3.6. Fragebogen zur Versorgungssituation	89
3.7. Variabilität eines Syndroms - Probandenbeispiele	90
3.7.1. Probandenbeispiel A; regelrechte Entwicklung	90
3.7.2. Probandenbeispiel B; schwere Entwicklungsstörung	91
4. Diskussion	92
4.1. Diskussion der Methode	92
4.1.1. Fragebogen	92
4.1.2. Replikation der englischen Studie	92
4.1.3. allgemeiner Fragebogen	92
4.1.4. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV) - Gütekriterien	93
4.1.5. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)	93
4.1.6. Fragebogen zu Epilepsie	94
4.1.7. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)	94
4.1.8. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)	94
4.1.9. Fragebogen zur Versorgungssituation	94

4.2. Diskussion der Ergebnisse	95
4.2.1. Geschlecht	95
4.2.2. Organbeteiligungen	95
4.2.3. geistige Behinderung	95
4.2.3.1. Elternurteil	95
4.2.3.2. Schulart	96
4.2.3.3. Checkliste adaptives Verhalten (CAV)	96
4.2.4. Autismus	96
4.2.5. Epilepsie	97
4.2.6. Verhaltensauffälligkeiten	97
4.2.7. Entwicklung und Verhalten	98
4.2.8. Variabilität eines Syndroms - Teilgruppe unauffälliger Kinder und Jugendlicher	99
4.2.9. Genetik	99
4.3. Versorgungssituation	100
5. Zusammenfassung	101

6.	Literaturverzeichnis	103
7.	Anhang	108
7.1.	Danksagung	108
7.2.	Information und Einverständniserklärungen	109
7.2.1.	Information und Einverständniserklärung für Eltern	109
7.2.2.	Information und Einverständniserklärung für Jugendliche	112

1. Einleitung

1.1. Übersicht

Die tuberöse Sklerose ist eine zu der Gruppe der Phakomatosen gehörende, genetische Erkrankung mit einer Inzidenz von 1: 6000, die durch Mutationen auf zwei verschiedenen Genen, dem TSC1-Gen auf Chromosom 9 und dem TSC2-Gen auf Chromosom 16 verursacht ist. Diese Mutationen werden in etwa 30% der Fälle autosomal-dominant vererbt, die übrigen 70% sind spontan entstanden. Kardinalsymptome der tuberöse Sklerose sind gutartige, potentiell metastasierungsfähige, Veränderungen verschiedener Organsysteme, wie der Haut, der Niere, des Herzens und des Gehirns. Sie bestehen aus Muskel-, Fett- und Gefäßzellen. Ein großer Teil der an tuberöser Sklerose erkrankten Personen weist zusätzliche Symptome wie geistige Behinderung, autistische Störungen, Epilepsie und eine Vielzahl verschiedener Verhaltensauffälligkeiten auf (1). Obwohl diese Verhaltensauffälligkeiten nicht diagnoseleitend sind, stellen sie häufig die größte Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen dar (81). Eine Studie zu psychiatrischen Auffälligkeiten bei Kindern mit tuberöser Sklerose wurde bereits zuvor in England durchgeführt (2). Ziel unserer ähnlich konzipierten Studie war, vergleichbare Daten in Deutschland zu erheben. Die Studie beschäftigt sich mit der Frage nach der Häufigkeit und Bandbreite von geistiger Behinderung, Autismus, Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern mit tuberöser Sklerose. Hierzu wurden mittels Fragebögen die Eltern von an tuberöser Sklerose erkrankter Kinder und Jugendlichen und zum Teil die Jugendlichen selbst, schriftlich befragt. Die Auswertung erfolgte getrennt nach den Schwerpunkten geistige Behinderung und Autismus bzw. Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten. Durch Identifikation der Häufigkeit von geistiger Behinderung, Autismus, Epilepsie und Verhaltensproblemen bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose will diese Arbeit einen Beitrag dazu leisten, in Zukunft den schulischen, sozialen und klinischen Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen besser gerecht zu werden und eine entsprechende Versorgung und Betreuung zu gewährleisten. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Schwerpunkte geistige Behinderung und Autismus. Die Daten zu Epilepsie und Verhaltensproblemen wurden in einer Parallelarbeit ausgewertet.

1.2. Historischer Rückblick

1862 wurde von dem Pathologen von Recklinghausen erstmals das gleichzeitige Auftreten von multiplen kardialen Tumoren und zerebralen Sklerosen bei einem unmittelbar nach der Geburt verstorbenen Kind beschrieben. Der Nervenarzt Désire-Magloire Bourneville gab 1880 die erste ausführlichere Beschreibung des Krankheitsbildes nach der Obduktion von drei Epilepsiekranken, bei welchen er multiple Tuberoome und subependymale Knötchen feststellte und prägte durch seine Beschreibung der pathologischen Befunde den Begriff „tuberöse Sklerose“. 1885 beschrieb der Franzose Ménétrier Veränderungen der Gesichtshaut, welche er fälschlicherweise als Talgdrüsentumoren deutete und deshalb „Adenoma sebaceum“ nannte. Der schottische Hautarzt Pringle berichtete 1890 erstmals über faziale Angiofibrome und übernahm die Bezeichnung von Ménétrier. Die beschriebenen Hautveränderungen wurden von beiden gehäuft bei geistig behinderten Patienten gefunden. In den folgenden Jahren galt die tuberöse Sklerose als eine Sonderform der Epilepsie und die Adenoma sebaceum als Hautkrankheit. Erst der Pathologe Heinrich Vogt erkannte 1908 die Adenoma sebaceum als Teilmanifestation der tuberösen Sklerose und bildete die Symptomentrias „Epilepsie, Schwachsinn und Adenoma sebaceum“. 1908 dokumentierte Vogt schließlich alle heute zum klinischen Spektrum der Erkrankungen gezählten Symptome, insbesondere fanden die Tumoren des Herzens und der Nieren als eine weitere Komplikationen der tuberösen Sklerose Erwähnung. Der holländische Augenarzt van der Hoeve entdeckte 1920 zusätzliche Manifestationen am Auge und fasste die tuberöse Sklerose, mit der Neurofibromatose Typ I und der Hippel-Lindau'schen Krankheit, unter dem Begriff „Phakomatosen“ zusammen. Kennzeichnend für diese Reihe von Erkrankungen war neben den typischen Veränderungen an Haut, zentralem Nervensystem und Augen, das erbliche Auftreten (3). Aufgrund der grundlegenden Entdeckungen von Bourneville und Pringle findet man für die tuberöse Sklerose heute auch das Synonym Morbus Bourneville-Pringle.

1.3. Diagnosekriterien

An der Vogt'schen Trias, als unbedingte Voraussetzung zur Diagnosestellung, wurde lange Zeit festgehalten und führte zu einer deutlich zu geringen Einschätzung der Prävalenz der tuberösen Sklerose. Dennoch ist sie auch heute noch in einigen Lehrbüchern vertreten. 1967 konnten Gómez und Lagos erstmals zeigen, dass nur 29% der von ihnen untersuchten Patienten alle Symptome der Vogt'sche Trias erfüllten, 45% eine normale Intelligenz hatten und 6% sogar kein Symptom der Trias aufwiesen (3). Aufgrund der mittlerweile bekannten großen Variabilität der klinischen Manifestationen und Erkenntnisse über die molekular-genetischen Mechanismen der tuberösen Sklerose gilt die Vogt'sche Trias heute als veraltet. 1998 einigte sich ein internationales Expertenkomitee im Rahmen der „Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference“ in Annapolis, USA, auf fundamental überarbeitete Diagnosekriterien. Ziel der Konferenz war, einen einheitlichen und verlässlichen Standard für die Diagnose der tuberösen Sklerose zu schaffen. Die neuen Diagnosekriterien basieren erstens auf der Tatsache, dass keines der Symptome, selbst diejenigen, die früher als spezifisches Zeichen der Erkrankung angesehen wurden, bei allen betroffenen Patienten vorhanden ist. Zweitens sind viele der bei der tuberösen Sklerose vorhandenen Symptome entweder einzeln, oder auch in Kombination, in einem weiten Teil der Gesamtbevölkerung vorzufinden und können deshalb nicht als pathognomisch allein für die tuberöse Sklerose gelten. Beispielsweise sind hypomelanotische Flecken auch bei völlig gesunden Personen vorzufinden und selbst die Kombination von Angiomyolipomen der Niere mit pulmonaler Lymphangiomyomatosis konnte auch bei nicht an tuberöser Sklerose Erkrankten nachgewiesen werden (4). Besonders aber Heterotopien, die früheren Indikatoren der tuberösen Sklerose, Epilepsie und geistige

Behinderung, sind nach Meinung der Experten zu weit verbreitet und ihre Ursachen dabei zu vielfältig, dass sie als nützliche Kriterien dienen könnten (5). Ein Großteil der Patienten mit Epilepsie und geistiger Behinderung weisen in der Bildgebung Läsionen des ZNS auf und eine steigende Zahl solcher Läsionen führe wiederum zu einer proportional ansteigenden Zahl an neurologischen Problemen. Damit bestehe die Gefahr, dass die Symptome Epilepsie oder geistige Behinderung einerseits und Läsionen innerhalb des ZNS, welche eben diese Symptome hervorrufen, andererseits, (also ein und dasselbe Kriterium) doppelt gezählt werden (5). Für die Diagnosestellung der tuberösen Sklerose sollten daher in Zukunft nur noch zwei oder mehr, deutlich voneinander abgrenzbare, Läsionen verschiedener Organsysteme gerechnet werden. Die klinischen Merkmale wurden folgend in Hauptkriterien und Nebenkriterien eingeteilt. Hauptkriterien sind Symptome, welche nachweisbar einen hohen Grad an Spezifität für die tuberöse Sklerose vorweisen, während weniger spezifische und als weniger gesichert geltende Zeichen zu den Nebenkriterien zählen (Tab. 1). Als sicher gilt die Diagnose, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien vorhanden sind. Liegt nur ein Haupt- und ein Nebenkriterium vor, ist die Diagnose als wahrscheinlich anzusehen. Ein Verdacht auf tuberöse Sklerose besteht bei Patienten, die nur ein Haupt- oder zwei Nebenkriterien erfüllen. Da einige Symptome erst ab steigendem Alter auftreten, sollten Patienten bei denen sich im Kindesalter die Verdachtsdiagnose nicht bestätigen ließ, in regelmäßigen Abständen nachuntersucht werden. Darüber hinaus sollte die Diagnose der tuberösen Sklerose durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden und eine genetische Beratung der betroffenen Familien erfolgen.

Tabelle 1:
Revidierte Diagnosekriterien der tuberösen Sklerose (5)

Hauptsymptome	Nebensymptome
<p>faziale Angiofibrome oder fibröse Stirnplaques</p> <p>nichttraumatische unguale oder periunguale Fibrome</p> <p>hypomelanotische Flecken (drei oder mehr)</p> <p>Chagrin-Flecken (Bindegewebsnävus)</p> <p>multiple retinale Hamartome</p> <p>kortikale Tubera*</p> <p>subependymale Knötchen (SEN)</p> <p>subependymale Riesenzellastrozytome</p> <p>kardiale Rhabdomyome, einzeln und mehrfach</p> <p>Lymphangiomatosis†</p> <p>renale Angiomyolipome†</p>	<p>multiple, unregelmäßig verteilte Zahnschmelzdefekte („enamel pitting“)</p> <p>hamartomatöse rektale Polypen‡</p> <p>Knochenzysten</p> <p>cerebrale, radiale Migrationslinien der weißen Substanz*§</p> <p>gingivale Fibrome</p> <p>nichtrenale Hamartome‡</p> <p>retinale Hamartome</p> <p>„konfettiartige“ Hautläsionen</p> <p>multiple renale Zysten</p>
<p>* wenn cerebrale Migrationslinien der weißen Substanz und eine cerebrale kortikale Dysplasie gemeinsam auftreten, so sollten sie als ein Symptom der tuberösen Sklerose gezählt werden</p> <p>† wenn sich sowohl eine Lymphangiomatosis als auch renale Angiomyolipome finden, sollten noch andere Symptome der tuberösen Sklerose vorhanden sein, um die Diagnose zu bestätigen</p> <p>‡ histologische Sicherung empfohlen</p> <p>§ radiologische Sicherung ausreichend</p>	

1.4. Epidemiologie

Die tuberöse Sklerose wurde lange für eine äußerst seltene Erkrankung gehalten. Neueren Studien zufolge wird die Inzidenz der tuberösen Sklerose jedoch auf 1: 6000 Lebendgeburten geschätzt, dies bedeutet, dass allein in Deutschland 12.000 – 15.000 Menschen betroffen sind (6). Damit ist die tuberöse Sklerose seltener als die, ebenfalls zu der Gruppe der Phakomatosen gehörenden, Neurofibromatose Typ 1 (1: 4000 Geburten), jedoch häufiger als das von Hippel-Lindau Syndrom (1: 36.000 Geburten). Ständig verbesserte Diagnosetechniken könnten in Zukunft eine sogar noch höhere Inzidenzen aufdecken (7).

1.5. Genetische Grundlagen

Die tuberöse Sklerose ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, womit betroffene Eltern ein Risiko von 50% haben, die Krankheit auf ihre Kinder zu übertragen. Da die tuberöse Sklerose autosomal vererbt wird, sind Mädchen und Jungen gleich häufig und in gleicher Schwere betroffen. In weit über zwei Drittel der Fälle handelt es sich jedoch um sporadisch entstandene Mutationen, ohne eine positive Familienanamnese (8). Die Penetranz der tuberösen Sklerose wird auf nahezu 100% geschätzt, wobei die klinische Ausprägung interindividuell stark variieren kann (9). In molekulargenetischen Untersuchungen konnten zwei verschiedene, ursächliche Gene identifiziert werden, TSC1 auf Chromosom 9q34 und auf TSC2 auf Chromosom 16p13 (10). Das TSC1-Gen enthält 23 Exons und kodiert für das Protein Hamartin, das TSC2-Gen besteht aus 41 Exons und kodiert für das Protein Tuberin. Beiden wird eine Funktion als Tumorsuppressorgenen zugeschrieben. Umfangreiche Studien haben ein weites Spektrum an Mutationen aufgedeckt. Insgesamt konnten auf TSC1 mehr als 200, auf TSC2 700 Varianten der Allele identifiziert werden (11). In familiären Fällen kann bei bis zu 50% der Betroffenen eine Mutation auf TSC1 nachgewiesen werden, eine Mutation des TSC2-Gens ist hingegen unter den sporadischen Fällen häufiger anzutreffen (9). Mutationen auf TSC2 sind im Allgemeinen mit schwereren Symptomen verbunden. Zu nennen sind vor allem häufigere und schwerere Krampfanfälle, geistige Behinderung, eine erhöhte Anzahl an Tumoren des ZNS, retinalen Hamartomen und facialem Angiofibromen und eine verstärkte Nierenbeteiligung mit einem erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms (12, 13). Es wird vermutet, dass der im Allgemeinen schwerere Verlauf der Erkrankung bei TSC2 die Möglichkeit, eine Familie zu gründen, verringert und deshalb in den familiären Fällen seltener vorzufinden ist (11). Bei bis zu 15% der Betroffenen kann bei einer genetischen Untersuchung keine Mutation festgestellt werden. Neben falsch negativen Ergebnissen, welche schlicht auf die Methodik und mögliche Mutationen in Intron- und Promoterregionen oder bisher nicht entdeckten Genloci zurückzuführen sind, können somatische und Keimzellmosaik die Diagnose zusätzlich erschweren (14, 15). Somatische Mosaik, welche bis zu 10% unter den Neumutationen (16) ausmachen, entstehen, wenn ein Individuum Mutationen in einigen, jedoch nicht in allen Zellen und Geweben hat. Diese Personen haben in der Regel weniger schwere Symptome, ihre zukünftigen Nachkommen können jedoch wesentlich schwerer betroffen sein (11). Keimzellmosaik entstehen, wenn ein Individuum nur in den Keimzellen eine Mutation trägt, aber keinerlei Zeichen oder Symptome der Krankheit zeigt. Sie machen etwa 2% aller Mutationen aus. Ein solches Keimzellmosaik kann bei klinisch gesunden Eltern eines erkrankten Kindes vorliegen, das Wiederholungsrisiko liegt dann bei 1- 2% und muss bei einer genetischen Beratung der betroffenen Familien berücksichtigt werden. Das Risiko bei einer Neumutation liegt bei 0% (7, 15, 17).

Funktion von TSC1 und TSC2

TSC1- und TSC2-Gene spielen als Tumorsuppressorgene eine fundamentale Rolle in der Kontrolle von Zellwachstum, Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zellmotilität, indem sie eine hemmende Wirkung auf die „mammalian Target of Rapamycin“-Kaskade (mTOR) ausüben. mTOR ist Bestandteil eines Proteinkomplexes, der unterschiedliche Signalwege von Wachstumsfaktoren, Energiehaushalt und Sauerstoffkonzentration der Zelle integriert, die Translation von Proteinen reguliert und so Zellwachstum und Zellzyklus steuert. Eine Mutation in TSC1 oder TSC2 stört die inhibierende Funktion des Hamartin/Tuberin-Komplexes und führt zu einem unkontrollierten Zellwachstum (18). Gemäß Knudson's „two-hit tumor-suppressor gene-model“ (20), ist die (zeitlich versetzte) Inaktivierung beider Allele von TSC1 oder TSC2 für die Tumorentstehung notwendig.

Dieser Vorgang wird auch als „loss of heterozygosity“ (LOH) bezeichnet (21).

Der „erste Treffer“ wird entweder von einem bereits erkrankten Elternteil vererbt, oder ist durch eine Neumutation auf Ebene der Keimzellen entstanden. Diese Keimzellmutation wird bei der Entstehung des Kindes auf alle Körperzellen weitergegeben, hat aber noch keinen vollständigen Funktionsverlust zur Folge. Erst eine spätere, zweite Mutation auf Ebene der Körperzellen führt zum Ausfall des Tumorsuppressorgens und somit zur Tumorentstehung in den entsprechenden Geweben. Auf diesem Prinzip basiert vermutlich die große Variabilität der Ausprägungsgrade der Erkrankung. LOH konnte in einem Großteil von TSC2-assoziierten Angiomyolipomen, kardialen Rhabdomyolipomen, subepedymalen Riesenzellastrozytomen und pulmonalen Lymphangiomyomatomen, jedoch nicht in den größten stabilen kortikalen Tubera festgestellt werden (22). LOH scheint daher vor allem bei mit starkem Größenwachstum verbundenen, benignen Tumoren sowie bei der Entstehung von malignen Tumoren eine Rolle zu spielen (23). Auch der generell mildere Verlauf bei TSC1 könnte auf eine niedrigere Inzidenz von LOH zurückzuführen sein (13, 24).

Tabelle 2:
Charakteristika von TSC1 und TSC2 (14)

	TSC1	TSC2
chromosomale Lokalisation	9q34	16p13.3
Größe	55 kb	40 kb
Anzahl der Exone	23	41
Größe des Transkriptionsprodukts	8.6 kb	5.5 kb
Mutationshäufigkeit	10- 15% der sporadischen Fälle	75- 80% der sporadischen Fälle
Mutationsart	kleine Deletionen	große Deletionen einschließlich PKD1*
Phänotyp	mild betroffen	schwer betroffen
LOH** der Organe	selten	häufig
Protein	Hamartin	Tuberin
Proteingröße	130 kDa	180 kDa
Proteinfunktion	mit Tuberin mTOR***-Regulation, Zelladhäsion	mit Hamartin mTOR***-Regulation, Zellwachstum

* PKD1= polycystic kidney disease type 1

** LOH= loss of heterozygosity

*** mTOR= mammalian target of rapamycin

1.6. Klinische Manifestationen

Der Ausfall des Hamartin-Tuberin-Komplexes führt zu unkontrolliertem Zellwachstum, so dass sogenannte Hamartome entstehen. Diese gutartigen Tumoren infiltrieren das umgebende Gewebe nicht. Obwohl diese Tumoren von einer einzelnen mutierten Zelle abstammen, zeigen sie histologisch meist ein Gemisch von Bindegewebszellen, Fettzellen, glatten Muskelzellen, da sie sich je nach betroffenem Organ unterschiedlich entwickeln können, z. B. als Riesenzellastrozytome im Gehirn, als Angiofibrome der Haut oder als Angiomyolipome der Nieren. Wenn das Tumorwachstum nicht im Vordergrund steht, können im normalen Gewebe Inseln mangelnder Differenzierung entstehen, die als Hamartien bezeichnet werden. Der Übergang von Hamartien zu Hamartomen ist fließend. Zu den Hamartien gehören die hypomelanotischen Makulae und die kortikalen Tubera.

1.6.1. Haut

Die Erscheinungsbilder der tuberösen Sklerose an Haut und Hautanhangsgebilden sind vielfältig und treten in verschiedenen Lebensaltern auf (25). Sie schließen hypomelanotische Makulae, Angiofibrome des Gesichts und fibröse Stirnplaques, Pflastersteinnävi, sub- und paraungunale Fibrome mit ein und treten einzeln oder in Kombination bei über 90% der Individuen mit tuberöser Sklerose auf, auch wenn keine der Läsionen als pathognomisch gelten kann (5).

Hypomelanotische Makulae, auch „white spots“ genannt, haben nur eine geringe Wachstumstendenz und treten bei 90 % der Patienten auf. Sie sind blattförmig und können eine Größe von einigen Zentimetern aufweisen. Auch eine umschriebene Entfärbung der Haare kann vorkommen. Die hypomelanotischen Makulae weisen eine herabgesetzte Aktivität der Melanozyten auf und sind meist schon bei der Geburt vorhanden. Oft können sie als erster diagnostischer Hinweis für die tuberöse Sklerose dienen, im Tageslicht sind sie allerdings teilweise nur schwer zu erkennen. Mit Hilfe des langwelligen UV-Lichts (360nm) der Wood-Lampe, können sie jedoch leicht sichtbar gemacht werden. Es müssen mindestens drei solcher hypomelanotischer Makulae vorhanden sein, um als Diagnosekriterium zählen zu können, da sie auch in der normalen Bevölkerung vorhanden sein können (26).

Faziale Angiofibrome sind gerötete, papulöse Hautveränderungen des Gesichts, die sich schmetterlingsförmig über Nase, Nasolabialfalte und Wange erstrecken. Sie sind bei über 75% der Patienten vorhanden. Histologisch bestehen sie aus Bindegewebszellen und Blutgefäßen. Sie entwickeln sich meist im Grundschulalter und haben eine starke Wachstumstendenz. Mit etwa 30% sind fibröse Stirnplaques wesentlich seltener vertreten. Sie sind bräunliche oder rötliche, erhabene Anomalien der Haut, die eher zu der Gruppe der Hamartien zu zählen sind. Der histologische Aufbau ist dennoch dem der Angiofibromen ähnlich (14).

Pflastersteinnävi oder auch Chagrinflecken (shagreen-patches) sind bei etwa 50% der Patienten nachweisbar und entstehen meist nach dem 10. Lebensjahr auf. Sie bestehen aus dicht nebeneinander liegenden Fibromen und haben eine lederartige Oberfläche. Man findet sie meist im Lendenbereich (27). Sub- oder paraungunale Fibrome, sogenannte Koentumore, sind Hamartome entweder unterhalb des Nagelbetts oder um den Nagel herum. Sie entwickeln sich um das 15. – 30. Lebensjahr und betreffen etwa jeden dritten Patienten. Frauen sind häufiger betroffen. Traumata können das Entstehen der Koentumore begünstigen (14)

1.6.2. Niere

Die Nieren sind bei fast allen erwachsenen Patienten betroffen. Angiomyolipome, Zysten und seltener Nierenzellkarzinome treten einzeln oder kombiniert auf. Viele Patienten bleiben beschwerdefrei, bei etwa 30% der Betroffenen liegen Symptome wie abdominale Schmerzen, Hämaturie, Hypertonie, Blutungen bis hin zur Niereninsuffizienz vor. Angiomyolipome, sind die häufigste Nierenveränderung bei der tuberösen Sklerose. Sie sind bei mehr als 70% der über 10-jährigen zu finden (14).

Angiomyolipome treten meist multipel, in etwa einem Drittel der Fälle auch bilateral auf. Ihre Größe variiert von punktförmigen Läsionen bis zu einem Durchmesser von 20 cm (28). Angiomyolipome bestehen histologisch aus Gefäßen, glatten Muskelzellen und Fettzellen. Sie verursachen in der Regel keine Beschwerden, ab einer Größe von 4 cm kann es allerdings zu lebensgefährlichen Spontanblutungen kommen (29). Aus diesem Grund sollten jährliche Kontrollen der Nieren mittels Ultraschall erfolgen. Da Angiomyolipome gehäuft beim weiblichen Geschlecht vorzufinden sind und eine starke Progression während der Schwangerschaft zeigen, wird vermutet, dass ihr Wachstum durch Östrogene reguliert wird (23).

Nierenzysten sind insgesamt seltener als Angiomyolipome, ein gemeinsames Auftreten beider Veränderungen ist jedoch charakteristisch. Die Diagnose kann leicht mittels Ultraschall oder Computertomographie gestellt werden. Die Zysten können ein- oder zweiseitig, einzeln oder multipel vorliegen. Ihre Größe kann von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern reichen. Ihre Symptomatik kann von völliger Beschwerdefreiheit bis hin zur schweren Hypertonie und Niereninsuffizienz bei sehr großen oder multiplen Zysten liegen. Große Deletionen von TSC2 können das angrenzende PKD1-Gen mit betreffen und so eine polyzystische Nierendegeneration mit terminaler Niereninsuffizienz bereits im frühen Erwachsenenalter verursachen (30).

Bei 2-3% der an tuberöser Sklerose Erkrankten kann sich im Laufe des Lebens ein Nierenzellkarzinom entwickeln, bei Mutationen des TSC2-Gens ist es überproportional häufig zu finden (12). Die Diagnose wird meist bereits im Kindesalter gestellt, Symptome wie Hämaturie, renale Anämie, Gewichtsabnahme und Schmerzen treten aber erst nach Jahren auf. Das Durchschnittsalter beim Auftreten erster Symptome ist 28 Jahre, 25 Jahre früher als im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (31). Renale Komplikationen sind die häufigste Todesursache bei über 40-jährigen (32).

1.6.3. Lunge

Die Lymphangiomyomatose der Lunge (pulmonale LAM) ist mit 1% eine seltene, aber ernst zu nehmende Komplikation der tuberösen Sklerose. Es sind fast ausschließlich erwachsene Frauen betroffen. Sie entwickelt sich schleichend und besteht histologisch aus einer Proliferation von glatter Muskulatur und Endothelzellen mit zystischer Veränderung des Lungparenchyms. Bei Ruptur der Zysten kann es zum spontanen Pneumothorax kommen. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann sich interstitielle fibrotisierende Alveolitis mit Übergang in eine restriktive Lungenerkrankung und schwere respiratorische Insuffizienz entwickeln, was sich im Röntgenbild als sogenannte Wabenlunge darstellt. In einigen Fällen ist eine Lungentransplantation die einzig verbleibende Therapieoption.

Ein gemeinsames Auftreten von Angiomyolipomen und Lymphangiomyomatosis ist für die tuberöse Sklerose charakteristisch. In mehreren Studien konnten gleichartige somatische Mutationen in den Zellen von Angiomyolipomen und Lymphangiomyomaten nachgewiesen werden, was zu der Hypothese der gutartigen Metastasierung führte. Man vermutet, dass auch benigne Zellen, die eine Mutation in TSC1 oder 2 aufweisen, metastasieren und von der Niere zur Lunge wandern können (21). Unterstützt wird die Hypothese durch die Tatsache,

dass glatte Muskelzellen mit Mutation auf TSC1/2 in vitro ein höheres Zelladhäsions- und Migrationspotential haben und viele Patienten mit tuberöser Sklerose-assoziiierter Lymphangiomyomatosis große, potentiell metastasierungsfähige Angiomyolipome der Niere haben (33).

1.6.4. Herz und große Gefäße

Kardiale Rhabdomyome können bereits pränatal ab der 20. - 22. Schwangerschaftswoche im Ultraschall und bei etwa 2/3 der Neugeborenen nachgewiesen werden. Sie stellen in dieser Altersgruppe häufig die Erstmanifestation der Erkrankung dar (7). Bei 96% der Säuglinge mit Rhabdomyomen wird später die Diagnose „tuberöse Sklerose“ gestellt (34). Obwohl die Rhabdomyome oft multipel sind, bleiben sie meist asymptomatisch. Pränatal führen sie gelegentlich zu Arrhythmien, selten auch zum Hydrops fetalis und intrauterinen Fruchttod. Rhabdomyome haben einen Durchmesser von 3 - 25 mm und befinden sich vor allem in den Ventrikeln. Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten kann es zu Arrhythmien, wie zum Beispiel supraventrikulären Tachykardien oder dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom kommen (35). Große Läsionen können durch intraluminale Obstruktion oder durch Mangel an normal funktionierendem Myokard zum Herzversagen führen oder Embolien verursachen. Rhabdomyome wachsen nicht, haben im Gegensatz sogar eine Regressionstendenz (36), weshalb nur in den wenigsten Fällen eine medikamentöse Therapie oder gar eine Operation notwendig wird.

Aneurysmen sind insgesamt selten und betreffen hauptsächlich die Aorta (37), noch seltener sind auch intrakranielle Gefäße betroffen (38). Sie entstehen durch mangelnde Differenzierung der Gefäßwand. Wegen Gefahr einer Ruptur stellen sie dennoch eine ernst zu nehmende Komplikation der tuberösen Sklerose dar und zählen zusammen mit Arrhythmien bei Kleinkindern zu den Haupttodesursachen (32).

1.6.5. Auge

Veränderungen des Auges betreffen vor allem die Retina. Bei bis zu 50% aller Patienten können solche retinale Hamartome nachgewiesen werden und sind über alle Altersgruppen verteilt.

Es existieren verschiedene morphologische Typen von Hamartomen. Der häufigste Typ sind glatte, flach-ovale, semitransparente Läsionen auf der Oberfläche der Retina und können vor allem bei Kleinkindern gefunden werden (39). Den zweiten Typ bilden lichtundurchlässige, leicht erhabene, multinoduläre, kalzifizierte Läsionen, so genannte Maulbeer-Tumoren. Durch die Kalzifizierung sind sie auch röntgenologisch erkennbar. Sie treten in 50% der Fälle bilateral auf. Der dritte Typ ist eine Mischform der zuvor genannten, sie sind im Zentrum nodulär und kalzifiziert, in der Peripherie glatt und lichtdurchlässig. Solange die Läsionen nicht die Makula oder den Nervus opticus betreffen, bleiben sie meist asymptomatisch (40).

1.6.6. andere Auffälligkeiten

Auch der Verdauungstrakt kann Symptome aufweisen, die mit der tuberösen Sklerose im Zusammenhang stehen. So genannte „enamel pittings“ sind grubchenförmige, multiple Defekte des Zahnschmelzes, die bis zum Dentin reichen können. Sie konnten in einer Studie bei 90 % an tuberöser Sklerose Erkrankten, im Vergleich dazu bei nur 9% innerhalb der Kontrollgruppe, nachgewiesen werden (41). Am Zahnfleisch kann eine fibromatöse Hyperplasie auftreten, welche auch eine Komplikation einer antikonvulsiven Therapie darstellen kann. Es existieren vereinzelte Berichte über beidseitige, multiple Angiomyolipome der

Leber. Die Inzidenz liegt bei etwa 16%. Hauptsächlich sind erwachsene Frauen betroffen. Hepatische Angiomyolipome wachsen langsamer als renale Angiomyolipome und verursachen meist keine Beschwerden (42, 43).

1.6.7. ZNS

Eines der am häufigsten durch die tuberöse Sklerose betroffenen Organe ist das Gehirn und die Konsequenzen sind oft schwerwiegend. Rückenmark und periphere Nerven sind hingegen nie betroffen (44). Die Veränderungen des Gehirns zeichnen sich durch neuronale Migrationsstörungen mit abnormaler Zahl, Größe und Dicke der Gyri, Dysplasien und Heterotopien aus. Es finden sich kortikale Tubera, subependymale Knötchen, subependymale Riesenzellastrozytome, Migrationslinien im Sinne von Heterotopien und Aneurysmen.

Kortikale Tubera liegen bei über 90% der Patienten vor. Sie galten lange als pathognomisch und gaben der tuberösen Sklerose ihren Namen. Makroskopisch sind sie derbe, über die Hirnoberfläche leicht erhabene Areale und bestehen aus Gewebe ohne die charakteristische Architektur der Hirnrinde. Kortikale Tubera sind in Größe und Anzahl stark variabel. Hauptlokalisation ist der frontale und parietale Kortex (45). Histologisch handelt es sich um eine Entwicklungsabnormalität mit Verlust des 6-schichtigen Aufbaus des Kortex, dysplastischen Neuronen, abnorm geformten, vergrößerten Astrozyten und den, für die tuberöse Sklerose einzigartigen, Riesenzellen (46). Sie sind bereits ab der 20 Schwangerschaftswoche nachweisbar. Kortikale Tubera persistieren lebenslang, wachsen jedoch nicht. Sekundär können sie kalzifizieren oder zystisch degenerieren (21).

Subependymale Knötchen (SEN) sind kalzifizierte, sich typischerweise in der Wand der Seitenventrikel befindende Hamartome. Sie entstehen während der fetalen Entwicklung und können bei etwa 80% der Patienten mit tuberöser Sklerose nachgewiesen werden (14). Charakteristischerweise wölben sie sich weit in die Ventrikel vor und können sich bis zum Nucleus caudatus, Putamen und Thalamus ausbreiten (45). Subependymale Knötchen, welche nah am Foramen Monroi lokalisiert sind, haben besonders in den ersten zwei Lebensdekaden ein erhöhtes Risiko, sich zu subependymalen Riesenzellastrozytomen weiter zu entwickeln. Diese können das Foramen Monroi blockieren und so zu einem Hydrocephalus occlusus mit Dilatation der Ventrikel und Hirndruckanstieg führen (47).

Das Auftreten von Riesenzellastrozytomen ist mit 10% relativ selten. Vom bösartigen Astrozytom können sie durch das langsamere Wachstum und das Auftreten der für die tuberöse Sklerose charakteristischen Riesenzellen unterschieden werden. Heterotopien sind Migrationslinien oder keilförmige Bezirke grauer Substanz, welche sich atypischer Weise in der inneren weißen Substanz befinden. Sie entstehen, wenn während der Embryonalentwicklung die Wanderung der Neuronen der grauen Substanz in die Gyri gestört ist und diese Zellen in der tiefer gelegenen weißen Substanz verbleiben (48). Sie kommen bei etwa 20% der Patienten vor (49).

Aneurysmen befinden sich vor allem an der Arteria carotis interna und sind zwar eine seltene, aber dennoch ernste Komplikation der tuberösen Sklerose.

1.6.8. Lebenserwartung

Die Lebenserwartung von an tuberöser Sklerose Erkrankten ist gegenüber der Normalbevölkerung vermindert. Die Todesursachen sind abhängig vom Alter (32).

Während im Kleinkindalter kardiovaskuläre Ursachen wie Rhabdomyome und Aneurysmen im Vordergrund stehen, sind in der Gruppe der 10- 19 jährigen Riesenzellastrozytome und deren Behandlung vorrangig. Typische Komplikationen mit Todesfolge im frühen Erwachsenenalter sind unkontrollierbare Angiomyolipomblutungen, sowie die terminale Niereninsuffi-

ziens durch polyzystische Nierendegeneration (30). Nierenzellkarzinome können bei 2- 3% der Patienten beobachtet werden (31). Die pulmonale Lymphangiomyomatosis ist die häufigste Todesursache bei über 40- jährigen. Weitere Todesursachen sind der Status epilepticus und Pneumonien, welche vor allem bei schwerst behinderten und immobilen Patienten vorkommen (4).

1.7. Funktionsstörungen des Gehirns - Fähigkeitsstörungen

1.7.1. Entwicklungsrückstände - Schweregrade

Bei einem Intelligenzbereich zwischen 70-85, also einer Standardabweichung außerhalb der statistischen Norm, liegt eine sogenannte Lernbehinderung vor. Eine Teilleistungsstörung oder umschriebene Entwicklungsstörung liegt vor, wenn eine Diskrepanz zwischen Intelligenzquotient und den schulischen Leistungen, z. B. Lese-/ Schreib- oder Rechenschwächen, besteht (siehe auch Tabelle 5, Seite 19).

1.7.2 Geistige Behinderung

Geistige Behinderung ist nicht etwas, was man hat - wie blaue Augen oder ein 'krankes' Herz. Geistige Behinderung ist auch nicht etwas, was man ist - wie etwa klein oder dünn zu sein. Sie ist weder eine gesundheitliche Störung noch eine psychische Krankheit. Sie ist vielmehr ein spezieller Zustand der Funktionsfähigkeit, der in der Kindheit beginnt und durch eine Begrenzung der Intelligenzfunktionen und der Fähigkeit zur Anpassung an die Umgebung gekennzeichnet ist. Geistige Behinderung spiegelt deshalb das 'Passungsverhältnis' zwischen den Möglichkeiten des Individuums und der Struktur und den Erwartungen seiner Umgebung wider.

American Association of Mental Retardation– AAMR, 1992 (Heute AAIDD)

Der Begriff ‚geistige Behinderung‘ bezeichnet einen andauernden Zustand deutlich unterdurchschnittlicher kognitiver Fähigkeiten eines Menschen sowie damit verbundene Einschränkungen des Verhaltens. Eine eindeutige und allgemein akzeptierte Definition ist jedoch schwierig. Medizinisch orientierte Definitionen sprechen von geistiger Behinderung mit einem Abweichen um zwei Standardabweichungen vom Mittelwert auf der Basis von normierten Intelligenztests, also bei einem IQ unter 70.

Definition geistiger Behinderung des ICD10 und des DSM IV

Im ICD10 der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation wird geistige Behinderung wie folgt beschrieben.

„Ein Zustand von verzögerter oder unvollständiger Entwicklung der geistigen Fähigkeiten; besonders beeinträchtigt sind Fertigkeiten, die sich in der Entwicklungsperiode manifestieren und die zum Intelligenzniveau beitragen, wie Kognition, Sprache, motorische und soziale Fähigkeiten. Eine Intelligenzstörung kann allein oder zusammen mit jeder anderen psychischen oder körperlichen Störung auftreten“.

ICD10-F70.x: Leichte geistige Behinderung

Der Intelligenzquotient liegt zwischen 50 und 69. Die Betroffenen haben Schwierigkeiten in der Schule und erreichen als Erwachsene ein Intelligenzalter von 9 bis unter 12 Jahren. Viele der Erwachsenen können arbeiten und gute soziale Kontakte pflegen.

ICD10-F71.x: mittelgradige geistige Behinderung

Der Intelligenzquotient liegt zwischen 35 und 49. Dies entspricht beim Erwachsenen einem Intelligenzalter von 6 bis unter 9 Jahren. Es kommt zu deutlichen Entwicklungsverzögerungen in der Kindheit. Der Großteil kann ein gewisses Maß an Unabhängigkeit erreichen und eine Ausbildung abschließen. Als Erwachsene brauchen sie in unterschiedlichem Ausmaß Unterstützung im Alltag und bei der Arbeit.

ICD10-F72.x: schwere geistige Behinderung

Der Intelligenzquotient liegt zwischen 20 und 34. Dies entspricht beim Erwachsenen einem Intelligenzalter von 3 bis unter 6 Jahren. Da die Betroffenen nicht lernen zu lesen und zu schreiben und keine reguläre Schule besuchen können, besuchen sie eine Schule für praktisch Bildbare (Förderschule), wo sie praktische Lebensbildung erhalten. Andauernde Hilfe ist notwendig.

ICD10-F73.x: schwerste geistige Behinderung

Der Intelligenzquotient liegt unter 20. Dies entspricht beim Erwachsenen einem Intelligenzalter von unter 3 Jahren. Die eigene Versorgung, Kontinenz und soziale Kommunikation sind stark beeinträchtigt.

Gegebenenfalls erfolgt eine zusätzliche Klassifikation des Ausmaßes einer Verhaltensstörung auf der **4. Stelle**:

F7x.0: keine oder geringfügige Verhaltensstörung

F7x.1: deutliche Verhaltensstörung mit Behandlungsbedarf

F7x.2: andere Verhaltensstörungen

F7x.9: nicht näher bezeichnete Verhaltensstörung

(www.dimdi.de; ICD-10-WHO Version 2011)

Das **DSM IV**, das Klassifikationssystem der American Psychiatric Association umfasst bei der Erfassung psychischer Störungen mehrere Achsen.

Achse I: Klinische Störungen und andere klinisch relevante Probleme

Achse II: Persönlichkeitsstörungen und geistige Behinderung

Achse III: medizinische Krankheitsfaktoren

Achse IV: psychosoziale und umgebungsbedingte Probleme

Achse V: globale Erfassung des Funktionsniveaus

Die **Achse II** wird unter dem **Schlüssel 317-318** aufgeführt und wird in unterschiedliche Schweregrade unterteilt. Sie entspricht damit dem **ICD10** (56).

Tabelle 3:

Einteilung der geistigen Behinderung nach dem Kriterium der Intelligenz (57)

Geistige Behinderung	ICD10	DSM IV	IQ	Anteile (%)
leichte	F 70	317	50-69	80
mittelgradige	F 71	318.0	35-49	12
schwere	F 72	318.1	20-34	7
schwerste	F73	318.2	< 20	< 1

In anderen Definitionen rückt statt der Intelligenz eher die Interaktion des betroffenen Menschen mit seiner Umwelt in den Blick.

Definition geistiger Behinderung nach dem adaptiven Verhalten

Laut der American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (**AAIDD**) ist geistige Behinderung eine Behinderung mit signifikanter Einschränkung sowohl der geistigen Fähigkeiten als auch des adaptiven Verhaltens. Voraussetzung für die Diagnosestellung ist die Manifestation vor dem 18. Lebensjahr.

Die geistigen Fähigkeiten beziehen sich auf generelle Auffassungsgaben wie Lernfähigkeit, logisches Schlussfolgern, Problemlösung etc. und können durch normierte Intelligenztests ermittelt werden.

Geistige Behinderung kann, besonders wenn Menschen aufgrund der Schwere der geistigen Behinderung nicht mittels normierten Intelligenztests testbar sind, jedoch auch durch die Einschränkungen im adaptiven Verhalten, bestimmt werden.

Es werden drei verschiedene Subtypen von Kompetenzen des adaptiven Verhaltens unterschieden.

Kognitive Kompetenzen: Sprachverstehen und Sprachproduktion, zeitliche und räumliche Orientierung, Zahlenverständnis/Rechnen, Lesen und Schreiben, Umgang mit Geld, Zurechtfinden in der Öffentlichkeit, z. B. im Straßenverkehr

Praktische Kompetenzen: Selbstversorgung und Gesundheitsversorgung: Nahrungsaufnahme, Körperhygiene, selbstständiges Anziehen, Berufsfähigkeit, Sicherheitsverhalten, Benutzen des Telefons etc.

Soziale Kompetenzen: Selbstkontrolle/Selbstbehauptung, Pflegen von sozialen Kontakten, Befolgen von sozialen Regeln, Identitätsfindung/Selbstkonzept

Die **AAIDD** sieht "geistige Behinderung" also ausdrücklich als ein Konstrukt aus Beeinträchtigungen im intellektuellen und adaptiven Bereich und den Einwirkungen, Reaktionen und Gegebenheiten der Umwelt.

Tabelle 4:**Klassifikation der geistigen Behinderung nach der Intelligenz und adaptivem Verhalten (58)**

Grad der Behinderung/ IQ gemäß ICD 10	adaptives Verhalten Vorschulalter (0-5 Jahre)	adaptives Verhalten Schulalter (6-18 Jahre)
leicht (50-69)	Entwickelt, wenn auch verzögert, soziale und kommunikative Fähigkeiten. Diskrete Defizite im Bereich der Wahrnehmung und Motorik, die oftmals erst spät bemerkt werden.	Kann Schulstoff bis etwa zum Niveau der 6. Klasse meistern. Kann weitgehende soziale Anpassung und Eigenständigkeit in der Lebensführung erreichen.
mittel (35-49)	Erreicht begrenzte kommunikative Fähigkeiten. Geringe soziale Kompetenz, ausreichende motorische Fähigkeiten. Kann Selbsthilfe (Ankleiden, Essen, Toilettenverhalten) erlernen. Benötigt einige Betreuung und Aufsicht.	Strukturiertes Üben einfacher sozialer und lebenspraktischer Fertigkeiten ist möglich. Kann zu einfachen beruflichen Tätigkeiten angelehrt werden. Erreicht im schulischen Bereich etwa das Niveau der 2. Klasse. Begrenzte Eigenständigkeit in vertrauter Umgebung
schwer (20-34)	Stark verzögerte motorische Entwicklung. Äußerst spärliche sprachliche und kommunikative Fähigkeiten. Kann im Allgemeinen kaum Fertigkeiten zur Selbsthilfe erlernen. Braucht entsprechende Pflege und Betreuung.	Erlernt begrenzte sprachliche und lebenspraktische Fertigkeiten sowie elementare Fertigkeiten zur Selbstversorgung (Essen, Körperhygiene). Systematisches Üben einfacher motorischer Handlungsabläufe möglich.
schwerst (< 20)	Schwerste Retardierung mit minimalen Funktionen im Bereich von Wahrnehmung und Motorik. Benötigt intensive Pflege.	Einige motorische Fertigkeiten können sich entwickeln. Kann evtl. minimale Fertigkeiten zur Selbsthilfe erlernen. Benötigt umfassende Fürsorge.

Die Prävalenz von geistiger Behinderung innerhalb der Allgemeinbevölkerung liegt bei ca. 2-3 %. Mit zunehmendem Schweregrad der geistigen Behinderung nimmt die Häufigkeit ab. Das männliche Geschlecht ist angesichts der erhöhten biologischen Vulnerabilität häufiger betroffen, dies gilt insbesondere für leichte Grade geistiger Behinderung (57). Weitere 2-20% aller Kinder haben eine Lernbehinderung oder Teilleistungsschwäche.

Studien zufolge ist der IQ bei tuberöser Sklerose zweigipflig verteilt, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. 30% der Patienten sind schwerst geistig behindert (IQ < 20) und zeigen in ihrer Entwicklung keine oder kaum Fortschritte. Bei 15% liegt eine milde bis schwere geistige Behinderung vor und bei 55% ist der durchschnittliche IQ größer 70 (60). Die zusätzliche Rate an Lernbehinderungen und Teilleistungsschwächen unter den Kindern mit tuberöser Sklerose wird auf ein vielfaches höher als in der Normalbevölkerung geschätzt

(61). Auch der durchschnittliche IQ von normal intelligenten Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose, (MW= 93.6) ist signifikant geringer als bei ihren gesunden Geschwistern (MW=105.6) (60).

Die Ursachen für geistige Behinderung bei der tuberösen Sklerose sind Studien zufolge vor allem therapierefraktäre epileptische Anfälle (60, 62, 79). Als weitere Ursache konnten Mutationen des TSC2-Gens identifiziert werden (63). Die Vermutung, dass mit der Anzahl der Tubera auch das Risiko für geistige Behinderung ansteigt, konnte inzwischen widerlegt werden. Selbst bei Kindern mit 20 oder mehr Tubera ist eine normale Entwicklung möglich (61).

1.7.2. Autismus

Autistische Störungen sind ein vielschichtiges Phänomen.

Die **ICD-10** beschreibt solche Verhaltensbeeinträchtigungen innerhalb des Komplexes der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, die sich durch eine abnorme oder beeinträchtigte Entwicklung auszeichnen, höchstwahrscheinlich biologische Ursachen haben und von Geburt an vorliegen bzw. im frühen Kindesalter sich manifestieren.

Im **ICD-10**, wird Autismus mit dem **Schlüssel F84** aufgeführt und wie folgt unterteilt:

F84.0: frühkindlicher Autismus, auch Kanner-Syndrom, infantile Psychose

F84.1: atypischer Autismus, auch atypische Psychose im Kindesalter

F84.5: Asperger-Syndrom, auch autistische Psychopathie, schizoide Störung im Kindesalter

Das **DSM-IV** führt Autismus als tiefgreifende Entwicklungsstörung unter dem **Schlüssel 299** auf. Es werden zwei Kategorien unterschieden:

299.00: Autistische Störung

299.80: Asperger-Syndrom

Frühkindlicher Autismus:

Für die Diagnose eines frühkindlichen Autismus müssen nach **ICD-10** Verhaltensstörungen in drei verschiedenen Bereichen vorliegen.

- qualitative Auffälligkeiten der Kommunikation (und Sprache)
- qualitative Auffälligkeiten der gegenseitigen sozialen Interaktion
- begrenzte, repetitive und stereotype Verhaltensmuster, Interessen und Aktivitäten

Darüber hinaus muss sich die beeinträchtigte Entwicklung bereits vor dem dritten Lebensjahr manifestieren (z.B. Verzögerung der Sprachentwicklung).

Asperger-Syndrom:

Das Asperger-Syndrom zeichnet sich durch eine normale Sprachentwicklung und kognitive Funktionen aus. In der motorischen Entwicklung bleiben Kinder mit Asperger-Syndrom meist hinter Gleichaltrigen zurück. Ansonsten entsprechen die Diagnosekriterien denjenigen des frühkindlichen Autismus.

Atypischer Autismus:

Der atypische Autismus zeichnet sich durch ein Auftreten nach dem dritten Lebensjahr und/oder dem Fehlen von Symptomen aus einem der drei kritischen Störungsbereiche aus.

Das Vollbild des Autismus zeigt sich spätestens nach dem fünften Lebensjahr. Es besteht ein Mangel an Nähe und eine Schwäche in der Modulation des Verhaltens entsprechend des sozialen Kontexts. Die Erwartungen von Mitmenschen werden schlecht verstanden. Das Interesse an den Mitmenschen ist begrenzt und Freundschaften werden kaum aufgebaut.

Gefühle und Empathie für die Mitmenschen sind nur schwer zu erkennen, Mimik und Gestik verarmt. Die Kinder beginnen erst spät oder gar nicht zu sprechen, oft finden sich Sprachauffälligkeiten wie Echolalien, auch die nonverbale Kommunikation ist kaum ausgeprägt. Autistische Menschen haben ein großes Interesse an Gleichförmigkeit und regelmäßigen Tagesabläufen. Häufig sind andere Interessen eingeschränkt oder ungewöhnlich in ihrer Intensität (65).

Die Prävalenz von Autismus wird auf 6/10.000 geschätzt. Die Störung tritt bei Jungen drei- bis viermal häufiger auf als bei Mädchen (64). Die häufigsten Komorbiditäten sind geistige Behinderung (60%) und Anfallsleiden (20%) (2, 65). 1- 4% aller autistischen Kinder haben tuberöse Sklerose. Die tuberöse Sklerose ist somit mit bis zu 50% mit einer der höchsten Zahlen an autistischen Störungen von allen genetischen Syndromen vergesellschaftet (66). Bis 75% der Kinder und Jugendlichen mit geistiger Behinderung, jedoch auch 6% der Kinder und Jugendlichen ohne geistige Behinderung, zeigen autistische Verhaltensweisen (67). Dies entspricht einem zehnfachen der Normalbevölkerung, wobei beide Geschlechter etwa gleich häufig betroffen sind. Jedoch wird mit sinkender Intelligenz allerdings auch in der Gesamtbevölkerung das Verhältnis von männlich zu weiblich immer ähnlicher. Dies gilt vor allem bei einem IQ unter 50. 75% bis 100% haben laut Studien Krampfanfälle in der Vorgeschichte. Chromosom 16 steht im Verdacht, in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für autistische Störungen zu stehen. In neurologischen Untersuchungen konnten Veränderungen innerhalb des frontalen und temporalen Lappens und des Nucleus caudatus bei autistischen Kindern festgestellt werden. In diesem Bereichen spielt auch Tuberin, das Gen-Produkt des TSC2 auf Chromosom 16, eine herausragende Rolle (66). Einer weiteren Studie zufolge könnten autistische Störungen bei der tuberösen Sklerose sogar häufiger sein als z. B. renale (69%) oder kardiale Veränderungen (76%), jedoch werden nur diese routinemäßig kontrolliert (67).

1.7.3. Epilepsie

Epileptische Anfälle gehören zu den häufigsten Symptomen der tuberösen Sklerose und therapieresistente Formen sind häufig. Über 85% der an tuberöser Sklerose Erkrankten sind betroffen und nahezu alle Subtypen der Epilepsie sind vertreten (einfach-fokale, komplex-fokale, sekundär-generalisierte fokale, generalisiert tonisch-klonische Anfälle und Absencen (14)). Die epileptischen Anfälle beginnen meist innerhalb der ersten Lebensmonate und sind häufig die erste klinische Manifestation der tuberösen Sklerose, die besorgte Eltern zum Arzt führt. Im EEG können fokale oder komplex-fokale Auffälligkeiten manchmal schon direkt nach der Geburt und noch vor dem ersten Auftreten von Krampfanfällen nachgewiesen werden. Ursache für die Entstehung der epileptischen Anfälle ist ein Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Einflüssen. Da die Riesenzellen und dys-plastische Neurone der Tubera einen GABA-Rezeptordefekt aufweisen, kommt es zu einem Überwiegen der exzitatorischen Neurone (Glutamat). Diese Insuffizienz der hemmenden Interneurone kann Schwere und den frühen Beginn der Anfälle bei Tuberöser Sklerose erklären (14). Bei einem Teil der Patienten können eindeutige, für die Anfälle ursächliche Tubera identifiziert werden, welche sich besonders im fronto-temporalen Lappen befinden (51). Es wird vermutet, dass das Risiko und Grad intellektueller Einschränkungen mit Art und Schwere der Krampfanfälle korreliert, weshalb eine aggressive medikamentöse Behandlung so früh wie möglich erfolgen sollte (54, 79). Einige therapierefraktäre Patienten können von einer chirurgischen Behandlung profitieren. Wenn der Ursprung der Anfälle bestimmten Tubera definitiv zugeordnet werden kann, können diese Tubera als epileptogener Fokus operativ entfernt werden (55, 79).

1.7.4. Verhaltensauffälligkeiten

„behavioural disorders are underrecognized, under diagnosed and often not treated in TSC”
Behavioural and Psychiatric Panel, Annapolis TSC Consensus Conference, 1998

Eine Verhaltensstörung bezeichnet alle Erlebens- und Verhaltensweisen, die über einen längeren Zeitraum hinweg erheblich von der Norm abweichen, so dass es für den Betroffenen und/oder seine Umwelt zu Einschränkungen im sinnvollen Lebensvollzug kommt (68).

Als Verhaltensauffälligkeit werden also Verhaltensweisen bezeichnet, die von der alterstypischen Entwicklung abweichen, wiederholt auftreten und einen Leidensdruck auslösen oder die Entwicklungsmöglichkeiten des Kindes einzuschränken drohen.

Eine empirische Klassifikation von Verhaltensauffälligkeiten auf **Diagnoseebene** liegt durch den **ICD-10** vor, eine weitere Möglichkeit ist eine Einteilung auf **Verhaltensebene** durch die Syndromskalen der **Child Behaviour Checklist (69)**.

Tabelle 5:
Klassifikation nach dem ICD-10

Internalisierende Störungen	Externalisierende Störungen	Entwicklungsrückstände
F30-F39 affektive Störungen	F90 hyperkinetische Störungen	F80 umschriebene Entwicklungsstörungen des Sprechens und der Sprache
F40-F48 neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	F91 Störungen des Sozialverhaltens	F81 umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten
F93 emotionale Störungen des Kindesalters	F92 kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen	F82 umschriebene Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen
F94 Störungen sozialer Funktionen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	F43.2 Anpassungsstörungen	F70-F79 Intelligenzminderung
F94.0 elektiver Mutismus		F84 tiefgreifende Entwicklungsstörungen

Tabelle 6:
Klassifikation nach der Child Behaviour Checklist (CBCL) (69)

Internalisierende Störungen	Externalisierende Störungen	Andere
sozialer Rückzug	aggressives Verhalten	soziale Probleme
Angst/Depressivität	delinquentes Verhalten	schizoid/zwanghaftes Verhalten*
körperliche Beschwerden		Aufmerksamkeitsstörungen

* bezeichnet autistische Verhaltensweisen

Entstehungsbedingungen von Verhaltensauffälligkeiten sind neben normalen, vorübergehenden Entwicklungsphasen (Trotzreaktionen), hirnorganische Störungen, traumatische Erlebnisse (Missbrauch, Misshandlung, Verlust), Über-/Unterforderung, fehlerhafte Erziehung und soziale Verwahrlosung.

5-10% aller Kinder weisen zeitlich begrenzte Verhaltensauffälligkeiten auf, wobei geistig behinderte Kinder ein vielfach erhöhtes Risiko haben, Verhaltensstörungen zu entwickeln. Bei leichter geistiger Behinderung sind dies vor allem emotionale Störungen in Form von Ängsten und Depression, Störung des Sozialverhaltens mit delinquentem Verhalten und Aggressivität, während bei schwerer geistiger Behinderung vor allem hyperkinetische Störungen und Stereotypien, Autismus Automutilationen, Ausscheidungsstörungen wie Enuresis und Enkopresis und Essstörungen wie Pica, Polyphagie und Polydipsie in den Vordergrund treten (70).

Tabelle 7 zeigt einige typische Verhaltensphänotypen bei genetischen Syndromen.

Tabelle 7:
Beispiele für Verhaltensphänotypen (57)

Syndrom	Genetische Ursache	Verhaltensmerkmale
Downsyndrom	Trisomie 21/Translokation von Chromosom 21/ Mosaik	Ungehorsam, Unaufmerksamkeit, Zurückgezogenheit, Antriebschwäche, bei Erwachsenen Depressionen und Demenz, häufiges Lächeln
Fragiles- X- Syndrom	Konstriktion am langen Arm des X-Chromosoms/ Genmutation (FMR1)	soziale Ängstlichkeit, Blickvermeidung, Perservationen, Autismus, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Depressionen (speziell beim weiblichen Geschlecht)
Katzenschreisyndrom	Deletion am Chromosom 5	katzenschreiähnliches Schreien beim Neugeborenen und Säugling, Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit, Stereotypien, Selbstverletzungen
Prader- Willi- Syndrom	Paternale Deletion am Chromosom 15, maternale uniparentale Disomie	Hyperphagie, Zwangsstörungen, Stimmungslabilität, Wutausbrüche, Perservationen, Antriebschwäche
Williams- Beuren- Syndrom	Mikrodeletion am Chromosom 7	Ängste und Phobien, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, soziale Enthemmung, Distanzlosigkeit, oberflächliche Freundlichkeit

1.7.5. Verhaltensprobleme bei der tuberösen Sklerose

Klinische Leitlinien zur Erfassung kognitiver und Verhaltensstörungen bei tuberöser Sklerose

2005 fand eine Konferenz einer internationalen Expertengruppe (1) zur Erfassung *von neuropsychologischen Charakteristika und Verhaltensphänotypen bei der tuberösen Sklerose in verschiedenen Altersgruppen*, verbunden mit der Empfehlung geeigneter klinischer Erfassungsmethoden statt. Häufige Manifestationen der tuberösen Sklerose sind demnach geistige Behinderung, Teilleistungsschwächen, Autismus und andere tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, ADHS, Sprachentwicklungsstörungen, Depressionen, Angststörungen und epileptische Psychopathie. Die Expertengruppe empfahl daher regelmäßige altersentsprechende neuropsychologische Untersuchungen der von tuberöser Sklerose betroffenen Kindern und Jugendlichen, um nachfolgende schwerwiegende Versorgungsdefizite zu vermeiden.

Befragung einer englischen Selbsthilfegruppe zur Psychopathologie bei tuberöser Sklerose

In einer englischen Studie von de Vries et al. (2) erfolgte 2007 eine schriftliche Befragung von Mitgliedern einer englischen Elternselbsthilfegruppe mittels eines selbstentworfenen Fragebogens zu Verhaltensauffälligkeiten und organischen Manifestationen der tuberösen Sklerose, um die Variabilität des genetischen Syndroms mit den Hintergrundvariablen geistige Behinderung, Geschlecht und familiär oder sporadisch aufgetretene Fällen zu erfassen. Auch bei der tuberösen Sklerose stellt geistige Behinderung den größten Risikofaktor für die Entstehung von Verhaltensauffälligkeiten dar. Zwischen 60-70% der Kinder mit geistiger Behinderung zeigen Verhaltensauffälligkeiten, jedoch auch 20-30% der Kinder mit normalen intellektuellen Fähigkeiten (2). Den Ergebnissen der englischen Studie zufolge haben Kinder und Jugendliche mit, aber auch ohne geistige Behinderung ein erhöhtes Risiko an einer autistischen Störung, Verhaltensauffälligkeiten wie Aggressivität, Stimmungslabilität, Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität, Impulsivität und Störungen des Sozialverhaltens, nicht jedoch affektiven Symptomen wie Ängsten und Depressionen zu leiden (72).

1.7.6. Tuberöse Sklerose: Variabilität von Entwicklung und Verhalten

Kinder und Jugendliche mit tuberöser Sklerose haben eine hohe Variabilität von kognitiven Manifestationen und psychopathologischen Befunden. Selbst innerhalb einer Familie kann ein Individuum schwer autistisch und verhaltensauffällig sein, während andere Familienmitglieder ein völlig normales Leben führen können (61). Zwillingsuntersuchungen lassen daher vermuten, dass auch nicht genetische Faktoren die Unterschiede in neurologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten beeinflussen (71).

Insgesamt sind mehr als 50% der an tuberöser Sklerose Erkrankten von Verhaltensauffälligkeiten betroffen. Während der Adoleszenz bis ins Erwachsenenalter entwickeln viele Betroffene schwere affektive Symptome wie Ängste und Depressionen. In einer Befragung von 510 Jugendlichen und Erwachsenen berichteten 45% über Ängste und depressive Symptome. Dies könnte sowohl durch die Pathophysiologie der tuberösen Sklerose selbst verursacht sein, als auch generell durch die psychische Belastung, an einer genetischen Erkrankung und den damit verbundenen sozialen Stigmata zu leiden (61).

Viele der Patienten mit normaler Intelligenz haben Teilleistungsschwächen in den Bereichen der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen. Dies führt zu Defiziten in der Bewältigung des alltäglichen Lebens und kann in sozialem Rückzug, Impulsivität und Aggressionen enden. Solche Verhaltensweisen sind also als eine Manifestation der tuberösen Sklerose und nicht als

„unkooperatives“ Verhalten der Kinder und Jugendlichen zu deuten und zu behandeln (61). Es liegen vereinzelte Berichte über Erkrankungen an Schizophrenien, Manien und über Temporallappen-Epilepsien mit Psychosen vor, die eine entsprechende antikonvulsive und antipsychotische Medikation erforderlich machen können (73). Epileptische Anfälle, jedoch auch die Nebenwirkungen der antikonvulsiven Medikation, können Verhaltensauffälligkeiten verursachen (74)

Tabelle 8:
Häufige kognitive und Verhaltensprobleme bei Tuberöser Sklerose (61)

Alter	Kognitive und Verhaltensprobleme
0-3 Jahre	globale intellektuelle Defizite und Entwicklungsstörungen
3-8 Jahre	Autismus Impulsivität Aufmerksamkeitsdefizite ADHS
8-12 Jahre	Teilleistungsschwächen Aufmerksamkeitsdefizite ADHS
12-18 Jahre	Teilleistungsschwächen Impulsivität/Störungen der Affektregulation Angststörungen und Depressionen
18+ Jahre	Angststörungen und Depressionen

1.7.7. Zielsetzung und Fragestellungen

- Ziel der vorliegenden Studie war es, die Variabilität des genetischen Syndroms und die Häufigkeit von Organmanifestationen, geistiger Behinderung, Autismus, Epilepsie, sowie spezifischen Verhaltensproblemen im deutschsprachigen Raum zu identifizieren und mit den Ergebnissen der englischen Studie von de Vries et. al. (2) zu vergleichen.
- Zur Darstellung des Entwicklungsverlaufs der Kinder und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose wurden drei Altersgruppen gebildet.
- Zur Ausarbeitung eines Verhaltensphänotyps wurden Entwicklungs- und Verhaltensprobleme bei Kindern mit Mutationen von TSC1 und TSC2 miteinander verglichen.
- Abschließend wurde die Versorgungssituation Kinder und Jugendlicher mit tuberöser Sklerose im deutschen Raum aus Sicht der Eltern untersucht.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Schwerpunkte geistige Behinderung und Autismus.

In einer Parallelarbeit wurden die Schwerpunkte Verhaltensauffälligkeiten und Epilepsie behandelt. Die Ergebnisse der Studie könnten für eine genetische Beratung und psychoedukative Betreuung bezüglich der zu erwartenden somatischen Manifestationen und Verhaltensprobleme bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose nützlich sein.

2. Material und Methoden

2.1. Projektbeschreibung

Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.

Der Selbsthilfeverein Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. (TSD) betreut Betroffene und deren Angehörige im gesamten deutschsprachigen Raum. Der gemeinnützig anerkannte Verein wurde 1985 von Eltern betroffener tuberöse-Sklerose-Patienten gegründet und umfasste zum Zeitpunkt der Befragung ca. 600 Mitglieder, worunter sich 270 Kinder und Jugendliche in einem Alter bis zu 18 Jahren befinden. In weltweiter Zusammenarbeit mit TSC- Vereiningungen, Ärzten und Forschungseinrichtungen sucht der bundesweite Verein nach geeigneten Therapien für die Tuberöse Sklerose. Hauptziele sind Informationsarbeit und Förderung des Erfahrungsaustausches zwischen den TSC- Familien und behandelnden Ärzten, Kliniken und Forschungseinrichtungen, Mitgliederbetreuung und Durchführung von Zusammenkünften für die Mitglieder zum Zwecke des Informationsaustausches, Öffentlichkeitsarbeit zur Aufklärung über TSC und Förderung von Forschungsprojekten mit dem Ziel, eine geeignete Therapie zur Verbesserung für die TSC-Betroffenen zu finden. Über Fortschritte und Projekte wird in einem jährlichen Mitteilungsblatt und Veranstaltungen berichtet. (www.tsdev.org)

Interdisziplinäres Kompetenzzentrum für tuberöse Sklerose der Ludwigs-Maximilians-Universität München

Das interdisziplinäre Kompetenzzentrum bietet eine strukturierte Zusammenarbeit der universitären Medizin in einem umfassenden, interdisziplinären Ansatz für die Behandlung der tuberösen Sklerose. Vertreten sind die Augenklinik der Universität München, das Institut für Klinische Radiologie, die Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital, die Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, die Medizinische Klinik Innenstadt, die Medizinische Klinik I, die Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, die Urologische Klinik und Poliklinik, das Pathologische Institut, Institut für Humangenetik, die Gewebebank der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München und die Klinik für Pädiatrie und Neuropädiatrie sowie das Klinikum Dritter Orden Kinderklinik München.

(www.klinikum.uni-muenchen.de/de/Zentren/Tuberoese_Sklerose_Zentrum)

Studiendesign

Die vorliegende Studie zu Entwicklung und Verhalten bei Kindern mit Tuberöser Sklerose entstand in Zusammenarbeit zwischen dem gemeinnützigen Verein Tuberöse-Sklerose-Deutschland e. V. und dem interdisziplinären Kompetenzzentrum für tuberöse Sklerose der Ludwigs-Maximilians-Universität München. Die inhaltliche und formelle Gestaltung der Studie erfolgte im Sommer und Herbst 2009. Im Oktober 2009 wurde das Studiendesign, in Anlehnung an die englische Studie von de Vries et al. (2), als Fragebogenerhebung einer Selbsthilfegruppe angelegt, der Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität München vorgelegt. Besonders geachtet wurde hierbei auf eine möglichst kindgerechte Formulierung des Aufklärungsbogens und der Einverständniserklärung. Nach Beratung durch die Verantwortlichen der Ethikkommission erhielt die Studie am 4.11.2009 ein positives Votum. Mit finanzieller und organisatorischer Unterstützung durch die Geschäftsführung des Vereins Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. wurden Elternfragebögen und ein spezieller Fragebogen für Jugendliche an die Eltern und Jugendlichen verschickt. Befragt wurden alle Eltern von Kindern und Jugendlichen von 0 bis 18 Jahren und Jugendliche von 11 bis 18 Jahren. Um die

Anonymität der Probanden zu wahren, wurde jedem Kind und Jugendlichen eine fortlaufende Codenummer zugeordnet. Dadurch war eine klare Zuordnung der Bögen untereinander möglich.

2.2. Instrumente

Die Auswahl der Fragebögen stellte einen Kompromiss zwischen einer möglichst umfassenden Erhebung von Daten zu den verschiedenen Komponenten der tuberösen Sklerose und dem Vermeiden einer Überforderung der Eltern und Jugendlichen durch zu viele oder sich wiederholende Fragen dar. Es wurden folgende Fragebögen eingesetzt (siehe auch Anhang):

- **allgemeiner Fragebogen** zu Schulbesuch, körperlichen Symptomen, Epilepsie und Verhaltensstörungen und genetischen Untersuchungen, für Kinder und Jugendliche von 0-18 Jahren, adaptiert nach (2)
- **Checkliste adaptives Verhalten (CAV)** (66) zu geistiger Behinderung und adaptivem Verhalten, für Kinder und Jugendliche von 6-18 Jahren
- **Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)** (78) zu autistischen Verhaltensweisen, für Kinder und Jugendliche 6-18 Jahren
- **Epilepsiefragebogen** für Kinder und Jugendliche von 0-18 Jahren, selbst entwickelt
- **Child Behavior Checklist (CBCL)** (69) mit dem Elternurteil zu geistiger Behinderung und zu Verhaltensauffälligkeiten, für Kinder und Jugendliche von 4-18 Jahren und
- **Youth Self Report (YSR)** (77) zu Verhaltensauffälligkeiten und psychosozialen Kompetenzen, für Jugendliche von 11-18 Jahren
- **Fragebogen zur Versorgungssituation** mit offenen Fragen und Freitextantworten, für Kinder und Jugendliche von 0-18 Jahren

Tabelle 9 bietet einen Überblick über die in den verschiedenen Altersgruppen herangezogenen Fragebögen.

**Tabelle 9:
Fragebögen in den verschiedenen Altersgruppen**

Instrument	allgemeiner Fragebogen	CAV	VSK	Epilepsiefragebogen	CBCL	YSR	Fragebogen zur Versorgung
Alter							
0- 3 Jahre	■			■			■
4- 5 Jahre	■			■	■		■
6- 10 Jahre	■	■	■	■	■		■
11- 14 Jahre	■	■	■	■	■	■	■
15- 18 Jahre	■	■	■	■	■	■	■
n=	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

2.2.1. allgemeiner Fragebogen

Ein in Anlehnung an de Vries et. al. entwickelter allgemeiner Fragebogen umfasst folgende Punkte (2).

Tabelle 10:
allgemeiner Fragebogen

allgemeine Fragen	Symptome	Genetik
Datum	Veränderungen der Haut	Gendiagnostik
Alter des Kindes	Veränderungen der Augen	familiär gehäuftes oder sporadisches Auftreten
Geschlecht des Kindes	Veränderungen des Herzens	TSC1-Gen
Kinderzahl in der Familie	Veränderungen der Nieren	TSC2-Gen
Schulart bzw. Kindergarten	andere Auffälligkeiten	
Diagnosealter	Veränderungen des Gehirns	
Pränataldiagnostik	Krampfanfälle/Epilepsie	
	Verhaltensauffälligkeiten	

2.2.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV) (65)

Für die Interventionsplanung, Versorgung und Betreuung eines Kindes mit geistiger Behinderung sind dessen adaptives Verhalten und Selbstständigkeit von großer Bedeutung. Daher ist die gezielte Exploration der Ressourcen des Kindes wichtiger Bestandteil des diagnostischen Prozesses. Die Checkliste adaptives Verhalten dient der Erfassung der individuellen alltagspraktischen Kompetenzen eines Kindes mit geistiger Behinderung, die für seine soziale Teilhabe und größtmögliche Unabhängigkeit bedeutsam sind. Dazu gehören kognitive und soziale Kompetenzen sowie Fertigkeiten des täglichen Lebens (praktische Kompetenzen). Aus der Darstellung der verschiedenen Kompetenzbereiche lassen sich Schwerpunkte der Förderung, sowie Hilfsbedürfnisse bei der Bewältigung von alltäglichen Anforderungen ableiten.

Auswertung:

Die Beurteilung der adaptiven Kompetenzen wird von einer erwachsenen Bezugsperson vorgenommen. Die Checkliste adaptives Verhalten (CAV) ist für Kinder und Jugendliche ab dem Alter von sechs Jahren konzipiert. Sie besteht aus 22 Items, welche mit drei Ausprägungsgraden, 0= „trifft überwiegend zu“, 1= „trifft teilweise zu“ und 2=„trifft nicht zu“ bewertet werden. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt somit 44. Die Einzelitems lassen sich zu den drei Bereichen „kognitive Kompetenzen“, „soziale Kompetenzen“ und „praktische Kompetenzen“ unterordnen.

Tabelle 11:
Checkliste adaptives Verhalten: Beurteilungsbereiche

Kompetenzen	Item
kognitive Kompetenzen	1. zeitliche Orientierung 2. räumliche Orientierung 3. Orientierung zur Person 6. Lesen/Schreiben 7. Zurechtfinden im Straßenverkehr 19. Lesen der Uhrzeit 20. Umgang mit Geld
soziale Kompetenzen	4. keine durchgängige Aufsicht nötig 5. Fähigkeit zu sinnvoller, alleiniger Beschäftigung 8. Benehmen in der Öffentlichkeit
praktische Kompetenzen	9. selbstständiges Anziehen von Kleidung 10. selbstständiges binden von Schuhen, Schließen von Knöpfen und Reißverschlüssen 11. selbstständiger Toilettengang 12. selbstständiges Zähneputzen 13. selbstständiges Waschen und Baden 14. selbstständiges Essen mit Besteck 15. selbstständiges Telefonieren 16. selbstständiges Bedienen technischer Geräte 17. selbstständiges Einnehmen von Essen und Getränken 18. selbstständige Mithilfe im Haushalt 21. selbstständiges Treppen steigen 22. selbstständiges Öffnen von Türen, Flaschen und Gläsern

Gütekriterien:

Bisher liegen für die Checkliste adaptives Verhalten (CAV) keine empirisch belegten Gütekriterien vor.

2.2.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) (76)

Der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) ist ein Screening- Fragebogen zur Erfassung autistischer Verhaltensweisen von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von sechs Jahren. Er stellt die deutsche Version des Autism Screening Questionnaire bzw. Social Communication Questionnaire dar. Er ist ein 40 Items umfassender, von dem bewährten Autismus Diagnostischen Interview-Revision (ADI-R) und den diagnostischen Leitlinien für Autismus vom ICD-10 und DSM IV abgeleiteter Fragebogen. Adressaten des VSK sind Eltern oder andere nahe Bezugspersonen, die mit dem Probanden, seinem aktuellen und vergangenen Verhalten gut vertraut sind. Die dichotom (ja/nein) skalierten Items dienen der Erfassung der drei für den Autismus kritischen Verhaltensdomänen, der Kommunikation, restriktiven, repetitiven stereotypen Verhaltensweisen und Interessen, sowie der sozialen Interaktion und werden für unterschiedliche Zeitperioden kodiert.

Fragen 1-8 beziehen sich auf das Sprachvermögen des Kindes und werden bei nicht sprechenden Kindern ausgelassen. Frage 9-20 auf stereotype Verhaltensweisen und Frage 21-40 auf das gezeigte Verhalten im Alter von 4-5 Jahren und die Fähigkeit zur sozialen Kommunika-

tion. Sechs der Items beziehen sich auf aktuelles Verhalten und 14 Items auf jemals gezeigtes Verhalten. Die restlichen 20 Items werden für den Zeitraum zwischen dem vierten und fünften Lebensjahr kodiert.

Auswertung:

Für die Auswertung des Fragebogens wird die Summe aus den positiv beantworteten Fragen gebildet. Dabei werden 24 Items invers gewertet, d. h. sie gehen in den Summenwert ein, wenn sie mit „nein“ beantwortet wurden (im Bogen mit (i) markiert). Für die klinische Anwendung ist ein Trennwert von 17 empirisch etabliert und weist eine Spezifität von 99% bei einer Sensitivität von 92% hinsichtlich der Diagnose des Autismus auf. Bei einem Summenwert < 8 liegt nach dem Maßstab dieses Fragebogens kein Autismus vor.

Gütekriterien:

Validität und Reliabilität des Fragebogens über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) konnten in einer Studie von Bölte et. al. mit einer Stichprobe von 83 Individuen mit Autismus oder autistischen Zügen belegt werden. In der Untersuchung mit autistischen, gemischt-klinischen, geistig behinderten und unauffälligen Probanden wurde eine interne Konsistenz von Cronbachs $\alpha = .85$ ermittelt. In einer kleinen Substichprobe von 17 Personen lag die Stabilität (12-24 Monate) des Verfahrens bei $r = .74$. Die Übereinstimmung des Fragebogens über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) mit dem strukturierten Interview zur Erfassung autistischer Störungen (ADI-R) erreichte einen Wert von $r = .66$, was als Hinweis auf die konvergente Validität gewertet werden kann.

2.2.4. Fragebogen zu Epilepsie

Der Epilepsiefragebogen wurde von Dr. Steffen Leiz, Facharzt für Pädiatrie und Neuropädiatrie, Klinikum Dritter Orden Kinderklinik München und Mitglied des Kompetenzzentrums tuberöse Sklerose München, entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Frage nach dem Vorhandensein einer Epilepsie ausgewertet.

2.2.5. Elternurteil geistige Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL) (69)

Der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18) ist die deutsche Fassung der Child Behaviour Checklist for ages 4-18 (Achenbach, 1991).

International liegen mehr als 2000 Studien mit diesem Fragebogenverfahren vor.

Der Fragebogen erfasst im ersten Teil das Urteil von Eltern über psychosoziale Kompetenzen und im zweiten Teil das Urteil über Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und somatische Beschwerden von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren.

2.2.5.1 Kompetenzskalen / Elternurteil geistige Behinderung

Der erste Teil des Fragebogens umfasst drei Kompetenzskalen und dient der Erfassung von Aktivitäten, sozialen und schulischen Kompetenzen, besonderen Stärken des Kindes oder Jugendlichen sowie Sorgen aus Sicht der Eltern.

Zusätzlich findet sich eine Frage nach dem Vorhandensein einer körperlichen oder geistigen Behinderung, welche als Elternurteil zu geistiger Behinderung in der Auswertung herangezogen wurde.

Auswertung:

Bei den Kompetenzskalen wird ein T-Wert ≤ 30 als klinisch auffällig eingestuft. Die Kompetenzskalen wurden qualitativ zum Vorhandensein einer geistigen Behinderung und zur Versorgungssituation ausgewertet.

2.2.5.2. Syndromskalen / Verhaltensauffälligkeiten:

Im zweiten Teil der Child Behaviour Checklist (CBCL) werden die Eltern nach spezifischen Verhaltensproblemen gefragt.

Auswertung:

Bei den 120 Items wird nach den Häufigkeiten beziehungsweise dem Auftreten des Verhaltens während des letzten halben Jahres in den Antwortkategorien „0“ (nicht zutreffend), „1“ (etwas/manchmal), „2“ (genau/häufig) gefragt. Zwei Items gehen nicht in die Gesamtbewertung mit ein. Der maximale Auffälligkeitswert liegt somit bei $118 \cdot 2 = 236$. In der Auswertung wird der Gesamtauffälligkeitswert in T-Werte umgerechnet. Als Schwellenwert für eine klinische Auffälligkeit ist ein T-Wert von 60 definiert. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Frage nach einer allgemeinen Verhaltensstörung ausgewertet.

Gütekriterien

Die Validität und die Reliabilität der acht Syndromskalen konnte auch für deutsche Stichproben weitgehend bestätigt werden. Die Normierung erfolgte anhand einer umfangreichen bundesweit repräsentativen Stichprobe von 2900 Kindern und Jugendlichen.

Es liegen getrennte Normen für Jungen und Mädchen im Alter von 4 bis 11 und von 12 bis 18 Jahren vor.

2.2.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR) (75)

Der Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche (YSR) ist die deutsche Fassung des Youth Self Report (YSR) und entspricht weitestgehend dem Aufbau des Elternfragebogens über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL, Achenbach, 1991). Nicht übernommen wurden Fragen die nicht zur Selbsteinschätzung Jugendlicher geeignet sind. Der Fragebogen erfasst bei Jugendlichen im Alter von 11-18 Jahren die Selbsteinschätzung der eigenen Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten und emotionalen Probleme. Im ersten Teil werden Kompetenzen, im zweiten Teil in den Syndromskalen Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten, körperliche Beschwerden und sozial erwünschte Verhaltensweisen erfragt.

Auswertung:

Bei den Kompetenzskalen wird ein T-Wert ≤ 30 als klinisch auffällig eingestuft.

Der zweite Teil besteht aus 102 Items, ein Item wird in der Gesamtbewertung nicht berücksichtigt. Der maximale Gesamtauffälligkeitswert liegt somit bei $101 \cdot 2 = 202$. Als klinisch auffällig gelten Jugendliche ab einem T-Wert von 67.

Gütekriterien:

Die Validität und Reliabilität der Syndromskalen konnte in einer bundesweit repräsentativen Stichprobe von 1800 Kindern und Jugendlichen bestätigt werden. Es liegen getrennte Normen für Jungen und Mädchen vor. Die Ergebnisse können mit dem gleichartig aufgebauten Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL) verglichen werden.

2.2.7. Fragebogen zur Versorgungssituation

Im Fragebogen zur Versorgungssituation wurde den Eltern und Jugendlichen die abschließende Möglichkeit zur Äußerung von Sorgen, Zufriedenheit mit der bisherigen Versorgung, fachlichen Hilfen und Verbesserungsvorschlägen gegeben.

2.2.8. Probandenbeispiele

Zur beispielhaften Darstellung der unterschiedlichen Schweregrade und Krankheitsverläufe von Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose erfolgte die Beschreibung zweier Probandenbeispiele.

2.2.9. Auswertungsstrategie

Die zurückgesendeten Fragebögen und die Ergebnisse der ausgewerteten Fragebögen wurden in eine SPSS (Version 18.0) Datei eingegeben. Fehlende, unklare oder sich widersprechende Daten wurden als fehlende Daten eingegeben. Dadurch variiert der Wert der Gesamtzahlen für einzelne Variablen. Die Daten wurden nach Häufigkeit von körperlichen und psychischen Symptomen, sowie nach kategorialen (ja/nein) und dimensional (Ausprägungsgrade) analysiert.

In einer deskriptiven Darstellung wurde über Häufigkeiten und Verteilungen berichtet. Jeder Fragebogen wurde hierzu zunächst für sich ausgewertet. Auf eine Alphaadjustierung nach Bonferroni bei multiplen Paarvergleichen wurde in dieser Studie verzichtet.

Vergleiche zwischen den Instrumenten hatten die Funktion, die Treffsicherheit der einzelnen Instrumente zu bestimmen und Überschneidungen zwischen den einzelnen Bereichen herauszuarbeiten. Es wurden Gruppenvergleiche zum Geschlecht, den Altersgruppen, geistiger Behinderung, Autismus und Mutationen des TSC1 bzw. TSC2 Gens durchgeführt. Nur signifikante Unterschiede gingen in die weitere Auswertung mit ein.

Zur Frage des Entwicklungsverlaufes erfolgte eine Darstellung nach drei Altersgruppen im Alter zwischen 0 und 5 Jahren, 6 und 10 Jahren und 11 und 18 Jahren. Die Zuordnung von Genotyp und Symptomen der tuberösen Sklerose erfolgte innerhalb der Teilgruppe, bei der die genetischen Daten vorliegen. Die Häufigkeit von geistiger Behinderung wurde nach drei verschiedenen Kriterien (Angabe durch die Eltern im CBCL, Schulbesuch und Ergebnisse in der CAV) bestimmt. Von besonderem Interesse war auch die kleine Gruppe von Kindern ohne Verhaltensprobleme und mit regelrechter Entwicklung.

Die Aussagen zur Versorgungssituation der Kinder und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose wurden qualitativ ausgewertet, indem Subkategorien gebildet wurden.

Tabelle 12:
Akronyme und deren Bedeutung

Akronym	Bedeutung
n	Stichprobe
MW	Mittelwert
MD	Median
SD	Standardabweichung
χ^2	Chi- Quadrat
df	degrees of freedom/ Freiheitsgrade
p	Signifikanz
ns	nicht signifikant
F	F- Wert
T	T- Test
MR	mental retardation/ geistige Behinderung
no MR	no mental retardation/ keine geistige Behinderung

2.2.10. Stichprobe

Der Befragungszeitraum erstreckte sich über 3 Monate (Januar 2010 - März 2010).

Befragt wurden die Eltern von Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe von 0-18 Jahren und Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren. Dies ergab eine Stichprobe von insgesamt 270 Kindern (n= 270). Nach zweimaliger Aussendung an die Eltern wurden die verblindeten Daten an das interdisziplinäre Tuberoöse Sklerose Zentrum München weitergesendet und ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Rücklauf

Insgesamt wurden 147 der 270 versendeten Fragebögen zurück an das interdisziplinäre Zentrum für Tuberoöse Sklerose München geschickt. Somit konnte eine Rücksenderate 54% erreicht werden, was mit der Rücksenderate der englischen Studie von de Vries et al. vergleichbar ist (51%). Sechs Fragebögen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Vier der zurückgesendeten Fragebögen wurden nicht mehr berücksichtigt, da sie weit nach der Rücksendefrist eintrafen und die Dateneingabe und -auswertung schon abgeschlossen war. Ein Fragebogen wurde ausgeschlossen, da er die Antworten von zwei verschiedenen Kindern auf demselben Fragebogen enthielt. Eine Familie füllte zwei Fragebogenpakete für dasselbe Kind aus, in diesem Fall wurde nur der aktuellere berücksichtigt.

Tabelle 13:
Anzahl der ausgewerteten Fragebögen nach Altersgruppen

Instrument	allgemeiner Fragebogen	CAV	VSK	Epilepsiefragebogen	CBCL	YSR	Fragebogen zur Versorgung
Alter							
0-3 Jahre	6% (8)			6% (8)			6% (6)
4-5 Jahre	10% (14)			10% (14)	11% (14)		12% (12)
6-10 Jahre	35% (49)	42% (49)	43% (50)	35% (49)	37% (48)		37% (37)
11-14 Jahre	32% (46)	38% (45)	38% (46)	32% (45)	34% (44)	67% (22)	28% (28)
15-18 Jahre	17% (24)	20% (24)	19% (23)	17% (24)	18% (24)	33% (11)	17% (17)
n=	141	118	118	140	130	33	100
	von 141	von 119	von 119	von 141	von 133	von 70	von 141

3.2. Gesamtgruppe

3.2.1 Ergebnisse des allgemeinen Fragebogens

Den allgemeinen Fragebogen füllten 141, das heißt 100% der Eltern aus.

Geschlechterverteilung

Von den befragten Kindern waren 54% (76/141) männlich und 46% (65/141) weiblich.

Kinderzahl

Der durchschnittliche Mittelwert der Anzahl der Kinder in der Familie ergab 2,1 bei einem Median von 2,0 und einer Standardabweichung von 0,9.

Diagnosealter in Monaten

Die Erkrankung tuberöse Sklerose wurde durchschnittlich im ersten Lebensjahr diagnostiziert.

Pränataldiagnostik

Bei 4% (6/141) der befragten Mütter fand die Diagnose der tuberösen Sklerose des Kindes bereits während der Schwangerschaft statt.

Altersverteilung

Die Altersverteilung in der Gesamtgruppe reichte von 2 bis 18 Jahren. Der Mittelwert betrug 10,6 Jahre, der Median 10,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 4,1.

Tabelle 14:

Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen in der Gesamtgruppe

Alter	Gesamtgruppe (n=141)
0-3 Jahre	6% (8)
4-5 Jahre	10% (14)
6-10 Jahre	35% (49)
11-14 Jahre	32% (46)
15-18 Jahre	17% (24)

Schulalter

Damit fielen 16% (22/141) der Kinder mit 0-5 Jahren ins Vorschulalter und 84% (119/141) der Kinder und Jugendlichen ins Schulalter.

Tabelle 15:

Häufigkeitsverteilung des Schulalters in der Gesamtgruppe

Schulalter	Gesamtgruppe (n=141)
0-5 Jahre (Vorschulalter)	16% (22)
6-18 Jahre (Schulalter)	84% (119)

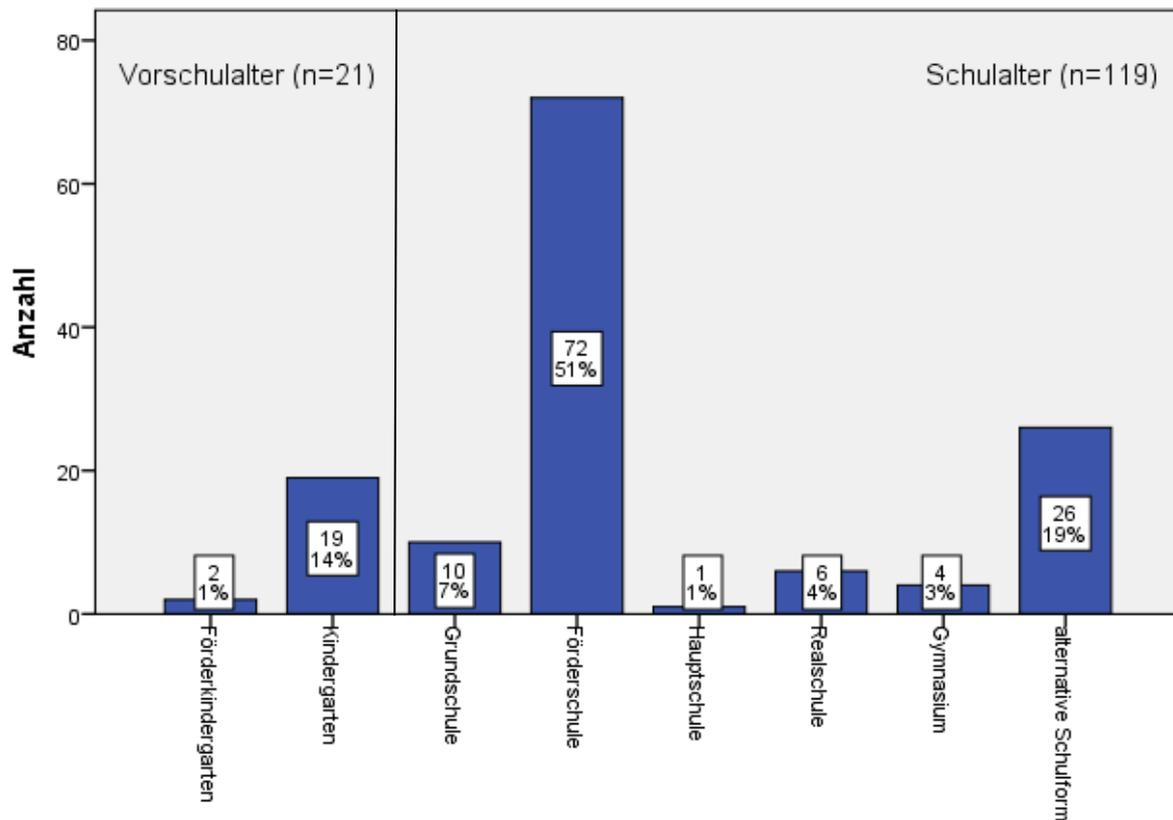
Schularten

Nur 9% (2/21) der ins Vorschulalter fallenden Kinder besuchen einen Förderkindergarten, 81% (19/21) der Kinder besuchen einen regulären Kindergarten.

Insgesamt 83% (98/119) der Kinder und Jugendlichen im Schulalter besuchen eine Förderschule oder alternative Schulform. Ein geringerer Teil der Kinder und Jugendlichen 17% (20/119) besucht reguläre Schulformen und weiterführende Schulen (Grundschule, Hauptschule, Realschule, Gymnasium), was darauf hinweist, dass bei der tuberösen Sklerose auch eine vollkommen regelrechte geistige Entwicklung möglich ist.

Diagramm 1:

Häufigkeitsverteilung der besuchten Schulart bzw. Kindergartens in der Gesamtgruppe (n=140)



Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten

Bei der Gesamtgruppe liegen nach Angaben der Eltern folgende Organbeteiligungen und Verhaltensauffälligkeiten vor:

Tabelle 16:
**Häufigkeitsverteilung von Organmanifestationen
und Verhaltensauffälligkeiten in der Gesamtgruppe**

Symptome	Gesamtgruppe (n=141)
Veränderungen der Haut	98% (135/138)
Veränderungen der Nieren	69% (88/128)
Veränderungen des Herzens	76% (97/128)
Veränderungen der Augen	48% (60/125)
andere Auffälligkeiten	37% (24/65)
Veränderungen des Gehirns	98% (134/137)
Krampfanfälle / Epilepsie	87% (118/135)
Verhaltensauffälligkeiten	76% (96/126)

Genetik

Bei 71% (96/136) der Kinder wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt, bei 39% (37/96) brachte diese kein oder kein eindeutiges Ergebnis.

Bei nur 12% (16/134) ist ein Elternteil oder ein weiteres Kind von tuberöser Sklerose betroffen, bei 88% (118/134) handelt es sich um ein sporadisches Auftreten der Erkrankung. Unter den 59 Kindern und Jugendlichen, bei welchen eine eindeutige genetische Kategorisierung erfolgen konnte, liegt bei 25% (15/59) das TSC1-Gen und bei 75% (44/59) das TSC2-Gen vor.

Tabelle 17:
Ergebnisse zur Genetik in der Gesamtgruppe

	Gesamtgruppe (n=136)
genetische Untersuchung	71% (96/136)
familiär	12% (16/134)
sporadisch	88% (118/134)
TSC1	25% (15/59)
TSC2	75% (44/59)

3.2.2. Ergebnisse des Fragebogens zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)

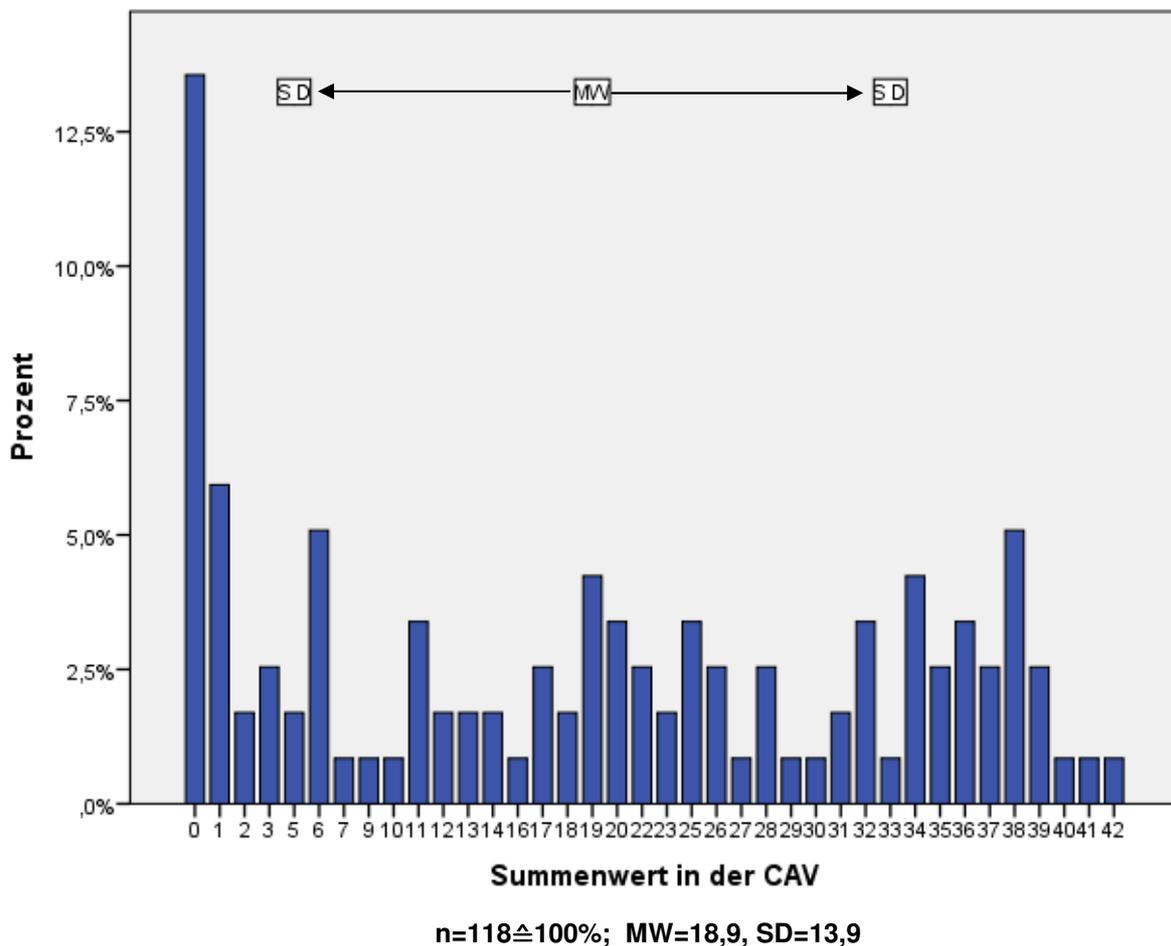
Die Checkliste adaptives Verhalten wurde insgesamt von 119 Eltern von Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren ausgefüllt. Ein Fragebogen wurde aufgrund einer zu hohen Zahl an nicht beantworteten Fragen aus der Auswertung ausgeschlossen.

Summenwert und Häufigkeitsverteilung

Die Gesamtpunktzahlen der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) reichten von 0 bis maximal 42 Punkten mit einem Mittelwert von 18,9, einem Median 19,0 und einer Standardabweichung von 13,9.

Diagramm 2:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte der CAV in der Gesamtgruppe



Quartilen

Tabelle 18 zeigt einen Überblick über die Verteilung der Quartilen und Mittelwerte.

Tabelle 18:

CAV: Häufigkeitsverteilung der Quartilen und Mittelwerte in der Gesamtgruppe

CAV Quartilen	Gesamtgruppe (n=118)	Mittelwerte
1. Quartile	28% (33)	1,9
2. Quartile	32% (38)	15,7
3. Quartile	17% (20)	26,6
4. Quartile	23% (27)	32,9

Einzelitems

Diejenigen Items, welche in der Gesamtgruppe am häufigsten als „nur teilweise oder nicht zutreffend“ bezeichnet wurden, betrafen alle Kompetenzgruppen. Die kognitiven (Item 1, 6, 7, 19, 20), die sozialen (Item 4, 5, 8) und die alltagspraktischen Kompetenzen der Kinder und Jugendlichen (Item 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, siehe Tabelle 19)).

Tabelle 19:

CAV: Einzelitems die von mehr als 50% der Eltern in der Gesamtgruppe als „nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden

CAV Items	Gesamtgruppe (n=118)
kognitive Kompetenzen	
1. zeitliche Orientierung vorhanden	66% (78)
6. Lesen/ Schreiben	48% (57)
7. selbstständig im Straßenverkehr	64% (76)
19. Uhr lesen	66% (78)
20. Umgang mit Geld	66% (79)
soziale Kompetenzen	
4. keine durchgängige Aufsicht nötig	63% (74)
5. sinnvolle Selbstbeschäftigung	59% (69)
8. Benehmen in der Öffentlichkeit	58% (68)
praktische Kompetenzen	
12. selbstständiges Zähne putzen	55% (65)
13. selbstständiges Waschen	61% (73)
14. Essen mit Besteck	54% (64)
15. Telefonieren	60% (71)
16. Bedienen technischer Geräte	58% (69)
17. selbstständiges Essen / Trinken	55% (65)
18. Hilfe im Haushalt	64% (76)

Reliabilität:

Die interne Konsistenz der gesamten Skala liegt bei einem Cronbachs Alpha $r = .85$.

3.2.3. Ergebnisse des Fragebogens zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)

Den Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) füllten 118 Eltern der 119 in die Altersgruppe fallenden Kinder aus. Ein Fragebogen wurde nicht vollständig beantwortet und ging deshalb nicht in die Gesamtbewertung mit ein.

Summenwerte und Häufigkeiten

Insgesamt wurden 50% (59/118) der Kinder und Jugendlichen mit einem Summenwert von 17 oder mehr der insgesamt 40 Items als „auffällig“ bewertet.

27% (32/118) befinden sich im Übergangsbereich zwischen 16 und 8 Punkten, sodass eine autistische Störung weder bestätigt noch widerlegt werden kann.

Bei 23% (27/118) der Probanden liegt mit einem Summenwert von weniger als 8 Items sicher kein Autismus vor.

Tabelle 20:

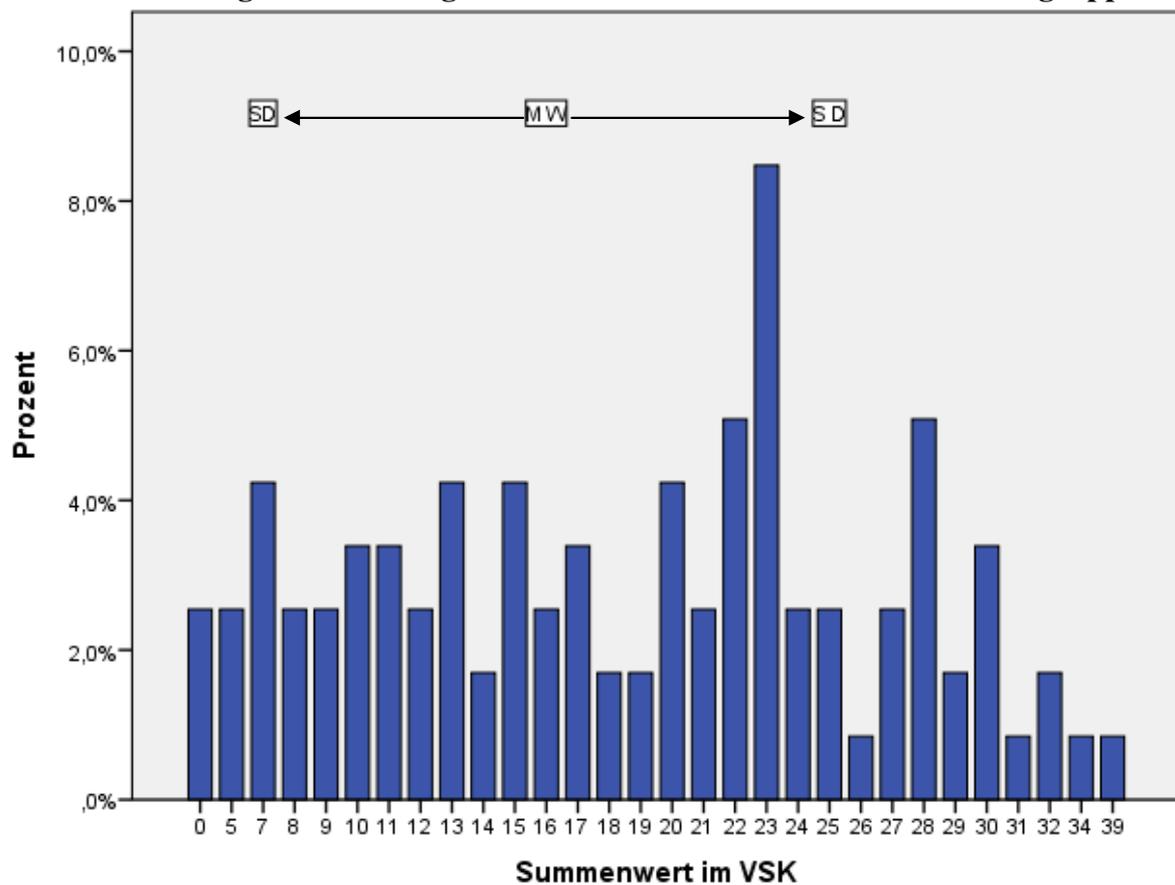
VSK: Häufigkeit von Autismus in der Gesamtgruppe

VSK Diagnose Autismus	Gesamtgruppe (n=118)
Autismus	50% (59)
Übergangsbereich	27% (32)
kein Autismus	23% (27)

Die Summenwerte des Fragebogens über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) reichten von 0 bis 39 Punkten, mit einem Mittelwert von 16,3, einem Median von 16,5 und einer Standardabweichung von 9,3.

Diagramm 3:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte im VSK in der Gesamtgruppe



n=118±100%; MW=16,3, SD=13,9

Quartilen

Tabelle 21 zeigt einen Überblick über die Verteilung der Quartilen und Mittelwerte.

Tabelle 21:

VSK: Häufigkeitsverteilung der Quartilen und Mittelwerte in der Gesamtgruppe

VSK Quartilen	Gesamtgruppe (n=118)	Mittelwerte
1. Quartile	23% (27)	3,85
2. Quartile	25% (30)	11,69
3. Quartile	29% (34)	20,50
4. Quartile	23% (27)	28,00

Einzelitems

Verhaltensweisen, welche am häufigsten auftraten, waren neben Störungen der sozialen Kommunikation (Item2) außergewöhnliche Interessen für bestimmte Dinge (Item 13), vor allem allgemeine Entwicklungsverzögerungen im sozialen Bereich (Item 20, 21, 23, 29, 34, 35, 36, 39, 40).

Tabelle 22:

VSK: Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern in der Gesamtgruppe als „vorhanden“ angegeben wurden

VSK Items	Gesamtgruppe (n=118)
soziale Kommunikation	
2: Sprechen aus Freundlichkeit (i) (s) ***	57% (48/85)
stereotype Verhaltensweisen	
13: Interesse an Details *	54% (63/116)
20: besonderer, bester Freund (i) ***	59% (68/115)
soziale Interaktion	
21: spontanes Nachahmen von Menschen (i) **	62% (71/115)
23: Gesten (i) **	58% (66/114)
29: Angebot, zu teilen (i) **	58% (66/113)
34: spontanes Mitspielen (i) **	57% (64/117)
35: Phantasiespiele (i) **	67% (76/114)
36: Interesse an Gleichaltrigen (i) **	51% (55/114)
39: Phantasiespiele mit Anderen (i) **	71% (82/115)
40: sich einer Gruppe anschließen (i) **	58% (66/114)

*jemals gezeigtes Verhalten, **zwischen 4-5 Jahren gezeigtes Verhalten

***derzeit gezeigtes Verhalten, (i) inverses Item, 0(s) nur für „Sprechende“

Beispiel Item 20: 59% der Kinder und Jugendlichen haben keinen besonderen/besten Freund

Reliabilität:

Die interne Konsistenz der gesamten Skala beträgt Cronbachs alpha $r = .750$.

3.2.3.1. Sprachvermögen

Der inverse Item 1 „Sprechen von Worten und Sätzen“ des Fragebogens zu Verhalten und sozialer Kommunikation bezieht sich auf das Sprachvermögen von Kindern ab einem Alter von sechs Jahren. Er wurde von 112 der Eltern der in das entsprechende Alter fallenden Kinder beantwortet. In der Gesamtgruppe waren 76% (85/112) der Kinder sprechend, während bei 24% (27/112) keine Sprachproduktion vorlag.

Das Vorliegen einer autistischen Störung zeigte sich als deutlicher Einflussfaktor auf die Anzahl von sprechenden und nicht sprechenden Kindern und Jugendlichen.

Von den von Autismus betroffenen Kindern und Jugendlichen waren 55% (31/56) sprechend, 45% (25/56) nicht sprechend. Kinder und Jugendliche ohne Autismus waren in 96% (26/27) der Fälle sprechend und nur 4% (1/27) der Fälle nicht sprechend.

Tabelle 23:**VSK: Sprachvermögen bei autistischen und nicht autistischen Probanden**

VSK Sprachvermögen	Autismus (n=56)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
sprechend	55% (31)	96% (26)	14,74	1	0,00
nicht sprechend	45% (25)	4% (1)			

Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Einfluss geistiger Behinderung auf die Anzahl von sprechenden (MR=66% (46/70), no MR=97% (34/35)) und nicht sprechenden Kindern und Jugendlichen (MR=34% (24/70), no MR=3% (1/35); $\chi^2=12,71$, df=1, p=0,00).

Tabelle 24:**VSK: Sprachvermögen bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden**

VSK Sprachvermögen	geistige Behinderung (n=70)	keine geistige Behinderung (n=35)	χ^2	df	p
sprechend	66% (46)	97% (34)	12,71	1	0,00
nicht sprechend	34% (24)	3% (1)			

Weder das Alter noch eine Mutation des TSC1 oder TSC2 Gens erwies sich als signifikanter Einflussfaktor bezüglich der Häufigkeit sprechender und nicht sprechender Kinder und Jugendlicher.

3.2.4. Ergebnisse des Epilepsiefragebogens

Der Epilepsie-Fragebogen wurde von 92% (129/141) der Eltern der in die Altersgruppe 0-18 Jahre fallenden Kinder, die akut oder jemals an Epilepsie litten, ausgefüllt.

Tabelle 25:**Häufigkeit von Epilepsie in der Gesamtgruppe**

Epilepsiefragebogen	Gesamtgruppe (n=141)
Epilepsie vorhanden	92% (129)

3.2.5. Ergebnisse des Elternurteils zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)

Die Child Behaviour Checklist (CBCL) füllten 133 Eltern der in die Altersgruppe fallenden Kinder aus. Drei Fragebögen konnten aufgrund einer zu großen Anzahl an nicht beantworteten Fragen in der Syndromskalenanalyse zu Verhaltensauffälligkeiten statistisch nicht vollständig ausgewertet werden.

Elternurteil geistige Behinderung

Die Frage, ob bei ihrem Kind eine geistige Behinderung vorliegt, wurde von 132 der Eltern beantwortet. 62% (82/132) der Kinder und Jugendlichen sind von einer geistigen Behinderung betroffen.

Bei 29% (38/132) liegt keine geistige Behinderung vor und bei 9% (12/132) wurde keine Angabe gemacht.

Tabelle 26:

CBCL: Häufigkeit von geistiger Behinderung in der Gesamtgruppe

CBCL Elternurteil geistige Behinderung	Gesamtgruppe (n=132)
geistige Behinderung	62% (82)
keine geistige Behinderung	29% (38)
keine Angabe	9% (12)

Verhaltensauffälligkeiten

Nach der CBCL sind 65% (85/130) der Kinder und Jugendlichen verhaltensauffällig.

Der durchschnittlich erreichte T-Wert im CBCL betrug 62,0, bei einem Minimum von 32 und einem Maximum 88 (MD=63,0, SD=11,1).

Tabelle 27:

CBCL: Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten in der Gesamtgruppe

CBCL Verhaltensauffälligkeiten	Gesamtgruppe (n=130)	T-Wert Mittelwert *
Gesamtscore	65% (85)	62,0

* Auffälligkeitswert=60

Quartilen

Tabelle 28 zeigt die Verteilung der Quartilen und entsprechenden Mittelwerte der T-Werte.

Tabelle 28:

CBCL: Häufigkeitsverteilung der Quartilen und Mittelwerte in der Gesamtgruppe

CBCL Quartilen	Gesamtgruppe (n=130)	T-Wert Mittelwerte
1. Quartile	23% (30)	46,33
2. Quartile	26% (34)	59,12
3. Quartile	23% (30)	65,60
4. Quartile	28% (36)	74,28

3.2.6. Ergebnisse des Fragebogens zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)

Der Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche (YSR) wurde von 47% (33/70) der in die Altersgruppe fallenden Jugendlichen ausgefüllt. 53% (37/70) der Fragebögen konnten aufgrund von unklaren Angaben bzw. einer zu großen Zahl an nicht beantworteten Fragen statistisch nicht ausgewertet werden.

Verhaltensauffälligkeiten

Nach dem Youth Self Report (YSR) sind 18% (6/33) der Jugendlichen verhaltensauffällig. Der durchschnittlich erreichte T-Wert beträgt 49,2 (SD=11,1), bei einem Minimum von 26 Punkten und maximal 72 Punkten.

Tabelle 29:

YSR: Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten in der Gesamtgruppe

YSR Verhaltensauffälligkeiten	Gesamtgruppe (n=33)	T-Wert Mittelwert
Gesamtscore	18% (6)	49,2

Quartilen

Tabelle 30 bietet einen Überblick über die Verteilung auf den Quartilen und die durchschnittlich erreichten T-Werte.

Tabelle 30:

YSR: Häufigkeitsverteilung der Quartilen und Mittelwerte in der Gesamtgruppe

YSR Quartilen	Gesamtgruppe (n=33)	T-Wert Mittelwerte
1. Quartile	21% (7)	33,1
2. Quartile	28% (9)	46,6
3. Quartile	21% (7)	51,7
4. Quartile	30% (10)	61,2

3.3. Gruppenvergleiche

3.3.1 Geschlecht

3.3.1.1. allgemeiner Fragebogen

Altersverteilung

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Schulart

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen.

Organbeteiligung und Verhaltensauffälligkeiten

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht.

Genetik

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht.

3.3.1.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen.

3.3.1.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

3.3.1.4. Fragebogen zu Epilepsie

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

3.3.1.5. Elternurteil geistige Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)

Elternurteil geistige Behinderung

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

Verhaltensauffälligkeiten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen.

3.3.1.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Report (YSR)

Verhaltensauffälligkeiten

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht.

3.3.2. Altersgruppen - Fragestellung Entwicklung

3.3.2.1 allgemeiner Fragebogen

Den allgemeinen Fragebogen füllten 22 der Eltern von Kindern von 0-5 Jahren, 49 der Eltern von Kindern von 6-10 Jahren und 70 der Eltern der Jugendlichen von 11-18 Jahren aus.

Geschlecht

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Altersverteilung und männlichen und weiblichen Probanden.

Schulart

Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Altersgruppen bezüglich des Besuches einer Fördereinrichtung für Vorschulkinder, Kindergartens, Grundschule, Förderschule oder alternativen Schulform.

Tabelle 31:
besuchte Schulart bzw. Kindergarten in den Altersgruppen

Schulart bzw. Kindergarten	Altersgruppe 0-5 Jahre (n=22)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=70)
Fördereinrichtung für Vorschulkinder	9% (2)	-	-
Kindergarten	82% (18)	2% (1)	1% (1)
Grundschule	9% (2)	14% (7)	1% (1)
Förderschule	-	69% (34)	54% (38)
Hauptschule	-	-	1% (1)
Realschule	-	2% (1)	7% (5)
Gymnasium	-	2% (1)	4% (3)
andere Schulform	-	10% (5)	30% (21)

Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten

Unter den Organmanifestationen zeigten sich lediglich bei den Hautveränderungen, Veränderungen der Nieren und Veränderungen der Augen signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Darüber hinaus zeigte sich eine tendenzielle Zunahme der Häufigkeit „anderer Auffälligkeiten“ mit steigendem Alter, während die Häufigkeiten von Gehirnveränderungen und Veränderungen des Herzens im Entwicklungsprozess eher stabil blieben. Bei den Krampfanfällen und Verhaltensauffälligkeiten ließ sich hingegen eine leichte Abnahme der Häufigkeiten ab einem Alter von 11 Jahren ablesen.

Tabelle 32:
Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten in den Altersgruppen

Symptome	Altersgruppe 0-5 Jahre (n=22)	Altersgruppe 6-10 Jahren (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=70)	χ^2	df	p
Veränderungen der Haut	91% (91/21)	100% (49/49)	99% (67/68)	6,58	2	0,04
Veränderungen der Nieren	57% (12/21)	64% (29/45)	76% (47/62)	3,14	2	0,02
Veränderungen des Herzens	76% (16/21)	70% (31/46)	80% (49/61)	ns	2	ns
Veränderungen der Augen	30% (6/20)	51% (22/43)	47% (32/62)	3,09	2	0,02
andere Auffälligkeiten	18% (2/11)	46% (10/22)	38% (12/32)	ns	2	ns
Veränderungen des Gehirns	100% (22/22)	96% (47/49)	99% (65/66)	ns	2	ns
Krampfanfälle/ Epilepsie	90% (20/22)	90% (43/48)	85% (55/65)	ns	2	ns
Verhaltens- auffälligkeiten	71% (15/21)	83% (35/42)	73% (46/63)	ns	2	ns

Genetik

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Genetik und dem Alter der Kinder und Jugendlichen festgestellt werden.

Tabelle 33:
Ergebnisse zur Genetik in den Altersgruppen

Genetik	Altersgruppe 0-5 Jahre (n=21)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=66)
genetische Untersuchung	76% (16/21)	67% (33/49)	71% (47/66)
familiär	20% (4/20)	12% (6/49)	9% (6/65)
sporadisch	80% (16/20)	88% (43/49)	91% (59/65)
TSC1	17% (2/12)	12% (2/16)	35% (11/31)
TSC2	83% (10/12)	88% (14/16)	65% (20/31)

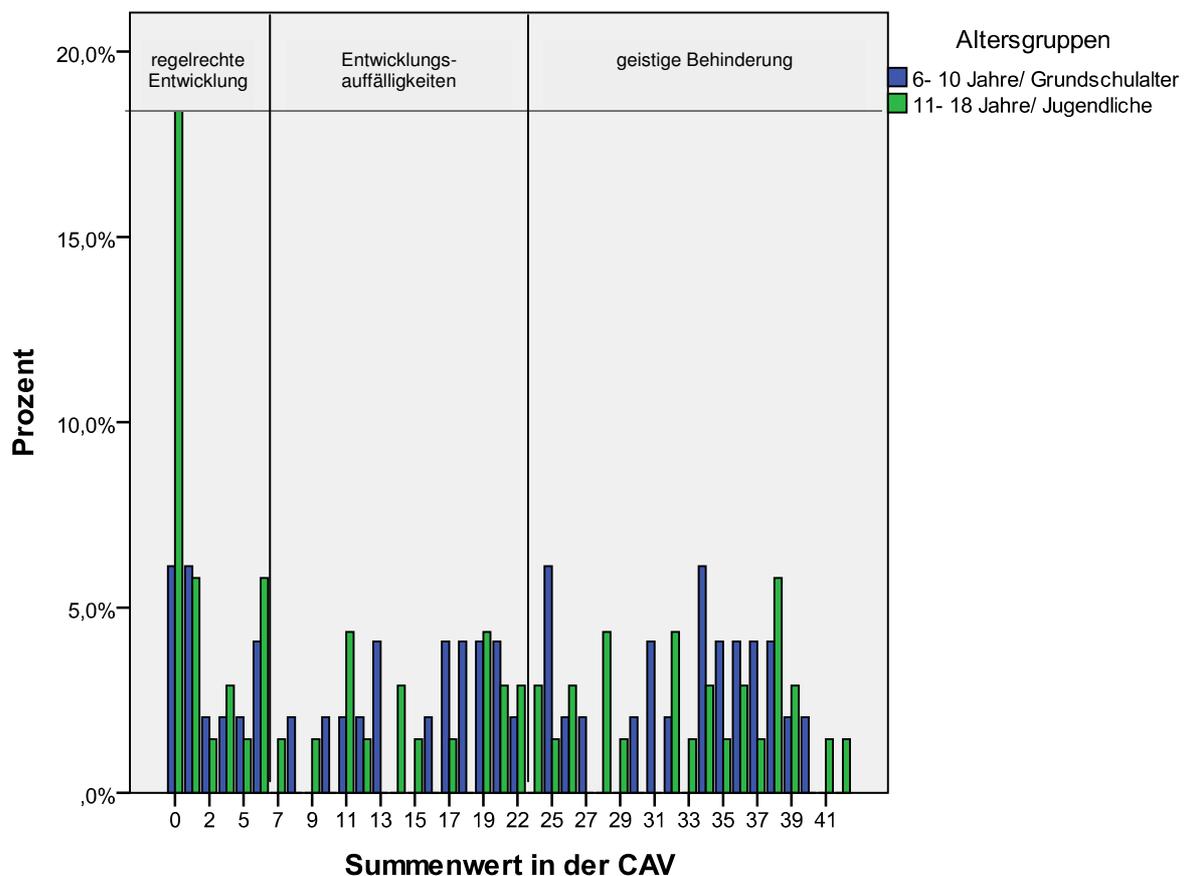
3.3.2.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)

Summenwerte und Häufigkeiten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern von 6-10 Jahren und Jugendlichen von 11-18 Jahren in der erreichten Gesamtpunktzahl. Kinder von 6-10 Jahren erreichten durchschnittlich 20,5 Punkte (SD=13,1), während Jugendliche von 11-18 Jahren einen Mittelwert von 17,3 (SD=14,4) erreichten.

Diagramm 5:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte der CAV von Kindern im Alter von 6-10 Jahren und Jugendlichen im Alter von 11-18 Jahren



6-10 Jahre: n=49≐100%; MW=20,5, SD=13,1
11-18 Jahre: n=69≐100%; MW=17,3, SD=14,4

Quartilen

Die Verteilung der Quartilen unterschied sich nicht auf signifikantem Niveau. Jedoch ließen sich leichte Tendenzen einer altersentsprechenden Entwicklung der adaptiven Kompetenzen ablesen.

Tabelle 34:
CAV: Häufigkeitsverteilung der Quartilen in den Altersgruppen

CAV Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=69)
1. Quartile	1,9	20% (10)	33% (23)
2. Quartile	15,7	35% (17)	30% (21)
3. Quartile	26,6	18% (9)	16% (11)
4. Quartile	32,9	27% (13)	20% (14)

Einzelitems

Tabelle 35 zeigt einen Überblick über die Einzelitems, die von mehr 50% der Eltern als „ nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden. Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen bestanden bei den, die kognitiven Kompetenzen, betreffenden Items 7, 19, 20. Zusammengefasst ist, sowohl bei den kognitiven, als auch praktischen Kompetenzen mit steigendem Alter eine Entwicklungstendenz zu erkennen.

Tabelle 35:
CAV: Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern in den Altersgruppen als „ nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden

CAV Items	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=69)	χ^2	df	p
kognitive Kompetenzen					
1. zeitliche Orientierung	76% (37)	59% (41)	ns	1	ns
6. Lesen/ Schreiben	65% (32)	56% (39)	ns	1	ns
7. selbstständig im Straßenverkehr	78% (38)	55% (38)	6,61	1	0,04
19. Uhr lesen	80% (39)	56% (39)	7,53	1	0,02
20. Umgang mit Geld	82% (40)	56% (39)	8,89	1	0,01
soziale Kompetenzen					
4. keine durchgängige Aufsicht nötig	69% (34)	58% (40)	ns	1	ns
5. sinnvolle Selbstbeschäftigung	67% (33)	52% (36)	ns	1	ns
8. Benehmen in der Öffentlichkeit	55% (27)	60% (41)	ns	1	ns
praktische Kompetenzen					
10. selbstständiges Schuhe binden/ Knöpfe schließen	74% (36)	57% (40)	ns	1	ns
12. selbstständiges Zähne putzen	59% (29)	51% (36)	ns	1	ns
13. selbstständiges Waschen	71% (35)	54% (38)	ns	1	ns
14. Essen mit Besteck	59% (29)	50% (35)	ns	1	ns
15. Telefonieren	73% (35)	51% (36)	ns	1	ns
16. Bedienen technischer Geräte	69% (34)	50% (35)	ns	1	ns
17. selbstständiges Essen / Trinken	59% (29)	52% (36)	ns	1	ns
18. Hilfe im Haushalt	71% (35)	59% (41)	ns	1	ns
22. Türen / Flaschen öffnen	45% (22)	53% (37)	ns	1	ns

3.3.2.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)

Summenwerte und Häufigkeiten

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

In den betreffenden Altersgruppen waren 47% (23/49) der 6-10 jährigen und 52% (36/69) der 11-18 jährigen von Autismus betroffen, 35% (17/49) der 6-10 jährigen und 22% (15/69) der 11-18 jährigen waren nicht sicher einstuftbar. Bei 18% (9/49) der 6-10 jährigen und 26% (18/69) der 11-18 jährigen Kinder und Jugendlichen ist sicher kein Autismus vorhanden.

Tabelle 36:

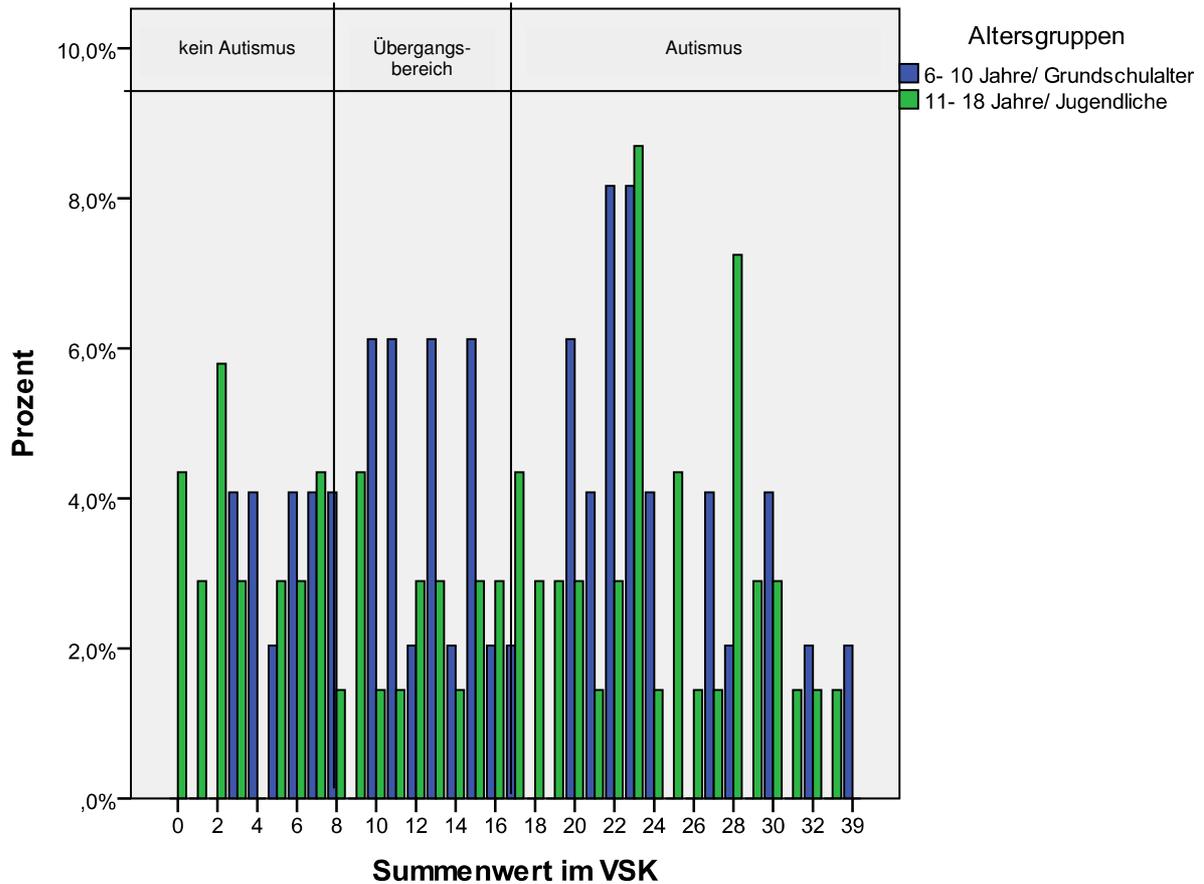
VSK: Häufigkeit von Autismus in den Altersgruppen

VSK Diagnose Autismus	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=69)
Autismus	47% (23/49)	52% (36/69)
Übergangsbereich	35% (17/49)	22% (15/69)
kein Autismus	18% (9/49)	26% (18/69)

Die Summenwerte des Fragebogens über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) unterschieden sich nicht auf signifikantem Niveau ($F=1,70$, $T=0,20$, $df=116$, $p=0,84$). Kinder mit 6-10 Jahren erreichten durchschnittlich 16,5 Punkte ($SD=8,6$), Jugendliche mit 11-18 Jahren durchschnittlich 16,2 Punkte ($SD=9,8$).

Diagramm 6:

VSK: Häufigkeitsverteilung der Summenwerte von Kindern im Alter von 6-10 Jahren und Jugendlichen im Alter von 11-18 Jahren



6-10 Jahre: n=49±100%; MW=16,5, SD=8,6
 11-18 Jahre: n=69±100%; MW=16,2, SD=9,8

Quartilen

Auch die Verteilung der Quartilen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 37:

VSK: Häufigkeitsverteilung der Quartilen in den Altersgruppen

VSK Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=69)
1. Quartile	3,8	18% (9)	26% (18)
2. Quartile	11,7	33% (16)	20% (14)
3. Quartile	20,5	33% (16)	26% (18)
4. Quartile	28,0	16% (8)	28% (19)

Einzelitems

Tabelle 38 bietet einen Überblick über diejenigen Einzelitems, welche von mehr als 50% der Eltern als „vorhanden“ angegeben wurden. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen waren statistisch nicht signifikant. Jedoch lässt sich aus der Analyse der Einzelitems ableiten, dass sich bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose mit steigendem Alter kaum Entwicklungsfortschritte, teilweise sogar Regressionstendenzen bezüglich der sozialen Kommunikation, stereotyper Verhaltensweisen und in der sozialen Interaktion zeigen.

Tabelle 38:

VSK: Einzelitems, welche von mehr als 50% der Eltern in den Altersgruppen als „vorhanden“ angegeben wurden

VSK Einzelitems	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=69)
soziale Kommunikation		
2: Sprechen aus Freundlichkeit (i) (s) ***	53% (21/40)	60% (27/45)
stereotype Verhaltensweisen		
13: Interesse an Details *	56% (27/48)	52% (36/69)
16. Hand-/ Fingermanierismen *	53% (26/49)	45% (31/69)
20. besonderer bester Freund (i) ***	53% (26/49)	64% (42/66)
soziale Interaktion		
21: spontanes Nachahmen von Menschen (i) **	58% (28/48)	64% (43/67)
23: Gesten (i) **	56% (27/48)	60% (39/66)
29: Angebot, zu teilen (i) **	60% (28/47)	58% (38/66)
34: spontanes Mitspielen (i) **	57% (28/49)	57% (39/68)
35. Phantasiespiele (i) **	67% (33/49)	66% (43/65)
36. Interesse an Gleichaltrigen (i) **	46% (22/48)	55% (36/66)
39. Phantasiespiele mit anderen (i) **	71% (35/49)	71% (47/66)
40: einer Gruppe anschließen (i) **	60% (29/48)	56% (37/66)

*jemals gezeigtes Verhalten, **zwischen 4-5 Jahren gezeigtes Verhalten

***derzeit gezeigtes Verhalten, (i) inverses Item, (s) nur für „Sprechende“

3.3.2.4. Fragebogen zu Epilepsie

Die verschiedenen Altersgruppen unterschieden sich nicht auf statistisch signifikantem Niveau hinsichtlich des Auftretens von Krampfanfällen, jedoch sank die Häufigkeit von Krampfanfällen mit steigendem Alter.

Tabelle 39:
Häufigkeit von Epilepsie in den Altersgruppen

Epilepsiefragebogen	Altersgruppe 0-5 Jahre (n=22)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=69)
Epilepsie vorhanden	96% (21)	94% (46)	90% (62)

3.3.2.5. Elternurteil geistige Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)

Elternurteil geistige Behinderung

Bei 57% (8/14) der 4-5 jährigen, 59% (29/49) der 6-10 jährigen und 64% (45/69) der 11-18 jährigen Kinder und Jugendlichen liegt nach Angabe der Eltern eine geistige Behinderung vor. Bei 21% (3/14) der 4-5 jährigen, 31% (15/49) der 6-10 jährigen und 30% (20/69) der 11-18 jährigen liegt keine geistige Behinderung vor und bei 21% (3/14) 4-5 jährigen, 10% (5/49) 6-10 jährigen und 6% (4/69) 11-18 jährigen wurde keine Angabe gemacht. Der statistische Unterschied war nicht signifikant.

Tabelle 40:
CBCL: Häufigkeit von geistiger Behinderung in den Altersgruppen

CBCL Elternurteil geistige Behinderung	Altersgruppe 4-5 Jahre (n=14)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=49)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=69)
geistige Behinderung	57% (8/14)	59% (29/49)	64% (45/69)
keine geistige Behinderung	21% (3/14)	31% (15/49)	30% (20/69)
keine Angabe	21% (3/14)	10% (5/49)	6% (4/69)

Verhaltensauffälligkeiten

Nach Angaben der Eltern sind 86% (12/14) der 4-5 jährigen, 63% (30/48) der 6-10 jährigen und 62% (43/69) der 11-18 jährigen Kinder und Jugendlichen verhaltensauffällig. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen, allerdings waren Kinder im Alter von 4-5 Jahren tendenziell häufiger verhaltensauffällig.

Tabelle 41:
CBCL: Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten in den Altersgruppen

CBCL Verhaltensauffälligkeiten	Altersgruppe 4-5 Jahre (n=14)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=48)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=68)
Gesamtscore	86% (12)	63% (30)	62% (43)

Quartilen

Bei der Verteilung auf die Quartilen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, mit einer Häufung der Altersgruppe der 4-5 jährigen auf der 3. Quartile ($\chi^2=15,91$, $df=2$, $p=0,01$).

Tabelle 42:

CBCL: Häufigkeitsverteilung der Quartilen in den Altersgruppen

CBCL Quartilen	Mittelwert Gesamtgruppe (n=130) *	Altersgruppe 4-5 Jahre (n=14)	Altersgruppe 6-10 Jahre (n=48)	Altersgruppe 11-18 Jahre (n=68)	χ^2	df	p
1. Quartile	46,3	14% (2)	25% (12)	24% (16)	15,91	2	0,01
2. Quartile	59,1	14% (2)	25% (12)	29% (20)			
3. Quartile	65,6	65% (9)	17% (8)	19% (13)			
4. Quartile	74,3	7% (1)	33% (16)	28% (19)			

* Auffälligkeitswert=60

3.3.2.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)

Da der Youth Self Report nur für Jugendliche ab einem Alter von 11 Jahren konzipiert ist, konnten keine Gruppenvergleiche durchgeführt werden.

3.3.3. geistige Behinderung

Die Frage nach einer geistigen Behinderung wurde von 89% (132/141) der Eltern beantwortet. Nach dem Elternurteil liegt bei 62% (82) der Kinder und Jugendlichen eine geistige Behinderung vor, bei 29% (38) liegt keine geistige Behinderung vor, bei 9% (12) wurde keine Angabe gemacht. Im Gruppenvergleich wurde die Gruppe der 12 Kinder und Jugendlichen, bei der eine geistige Behinderung weder sicher belegt noch ausgeschlossen werden konnte, nicht beachtet. Es handelt sich somit um eine Betrachtung der Extremwerte innerhalb der Gesamtgruppe (n=132).

3.3.3.1. allgemeiner Fragebogen

Geschlecht

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

Altersverteilung

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung.

Schulart

Unterschiede bestanden bezüglich der besuchten Schulart.

88% (72/82) der in das Schulalter fallenden Kinder mit geistiger Behinderung und 44% (17/38) der Kinder und Jugendlichen ohne geistige Behinderung besuchen eine Förderschule oder eine alternative Schulart.

Lediglich 1% (1/82) der Kinder und Jugendlichen mit geistiger Behinderung, jedoch 48% (18/38) der Kinder und Jugendlichen ohne geistige Behinderung gehen auf eine weiterführende Schule oder besuchen eine reguläre Grundschule ($\chi^2=161,42$ df=1, p=0,00).

Tabelle 43:

Besuchte Schulart bzw. Kindergarten bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden

Schulart bzw. Kindergarten	geistige Behinderung (n=82)	keine geistige Behinderung (n=38)
Fördereinrichtung für Vorschulkinder	1% (1)	-
Kindergarten	10% (8)	8% (3)
Grundschule	1% (1)	18% (7)
Förderschule	67% (55)	23% (9)
Hauptschule	-	3% (1)
Realschule	-	16% (6)
Gymnasium	-	11% (4)
andere Schulform	21% (17)	21% (8)

Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten

In der Gruppe der Organmanifestationen zeigte sich lediglich bei Veränderungen des Herzens eine signifikante Häufung bei Kindern und Jugendlichen mit geistiger Behinderung.

Darüber hinaus lag ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Krampfanfällen und Verhaltensauffälligkeiten vor. Auch bei Veränderungen der Haut, der Augen, der Nieren, des Gehirns und anderen Auffälligkeiten waren Kinder und Jugendliche mit geistiger Behinderung, wenn auch nicht auf statistisch relevantem Niveau, schwerer betroffen.

Tabelle 44:**Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden**

Symptome	geistige Behinderung (n= 81)	keine geistige Behinderung (n= 38)	χ^2	df	p
Veränderungen der Haut	99% (80/81)	97% (3/38)	ns	1	ns
Veränderungen der Nieren	71% (53/75)	65% (22/34)	ns	1	ns
Veränderungen des Herzens	82% (62/76)	64% (21/33)	4,10	1	0,04
Veränderungen der Augen	54% (38/71)	42% (15/36)	ns	1	ns
andere Auffälligkeiten	50% (15/30)	24% (4/17)	ns	1	ns
Veränderungen des Gehirns	99% (79/80)	95% (35/37)	ns	1	ns
Krampfanfälle/ Epilepsie	94% (74/79)	67% (24/36)	14,32	1	0,00
Verhaltensauffälligkeiten	88% (68/77)	47% (14/30)	20,91	1	0,00

Genetik

Bei 72% (57/79) der Kinder und Jugendlichen mit geistiger Behinderung bzw. 62% (23/37) ohne geistige Behinderung wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen familiär und sporadisch aufgetretenen Formen der tuberösen Sklerose ($\chi^2=24,83$, $df=1$, $p=0,03$). In der Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit geistiger Behinderung handelt es sich in 8% (6/78) der Fälle um ein familiär gehäuftes Auftreten der tuberösen Sklerose, in 92% (72/78) der Fälle ist die Erkrankung spontan aufgetreten. Unter den Kindern und Jugendlichen ohne geistige Behinderung handelt es sich in 22% (8/36) der Fälle um eine familiäre Form der tuberösen Sklerose, in 78% (28/36) der Fälle um eine spontane Genmutation.

Bei Trägern eines mutierten TSC2-Gens liegt signifikant häufiger eine geistige Behinderung vor ($\chi^2=5,38$, $df=2$, $p=0,02$).

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer geistigen Behinderung lag bei 17% (5/29) eine Mutation von TSC1 und bei 83% (24/29) eine Mutation von TSC2 vor. Bei geistig regelrecht entwickelten Kindern und Jugendlichen lag in 50% (8/16) der Fälle eine Mutation von TSC1 und 50% (8/16) eine Mutation von TSC2 vor.

Tabelle 45:**Ergebnisse zur Genetik bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden**

Genetik	geistige Behinderung (n=79)	keine geistige Behinderung (n=37)	χ^2	df	p
genetische Untersuchung	72% (57/79)	62% (23/37)	ns	1	ns
familiär	8% (6/78)	22% (8/36)	4,83	1	0,03
sporadisch	92% (72/78)	78% (28/36)			
TSC1	17% (5/29)	50% (8/16)	5,38	1	0,02
TSC2	83% (24/29)	50% (8/16)			

3.3.3.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)

Summenwerte und Häufigkeiten

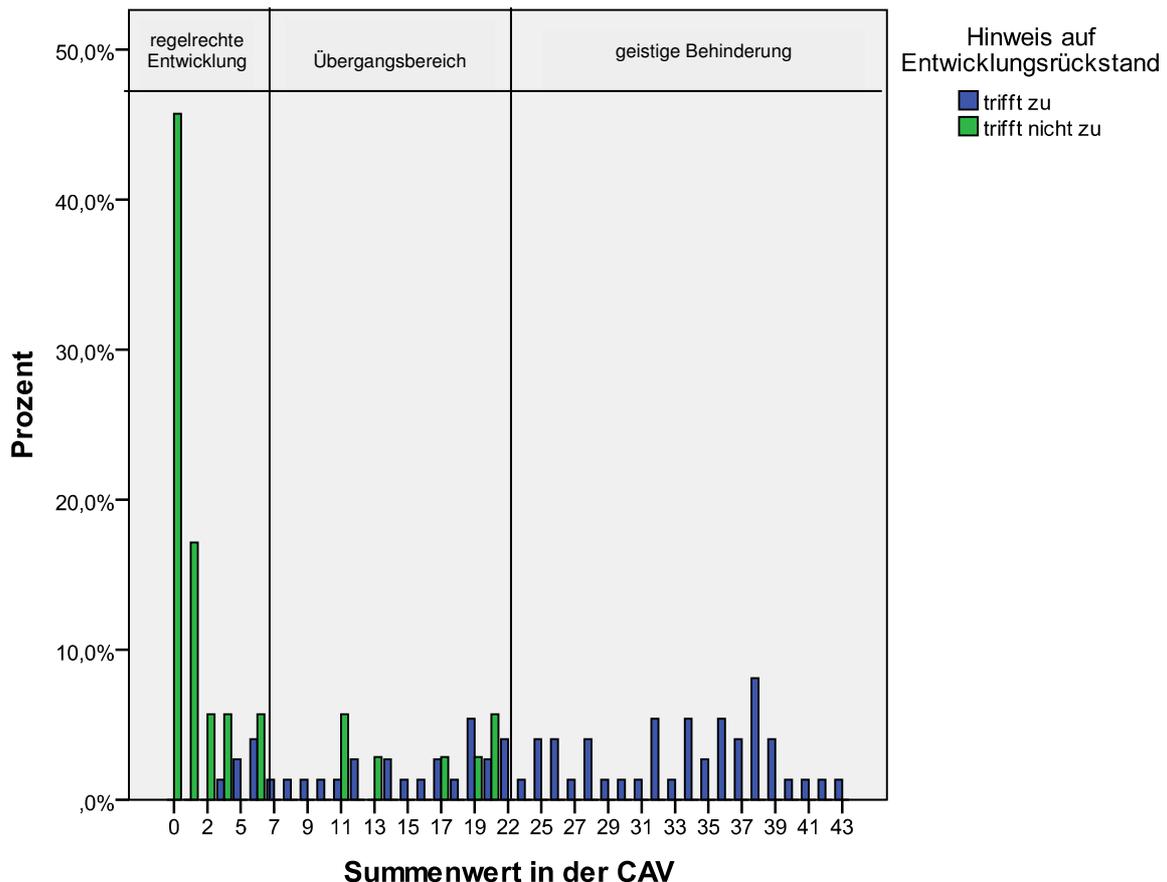
Die Checkliste adaptives Verhalten ergab signifikante Unterschiede in der durchschnittlich erreichten Gesamtpunktzahl zwischen den Gruppen nach Angaben der Eltern mit und ohne geistige Behinderung.

Kinder und Jugendliche mit nach Angaben der Eltern geistiger Behinderung schnitten mit einem Mittelwert von **25,7** (SD=11,3) deutlich schlechter ab als Kinder und Jugendliche ohne geistige Behinderung (MW=4,0, SD=6,4; F=19,08, T=10,60, df=107, p=0,00).

Aus Diagramm 7 lassen sich Schwellenwerte für das Vorliegen einer geistigen Behinderung oder einer regelrechten geistigen Entwicklung ableiten. Von einer regelrechten Entwicklung ist bis zu einem Summenwert von 7 auszugehen, ab einem Summenwert von 22 ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer geistigen Behinderung auszugehen. Im Übergangsbereich zwischen 8 und 21 Punkten lässt sich eine geistige Behinderung nicht eindeutig belegen oder widerlegen.

Diagramm 7:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte der CAV bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden



geistige Behinderung: n= 74±100%; MW=25,7 SD=11,3
keine geistige Behinderung: n=35±100%; MW=4,0, SD=6,4

Quartilen

Auch die Verteilung auf den Quartilen unterschied sich auf statistisch signifikantem Niveau. Keiner der Probanden ohne geistige Behinderung befand sich auf der 3. oder 4. Quartile, weshalb der Schwellenwert für eine regelrechte Entwicklung zwischen der 1. und 2. Quartile angesiedelt werden kann.

Tabelle 46:

CAV: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden

CAV Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	geistige Behinderung (n=74)	keine geistige Behinderung (n=35)	χ^2	df	p
1. Quartile	1,9	8% (6)	77% (27)	58,67	1	0,00
2. Quartile	15,7	34% (25)	23% (8)			
3. Quartile	26,6	24% (18)	-			
4. Quartile	32,9	34% (25)	-			

Einzelitems

Tabelle 47 zeigt einen Überblick über die Einzelitems, welche von mehr als 50% der Eltern als „nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden. In der Analyse der Einzelitems der CAV zeigten sich durchgängig signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Betroffen waren alle drei Domänen adaptiven Verhaltens.

Auffällig ist die relative Häufigkeit von alle Kompetenzbereiche betreffenden Defiziten bei Kindern und Jugendlichen ohne geistige Behinderung. Als mögliche Ursachen ist neben Teilleistungsschwächen und leichten Lernbehinderungen das Vorliegen einer körperlichen Behinderung, wie z. B. einer Sehbehinderung bei schwerwiegender Augenbeteiligung zu nennen. Vor allem die sozialen Kompetenzen betreffende Schwächen der Kinder und Jugendliche ohne geistige Behinderung können jedoch auch, neben einer autistischen Störung, mit Stereotypien und Störungen der sozialen Interaktion, auf generelle soziale Probleme bei der tuberösen Sklerose hinweisen.

Tabelle 47:

CAV: Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern von geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden als „nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden.

CAV Einzelitems	geistige Behinderung (n=74)	keine geistige Behinderung (n=35)	χ^2	df	p
kognitive Kompetenzen					
1. zeitliche Orientierung	80% (59/74)	37% (13/35)	19,22	1	0,00
2. räumliche Orientierung	58% (43/74)	17% (6/35)	16,11	1	0,00
6. Lesen / Schreiben	74% (55/74)	29% (10/35)	20,66	1	0,00
7. selbstständig im Straßenverkehr	77% (56/73)	37% (13/35)	16,06	1	0,00
19. Uhr lesen	80% (59/74)	37% (13/35)	19,22	1	0,00
20. Umgang mit Geld	78% (58/74)	40% (14/35)	15,61	1	0,00
soziale Kompetenzen					
4. keine durchgängige Aufsicht nötig	77% (56/73)	34% (12/35)	18,26	1	0,00
5. sinnvolle Selbstbeschäftigung	73% (53/73)	29% (10/35)	18,87	1	0,00
8. Benehmen in der Öffentlichkeit	74% (53/72)	23% (8/35)	24,75	1	0,00
praktische Kompetenzen					
9. selbstständiges Anziehen	66% (49/74)	17% (6/35)	22,89	1	0,00
10. selbstständiges Schuhe binden/ Knöpfe schließen	78% (58/74)	34% (12/35)	20,11	1	0,00
11. selbstständiger Toilettengang	60% (44/74)	20% (7/35)	14,86	1	0,00
12. selbstständiges Zähne putzen	73% (54/74)	17% (6/35)	29,93	1	0,00
13. selbstständiges Waschen	78% (58/74)	26% (9/35)	27,83	1	0,00
14. Essen mit Besteck	68% (50/74)	23% (8/35)	19,08	1	0,00
15. Telefonieren	75% (55/63)	26% (9/35)	24,14	1	0,00
16. Bedienen technischer Geräte	73% (54/74)	23% (8/35)	24,33	1	0,00
17. selbstständiges Essen / Trinken	69% (50/73)	23% (8/35)	19,82	1	0,00
18. Hilfe im Haushalt	78% (58/74)	29% (10/35)	25,12	1	0,00
22. Türen / Flaschen öffnen	66% (49/74)	14% (5/35)	25,63	1	0,00

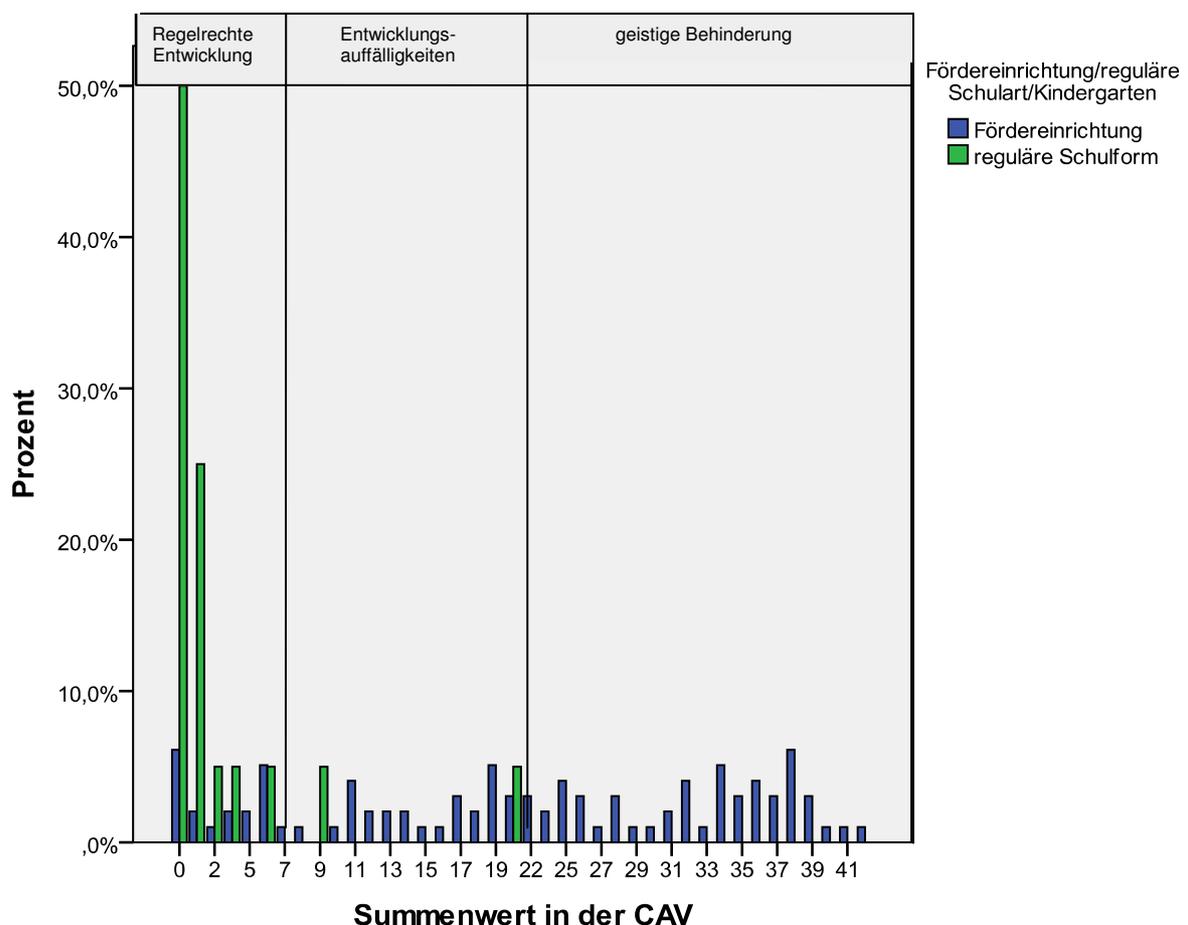
3.3.3.2.1. Schulart

Summenwerte und Häufigkeiten

Kinder und Jugendliche, welche eine Förderschule oder eine alternative Schulart besuchen, schnitten in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) signifikant schlechter ab als Kinder und Jugendliche auf einer regulären Schule oder weiterführenden Schule ($F=5,85$, $T=6,48$, $df=90$, $p=0,00$). Kinder und Jugendliche, welche eine Fördereinrichtung besuchen, erreichten einen Mittelwert von **23,6** ($SD=12,1$), Kinder und Jugendliche in einer regulären Schulform oder weiterführenden Schule einen Mittelwert von **4,4** ($SD=10,3$). Der Schwellenwert für den Besuch einer Fördereinrichtung liegt bei einem Summenwert von 22 und entspricht somit dem Ergebnis des Gruppenvergleichs von geistig behinderten und geistig regelrecht entwickelten Probanden. Ein Schwellenwert für den Besuch einer regulären Schulform kann dem Diagramm hingegen nicht eindeutig entnommen werden, das Elternurteil zu geistiger Behinderung ist somit als trennschärfer als der Schulbesuch zu betrachten.

Diagramm 8:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte der CAV bei Probanden mit Besuch einer Förderschule oder alternativen Schulform und regulären Schulform oder weiterführenden Schule



Fördereinrichtung: $n=98 \triangleq 100\%$; $MW=23,6$, $SD=12,1$
keine reguläre Schulform: $n=20 \triangleq 100\%$; $MW= 4,3$, $SD=10,3$

Quartilen

Die Verteilung der Quartilen unterschied sich ebenfalls auf signifikantem Niveau.

Keiner der Probanden mit Besuch einer regulären oder weiterführenden Schule befand sich auf der 3. oder 4. Quartile, weshalb auch hier der Schwellenwert für eine regelrechte Entwicklung zwischen der 1. und 2. Quartile anzusiedeln ist.

Tabelle 48:

CAV: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei Probanden mit Besuch einer Förderschule oder alternativen Schulform bzw. regulären oder weiterführenden Schule

CAV Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	Förderschule oder alternative Schulform (n=98)	reguläre oder weiterführende Schule (n=20)	χ^2	df	p
1. Quartile	1,9	16% (16)	85% (17)	58,68	3	0,00
2. Quartile	15,7	36% (35)	15% (3)			
3. Quartile	26,6	20% (20)	-			
4. Quartile	32,9	28% (27)	-			

Einzelitems

Kinder und Jugendliche, welche eine Förderschule oder alternative Schulform besuchten, zeigten signifikante Defizite in den kognitiven, sozialen und praktischen Kompetenzen.

Die von Eltern der Kinder und Jugendlichen mit Besuch einer Förderschule oder alternativen Schulform genannten Häufigkeiten an Defiziten in den drei Kompetenzbereichen liegen in geringem Maße unter denen von Kindern und Jugendlichen mit einer geistigen Behinderung, während die Häufigkeiten bei Kindern und Jugendlichen auf einer regulären oder weiterführenden Schule geringfügig höher liegen. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Analyse der Summenwerte in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) und spricht somit für die Validität der Ergebnisse.

Tabelle 49:

CAV: Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern von Probanden mit Besuch einer Förderschule oder alternativen Schulform bzw. regulären oder weiterführenden Schule als „ nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden

CAV Einzelitems	Förderschule oder alternative Schulform (n=98)	reguläre oder weiterführende Schule (n=20)	χ^2	df	p
kognitive Kompetenzen					
1. zeitliche Orientierung vorhanden	71% (70/89)	35% (7/20)	10,29	1	0,01
6. Lesen / Schreiben	68% (67/89)	20% (4/20)	135,35	1	0,00
7. selbstständig im Straßenverkehr	72% (70/97)	30% (6/20)	131,06	1	0,00
19. Uhr lesen	74% (72/ 98)	30% (6/20)	133,13	1	0,00
20. Umgang mit Geld	72% (71/98)	40% (8/20)	126,97	1	0,00
soziale Kompetenzen					
4. benötigt nicht durchgängige Aufsicht	69% (67/97)	35% (7/20)	126,35	1	0,00
5. Fähigkeit zur sinnvollen Selbstbeschäftigung	65% (63/97)	30% (6/20)	126,44	1	0,00
8. Benehmen in der Öffentlichkeit	66% (63/97)	25% (5/20)	128,36	1	0,00
praktische Kompetenzen					
9. selbstständiges Anziehen	58% (57/97)	25% (5/20)	126,39	1	0,00
10. selbstständiges Schuhe binden / Knöpfe schließen	71% (70/97)	30% (6/20)	131,54	1	0,00
11. selbstständiger Toilettengang	51% (50/97)	25% (5/20)	123,56	1	0,00
12. selbstständiges Zähne putzen	61% (60/97)	25% (5/20)	127,88	1	0,00
13. selbstständiges Waschen	69% (68/97)	25% (5/20)	132,99	1	0,00
14. Essen mit Besteck	59% (58/98)	30% (6/20)	124,75	1	0,00
15. kann Telefonieren	68% (66/97)	25% (5/20)	130,99	1	0,00
16. Bedienen technischer Geräte	64% (63/98)	30% (6/20)	127,11	1	0,00
17. selbstständiges Essen / Trinken	62% (60/97)	25% (5/20)	127,20	1	0,00
18. Hilfe im Haushalt	72% (71/98)	25% (5/20)	135,45	1	0,00
22. Türen / Flaschen öffnen	55% (54/98)	25% (5/20)	125,07	1	0,00

3.3.3.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)

Summenwerte und Häufigkeiten

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Autismus bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Kindern und Jugendlichen ($\chi^2=42,46$, $df= 2$, $p= 0,00$).

Nach den Ergebnissen des Fragebogens über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) weisen 69% (51/74) der geistig behinderten Kinder und Jugendlichen und nur 6% (2/35) der regelrecht entwickelten Kinder und Jugendlichen autistische Verhaltensweisen auf.

Bei 22% (16) der geistig behinderten Kinder und Jugendlichen kann eine autistische Störung weder bestätigt noch widerlegt werden, während es bei geistig regelrecht entwickelten Kindern und Jugendlichen 40% (14/35) sind. Bei 9% (7/74) der geistig behinderten und bei 54% (19/35) der Probanden ohne geistige Behinderung kann eine autistische Störung sicher ausgeschlossen werden.

Tabelle 50:

VSK: Häufigkeit von Autismus bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden

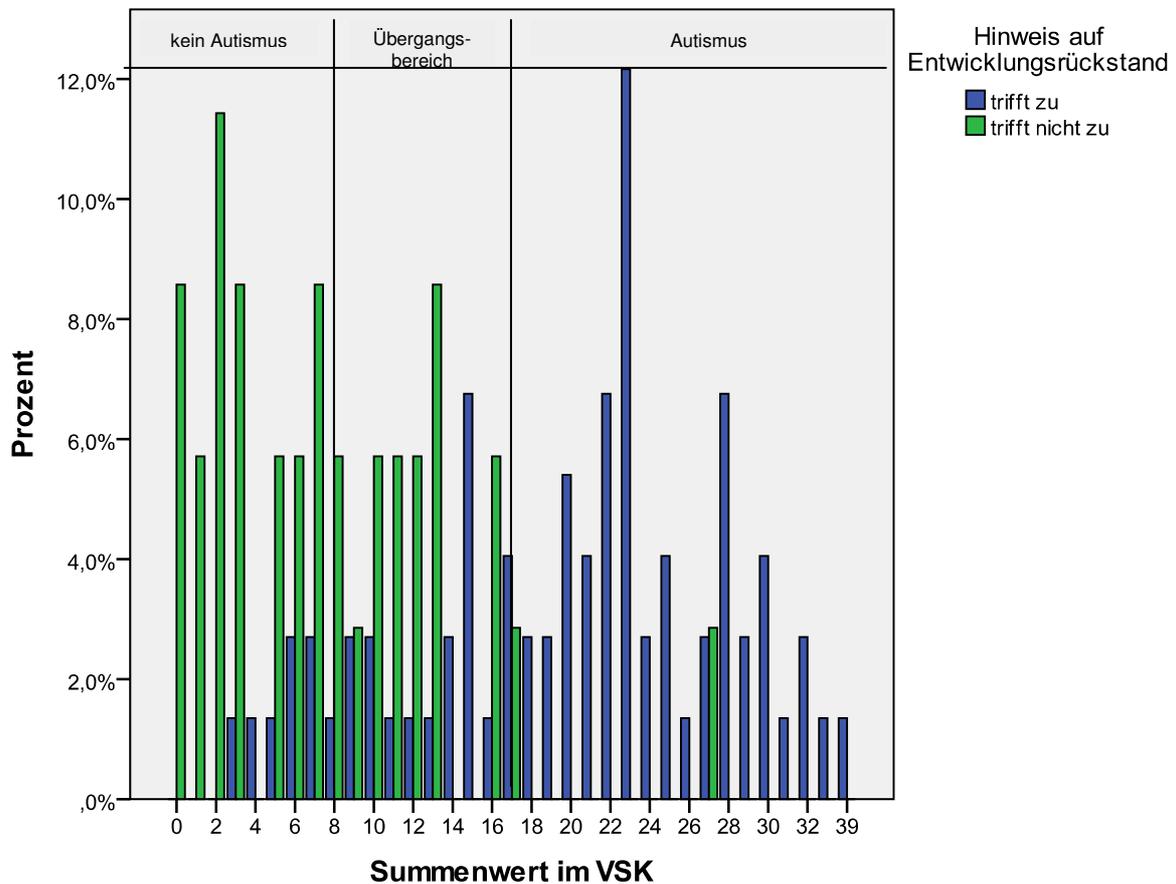
VSK Diagnose Autismus	geistige Behinderung (n=74)	keine geistige Behinderung (n=35)	χ^2	df	p
Autismus	69% (51)	6% (2)	42,46	2	0,00
Übergangsbereich	22% (16)	40% (14)			
kein Autismus	9% (7)	54% (19)			

Kinder und Jugendliche mit geistiger Behinderung schnitten im Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) signifikant schlechter ab als Kinder und Jugendliche mit normaler geistiger Entwicklung ($F=3,41$, $T=8,17$, $df=107$, $p=0,00$). Die durchschnittlich erreichte Punktzahl geistig behinderter Studienteilnehmer betrug **20,0** ($SD=8,0$), derer ohne geistige Behinderung lediglich **7,7** ($SD=6,0$).

Diagramm 9 zeigt eine hohe Überlappung zwischen geistiger Behinderung und autistischen Störungen. Der Schwellenwert von geistiger Behinderung zu einer regelrechten geistigen Entwicklung liegt in dieser Stichprobe bei etwa 17. Dies steht in Übereinstimmung mit dem in der Studie von Bölte et al. (76), etablierten Schwellenwert von 17 für das Vorliegen einer autistischen Störung und spricht für die hohe Konkordanz geistiger Behinderung und Autismus (66, 67).

Diagramm 9:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte des VSK bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden



geistige Behinderung: n=74±100%; MW=20,0, SD=8,0
keine geistige Behinderung: n=35±100%; MW=7,7, SD=6,0

Quartilen

Auch die Verteilung auf den Quartilen unterschied sich auf statistisch signifikantem Niveau.

Tabelle 51:

VSK: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden

VSK Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	geistige Behinderung (n=74)	keine geistige Behinderung (n=35)	χ^2	df	p
1. Quartile	3,8	10% (8)	54% (19)	37,48	3	0,00
2. Quartile	11,7	19% (14)	34% (12)			
3. Quartile	20,5	37% (27)	9% (3)			
4. Quartile	28,0	34% (25)	3% (1)			

Einzelitems

Auch die Analyse der Einzelitems zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen geistiger Behinderung und dem Auftreten von autistischen Verhaltensweisen. Tabelle 52 bietet einen

Überblick über diejenigen Einzelitems, welche von mehr als 50% der Eltern als „vorhanden“ angegeben wurden. Mit Ausnahme der Items 2 „Sprechen aus Freundlichkeit“, Item 9 „Rituale“ und Item 23 „Gesten“ zeigten sich bei allen drei für den Autismus kritischen Verhaltensdomänen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffallend ist jedoch auch die relative Häufigkeit von autistischen Verhaltensweisen bei Kindern ohne geistige Behinderung, was dafür spricht, dass bei der tuberösen Sklerose autistische Störungen, insbesondere Stereotypien und Defizite in der sozialen Interaktion nicht nur auf den Kofaktor geistige Behinderung zurückzuführen sind.

Tabelle 52:

VSK: Einzelitems, welche von mehr als 50% der Eltern von geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden als „vorhanden“ angegeben wurden

VSK Einzelitems	geistige Behinderung (n=74)	keine geistige Behinderung (n=35)	χ^2	df	p
soziale Kommunikation					
2. Sprechen aus Freundlichkeit (i) (s) ***	57% (26/46)	65% (22/34)	ns	1	ns
4. Wiederholung von Sätzen (s) **	65% (30/46)	15% (5/34)	20,27	1	0,00
stereotype Verhaltensweisen					
9: Rituale *	56% (40/71)	37% (13/35)	ns	1	ns
11: Benutzung des Körpers Anderer *	63% (47/74)	20% (7/35)	17,99	1	0,00
13: Interesse an Details *	69% (50/73)	21% (7/34)	21,38	1	0,00
16. Hand-/ Fingermanierismen *	64% (47/74)	12% (4/34)	25,03	1	0,00
17. Manierismen mit dem ganzen Körper *	51% (38/74)	9% (3/34)	17,89	1	0,00
18. Selbstverletzung *	51% (38/74)	14% (5/35)	13,66	1	0,00
20. besonderer bester Freund (i) ***	66% (49/72)	41% (13/32)	6,02	1	0,01
soziale Interaktion					
21: spontanes Nachahmen von Menschen (i) **	69% (50/72)	44% (15/34)	6,25	1	0,01
22: spontanes Zeigen (i) **	60% (43/72)	26% (9/35)	10,90	1	0,00
23: Gesten (i) **	57% (41/72)	58% (19/33)	ns	1	ns
24. Nicken (i) **	57% (40/70)	24% (8/34)	10,40	1	0,00
25: Kopfschütteln (i) **	53% (37/70)	21% (7/34)	9,79	1	0,00
26. Blickkontakt (i) **	55% (39/71)	29% (10/35)	6,55	1	0,01
29: Angebot, zu teilen (i) **	68% (49/72)	33% (11/33)	11,14	1	0,00
30. Teilen von Freude (i) **	53% (39/73)	18% (6/34)	12,18	1	0,00
31. Trösten (i) **	65% (46/71)	15% (5/33)	22,21	1	0,00
33: Spannweite der Mimik (i) **	55% (38/69)	3% (1/34)	26,31	1	0,00
34: spontanes Mitspielen (i) **	74% (54/73)	20% (7/35)	28,04	1	0,00
35. Phantasiespiele (i) **	85% (61/72)	24% (8/33)	3,74	1	0,00
36. Interesse an Gleichaltrigen (i) **	69% (49/71)	15% (5/34)	27,15	1	0,00
39. Phantasiespiele mit anderen (i) **	92% (66/72)	27% (9/34)	47,44	1	0,00
40: sich einer Gruppe anschließen (i) **	8% (56/71)	11% (4/35)	43,41	1	0,00

*jemals gezeigtes Verhalten, **zwischen 4-5 Jahren gezeigtes Verhalten

***derzeit gezeigtes Verhalten, (i) inverses Item, (s) nur für „Sprechende

3.3.3.4. Fragebogen zu Epilepsie

Bei Kindern und Jugendlichen mit geistiger Behinderung traten signifikant häufiger epileptische Anfälle auf als bei Kindern und Jugendlichen ohne geistige Behinderung (MR=99% (81/82), no MR=79% (28/37)).

Tabelle 53:
Häufigkeit von Epilepsie bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden

Epilepsiefragebogen	geistige Behinderung (n=82)	keine geistige Behinderung (n=37)	χ^2	df	p
Epilepsie vorhanden	99% (81)	79% (28)	15,70	1	0,00

3.3.3.5. Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)

Verhaltensauffälligkeiten:

In der Child Behaviour Checklist (CBCL) zeigt sich eine Korrelation von geistiger Behinderung und Verhalten. 75% (60/80) der Kinder und Jugendlichen mit geistiger Behinderung und jedoch auch 40% (15/38) ohne geistige Behinderung sind verhaltensauffällig.

Tabelle 54:
CBCL: Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden

CBCL Verhaltensauffälligkeiten	geistige Behinderung (n=80)	keine geistige Behinderung (n=38)	χ^2	df	p
Gesamtscore	75% (60)	40% (15)	21,77	1	0,00

Quartilen

Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung der Quartilen.

Tabelle 55:
CBCL: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden

CBCL Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=130) *	geistige Behinderung (n=80)	keine geistige Behinderung (n=38)	χ^2	df	p
1. Quartile	46,3	13% (10)	50% (19)	21,77	3	0,00
2. Quartile	59,1	30% (24)	18% (7)			
3. Quartile	65,6	22% (18)	21% (8)			
4. Quartile	74,3	35% (28)	11% (4)			

* Auffälligkeitswert=60

3.3.3.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)

Kinder und Jugendliche mit geistiger Behinderung waren nach den Ergebnissen des Youth Self Report (YSR) signifikant nicht häufiger verhaltensauffällig als Kinder und Jugendliche ohne geistige Behinderung.

3.3.4. Autismus

Nach den Ergebnissen des Fragebogens zu Autismus (VSK) sind 50% (59) der Kinder und Jugendlichen von einer autistischen Störung betroffen, bei 23% (27) liegt sicher kein Autismus vor und bei 27% (32) kann eine autistische Störung weder bestätigt noch widerlegt werden.

Im Gruppenvergleich wurde die Gruppe der 32 Kinder und Jugendlichen, bei der eine autistische Störung weder sicher belegt noch ausgeschlossen werden konnte, nicht beachtet. Es handelt sich somit um eine Betrachtung der Extremwerte innerhalb der Gesamtgruppe (n=118).

3.3.4.1. allgemeiner Fragebogen

Geschlechterverteilung

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts.

Altersverteilung

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Altersgruppen.

Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten

In der Gruppe der Organmanifestationen zeigte sich, dass Kinder und Jugendliche mit einer autistischen Störung signifikant häufiger an Krampfanfällen und Verhaltensauffälligkeiten leiden. Bei den übrigen Symptomen unterschieden sich Kinder und Jugendlichen mit Autismus und ohne Autismus nicht auf signifikantem Niveau.

Tabelle 56:

Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten bei autistischen und nicht autistischen Probanden

Symptome	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
Veränderungen der Haut	100% (59/59)	100% (27/27)	ns	1	ns
Veränderungen der Nieren	76% (42/55)	63% (15/24)	ns	1	ns
Veränderungen des Herzens	84% (46/55)	71% (17/24)	ns	1	ns
Veränderungen der Augen	58% (31/53)	44% (11/25)	ns	1	ns
andere Auffälligkeiten	59% (16/27)	25% (3/12)	ns	1	ns
Veränderungen des Gehirns	97% (55/57)	96% (26/27)	ns	1	ns
Krampfanfälle / Epilepsie	98% (56/57)	76% (19/25)	13,88	1	0,00
Verhaltensauffälligkeiten	97% (55/57)	35% (7/20)	35,76	1	0,00

Schulart

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der vornehmlich besuchten Schulart ($\chi^2=19,11$, $df=1$, $p=0,00$). Von den Kindern und Jugendlichen mit Autismus besuchten 96% (57/59) eine Förderschule oder andere Schulform und nur 3% (2/59) eine reguläre Schule.

Unter den Kindern und Jugendlichen ohne autistische Störung besuchten 59% (16/27) eine Förderschule oder andere Schulform und 41% (11/27) eine reguläre oder weiterführende Schule.

Tabelle 57:
besuchte Schulart bzw. Kindergarten bei autistischen und nicht autistischen Probanden

Schulart bzw. Kindergarten	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)
Förderkindergarten	2% (1)	-
Grundschule	3% (2)	11% (3)
Förderschule	71% (42)	41% (11)
Hauptschule	-	4% (1)
Realschule	-	11% (3)
Gymnasium	-	15% (4)
andere Schulform	23% (14)	19% (5)

Genetik

Bei 74% (43/58) der autistischen Kinder und Jugendlichen und 68% (17/25) der nicht autistischen Kinder und Jugendlichen wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt. Der statistische Unterschied war nicht signifikant.

Bei 7% (4/57) der Kinder und Jugendlichen mit Autismus und bei 12% (3/26) ohne Autismus liegt ein familiär gehäuftes Auftreten vor. Bei 93% (53/57) der Kinder und Jugendlichen mit Autismus und bei 88% (23/26) der Kinder und Jugendlichen ohne autistische Störung handelt es sich um ein sporadisch entstandenes Auftreten.

Autistische Störungen können bei 20% (5/25) der Kinder und Jugendlichen mit einer Mutation auf TSC1 und bei 80% (20/25) der Probanden mit einer Mutation auf TSC2 nachgewiesen werden. Bei 46% (6/13) der Träger eines mutierten TSC1-Gens und 54% (7/13) der Träger eines mutierten TSC2-Gens liegt mit einem Gesamtpunktwert von < 8 sicher kein Autismus vor. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 58:
Ergebnisse zur Genetik bei autistischen und nicht autistischen Probanden

Genetik	Autismus (n=58)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
genetische Untersuchung	74% (43/58)	68% (17/25)	ns	1	ns
familiär	7% (4/57)	12% (3/26)	ns	1	ns
sporadisch	93% (53/57)	88% (23/26)			
TSC1	20% (5/25)	46% (6/13)	ns	1	ns
TSC2	80% (20/25)	54% (7/13)			

3.3.4.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)

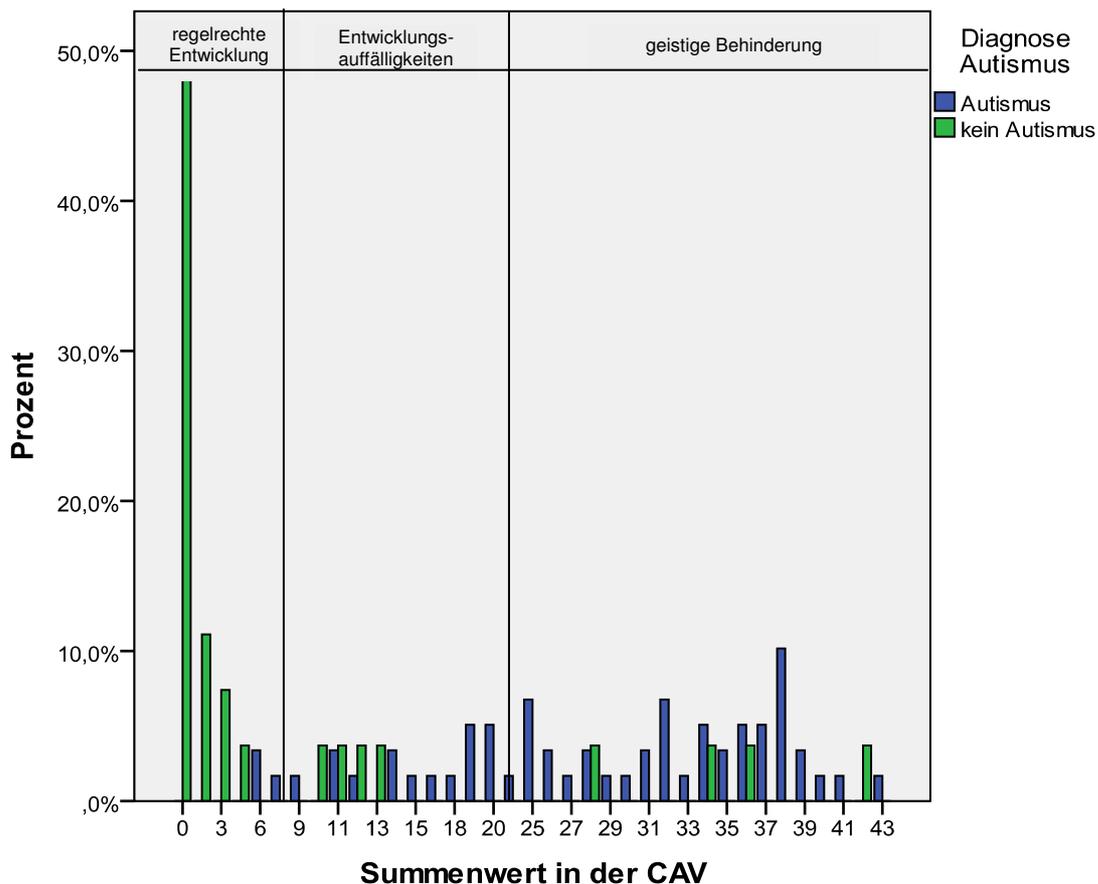
Summenwerte und Häufigkeiten

Autistische Kinder und Jugendliche erreichten deutlich höhere Gesamtpunktzahlen und schnitten damit signifikant schlechter ab als Kinder und Jugendliche ohne Autismus ($F=0,28$, $T=7,86$, $df=84$, $p=0,00$). Der Mittelwert bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus betrug **27,4** bei einer Standardabweichung von 10,1, Kinder und Jugendliche ohne Autismus erreichten hingegen einen Mittelwert von **7,4** mit einer Standardabweichung von 12,6.

Diagramm 10 zeigt, dass ein Großteil der Kinder und Jugendlichen ohne autistische Störung sich in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) unter einem Summenwert von 7 befindet, was für eine regelrechte geistige Entwicklung spricht. Ein klarer Schwellenwert für eine geistige Behinderung bei Kindern und Jugendlichen bei mit Autismus lässt sich hingegen nicht ablesen. Das Elternurteil zu geistiger Behinderung ist in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) somit trennschärfer als das Vorliegen einer autistischen Störung.

Diagramm 10:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte der CAV bei autistischen und nicht autistischen Probanden



Autismus: n=59 $\hat{=}$ 100%; MW=27,4, SD=10,1
kein Autismus: n=27 $\hat{=}$ 100%; MW= 7,4, SD=12,6

Quartilen

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Verteilung der Quartilen in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV).

Keines der Kinder und Jugendlichen mit Autismus befand sich im Bereich der 1. Quartile, während es bei Kindern und Jugendlichen ohne autistische Störung 62% waren.

Hingegen lagen 100% der Kinder und Jugendlichen mit Autismus und nur 38% der Kinder und Jugendlichen ohne Autismus zwischen der 2. und 4. Quartile, was für eine deutliche Überschneidung von Autismus und Störungen im adaptiven Verhalten spricht.

Tabelle 59:

CAV: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei autistischen und nicht autistischen Probanden

CAV Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
1. Quartile	1,9	-	62% (17)	55,57	3	0,00
2. Quartile	15,7	25% (15)	19% (5)			
3. Quartile	26,6	36% (21)	4% (1)			
4. Quartile	32,9	39% (23)	15% (4)			

Einzelitems

Tabelle 60 gibt einen Überblick über die Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern als „nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden. Die Häufigkeitsverteilung der Einzelitems bei autistischen und nicht autistischen Kindern und Jugendlichen unterschieden sich auf statistisch hohem Niveau. Betroffen sind die kognitiven, sozialen und praktischen Kompetenzen der Kinder und Jugendlichen. Auffallend ist die vergleichbar hohe Häufigkeit von Defiziten im adaptiven Bereich bei Kindern und Jugendlichen mit geistiger Behinderung und bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus (siehe Seite 57). Dieses Ergebnis spricht erneut für eine deutliche Überlappung von autistischen Störungen und geistiger Behinderung bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose.

Tabelle 60:

CAV: Einzelitems, welche von mehr als 50% der Eltern von autistischen und nicht autistischen Probanden als „vorhanden“ angegeben wurden

CAV Einzelitems	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
kognitive Kompetenzen					
1. zeitliche Orientierung	83% (49/59)	33% (9/27)	24,33	1	0,00
2. räumliche Orientierung	58% (34/59)	22% (6/27)	11,55	1	0,00
3. Orientierung zur Person	51% (30/59)	26% (7/27)	7,23	1	0,03
6. Lesen / Schreiben	73% (43/59)	33% (9/27)	14,94	1	0,00
7. selbstständig im Straßenverkehr	78% (46/59)	41% (11/27)	15,01	1	0,00
19. Uhr lesen	76% (45/59)	41% (11/27)	10,44	1	0,01
20. Umgang mit Geld	78% (46/59)	41% (11/27)	15,01	1	0,00
soziale Kompetenzen					
4. keine durchgängige Aufsicht nötig	81% (47/58)	30% (8/27)	24,46	1	0,00
5. sinnvolle Selbstbeschäftigung	78% (45/58)	30% (8/27)	19,41	1	0,00
8. öffentliches Benehmen	81% (47/58)	37% (10/27)	17,31	1	0,00
praktische Kompetenzen					
9. selbstständiges Anziehen	78% (46/59)	22% (6/27)	25,57	1	0,00
10. selbstständiges Schuhe binden/ Knöpfe schließen	78% (46/59)	41% (11/27)	15,01	1	0,00
11. selbstständiger Toilettengang	70% (41/59)	22% (6/27)	18,98	1	0,00
12. selbstständiges Zähne putzen	80% (47/59)	26% (7/27)	22,96	1	0,00
13. selbstständiges Waschen	80% (47/59)	30% (8/27)	20,20	1	0,00
14. Essen mit Besteck	76% (45/59)	22% (6/27)	23,94	1	0,00
15. Telefonieren	76% (45/59)	27% (7/27)	19,92	1	0,00
16. Bedienen technischer Geräte	76% (45/59)	26% (7/27)	21,09	1	0,00
17. selbstständiges Essen /Trinken	74% (43/58)	30% (8/27)	16,64	1	0,00
18. Hilfe im Haushalt	86% (51/59)	33% (9/27)	25,96	1	0,00
22. Türen/ Flaschen öffnen	71% (42/59)	22% (6/27)	19,66	1	0,00

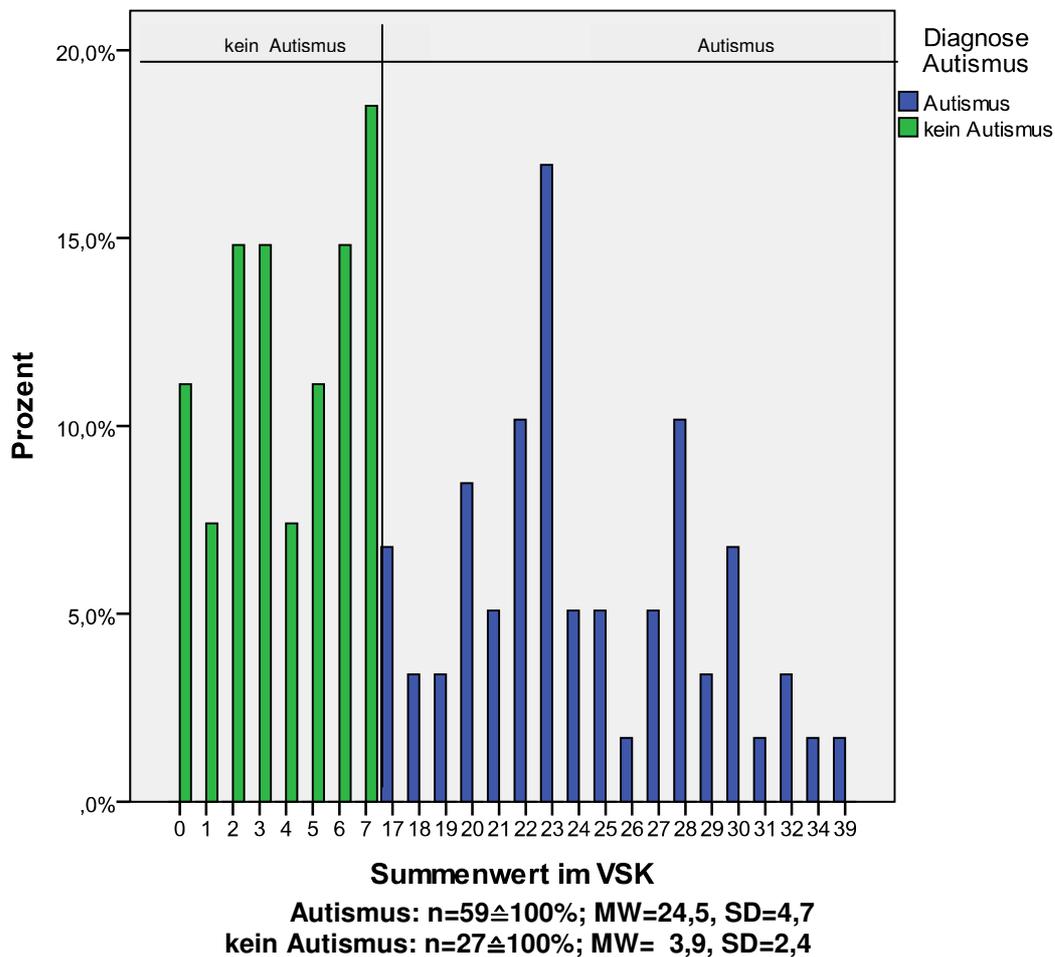
3.3.4.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)

Summenwerte und Häufigkeiten

Autistische Kinder und Jugendliche schnitten im Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) wie erwartet signifikant schlechter ab als Kinder und Jugendliche ohne Autismus ($F= 10,15$, $T=21,09$, $df=81$, $p=0,00$). Die erreichte Gesamtpunktzahl betrug bei Kindern und Jugendlichen mit autistischer Störung durchschnittlich **24,3** ($SD= 4,7$), bei Kindern und Jugendlichen ohne autistische Störung **3,9** ($SD=2,4$).

Diagramm 11:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte des VSK bei autistischen und nicht autistischen Probanden



Quartilen

Auch der Unterschied bei der Verteilung auf den Quartilen bewegte sich auf statistisch signifikantem Niveau. Da es sich im vorliegenden Gruppenvergleich um Extremwerte handelt und die Gruppe von Kindern und Jugendlichen, bei der eine autistische Störung weder be- noch widerlegt werden konnte, nicht in die Auswertung mit einfluss, befand sich keiner der Probanden im Bereich der 2. Quartile.

Tabelle 61:

VSK: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei autistischen und nicht autistischen Probanden

VSK Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
1. Quartile	3,8	0% (0/55)	100% (27/27)	166,00	1	0,00
2. Quartile	11,7	0% (0/55)	0% (0/27)			
3. Quartile	20,5	54% (30/55)	0% (0/27)			
4. Quartile	28,0	46% (25/55)	0% (0/27)			

Einzelitems

Einen Überblick über die Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern als „vorhanden“ angegeben wurden, zeigt Tabelle 62. Mit Ausnahme des invers gewerteten Items 2 „Sprechen aus Freundlichkeit“ unterschieden sich die Häufigkeiten aller Einzelitems auf statistisch signifikantem Niveau. Betroffen waren sowohl soziale Kommunikation und stereotype Verhaltensweisen, als auch die soziale Interaktion. Auffallend ist auch hier die hohe Häufigkeit von Defiziten aller drei für den Autismus kritischen Verhaltensdomänen bei Kindern und Jugendlichen ohne Autismus. Was neben einer Einschränkung der sozialen Kommunikation durch eine geistige Behinderung auf eine generelle Tendenz zu Stereotypen und sozialen Problemen bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose hinweist.

Tabelle 62:

VSK: Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern von autistischen und nicht autistischen Probanden als „vorhanden“ angegeben wurden

VSK Items	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
soziale Kommunikation					
2. Sprechen aus Freundlichkeit (i) (s) ***	55% (17/31)	50% (13/26)	ns	1	ns
4. Wiederholung von Sätzen (s) *	84% (26/31)	15% (4/26)	26,60	1	0,00
6. Verwechseln von Fürwörtern (s) *	58% (18/31)	8% (2/26)	15,75	1	0,00
7. erfundene Wörter, merkwürdiger Ausdruck (s)	61% (19/31)	31% (8/26)	5,28	1	0,02
8. Bestehen auf Wiederholung (s) **	77% (24/31)	8% (2/26)	27,71	1	0,00
stereotype Verhaltensweisen					
9: Rituale *	62% (33/53)	30% (8/27)	7,63	1	0,01
11: Benutzung des Körpers Anderer *	70% (39/56)	26% (7/27)	14,09	1	0,00
12. merkwürdige Interessen *	66% (37/56)	7% (2/27)	26,67	1	0,00
13: Interesse an Details *	78% (43/55)	22% (6/27)	23,58	1	0,00
14. ungewöhnliche Intensität von Interessen *	54% (30/56)	26% (7/27)	5,64	1	0,02
16. Hand-/ Fingermanierismen *	77% (43/56)	8% (2/26)	34,23	1	0,00
17. Manierismen mit dem ganzen Körper *	61% (34/56)	4% (1/26)	23,47	1	0,00
18. Selbstverletzung *	70% (39/56)	4% (1/27)	31,72	1	0,00
20. besonderer bester Freund (i) ***	79% (44/56)	29% (7/24)	17,74	1	0,00
soziale Interaktion					
21: spontanes Nachahmen von Menschen (i) **	79% (44/56)	20% (5/25)	24,81	1	0,00
22: spontanes Zeigen (i) **	73% (41/56)	8% (2/25)	29,52	1	0,00
23: Gesten (i) **	70% (41/59)	35% (8/23)	11,07	1	0,00
24: Nicken (i) **	79% (44/56)	-	46,20	1	0,00
25: Kopfschütteln (i) **	71% (40/56)	-	38,18	1	0,00
26: Blickkontakt (i) **	65% (37/57)	12% (3/26)	20,37	1	0,00
29: Angebot, zu teilen (i) **	80% (47/59)	8% (2/24)	35,90	1	0,00
30: Teilen von Freude (i) **	68% (40/59)	-	33,30	1	0,00
31: Trösten (i) **	76% (44/58)	4% (1/24)	35,24	1	0,00
33: Spannbreite der Mimik (i) **	68% (38/56)	-	33,80	1	0,00
34: spontanes Mitspielen (i) **	90% (53/59)	-	62,00	1	0,00
35: Phantasiespiele (i) **	97% (57/59)	4% (1/24)	71,10	1	0,00
36: Interesse an Gleichaltrigen (i) **	83% (47/57)	4% (1/25)	44,07	1	0,00
37: positives Reagieren auf andere Kinder (i) **	57% (32/56)	4% (1/26)	22,47	1	0,00
39: Phantasiespiele mit anderen (i)**	100% (59/59)	13% (3/24)	70,89	1	0,00
40: einer Gruppe anschließen (i) **	90% (52/58)	12% (3/25)	47,09	1	0,00

*jemals gezeigtes Verhalten, **zwischen 4-5 Jahren gezeigtes Verhalten

***derzeit gezeigtes Verhalten, (i) inverses Item, (s) nur für „Sprechende“

3.3.4.4. Fragebogen zu Epilepsie

Krampfanfälle waren mit 100% (59/59) bei autistischen Kinder und Jugendlichen und 78% (21/27) bei nicht autistischen Kindern und Jugendlichen, bei Probanden mit Autismus signifikant häufiger vorhanden ($\chi^2=17,43$, $df=1$, $p=0,00$).

Tabelle 63:

Häufigkeit von Epilepsie bei autistischen und nicht autistischen Probanden

Epilepsiefragebogen	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
Epilepsie vorhanden	100% (59)	78% (21)	17,43	1	0,00

3.3.4.5. Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)

Elternurteil geistige Behinderung

Nach dem Elternurteil liegt bei 87% (51/59) der Kinder und Jugendlichen mit Autismus und nur bei 26% (7/27) der Kinder und Jugendlichen ohne Autismus eine geistige Behinderung vor.

Hingegen liegt bei nur 4% (2/59) der autistischen Kinder und Jugendlichen, jedoch bei 70% (19/27) der nicht autistischen Kinder und Jugendlichen keine geistige Behinderung vor.

Bei 10% (6/59) der von Autismus Betroffenen und 4% (1/27) der nicht von Autismus Betroffenen wurde keine Angabe gemacht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant ($\chi^2=45,04$, $df=2$, $p=0,00$).

Tabelle 64:

CBCL: Häufigkeit von geistiger Behinderung bei autistischen und nicht autistischen Probanden

CBCL Elternurteil geistige Behinderung	Autismus (n=59)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
geistige Behinderung	87% (51)	26% (7)	45,04	2	0,00
keine geistige Behinderung	3% (2)	70% (19)			
keine Angabe	10% (6)	4% (1)			

Verhaltensauffälligkeiten

Nach den Ergebnissen der Child Behaviour Checklist (CBCL) sind 83% (47/57) der autistischen Kinder und Jugendlichen, jedoch auch 30% (8/27) der nicht autistischen verhaltensauffällig ($\chi^2=22,72$, $df=1$, $p=0,00$).

Tabelle 65:

CBCL: Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten bei autistischen und nicht autistischen Probanden

CBCL Verhaltensauffälligkeiten	Autismus (n=57)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
Gesamtscore	83% (47)	30% (8)	22,72	1	0,00

Quartilen:

Auch die Verteilung auf den Quartilen unterschied sich statistisch signifikant ($\chi^2=26,23$, $df=3$, $p=0,00$). Kinder und Jugendliche ohne Autismus waren deutlich häufiger auf der 1. und 2. Quartile vertreten, Probanden mit autistischer Störung hingegen auf der 3. und 4. Quartile.

Tabelle 66:**CBCL: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei autistischen und nicht autistischen Probanden**

CBCL Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=130) *	Autismus (n=57)	kein Autismus (n=27)	χ^2	df	p
1. Quartile	46,3	7% (4)	44% (12)	26,23	3	0,00
2. Quartile	59,1	26% (15)	37% (10)			
3. Quartile	65,6	19% (11)	15% (4)			
4. Quartile	74,3	48% (27)	4% (1)			

* Auffälligkeitswert=60

3.3.4.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern und Jugendlichen mit oder ohne autistische Störung.

3.3.5. Genetik

Der Gruppenvergleich von Kindern und Jugendlichen mit einer Mutation von TSC1 und TSC2 bot nur kleine Fallzahlen. In der genetischen Untersuchung wurde bei 15 Kindern und Jugendlichen eine Mutation des TSC1 Gens und bei 44 eine Mutation des TSC2 Gens identifiziert. Eine Aussage zu Entwicklung und Verhalten der Gesamtpopulation mit tuberöser Sklerose ist daher nur bedingt möglich.

3.3.5.1. allgemeiner Fragebogen

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen familiär gehäuften und sporadischen Fällen bei Mutationen von TSC1 und TSC2.

Tabelle 67:

Ergebnisse zur Genetik bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

Genetik	TSC1 (n=13)	TSC2 (n=27)	χ^2	df	p
familiär	23% (3/13)	12% (5/43)	ns	1	ns
sporadisch	77% (10/13)	88% (38/43)	ns		ns

Geschlecht

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Alter

Die Altersverteilung unterschied sich nicht auf signifikantem Niveau.

Schulart

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die besuchte Vorschule bzw. Schulart. Jedoch gingen Kinder und Jugendliche mit einer Mutation auf TSC1 tendenziell häufiger auf weiterführende Schulen (Realschule, Gymnasium).

Tabelle 68:

Besuchte Schulart bzw. Kindergarten bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

Schulart bzw. Kindergarten	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)
Fördereinrichtung für Vorschulkinder	-	5% (2)
Kindergarten	13% (2)	18% (8)
Grundschule	-	5% (2)
Förderschule	47% (7)	50% (22)
Hauptschule	-	-
Realschule	13% (2)	2% (1)
Gymnasium	7% (1)	2% (1)
andere Schulform	20% (3)	18% (8)

Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten

Bei den Organmanifestationen zeigte sich eine signifikante Häufung von Veränderungen des Gehirns und Verhaltensauffälligkeiten bei Trägern eines mutierten TSC2-Gens. Bei den übrigen Organmanifestationen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt lagen die Häufigkeiten insbesondere bei den Veränderungen der Nieren bei Mutationen auf dem TSC2 Gen jedoch höher.

Tabelle 69:

Organmanifestationen und Verhaltensauffälligkeiten bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

Symptome	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)	χ^2	df	p
Veränderungen der Haut	93% (14/15)	98% (43/44)	ns	1	ns
Veränderungen der Nieren	54% (7/13)	80% (35/44)	ns	1	ns
Veränderungen des Herzens	77% (10/13)	83% (33/40)	ns	1	ns
Veränderungen der Augen	40% (6/15)	50% (20/40)	ns	1	ns
andere Auffälligkeiten	22% (2/9)	32% (7/22)	ns	1	ns
Veränderungen des Gehirns	86% (12/14)	100% (44/44)	6,51	1	0,01
Krampfanfälle / Epilepsie	80% (12/15)	91% (38/42)	ns	1	ns
Verhaltensauffälligkeiten	46% (6/13)	79% (33/42)	5,06	1	0,03

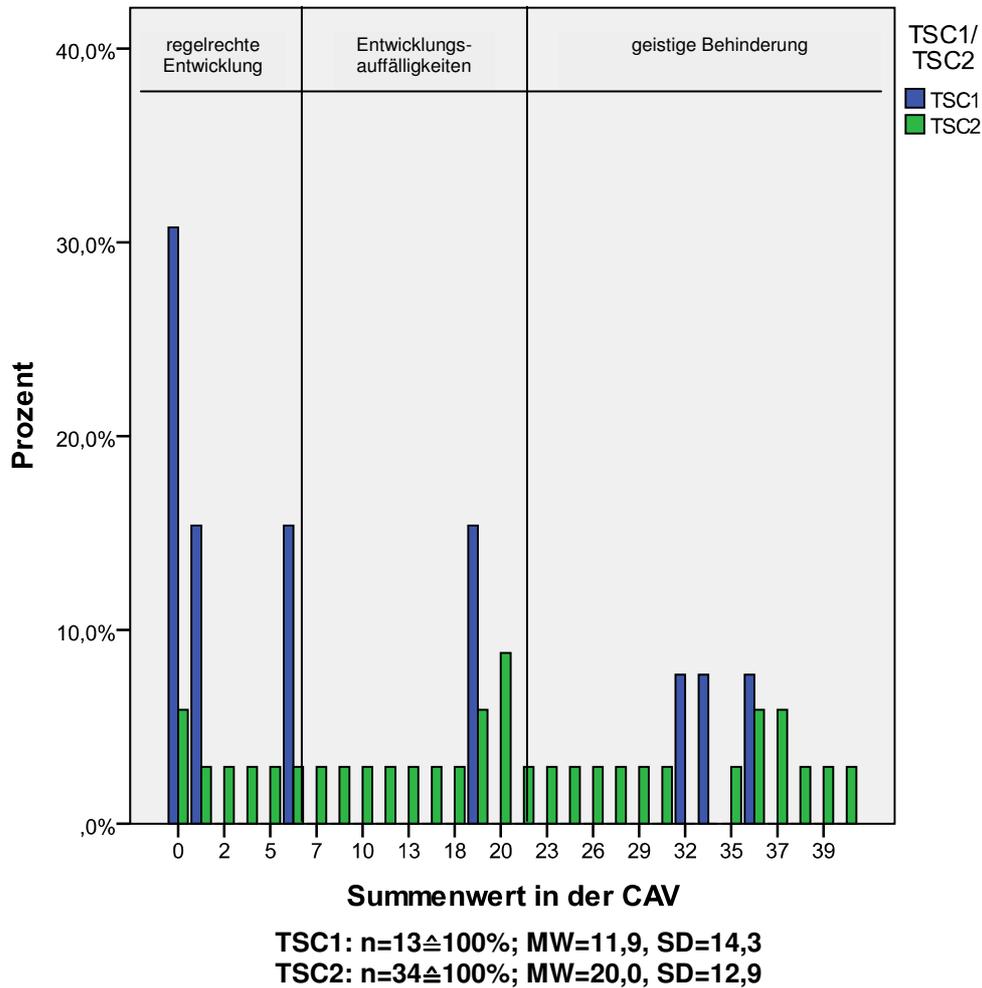
3.3.5.2. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV)

Summenwerte und Häufigkeiten

Die Summenwerte der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) bei Kindern und Jugendlichen mit einer Mutation des TSC1 Gens lagen mit einem Mittelwert von 11,9 (SD=14,3) tendenziell niedriger als bei Kindern und Jugendlichen mit einer Mutation des TSC2-Gens (MW=20,0 SD=12,9). Ein klarer Trend lässt sich aus Diagramm 12 nicht ableiten, jedoch befinden sich ca. 60% der Kinder und Jugendlichen mit einer Mutation von TSC1 unter dem Schwellenwert von 7 für eine regelrechte Entwicklung. Weitere 40% befinden sich im Übergangsbereich, in der eine geistige Behinderung weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden kann, oder über dem Schwellenwert für eine geistige Behinderung von 22. Dieses Ergebnis stimmt mit den Häufigkeiten einer geistigen Behinderung im Elternurteil und Mutationen von TSC1 überein (siehe Seite 83).

Diagramm 12:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte der CAV bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2



Quartilen

Kinder und Jugendliche mit einer Mutation des TSC1 Gens sind deutlich häufiger auf der ersten Quartile vertreten. Dies entspricht dem Ergebnis, dass Kinder und Jugendliche mit einer Mutation von TSC1 signifikant seltener von einer geistigen Behinderung betroffen sind.

Tabelle 70:

CAV: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

CAV Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=118)	TSC1 (n=13)	TSC2 (n=34)
1. Quartile	1,9	46% (6)	21% (7)
2. Quartile	15,7	31% (4)	32% (11)
3. Quartile	26,6	8% (1)	18% (6)
4. Quartile	32,9	15% (2)	29% (10)

Einzelitems

Tabelle 71 zeigt einen Überblick über Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern als „nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer Mutation des TSC2 Gens bestanden deutlich häufiger Defizite im adaptiven Verhalten. Bis auf Item 5 „sinnvolle Selbstbeschäftigung“, Item 6 „Lesen/Schreiben“, Item 8 „Benehmen in der Öffentlichkeit“ und Item 9 „selbstständiges Anziehen“ waren alle Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant.

Tabelle 71:

CAV: Einzelitems die von mehr als 50% der Eltern von Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2 als „nur teilweise oder nicht zutreffend“ angegeben wurden

CAV Items	TSC1 (n=13)	TSC2 (n=34)	χ^2	df	p
kognitive Kompetenzen					
1. zeitliche Orientierung	46% (6)	77% (26)	3,98	1	0,05
5. sinnvolle Selbstbeschäftigung	39% (5)	68% (23)	ns	1	ns
6. Lesen / Schreiben	39% (5)	56% (19)	ns	1	ns
7. selbständig im Straßenverkehr	39% (5)	74% (25)	5,01	1	0,03
19. Uhr lesen	39% (5)	77% (26)	6,05	1	0,01
20. Umgang mit Geld	39% (5)	74% (25)	5,01	1	0,03
soziale Kompetenzen					
4. keine durchgängige Aufsicht nötig	46% (6)	71% (24)	2,43	1	0,12
8. Benehmen in der Öffentlichkeit	31% (4)	62% (21)	ns	1	ns
praktische Kompetenzen					
9. selbstständiges Anziehen	31% (4)	56% (19)	ns	1	ns
10. selbstständiges Schuhe binden / Knöpfe schließen	39% (5)	74% (25)	5,01	1	0,03
12. selbstständiges Zähne putzen	23% (3)	68% (23)	7,56	1	0,00
13. selbstständiges Waschen	39% (5)	74% (25)	5,01	1	0,03
14. Essen mit Besteck	23% (3)	68% (23)	7,56	1	0,01
15. Telefonieren	39% (5)	55% (18)	ns	1	ns
16. Bedienung technischer Geräte	31% (4)	65% (22)	4,38	1	0,04
17. selbstständiges Essen / Trinken	31% (4)	62% (21)	ns	1	ns
18. Hilfe im Haushalt	39% (5)	71% (24)	4,11	1	0,04

3.3.5.3. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)

Summenwerte und Häufigkeiten

Der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) wurde insgesamt von 47 Eltern, davon von 13 Kindern und Jugendlichen mit Mutation des TSC1-Gens und 34 Kindern und Jugendlichen mit Mutation des TSC2-Gens ausgefüllt.

Autistische Störungen können bei 39% (5/13) der Kinder und Jugendlichen mit einer Mutation auf TSC1 und bei 59% (20/34) der Probanden mit einer Mutation auf TSC2 nachgewiesen werden. 15% (2/13) der Probanden mit einer Mutation von TSC1 und 21% (7/34) der Kinder und Jugendlichen mit einer Mutation von TSC2 befanden sich im Übergangsbereich, in welchem eine autistische Störung weder belegt noch widerlegt werden kann. Bei 46% (6/13) der Träger eines mutierten TSC1-Gens und 21% (7/34) der Träger eines mutierten TSC2-Gens liegt mit einem Gesamtpunktwert von < 8 sicher kein Autismus vor.

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, jedoch zeigte sich eine deutliche Häufung von Mutationen des TSC2 Gens und dem Auftreten einer autistischen Störung.

Tabelle 72:

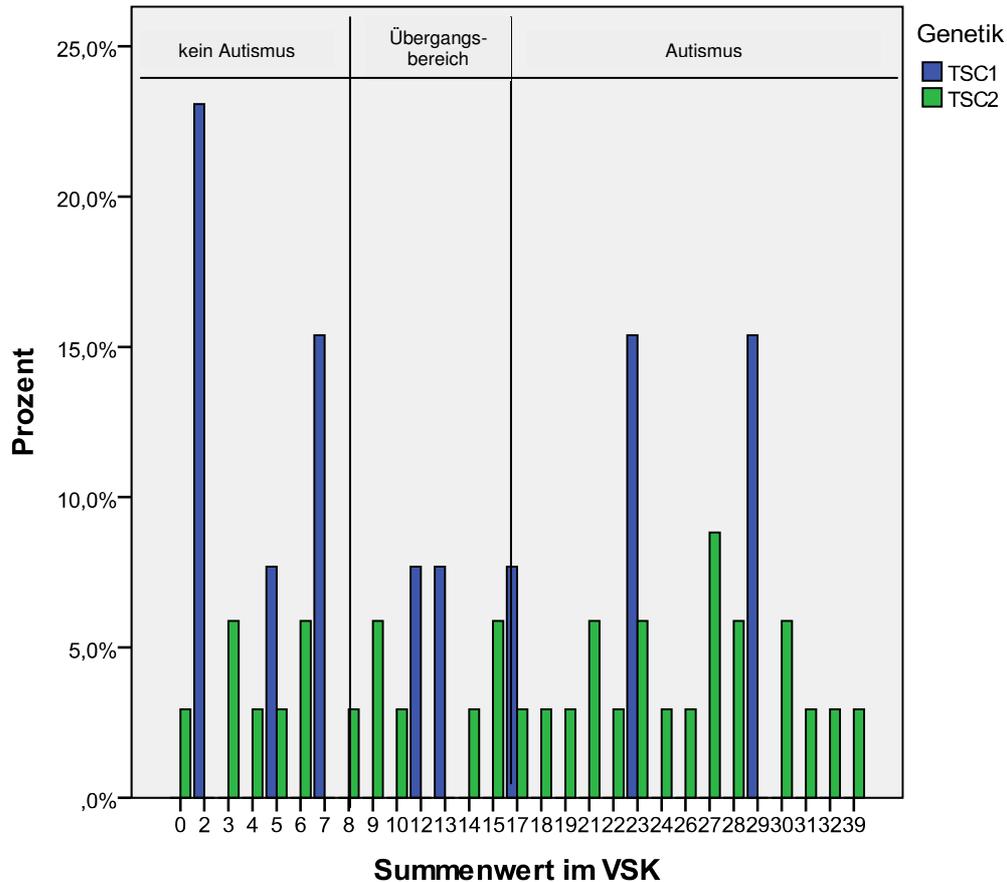
VSK: Häufigkeit von Autismus bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

VSK Diagnose Autismus	TSC1 (n=13)	TSC2 (n=34)	χ^2	df	p
Autismus	39% (5)	59% (20)	ns	2	ns
Übergangsbereich	15% (2)	21% (7)			
kein Autismus	46% (6)	21% (7)			

Kinder und Jugendliche mit einer Mutation des TSC1-Gens erreichten einen Mittelwert von 13,2 bei einer Standardabweichung von 10,1. Sie schnitten damit besser ab als Studienteilnehmer mit einer Mutation des TSC2-Gens mit einem Mittelwert 18,2 und einer Standardabweichung 10,3. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant.

Diagramm 13:

Häufigkeitsverteilung der Summenwerte des VSK bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2



TSC1: n=13 ±100%; MW=13,2, SD=10,1
TSC2: n=34 ±100%; MW=18,2, SD=10,3

Quartilen

Die Verteilung in Quartilen unterschied sich ebenfalls tendenziell. Kinder und Jugendliche mit einer Mutation von TSC1 waren deutlich häufiger auf der 1. Quartile, solche mit einer Mutation von TSC2 auf der 4. Quartile vertreten.

Tabelle 73:

VSK: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

VSK Quartilen	TSC1 (n=13)	TSC2 (n=34)
1. Quartile	46% (6)	21% (7)
2. Quartile	15% (2)	21% (7)
3. Quartile	15% (2)	24% (8)
4. Quartile	23% (3)	34% (11)

Einzelitems

Tabelle 74 zeigt die Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern als „vorhanden“ angegeben wurden. Bei dem, stereotype Verhaltensweisen betreffenden Item 13 „Interesse an Details“ und den die soziale Interaktion betreffenden inversen Items 35 „Phantasiespiele“ und Item 39 „Phantasiespiele mit anderen“ fand sich eine signifikante Häufung von Defiziten bei Kindern und Jugendlichen mit einer Mutation des TSC2 Gens.

Tabelle 74:

VSK: Einzelitems, die von mehr als 50% der Eltern von Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2 als „vorhanden“ angegeben wurden

VSK Items	TSC1 (n=13)	TSC2 (n=34)	χ^2	df	p
soziale Kommunikation					
2. Sprechen aus Freundlichkeit (i) (s) ***	70% (7/10)	56% (15/27)	ns	1	ns
4. Wiederholung von Sätzen (s) *	40% (4/10)	52% (14/27)	ns	1	ns
Stereotype Verhaltensweisen					
13: Interesse an Details *	39% (5/13)	70% (23/33)	3,82	1	0,05
14. ungewöhnliche Intensität von Interessen *	62% (8/13)	53% (18/34)	ns	1	ns
20. besonderer bester Freund (i) ***	80% (8/10)	65% (22/34)	ns	1	ns
Soziale Interaktion					
21. spontanes Nachahmen von Menschen (i) **	50% (6/12)	64% (21/33)	ns	1	ns
29: Angebot, zu teilen (i) **	62% (8/13)	61% (20/33)	ns	1	ns
35. Phantasiespiele (i) **	39% (5/13)	72% (23/32)	4,39	1	0,04
39. Phantasiespiele mit Anderen (i) **	39% (5/13)	82% (27/33)	8,28	1	0,00

*jemals gezeigtes Verhalten, **zwischen 4-5 Jahren gezeigtes Verhalten

***derzeit gezeigtes Verhalten, (i) inverses Item, (s) nur für „Sprechende“

3.3.5.4. Fragebogen zu Epilepsie

Bei 80% (12/15) der Kinder und Jugendlichen mit einer Mutation auf TSC1 und bei 98% (43/44) mit einer Mutation auf TSC2 liegt eine Epilepsie vor. Damit sind Kinder und Jugendliche mit einer Mutation des TSC2 Gens signifikant häufiger von Epilepsie betroffen.

Tabelle 75:

Häufigkeit von Epilepsie bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

Epilepsiefragebogen	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)	χ^2	df	p
Epilepsie vorhanden	80% (12)	98% (43)	5,56	1	0,02

3.3.5.5. Elternurteil zu geistiger Behinderung, Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)

Elternurteil geistige Behinderung

Bei Trägern eines mutierten TSC2-Gens liegt signifikant häufiger eine geistige Behinderung vor ($\chi^2=6,33$ df=2, p=0,04).

Nach Angaben der Eltern lag bei Kindern und Jugendlichen mit Mutation auf dem TSC1-Gen in 39% (5/13) eine geistige Behinderung und in 61% (8/13) keine geistige Behinderung vor. Bei Trägern eines mutierten TSC2-Gens waren 71% (24/34) geistig behindert, 23% (8/34) normal geistig entwickelt und bei 6% (2/34) wurde von den Eltern keine Angabe gemacht.

Tabelle 76:

CBCL: Häufigkeit von geistiger Behinderung bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

CBCL Elternurteil geistige Behinderung	TSC1 (n=13)	TSC2 (n=34)	χ^2	df	p
geistige Behinderung	39% (5)	71% (24)	6,33	1	0,04
keine geistige Behinderung	61% (8)	23% (8)			
keine Angabe	-	6% (2)			

Verhaltensauffälligkeiten

Nach den Ergebnissen des CBCL sind 47% (7/15) der Träger eines mutierten TSC1 Gens und 65% (26/40) der Träger eines mutierten TSC2 Gens verhaltensauffällig. Auf Ebene der Gesamtscores zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Trägern eines mutierten TSC1 und TSC2 Gens, aber eine Tendenz zu vermehrten Verhaltensproblemen bei TSC2.

Tabelle 77:

CBCL: Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

CBCL Verhaltensauffälligkeiten	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=40)
Gesamtscore	47% (7)	65% (26)

Quartilen

Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Jedoch waren Kinder und Jugendliche mit einer Mutation von TSC1 tendenziell häufiger auf der 1. und 2. Quartile vertreten, während es bei einer Mutation von TSC2 häufiger die 4. Quartile war.

Tabelle 78:

CBCL: Häufigkeitsverteilung der Quartilen bei Probanden mit einer Mutation von TSC1 bzw. TSC2

CBCL Quartilen	Mittelwerte Gesamtgruppe (n=130) *	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=40)
1. Quartile	46,3	33% (5)	20% (8)
2. Quartile	59,1	33% (5)	22% (9)
3. Quartile	65,6	20% (3)	25% (10)
4. Quartile	74,3	14% (2)	33% (13)

* Auffälligkeitswert=60

3.3.5.6. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Trägern eines mutierten TSC1 Gens und TSC2 Gens.

3.4. Vergleich der Ergebnisse der deutschen und englischen Studie

3.4.1. Organbeteiligungen

Tabelle 79 und 80 zeigen einen vergleichenden Überblick über die Häufigkeiten der Organbeteiligungen, sowie von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose in der eigenen und der englischen Studie von de Vries et. al (2, siehe auch Diskussion).

Tabelle 79:
Vergleich der Organbeteiligungen in der eigenen und englischen Studie

Organbeteiligung	eigene Studie (n=141)	englische Studie (2) (n=265)
Veränderungen des Gehirns	98% (134/137)	82% (197/240)
Veränderungen der Haut	98% (135/138)	68% (173/256)
Veränderungen der Nieren	69% (88/128)	29% (70/245)
Veränderungen des Herzens	76% (97/128)	26% (62/243)
Veränderungen der Augen	48% (60/125)	25% (62/249)
andere Auffälligkeiten	37% (24/65)	-

3.4.2. Entwicklungs- und Verhaltensstörungen

Tabelle 80:
Vergleich von Entwicklung und Verhalten in der eigenen und englischen Studie

Entwicklung und Verhalten	eigene Studie (n=141)	englische Studie (2) (n=265)
geistige Behinderung (Elternangabe)	62% (82/132)	64% (150/233)*
Autismus (VSK)	50% (59/118)	48% (119/246)
Krampfanfälle/Epilepsie (Elternangabe)	87% (118/135)	92% (238/258)
Verhaltensauffälligkeiten (Elternangabe)	76% (96/126)	44% (109/248)*
Sprachentwicklungsstörung/ keine Sprachproduktion (VSK)	24% (27/112)	41% (80/195)

*Mittelwert

3.4.3. Kombinationen von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen

Eine Kombination verschiedener psychiatrischer, neuropsychologischer und neurologischer Manifestationen der tuberösen Sklerose zeigt zusätzlich, dass Kinder und Jugendliche mit einer Entwicklungs- oder Verhaltensstörung ein hohes Risiko haben, zusätzlich an weiteren Störungen zu leiden.

**Tabelle 81:
2er-Kombinationen von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen**

Entwicklung und Verhalten / 2er-Kombinationen	Gesamtgruppe (n=141)
Epilepsie + Verhaltensstörung	63% (89/141)
geistige Behinderung + Epilepsie	56% (74/132)
geistige Behinderung + Verhaltensstörung	52% (68/132)
Autismus + Epilepsie	47% (56/118)
Autismus + Verhaltensstörung	47% (55/118)
geistige Behinderung + Autismus	43% (51/118)

**Tabelle 82:
3er-Kombinationen von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen**

Entwicklung und Verhalten/ 3er-Kombinationen	Gesamtgruppe (n=141)
geistige Behinderung + Epilepsie + Verhaltensstörung	50% (65/132)
Autismus + Epilepsie + Verhaltensstörung	46% (54/118)
geistige Behinderung + Autismus + Epilepsie	41% (48/118)
geistige Behinderung + Autismus + Verhaltensstörung	39% (46/118)

**Tabelle 83:
4er-Kombination von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen**

Entwicklung und Verhalten/ 4er-Kombination	Gesamtgruppe (n=141)
geistige Behinderung + Autismus + Epilepsie + Verhaltensstörung	39% (46/118)

3.5. Vergleich der Ergebnisse bei Mutation von TSC1 und TSC2

3.5.1. Organmanifestationen

Eine zusammenfassende Analyse der Manifestationen der tuberösen Sklerose bei Mutationen des TSC1- und TSC2 Gens zeigt, dass Probanden mit einer Mutation von TSC2 sowohl bei den Organmanifestationen als auch Entwicklungs- und Verhaltensstörungen insgesamt schwerere Krankheitsverläufe zu erwarten haben.

Tabelle 84:
Vergleich der Organbeteiligungen bei Mutation von TSC1 und TSC2

Organbeteiligung	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)
Veränderungen des Gehirns	86% (12/14)	100% (44/44)
Veränderungen der Haut	93% (14/15)	98% (43/44)
Veränderungen der Nieren	54% (7/13)	80% (35/44)
Veränderungen des Herzens	77% (10/13)	83% (33/40)
Veränderungen der Augen	40% (6/15)	50% (20/40)
andere Auffälligkeiten	22% (2/9)	32% (7/22)

3.5.2. Entwicklungs- und Verhaltensstörungen

Tabelle 85:
Vergleich von Entwicklung und Verhalten bei Mutation von TSC1 und TSC2

Entwicklung und Verhalten	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)
geistige Behinderung (Elternangabe)	39% (5/13)	71% (24/34)
Autismus (VSK)	39% (5/13)	59% (20/34)
Krampfanfälle/Epilepsie (Elternangabe)	80% (12/15)	91% (38/42)
Verhaltensauffälligkeiten (Elternangabe)	46% (6/13)	79% (33/42)
Sprachentwicklungsstörung/ keine Sprachproduktion (VSK)	23% (3/13)	16% (5/32)

Tabelle 86:
2er-Kombinationen von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen bei Mutation von TSC1 und TSC2

Entwicklung und Verhalten/ 2er-Kombinationen	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)
Epilepsie + Verhaltensstörung	46% (6/13)	74% (31/42)
geistige Behinderung + Epilepsie	39% (5/13)	62% (21/34)
Autismus + Epilepsie	39% (5/13)	56% (19/34)
Autismus + Verhaltensstörung	39% (5/13)	50% (17/34)
geistige Behinderung + Autismus	23% (3/13)	41% (14/34)
geistige Behinderung + Verhaltensstörung	23% (3/13)	56% (19/34)

Tabelle 87:

3er-Kombinationen von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen bei Mutation von TSC1 und TSC2

Entwicklung und Verhalten/ 3er-Kombinationen	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)
Autismus + Epilepsie + Verhaltensstörung	39% (5/13)	50% (17/34)
geistige Behinderung + Epilepsie + Verhaltensstörung	23% (3/13)	53% (18/34)
geistige Behinderung + Autismus + Epilepsie	23% (3/13)	41% (14/34)
geistige Behinderung + Autismus + Verhaltensstörung	23% (3/13)	35% (12/34)

Tabelle 88:

4er-Kombination von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen bei Mutation von TSC1 und TSC2

Entwicklung und Verhalten/ 4er-Kombination	TSC1 (n=15)	TSC2 (n=44)
geistige Behinderung + Autismus + Epilepsie + Verhaltensstörung	23% (3/13)	35% (12/34)

3.6. Fragebogen zur Versorgungssituation

Der Freitextbogen mit Fragen zu Sorgen, zur Zufriedenheit mit der Versorgung des von tuberculöser Sklerose betroffenen Kindes oder Jugendlichen wurde von **71%** (100/140) der Eltern beantwortet.

Fragen zu Sorgen:

Die Sorgen der Eltern über ihr Kind lassen sich unter drei Themen zusammenfassen.

- Beim Krankheitsverlauf stehen Befürchtungen um eine Verschlimmerung im Vordergrund, beispielsweise in Form einer Zunahme der Anfälle oder einer fortschreitenden Erblindung
- Eltern wünschen sich aktuell für ihr Kind Akzeptanz, soziale Kontakte und bessere Möglichkeiten der Integration
- Am meisten sorgen sich Eltern um die Zukunft ihres Kindes als Jugendlicher und Erwachsener

Fragen zu Stärken:

Die Eltern können bei der Frage, was ihnen bei ihrem Kind am besten gefällt, viele positive Eigenschaften nennen: „Unser Kind ist zuverlässig und pünktlich.“ „Es ist ein lebenslustiges und sehr liebesbedürftiges Kind.“ „Es hat Humor, Überlebenswille und Lebenslust trotz Nackenschlägen.“ „Es ist ruhig und ausgeglichen.“ „Es hat Spaß am Leben trotz Krankheit.“

Fragen zur Versorgung:

- Besonders bei schwer betroffenen Kindern und Jugendlichen mit schweren Krampfanfällen, großen Entwicklungsrückständen und schwierigem Verhalten werden mehr und passendere Hilfen gefordert
- Weitere Befürchtungen bestehen darin, dass wachsende Tumoren innerhalb der Routinekontrollen nicht bemerkt werden und zu schwerwiegenden Gesundheitsproblemen für das Kind führen könnten
- Die pädagogischen Hilfen innerhalb der Schule werden insgesamt als zureichend für die speziellen Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen mit tuberculöser Sklerose angesehen
- In Rehabilitationsfragen wird um eine genauere Beurteilung der Einzelfälle und Ausbau von familientherapeutischen Hilfen gebeten
- Es wurde angemerkt, dass die Verhinderungspflege während der Ferien die entstandenen Kosten und Aufwand nicht abdecke
- Als positives Beispiel kann gelten, dass es einer Teilnehmerin der Jahrestagung mit anwaltlicher Unterstützung gelang, ein persönliches Budget für ihr Kind durchzusetzen.

3.7. Variabilität eines Syndroms - Probandenbeispiele

3.7.1. Probandenbeispiel A (1204); regelrechte Entwicklung

Allgemeiner Fragebogen:

15 jähriges Mädchen, Diagnosealter 16 Monate, Gymnasium, Veränderungen von Haut, Augen, Herz, Nieren, Gehirn, keine Epilepsie, keine Verhaltensauffälligkeiten, kein weiteres Familienmitglied betroffen, TSC1 Gen diagnostiziert

CAV:

keine Defizite im adaptiven Verhalten, 0 Punkte (maximal 44 Punkte)

VSK:

kein Autismus, 0 Punkte (maximal 40 Punkte)

Epilepsiefragebogen:

keine Krampfanfälle in der Vorgeschichte

CBCL:

Kompetenzskalen:

Hobbies: Tennis, Tanzen, Radfahren, Singen, Gitarre spielen
vier oder mehr Freunde, durchschnittliche Schulleistungen, keine geistige Beeinträchtigung, keine körperliche Behinderung, leidet unter Hautveränderungen, Sorge Ausbildungsplatz zu finden, laut Eltern „ein tolles Mädchen“

Syndromskalen:

keine Verhaltensauffälligkeiten, T- Wert gesamt 52

YSR:

Kompetenzskalen:

Hobbies: Tennis, Radfahren, Joggen, Gitarre spielen, Lesen
zwei bis drei Freunde, durchschnittliche Schulleistungen, Sorgen wegen Hautveränderungen „Pickelgesicht“, Angst, nicht ernst genommen zu werden, habe insgesamt eine positive Lebenseinstellung

Syndromskalen:

keine Verhaltensauffälligkeiten, T- Wert gesamt 51

Fragebogen zur Versorgungssituation:

keine Hilfen erforderlich

3.7.2. Probandenbeispiel B (1070); schwere Entwicklungsstörung

Allgemeiner Fragebogen:

9 jähriger Junge, Diagnosealter 26 Monate, Förderschule für geistig Behinderte, Veränderungen von Haut und Gehirn, Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten, keine Veränderungen von Augen, Herz, Nieren, Spontanmutation, TSC2-Gen diagnostiziert

CAV:

schwere Einschränkung in allen Kompetenzbereichen, 37 Punkte (maximal 44)

VSK:

Autismus, alle kritischen Verhaltensdomänen betroffen 39 Punkte (maximal 40)

Epilepsiefragebogen:

Epilepsie vorhanden

CBCL:

Kompetenzskalen:

Hobbies: Schwimmen, CDs (Lichtreflexe, Spiegel)

keine Freunde, ungenügende Schulleistungen, leichte körperliche Defizite, schwere geistige Behinderung, spricht nicht, benötigt Windeln und 24 Std.-Aufsicht, Sorgen um geistige Entwicklung, Lebenserwartung und Unterbringung im Erwachsenenalter, freundliches Wesen

Syndromskalen:

verhaltensauffällig, T-Wert gesamt 69

Fragebogen zur Versorgungssituation:

Gute Versorgung durch den Selbsthilfeverein und die interdisziplinären Tuberöser Sklerose Zentren

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methode

4.1.1. Fragebogen

In der Psychiatrie hat sich der Fragebogen als ein wichtiges und ökonomisches Erfassungswerkzeug bei großen Stichproben erwiesen und wurde deshalb für diese Studie ausgewählt. Das schriftliche hat im Gegensatz zum persönlichen Interview den Vorteil, dass die Probanden, sofern keine geistige Behinderung vorliegt, ohne Beeinflussung durch eine zweite Person ihre Meinung frei darlegen können. Auch Personen ohne psychiatrische Kenntnisse können spezifische Inhalte des Fragebogens verstehen und so beantworten, dass auswertbares Material entsteht. Im Zuge der Entwicklung bzw. Auswahl eines geeigneten Fragebogens stellt sich primär die Frage, wie gut dieser Fragebogen als Untersuchungsmaterial geeignet ist, d. h. wie reliabel und valide der Test die zu untersuchenden Merkmale erfasst.

4.1.2. Replikation der englischen Studie (2)

Die vorliegende Studie wurde als eine Fragebogenerhebung von Mitgliedern der deutschen Selbsthilfegruppe „Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.“ durchgeführt. Von den 270 befragten Eltern nahmen erfreulicherweise 147 Eltern an der Studie teil. Dies ergibt eine Rücklaufquote von 54%, bei einer ursprünglich erwarteten Rücklaufquote von lediglich 20%, und zeigt insgesamt ein hohes Interesse und Engagement der Eltern.

In Erweiterung zur englischen Studie von de Vries et. al. wurden in der vorliegenden Studie neben dem adaptierten Fragebogen zu Organmanifestationen, Schulbesuch und Genetik, die Checkliste adaptives Verhalten (CAV) zu geistiger Behinderung und adaptivem Verhalten, ein ausführlicher Fragebogen zu Epilepsie und standardisierte Fragebögen wie der Fragebogen zu Verhalten und sozialer Kommunikation (VSK) zu autistischen Störungen, sowie die Child Behaviour Checklist (CBCL) und der Youth Self Report (YSR) zu Verhaltensauffälligkeiten angewendet. Die Child Behaviour Checklist diente darüber hinaus der Beurteilung durch die Eltern, ob bei ihrem Kind eine geistige Behinderung vorliegt. Es bestanden Überschneidungen zwischen den Fragebögen, dadurch ergab sich die Möglichkeit einer Kreuzvalidierung.

Zur besseren Differenzierung der unterschiedlichen Grade geistiger Behinderung und Defiziten im adaptiven Verhalten, Sprachentwicklungsstörungen und Störungen im Sozialverhalten wurden im Gegensatz zur englischen Studie von de Vries et. al., in welcher die Unterteilung lediglich auf dem Elternurteil basierte, die Ergebnisse des Schulbesuchs, der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) und des Fragebogens über Verhalten und sozialer Kommunikation (VSK) herangezogen (2).

Abschließend wurde den Eltern die Möglichkeit einer persönlichen Stellungnahme zur Versorgungssituation ihrer Kinder gegeben.

4.1.3. allgemeiner Fragebogen

Der allgemeine Fragebogen diente der Gewinnung von generellen Informationen und eines Überblicks des klinischen Zustands, der Organbeteiligungen und Genetik der Kinder und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose. Schwachstellen des allgemeinen Fragebogens waren, dass neben mangelnder Differenzierung der Organbeteiligungen, bei der Frage nach der be-

suchten Schulart unter der Antwortmöglichkeit Förderschule nicht explizit nach dem Besuch einer Förderschule für geistig Behinderte gefragt wurde und auch die alternativen Schularten nicht näher beschrieben werden konnten. Ein weiterer Nachteil war, dass nur nach vorliegenden Symptomen gefragt wurde und somit nicht zwischen aktuell vorhandenen und aktuell nicht mehr vorhandenen Symptomen bzw. jemals vorhandenen Symptomen unterschieden wurde.

4.1.4. Fragebogen zu geistiger Behinderung, Checkliste adaptives Verhalten (CAV) - Gütekriterien

Für die Checkliste adaptives Verhalten (CAV) wurden erstmals Gütekriterien bestimmt.

Es lagen somit keine definierten Trennwerte für geistige Behinderung und deren unterschiedlichen Schweregrade sowie Lernbehinderungen und Teilleistungsschwächen vor.

Zur Untersuchung der diagnostischen Validität der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) wurden Stichprobendaten von, nach dem Elternurteil in der Child Behaviour Checklist (CBCL), geistig behinderten und nicht geistig behinderten Probanden, sowie von Kindern und Jugendlichen, welche eine Förderschule oder alternative Schulart bzw. eine reguläre Schulart oder weiterführende Schule besuchen, miteinander verglichen. Kinder und Jugendliche mit geistiger Behinderung nach dem Elternurteil oder Besuch einer Förderschule schnitten in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) signifikant schlechter ab. Bei diesen Kindern und Jugendlichen zeigten sich signifikante Defizite sowohl in den kognitiven, als auch sozialen und alltagspraktischen Fähigkeiten. Das Elternurteil zu geistiger Behinderung war trennschärfer als die Angabe zum Schulbesuch. Als Trennwert für den Übergang von einer regelrechten Entwicklung zu Entwicklungsauffälligkeiten wurde ein Summenwert von 7 Punkten vorgeschlagen. Bis zu einem Wert von 6 Punkten kann nach den Ergebnissen unserer Stichprobe von einer regelrechten Entwicklung, ab einem Wert von 22 Punkten sicher von einer geistigen Behinderung ausgegangen werden. Die Einzelitems sind als alltagsrelevant zu betrachten und können als individuelle Trainingsziele eingesetzt werden. Die interne Konsistenz des gesamten Tests lag bei einem Cronbachs alpha $r = .85$ und ist somit als ausreichend hoch anzusehen.

Die Checkliste adaptives Verhalten (CAV) scheint daher als Screeningmethode des adaptiven Verhaltens bei geistiger Behinderung geeignet zu sein.

4.1.5. Fragebogen zu Autismus, Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK)

Der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) ist ein etablierter Screening-Fragebogen für Eltern zur Erfassung von autistischen Verhaltensweisen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die interne Konsistenz des Tests lag in der vorliegenden Studie bei einem Cronbachs alpha $r = .750$ und in der Studie von Bölte et. al. bei einem Cronbachs alpha von $r = .85$. Beide Reliabilitäten sind somit als gut anzusehen. Ein methodischer Unterschied in der Studie von Bölte et. al. war, dass bereits im Voraus zwischen autistischen, geistig behinderten, gemischt-klinischen und unauffälligen Probanden unterschieden wurde (76). Der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) scheint bei Kindern und Jugendlichen ausreichend für eine Präselektion und Äußerung der Verdachtsdiagnose einer autistischen Störung zu sein.

4.1.6. Fragebogen zu Epilepsie

Das Vorliegen von Krampfanfällen wurde im allgemeinen Fragebogen und in einem, von Dr. Steffen Leiz entwickelten, speziellen Fragebogen zu Epilepsie, mit Fragen zu Beginn, Art, Therapie sowie dem aktuellen gesundheitlichen Zustand der Kinder und Jugendlichen untersucht.

4.1.7. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten, Child Behaviour Checklist (CBCL)

In der klinischen Routinediagnostik hat sich die Child Behaviour Checklist (CBCL) weltweit als ein nützliches Instrument erwiesen, weil ein breites Spektrum psychischer Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen aus Perspektive der Eltern ohne großen Aufwand erfasst werden kann. Der Fragebogen ist Teil einer multiplen Verhaltens- und Psychodiagnostik, die neben dem klinischen Urteil des Untersuchers das Urteil der Eltern und bei Jugendlichen auch des Patienten selbst erhebt (67). Die Child Behaviour Checklist (CBCL) bietet, im Gegensatz zum kategorialen (psychopathologischen) Ansatz des ICD-10 und DSM IV, einen dimensionalen (psychometrischen) Ansatz zur standardisierten Erfassung von Verhaltensmerkmalen. Normiert wurde die Child Behaviour Checklist (CBCL) an Kindern und Jugendlichen der Normalpopulation. Eine methodische Limitierung der vorliegenden Studie war, dass in solchen an der Normalpopulation orientierten Fragebögen spezifische Verhaltensmerkmale, im Sinne eines Verhaltensphänotyps, bei Menschen mit einem genetischen Syndrom und/oder einer geistigen Behinderung nicht ausreichend erfasst werden können (82).

4.1.8. Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten für Jugendliche, Youth Self Report (YSR)

Der Youth Self Report (YSR) ist ein, in Anlehnung an die Child Behaviour Checklist (CBCL) entwickelter, international anerkannter Fragebogen zur Selbsteinschätzung für Jugendliche zu psychosozialen Kompetenzen, Verhaltensproblemen, emotionalen Auffälligkeiten und somatischen Beschwerden. Da der Youth Self Report (YSR) ebenfalls an der Normalpopulation normiert wurde, ist er zur Bearbeitung und Erfassung von Verhaltensproblemen von Jugendlichen mit geistiger Behinderung und autistischen Störungen nur bedingt geeignet. Der Youth Self Report (YSR) setzt eine ausreichende Fähigkeit zu Lesen und Schreiben voraus, was, nach den Ergebnissen der Checkliste adaptives Verhalten (CAV), in der vorliegenden Studie nur auf **54%** (33) der Jugendlichen zutraf und die Bearbeitung und Auswertung des Fragebogens zusätzlich einschränkte. Die Ergebnisse des Fragebogens sind daher für die Gesamtgruppe sicher nicht repräsentativ.

4.1.9. Fragebogen zur Versorgungssituation

Der Fragebogen diente der abschließenden Erhebung zur Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose. Er bestand aus freien Fragen, um den Eltern ohne weitere Beeinflussung und Einschränkungen die Möglichkeit der Meinungsäußerung zu geben und wurde von einem Großteil der Eltern genutzt.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen mit der englischen Studie vergleichbare Rücklaufzahlen und in der Häufigkeit von Organmanifestationen, geistiger Behinderung, autistischen Störungen, Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten. Die ähnlichen Ergebnisse zwischen der Studie von de Vries et. al. und der vorliegenden Studie sprechen somit, trotz eines möglichen Selektionsbias und Unterschieden in der Methodik, für die Validität der Ergebnisse.

Auch das Elternurteil erwies als sehr zuverlässig und zeigte eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der verwendeten Fragebögen, was als Hinweis auf die Validität der Ergebnisse gewertet werden kann.

4.2.1. Geschlecht

Entsprechend der Fragebogenerhebung von de Vries et. al. und dem aktuellen Stand der Literatur konnte bestätigt werden, dass, im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung, keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeit von geistiger Behinderung, Autismus, Epilepsie und Verhaltensproblemen und zwischen den Geschlechtern bestanden (2, 57, 66).

4.2.2. Organbeteiligungen

Die Ergebnisse der Häufigkeit von Organmanifestationen entsprechen zum Großteil den Werten der derzeitigen Literatur (7, 14, 26, 39, 45). Hierbei gilt zu beachten, dass es sich dabei um Werte der Gesamtpopulation mit tuberöser Sklerose, also sowohl Kinder als auch Erwachsene handelt. Die ermittelten Häufigkeiten liegen teilweise weit über denen der englischen Fragebogenerhebung von de Vries et. al. (2). Die vergleichsweise niedrigeren Häufigkeiten von Organbeteiligungen in der Studie von de Vries et. al. sind möglicherweise auf die höheren Fallzahlen in dieser Studie zurückzuführen. Tabelle 79 (siehe Seite 85) bietet einen vergleichenden Überblick über die ermittelten Häufigkeiten der Organmanifestationen der tuberösen Sklerose in der eigenen Studie und der englischen Studie.

4.2.3. geistige Behinderung

Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass keine normierten Intelligenztests zur Validierung der Ergebnisse zur Anwendung kamen. Das Vorhandensein einer geistigen Behinderung wurde durch die Elternangabe in der Child Behaviour Checklist (CBCL), dem Schulbesuch und die durchschnittlich erreichten Werte in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV), unter Betrachtung von Defiziten im adaptiven Verhalten, definiert.

4.2.3.1. Elternurteil

Mit 62% geistig behinderten Kinder und Jugendlichen konnte diese Studie frühere Ergebnisse zur Häufigkeit von geistiger Behinderung bei der tuberösen Sklerose bestätigen (2). Bei 29% der Kinder und Jugendlichen liegt nach Angaben der Eltern in der Child Behaviour Checklist (CBCL) keine geistige Behinderung vor, bei weiteren 9% wurde keine Angabe gemacht.

4.2.3.2. Schulart

83% der Kinder und Jugendlichen besuchen eine Förderschule oder alternative Schulart, 59% davon eine Förderschule.

88% der Kinder und Jugendlichen mit einer geistigen Behinderung nach Elternangabe besuchen eine Förderschule oder alternative Schulform, jedoch auch 44% ohne geistige Behinderung. Bei dieser Subgruppe liegt der Schluss nahe, dass es sich um Kinder und Jugendliche handelt, bei denen eine Lernbehinderung, Teilleistungsschwäche oder auch eine körperliche Behinderung vorliegt. Insgesamt besucht mit 17% ein geringer Teil der ins Schulalter fallenden Kinder und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose eine reguläre Schulart oder weiterführende Schule, was auf eine regelhafte kognitive Entwicklung schließen lässt.

4.2.3.3. Checkliste adaptives Verhalten (CAV)

Kinder und Jugendliche mit einer geistigen Behinderung nach Angaben der Eltern oder Besuch einer Förderschule schnitten in der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) signifikant schlechter ab. Bei diesen Kindern und Jugendlichen zeigten sich signifikante Defizite in den kognitiven Kompetenzen, wie zum Beispiel der zeitlichen und räumlichen Orientierung, schulischen Leistungen wie Lesen und Schreiben, oder der Umgang mit Geld bzw. das Lesen einer Uhr. In gleichem Maße waren soziale Kompetenzen wie Selbstständigkeit und das Befolgen von sozialen Regeln sowie alltägliche praktische Kompetenzen wie die Selbstversorgung (selbstständiges Essen, Bedienung technischer Geräte, selbständiges Schuhe binden/ Knöpfe schließen) und die Gesundheitsversorgung (selbstständiges Waschen, Zähne putzen, Toilettengang) betroffen. Die adaptiven Fähigkeiten der Kinder und Jugendlichen verbesserten sich mit steigendem Alter. Dies könnte sowohl auf einen Reifungsprozess als auch einen Fördereffekt durch Familie und Schulen zurückzuführen sein.

Das Geschlecht zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die kognitiven Kompetenzen der Kinder und Jugendlichen (55, 57). Desweiteren schienen Veränderungen des Gehirns, wie Tubera, wie bereits in früheren Studien belegt, bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose keinen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens und die Schwere geistiger Behinderung zu haben (61). Bei Kindern und Jugendlichen mit geistiger Behinderung traten vermehrt Verhaltensprobleme und Defizite im sozialen Verhalten im Sinne von Stereotypen und Störungen der sozialen Interaktion auf. Als weiterer Kofaktor für geistige Behinderung konnte das Vorhandensein von Krampfanfällen in der Anamnese belegt werden. Kinder und Jugendliche mit geistiger Behinderung hatten nach Angaben der Eltern im allgemeinen Fragebogen zu 94% und 99% im Epilepsiefragebogen Krampfanfälle in der Vorgeschichte, während es bei Kindern und Jugendlichen ohne geistige Behinderung lediglich 67% bzw. 79% waren. Darüber hinaus gingen spontan entstandene Mutationen und Mutationen von TSC2 mit einem häufigeren Auftreten von geistiger Behinderung einher (61).

4.2.4. Autismus

In Übereinstimmung mit früheren Studien konnte bestätigt werden, dass die tuberöse Sklerose mit 50% mit einer der höchsten Quoten an autistischen Störungen von allen genetischen Syndromen vergesellschaftet ist (66).

Etwa ein Drittel der Kinder und Jugendlichen zeigt Defizite in der sozialen Kommunikation (verbale und nonverbale Kommunikation). Bei 24% der Kinder und Jugendlichen liegt keine Sprachproduktion vor. Im Vergleich hierzu lag in der englischen Studie bei 41% der Kinder und Jugendlichen keine Sprachproduktion und bei 69% eine Sprachentwicklungsstörung vor.

In beiden Studien erwies sich eine geistige Behinderung als signifikanter Kofaktor bei der Sprachentwicklung.

Zusätzlich bestehen deutliche repetitive, stereotype Verhaltensweisen (Interesse an Details und Festhalten an Ritualen, keine intensiven Freundschaften) und schwere Einschränkungen der sozialen Interaktion (mangelndes Interesse an Gleichaltrigen, sich einer Gruppe anzuschließen oder in der Gruppe zu spielen). Nach den Ergebnissen der Child Behaviour Checklist (CBCL) sind 83% der autistischen Kinder und Jugendlichen und 30% der nicht autistischen verhaltensauffällig. Insgesamt zeigen über 55% der Kinder und Jugendlichen deutliche Tendenzen zu sozialen Problemen und sozialem Rückzug. Unserer Studie zufolge sind autistische Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose nicht mit gehäuftten Veränderungen des Gehirns vergesellschaftet (63).

Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen geistiger Behinderung und Autismus. 69% der Kinder und Jugendlichen mit geistiger Behinderung, allerdings auch 6% der Kinder und Jugendlichen ohne geistige Behinderung zeigen autistische Verhaltensweisen, was einem zehnfachen der Normalbevölkerung entspricht. Beide Geschlechter waren in unserer Stichprobe etwa gleich häufig betroffen, jedoch wird mit sinkender Intelligenz auch in der Gesamtbevölkerung das Verhältnis von männlich zu weiblich bei autistischen Verhaltensweisen immer ähnlicher (2). 100% der autistischen Kinder und Jugendlichen und 78% der nicht autistischen Kinder und Jugendlichen haben Krampfanfälle in der Vorgeschichte (66, 77). Autistische Störungen treten unserer Studie zufolge bei Kindern und Jugendlichen mit Mutationen des TSC2 Gens zwar nicht signifikant, aber dennoch häufiger auf (64, 76).

4.2.5. Epilepsie

Die Angaben zur Häufigkeit von Krampfanfällen variierten geringfügig zwischen dem allgemeinen Fragebogen und Epilepsiefragebogen, stimmten jedoch mit den Ergebnissen der englischen Studie und dem Stand der Literatur überein (2, 14). Unserer Studie zufolge ist oder war nahezu jedes Kind und Jugendlicher in der Selbsthilfegruppe von Krampfanfällen betroffen. Mit steigendem Alter fiel die Häufigkeit von Krampfanfällen leicht ab, was auf, wenn auch unzureichende, Behandlungserfolge bei schwerwiegender Beeinträchtigung des Gehirns schließen lässt. Eine detaillierte Auswertung zu Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose erfolgte in einer Parallelarbeit.

4.2.6. Verhaltensauffälligkeiten

Die tuberöse Sklerose hat eine große Variabilität von psychopathologischen Befunden (2, 59, 61).

Die Ergebnisse unserer Studie zur Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten variieren zwischen dem Elternurteil und den Ergebnissen der Child Behaviour Checklist (CBCL). Nach Angaben der Eltern im allgemeinen Fragebogen sind 76%, nach Ergebnissen der Child Behaviour Checklist (CBCL) 65% der Kinder und Jugendlichen verhaltensauffällig. Damit liegen die Ergebnisse über den in der englischen Studie (2) ermittelten Werten (siehe auch Seite 85, Tabelle 80) und dem Stand der Literatur, wo von einer Häufigkeit von Verhaltensstörungen von **50%** ausgegangen wird (61). Hier ist zu beachten, dass es sich dabei um einen Häufigkeitswert in der Gesamtpopulation mit tuberöser Sklerose handelt, also um Verhaltensprobleme bei Kindern und Erwachsenen.

Verhaltensprobleme und sozialer Rückzug bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose sind in unserer Stichprobe am ehesten auf hirnorganische Störungen und eingeschränkte kommunikative und kognitive Fähigkeiten zurückzuführen (siehe Seite 22, Tabelle 8).

Eine wichtige Erkenntnis ist das häufige Auftreten von Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne geistige Behinderung. Bei 88% der Kinder und Jugendlichen mit geistiger Behinderung und bei 48% der Kinder und Jugendlichen ohne geistige Behinderung wird von den Eltern im allgemeinen Fragebogen über Verhaltensauffälligkeiten berichtet. Nach den Ergebnissen der Child Behaviour Checklist (CBCL) sind 75% der Kinder und Jugendlichen mit geistiger Behinderung und 40% ohne geistige Behinderung verhaltensauffällig. Diese Häufigkeiten liegen sogar noch über den Ergebnissen früherer Studien (2). Auch das Vorhandensein einer autistischen Störung konnte als wichtiger Einflussfaktor für Verhaltensstörungen belegt werden. Nach Angaben der Eltern sind 97% der Kinder und Jugendlichen mit und 35% ohne Autismus verhaltensauffällig, nach den Ergebnissen der Child Behaviour Checklist (CBCL) sind 83% der Kinder und Jugendlichen mit Autismus und 30% ohne Autismus verhaltensauffällig. Damit liegen auch die Häufigkeiten von Verhaltensproblemen bei Kindern und Jugendlichen ohne autistische Störung weit über dem Durchschnitt der Gesamtpopulation (70). Als weiterer Kofaktor von Verhaltensauffälligkeiten konnten Krampfanfälle in der Vorgeschichte belegt werden. Auch Mutationen des TSC2 Gens gingen mit einer vermehrten Tendenz zu Verhaltensproblemen einher. Dem gegenüber zu stellen ist, dass in der Selbsteinschätzung im Youth Self Report (YSR) nur 18% der Jugendlichen über Verhaltensprobleme berichten. Hierbei gilt zu beachten, dass 53% der Fragebögen, wegen einer zu großen Anzahl an nicht, oder unvollständig beantworteten Fragen aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Der Youth Self Report (YSR) konnte daher vermutlich nur von Jugendlichen mit keiner oder leichtgradiger geistiger Behinderung oder autistischer Störung ausgefüllt werden. Eine weitere mögliche Erklärung für die abnehmende Häufigkeit von Verhaltensstörungen bei Jugendlichen könnte eine gelungene Förderung und Integration der Betroffenen sein.

In einer Parallelarbeit erfolgte eine weitere Differenzierung zu Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose.

4.2.7. Entwicklung und Verhalten

Die Ergebnisse zu Entwicklung und Verhalten sind sehr gut mit denen der Fragebogenerhebung von de Vries et. al (2) vergleichbar (siehe Seite 85, Tabelle 80) Dies kann als Hinweis für die Reliabilität und Validität der vorliegenden Studie gelten, da bei der englischen Studie trotz mehrerer methodischer Unterschiede ähnliche Daten herausgekommen sind. Darüber hinaus stimmen die Häufigkeiten größtenteils mit dem aktuellen Stand der Literatur überein (60, 66, 14, 53, 61). In unserer Studie konnte zusätzlich gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche mit einer Entwicklungs- oder Verhaltensstörung ein sehr hohes Risiko haben, von weiteren Entwicklungs- oder Verhaltensstörungen zu betroffen zu sein (siehe Seite 85-86, Tabelle 80-83).

Zur Abschätzung des Krankheitsverlaufs im Zuge der Entwicklung wurden die Kinder und Jugendlichen in drei Altersgruppen unterteilt. Bei Säuglingen und Kleinkindern waren Veränderungen des Gehirns diagnoseleitend. Bei den Hautbeteiligungen, Augenveränderungen und besonders bei den Veränderungen der Nieren zeigte sich eine altersbezogene Wachstumstendenz. Sie traten in der Gruppe der 6-10 und 11-18 jährigen signifikant häufiger auf. Da Veränderungen der Lunge erst im Erwachsenenalter auftreten, wurden sie in dieser Studie nicht erfragt. Sie stellen jedoch mit den Hautbeteiligungen, Augenveränderungen (mit Gefahr der Erblindung) und Veränderungen der Nieren ernstzunehmende Manifestationen der tuberösen Sklerose dar, welche die Prognose während der weiteren Entwicklung deutlich verschlechtern. Hingegen zeigten sich, der Literatur entsprechend, Veränderungen des Gehirns (21) und Veränderungen des Herzens (36) eher größenstabil.

In der Analyse der Einzelitems der Checkliste adaptives Verhalten (CAV) zeigten sich sowohl bei den kognitiven als auch bei den sozialen und praktischen Kompetenzen Tendenzen zu Lernprozessen, was neben einer altersentsprechenden kognitiven Reifung als Hinweis auf eine erfolgreiche Förderung und Versorgung der Kinder und Jugendlichen innerhalb der Schulen und Selbsthilfegruppen dienen kann. Insbesondere bei den kognitiven Kompetenzen, wie z. B. der Fähigkeit die Uhrzeit zu lesen, mit kleineren Mengen Geld umzugehen oder sich selbstständig im Straßenverkehr zurecht zu finden, zeigte die Gruppe der 11 bis 18-jährigen signifikant bessere Ergebnisse. Die Child Behaviour Checklist (CBCL) konnte zeigen, dass Kinder im Alter von 4-5 Jahren tendenziell häufiger von Verhaltensauffälligkeiten betroffen waren und Verhaltensprobleme im Verlauf der weiteren Entwicklung abnahmen. Auch bei der Häufigkeit von Krampfanfällen ließ sich eine leicht abnehmende Tendenz mit steigendem Alter ablesen, was auf, wenn auch geringfügige, Erfolge der Behandlung schließen lässt. Im Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) zeigte sich hingegen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose mit steigendem Alter kaum Entwicklungsfortschritte, teilweise sogar Regressionstendenzen bezüglich stereotyper Verhaltensweisen (keine, besonderen, festen Freundschaften) und in der sozialen Interaktion (kein Interesse an Gleichaltrigen vorliegen) zeigen.

4.2.8. Variabilität eines Syndroms - Teilgruppe unauffälliger Kinder und Jugendlicher

Besonders hervorzuheben ist, dass unsere Studie erneut zeigen konnte, dass bei der tuberösen Sklerose auch eine vollkommen regelrechte kognitive Entwicklung ohne Verhaltensprobleme möglich ist und somit die enorme Variabilität der Ausprägungsgrade der Erkrankung belegt werden konnte (61). So besuchen 17% der Kinder und Jugendlichen eine reguläre Schulform oder weiterführende Schule. Bei 29% der Kinder und Jugendlichen liegt keine geistige Behinderung, bei 23% sicher keine autistische Störung und bei 13% (allgemeiner Fragebogen) bzw. 8% (Epilepsiefragebogen) keine Krampfanfälle vor.

Bei 24% liegt nach Angaben der Eltern, bei 35% nach Ergebnissen der Child Behaviour Checklist (CBCL) und sogar bei 82% der Jugendlichen, welche den Youth Self Report (YSR) ausgefüllt hatten, keine Verhaltensstörung vor. Bei 6% der Kinder und Jugendlichen bestand nach Angabe der Eltern weder eine geistige Behinderung, Autismus, noch eine Verhaltensstörung. Bei 2% zusätzlich keine Epilepsie.

4.2.9. Genetik

Bisher liegen nur wenige Daten zu den genetischen Grundlagen der tuberösen Sklerose und deren Einfluss auf Entwicklung und Verhalten der betroffenen Kinder und Jugendlichen vor. In der von uns durchgeführten Studie wurde daher zwischen den genauen Genotypen differenziert und die Ergebnisse einander gegenübergestellt. Damit wurde versucht, einen Beitrag zur besseren Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose zu leisten.

Bei nur 12% (Stand der Literatur: 30%) lag ein autosomal-dominanter Erbgang vor bei den restlichen 88% handelt es sich um ein sporadisches Auftreten der Erkrankung (2). Bei 39% der Kinder und Jugendlichen, bei denen eine genetische Untersuchung durchgeführt wurde, konnte keine eindeutige Genotypisierung erfolgen, ein Wert der weit über den Ergebnissen früherer Studien (Stand der Literatur: 15%) liegt (14, 15). Entgegen der gängigen Literatur zeigte sich keine signifikante Häufung von Mutationen von TSC2 bei sporadischen Fällen, ebenso konnte keine Häufung von Mutationen des TSC1 Gens bei den familiären Fällen bestätigt werden (9, 14).

Es konnte bestätigt werden, dass Kinder und Jugendliche mit einer Mutation des TSC2 Gens in der Regel schwerere Krankheitsverläufe zu erwarten haben (13, 24). Unserer Studie zufolge sind Kinder und Jugendliche mit einer Mutation von TSC2 häufiger sowohl von Organveränderungen als auch Entwicklungs- und Verhaltensstörungen betroffen (siehe auch Seite 87-88, Tabelle 84-88). Nach den Ergebnissen des allgemeinen Fragebogens besteht signifikante Häufung von Veränderungen des Gehirns und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit einer Mutation von TSC2. Die Ergebnisse der Child Behaviour Checklist zeigten zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch eine deutliche Tendenz zu vermehrten Verhaltensproblemen bei einer Mutation von TSC2.

Eine geistige Behinderung lag bei Kindern und Jugendlichen mit einer Mutation des TSC2 Gens signifikant häufiger vor (62). Nach Angaben der Eltern lag bei Kindern und Jugendlichen mit Mutation auf dem TSC1-Gen in 39% eine geistige Behinderung und in 61% keine geistige Behinderung vor. Bei Trägern eines mutierten TSC2-Gens waren hingegen 71% geistig behindert und 23% normal geistig entwickelt. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Ergebnis, dass Kinder und Jugendliche mit einer Mutation des TSC1 deutlich häufiger höhere Schularten (Realschule, Gymnasium) besuchen. Bei spontan entstandenen Mutationen trat geistige Behinderung ebenfalls häufiger auf (63). Kinder und Jugendliche mit einer Mutation auf TSC2 erreichten deutlich höhere Mittelwerte im Fragebogen zu Verhalten und sozialer Kommunikation (VSK). Autistische Störungen treten nach den Ergebnissen des Fragebogens bei Kindern und Jugendlichen mit Mutationen des TSC2 Gens häufiger auf, als bei solchen mit einer Mutation von TSC1. Insgesamt 39% der Kinder und Jugendlichen mit Mutationen auf dem TSC1 Gen waren von einer autistischen Störung betroffen, hingegen 59% der Kinder und Jugendlichen mit einer Mutation des TSC2 Gens. Darüber hinaus zeigten Kinder und Jugendliche mit einer Mutation von TSC2 häufiger stereotypische Verhaltensweisen und Defizite in der sozialen Interaktion. Krampfanfälle traten, den Ergebnissen früherer Studien entsprechend, bei einer Mutation des TSC2 Gens, ebenfalls signifikant häufiger auf (13, 14).

4.3. Versorgungssituation

Der Fragebogen diente der abschließenden Erhebung zur Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose. Er bestand aus freien Fragen, um den Eltern ohne weitere Beeinflussung und Einschränkungen die Möglichkeit der Meinungsäußerung zu geben und wurde von einem Großteil der Eltern genutzt. Der Fragebogen ergab, dass Erziehungsprogramme und jede Art von klinischer Behandlung stets in einem individuellen altersgerechten Kontext stehen sollten. Unserer Studie zufolge ist ein Großteil der Eltern mit der Art der Hilfen zufrieden. Als Ausdruck gelingender Krankheitsbewältigung in den Familien kann angesehen werden, dass die selbst organisierten Hilfen eine gute Wirkung zeigen. Insgesamt vermittelt die Umfrage ein hohes Engagement der Familien.

Die Notwendigkeit einer Intervention hängt vor allem von dem Vorhandensein und der Schwere der Organmanifestationen, einer geistigen Behinderung, autistischer Störung oder Verhaltensproblemen ab. Häufige Entwicklungs- und Verhaltensprobleme bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose sind nach Angabe der Eltern neben Störungen der kognitiven Entwicklung, stereotype Verhaltensweisen, sowie Defizite in der sozialen Interaktion und Integration.

Große Befürchtungen von Seiten der Eltern bestanden bezüglich eines fortschreitenden Tumorstwachstums und einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes während der weiteren Entwicklung ihrer Kinder. Die Querschnittsdaten unserer Studie zeigen, dass diese Befürchtungen berechtigt sein könnten, regelmäßige körperliche und apparative Untersuchungen sind daher als unabdingbar anzusehen.

Von Seiten der Jugendlichen standen eher soziale Probleme und die Furcht vor sozialer Ausgrenzung, aufgrund der Erkrankung und den damit verbundenen Stigmata, im Vordergrund. In Bezug auf die Zukunft bestand daher vor allem der Wunsch nach besserem Kontakt zu Gleichaltrigen und engeren Freundschaften.

Die pädagogische Förderung der Kinder und Jugendlichen innerhalb von Förderschulen und regulären Schulen ist unserer Studie zufolge als ausreichend anzusehen. Als Hinweis hierfür können die absteigenden Tendenzen von Defiziten im adaptiven Verhalten, insbesondere der kognitiven Kompetenzen, mit steigendem Alter betrachtet werden.

Ein Verbesserungsbedarf der pädagogischen Hilfen besteht hinsichtlich einer Beratung und Austausch mit den Ärzten zum Umgang mit autistischen Verhaltensweisen bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose. Stereotypien, Störungen im Sozialverhalten und ein Mangel an sozialer Integration liegen bei einem großen Teil der Kinder und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose vor. Im Gegensatz zu der kognitiven Entwicklung zeigen sich hier kaum positive Förderungseffekte und teilweise sogar Rückschritte in der sozialen Entwicklung mit der Folge einer sozialen Isolation der Kinder und Jugendlichen.

Zusammenfassend ist eine umfassende, altersgerechte und differenzierte Untersuchung mit regelmäßigen, körperlichen und neurologischen Untersuchungen, Verhaltensanalysen, neuropsychologischen Testungen, ggf. EEG und MR für jedes Kind und jeden Jugendlichen als fachlich notwendig und wünschenswert anzusehen, um eine maximale Förderung der geistigen Entwicklung und die rechtzeitige Diagnose von Verhaltensproblemen zu erreichen. Eine Kooperation nicht nur innerhalb der Medizin, sondern auch mit den Schulen und Rehabilitationsträgern lässt sich am ehesten durch die interdisziplinären Tuberöse Sklerose Zentren verwirklichen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie entstand in Anlehnung an eine 2007 in England durchgeführte Fragebogenerhebung einer Selbsthilfevereinigung von Eltern mit Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose (2). Für eine möglichst umfassende Befragung der Eltern und Jugendlichen wurden folgende Instrumente verwendet:

Ein selbst entwickelter allgemeiner Fragebogen zum Schulbesuch, Organmanifestationen, Epilepsie, Verhaltensstörungen und Genetik, die Checkliste adaptives Verhalten (CAV) zu geistiger Behinderung, der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) zu Autismus, ein selbst entwickelter Fragebogen zu Epilepsie, die Child Behaviour Checklist (CBCL) mit einem Elternurteil zu geistiger Behinderung und Verhaltensstörungen von Kindern und Jugendlichen, der Youth Self Report (YSR) zu Verhaltensauffälligkeiten von Jugendlichen und ein selbst entwickelter Fragebogen zur Versorgungssituation.

Für die Checkliste adaptives Verhalten (CAV) zu geistiger Behinderung wurden erstmals Gütekriterien erstellt und Grenzwerte erarbeitet.

Von insgesamt 270 Kindern und Jugendlichen in der deutschen Selbsthilfegruppe konnten bei 147 die Eltern befragt werden, der Rücklauf lag somit bei 54%.

Ziel unserer Studie war es, den Entwicklungsstand bei Kindern mit tuberöser Sklerose, sowie die Variabilität von Organmanifestationen, geistiger Behinderung, Autismus, Epilepsie und spezifischer Verhaltensprobleme zu identifizieren und mit den Ergebnissen der englischen Studie zu vergleichen.

Kinder und Jugendliche mit tuberöser Sklerose haben unserer Studie zufolge ein weit über der Gesamtpopulation liegendes Risiko, eine geistige Behinderung oder eine autistischen Störung

zu entwickeln. Darüber hinaus litten nahezu alle Kinder und Jugendlichen unter Veränderungen des Gehirns, Krampfanfällen und Verhaltensproblemen.

Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere Störungen im Sozialverhalten, traten sowohl bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne geistige Behinderung, sowie bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne autistische Störung auf (70). Die Ergebnisse unserer Studie waren sehr gut mit den ermittelten Häufigkeiten der englischen Studie vergleichbar.

Mit steigendem Alter zeigen die betroffenen Kinder und Jugendlichen, insbesondere bei den kognitiven Fähigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten, positive Entwicklungstendenzen, was neben einer altersentsprechenden Reifung auf eine gelungene Förderung schließen lässt. Bei Defiziten im Sozialverhalten zeigten sich hingegen kaum Entwicklungsfortschritte.

In Übereinstimmung mit früheren Studien konnte festgestellt werden, dass Kinder und Jugendliche mit einer Mutation des TSC2 Gens schwerere Krankheitsverläufe mit gehäuften Veränderungen des Gehirns und Verhaltensauffälligkeiten zu erwarten haben.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche mit einer neuropsychologischen Manifestation der tuberösen Sklerose mit hoher Wahrscheinlichkeit an weiteren psychopathologischen Befunden leiden.

Als positiv herauszuheben gilt, dass zu einem geringeren Prozentsatz bei der tuberösen Sklerose auch eine völlig regelrechte Entwicklung mit milden somatischen Symptomen und unauffälligen neuropsychologischen Profilen möglich ist.

Die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland durch Tuberöse Sklerose Zentren und Selbsthilfvereine ist als zufriedenstellend anzusehen. Fördermaßnahmen durch Eltern, Selbsthilfvereine, Schulen und Tuberöse Sklerose Zentren zeigen eine gute Wirkung.

Die Ergebnisse dieser Studie könnten für die genetische Beratung und psychoedukative Betreuung bezüglich der zu erwartenden somatischen Manifestationen und Verhaltensprobleme bei Kindern und Jugendlichen mit tuberöser Sklerose nützlich sein. Kliniker und Pädagogen sollten sich bewusst sein, dass auch bei Kindern und Jugendlichen ohne geistige Behinderung oder autistische Störungen mit einer hohen Anzahl an Verhaltensproblemen zu rechnen ist, jedoch auch eine vollkommen ungestörte Entwicklung möglich ist. Um weitere Assoziationen zwischen tuberöser Sklerose und den neurokognitiven Manifestationen der Erkrankung zu erforschen, sind weitere Nachweise durch epidemiologische und klinische Studien notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005 Jul; 14 (4):183-90.
2. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007 Feb; 16 (1):16-24.
3. Gomez M. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*1995; 17 Suppl:55-7
4. Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX, Mylet JC, Menon AG, Henske EP. Evidence that lymphangiomyomatosis is caused by TSC2 mutations: chromosome 16p13 loss of heterozygosity in angiomyolipomas and lymph nodes from women with lymphangiomyomatosis. *Am J Hum Genet* 1998 Apr; 62(4):810-5.
5. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*1998 Dec; 13(12):624-8.
6. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615:125-7.
7. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 Sep; 19(9):643-9.
8. Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR, Kwiatkowski DJ. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* 2000 Aug; 107(2):97-114.
9. Osborne JP, Jones AC, Burley MW, Jeganathan D, Young J, O'Callaghan FJ, Sampson JR, Povey S. Non-penetrance in tuberous sclerosis. *Lancet* 2000 May 13; 355(9216):1698.
10. Povey S, Burley MW, Attwood J, Benham F, Hunt D, Jeremiah SJ, Franklin D, Gillett G, Malas S, Robson EB, et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 1994 May; 58(Pt 2):107-27.
11. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, Zonnenberg B, Verhoef S, Halley D, van den Ouweland A. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype--phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 2005 Jun;13(6):731-41.
12. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, Patterson K, Roach ES, Dreyer SJ, Fujikawa K, Bjornsson J, Bernstein J, Henske EP. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer* 1998 Nov 15; 83(10):2208-16.
13. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele E, Egelhoff JC, Kasprzyk-Obara J, Domanska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001 Jan; 68(1):64-80.
14. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008 Aug 23; 372(9639):657-68.
15. Kwiatkowska J, Wigowska-Sowinska J, Napierala D, Slomski R, Kwiatkowski DJ. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1999 Mar 4; 340(9):703-7.
16. Sampson JR. TSC1 and TSC2: genes that are mutated in the human genetic disorder tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans* 2003 Jun; 31(Pt 3):592-6.
17. Verhoef S, Bakker L, Tempelaars AM, Hesseling-Janssen AL, Mazurczak T, Jozwiak S, Fois A, Bartalini G, Zonnenberg BA, van Essen AJ, Lindhout D, Halley DJ, van

- den Ouweland AM. High rate of mosaicism in tuberous sclerosis complex. *Am J Hum Genet* 1999 Jun; 64(6):1632-7.
18. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics* 2008 Nov; 9(7):475-87.
 19. Franz DN. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 Sep; 19(9):690-8.
 20. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971 Apr; 68(4):820-3.
 21. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006 Sep 28; 355(13):1345-56.
 22. Niida Y, Stemmer-Rachamimov AO, Logrip M, Tapon D, Perez R, Kwiatkowski DJ, Sims K, MacCollin M, Louis DN, Ramesh V. Survey of somatic mutations in tuberous sclerosis complex (TSC) hamartomas suggests different genetic mechanisms for pathogenesis of TSC lesions. *Am J Hum Genet* 2001 Sep;69(3):493-503.
 23. Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES, Hensle TW. The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 1998 Nov; 187(5):548-61.
 24. Au KS, Williams AT, Gambello MJ, Northrup H. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. *J Child Neurol* 2004 Sep; 19(9):699-709.
 25. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000 Oct; 15(10):652-9.
 26. Vanderhooft SL, Francis JS, Pagon RA, Smith LT, Sybert VP. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr* 1996 Sep; 129(3):355-61.
 27. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996 Jul; 135(1):1-5.
 28. Bernstein J, Robbins TO. Renal involvement in tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615:36-49.
 29. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006 Nov; 70(10):1777-82.
 30. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, Roy S, Haan E, Bernstein J, Harris PC. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet* 1997 Oct; 61(4):843-51.
 31. Washecka R, Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology* 1991 Apr; 37(4):340-3.
 32. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991 Aug; 66(8):792-6.
 33. Astrinidis A, Cash TP, Hunter DS, Walker CL, Chernoff J, Henske EP. Tuberin, the tuberous sclerosis complex 2 tumor suppressor gene product, regulates Rho activation, cell adhesion and migration. *Oncogene* 2002 Dec 5; 21(55):8470-6.
 34. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, Hornberger LK. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003 Nov; 143(5):620-4.
 35. Nir A, Tajik AJ, Freeman WK, Seward JB, Offord KP, Edwards WD, Mair DD, Gomez MR. Tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma. *Am J Cardiol* 1995 Aug 15; 76(5):419-21.
 36. Jozwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, Domanska-Pakiela D, Tomin-Drabik M, Roberts P, Kwiatkowski D. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics* 2006 Oct; 118(4):e1146-51.
 37. Koch AM, Janka R, Lang W, Dittrich S. Arterial aneurysm in tuberous sclerosis. *Eur Heart J* 2008 May; 29(10):1282.

38. Jurkiewicz E, Jozwiak S. Giant intracranial aneurysm in a 9-year-old boy with tuberous sclerosis. *Pediatr Radiol* 2006 May; 36(5):463.
39. Shami MJ, Benedict WL, Myers M. Early manifestation of retinal hamartomas in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1993 Apr 15; 115(4):539-40.
40. Robertson DM. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615:17-25.
41. Flanagan N, O'Connor WJ, McCartan B, Miller S, McMenamin J, Watson R. Developmental enamel defects in tuberous sclerosis: a clinical genetic marker? *J Med Genet* 1997 Aug; 34(8):637-9.
42. Jozwiak S, Michalowicz R, Pedich M, Rajszyk P. Hepatic hamartoma in tuberous sclerosis. *Lancet* 1992 Jan 18; 339(8786):180.
43. Jozwiak S, Pedich M, Rajszyk P, Michalowicz R. Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1992 Nov; 67(11):1363-5.
44. Richardson EP, Jr. Pathology of tuberous sclerosis. Neuropathologic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615:128-39.
45. Ridler K, Suckling J, Higgins NJ, de Vries PJ, Stephenson CM, Bolton PF, Bullmore ET. Neuroanatomical correlates of memory deficits in tuberous sclerosis complex. *Cereb Cortex* 2007 Feb; 17(2):261-71.
46. Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev* 2001 Nov; 23(7):508-15.
47. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004 Oct 26; 63(8):1457-61.
48. Ridler K, Bullmore ET, De Vries PJ, Suckling J, Barker GJ, Meara SJ, Williams SC, Bolton PF. Widespread anatomical abnormalities of grey and white matter structure in tuberous sclerosis. *Psychol Med* 2001 Nov; 31(8):1437-46.
49. DiMario FJ, Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 Sep; 19(9):650-7.
50. Goodman M, Lamm SH, Engel A, Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997 Feb; 12(2):85-90.
51. Jansen FE, van Huffelen AC, Bourez-Swart M, van Nieuwenhuizen O. Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2005 Mar; 46(3):415-9.
52. Lassonde M, Sauerwein HC, Jambaque I, Smith ML, Helmstaedter C. Neuropsychology of childhood epilepsy: pre- and postsurgical assessment. *Epileptic Disord* 2000 Mar; 2(1):3-13.
53. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6(1):15-23.
54. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005 Jul 26; 65(2):235-8.
55. Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, Whiting SE, Resnick TJ, Alvarez LA, Morrison G, Ragheb J, Prats A, Dean P, Gilman J, Duchowny MS. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000 Sep; 41(9):1206-13.
56. Pietz J. Medizinische Abklärung bei Geistiger Behinderung. In: Frank R, Herausgeber. *Geistige Behinderung, Verhaltensmuster und Verhaltensauffälligkeiten*. Freiburg: Lambertus-Verlag; 2006. p. 18-29.
57. Steinhausen HC. Psychopathologie bei geistiger Behinderung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:165-72.

58. Aster M. Entwicklungsstörungen und Intelligenzminderungen. In: Linden M, Hautzinger M, Herausgeber. Verhaltenstherapiemanual. Berlin: Springer; 2008. p. 494-7.
59. Remschmidt H, Schmidt H. Kinder und Jugendpsychiatrie in Klinik und Praxis. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1985.
60. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003 Feb; 33(2):335-44.
61. Prather P, de Vries PJ. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 Sep; 19(9):666-74.
62. Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P, Cortesi F, Perrot C, Dulac O. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol* 1991 Aug; 33(8):698-705.
63. Raznahan A, Higgins NP, Griffiths PD, Humphrey A, Yates JR, Bolton PF. Biological markers of intellectual disability in tuberous sclerosis. *Psychol Med* 2007 Sep; 37(9):1293-304.
64. Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of pervasive developmental disorders in the British nationwide survey of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Jul; 40(7):820-7.
65. Poustka F, Bölte S, Feineis-Matthews S, Schmötzer G. Autistische Störungen. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2004.
66. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004 Sep; 19(9):675-9.
67. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8(6):327-32.
68. Hensle U, Vernoolj M. Einführung in die Arbeit mit Behinderten
1. Psychologische, pädagogische und medizinische Aspekte. Wiesbaden: Quelle&Meyer; 1994.
69. Döpfner M, Schmeck K, Berner W. Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen
Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung der Child Behaviour Checklist. KJFD AK-, Jugend-, - und Familiendiagnostik, editor. Köln 1994.
70. Emerson E. Prevalence of psychiatric disorders in children and adolescents with and without intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2003 Jan; 47(Pt 1):51-8.
71. Humphrey A, Higgins JN, Yates JR, Bolton PF. Monozygotic twins with tuberous sclerosis discordant for the severity of developmental deficits. *Neurology* 2004 Mar 9; 62(5):795-8.
72. Hunt A. Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *J Intellect Disabil Res* 1993 Feb; 37 (Pt 1):41-51.
73. Harvey KV, Mahr G, Balon R. Psychiatric manifestations of tuberous sclerosis. *Psychosomatics* 1995 May-Jun; 36(3):314-5.
74. van Elst LT, Woermann FG, Lemieux L, Thompson PJ, Trimble MR. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. *Brain* 2000 Feb; 123 (Pt 2):234-43.
75. Döpfner M, Berner W, Lehmkuhl G. Handbuch: Fragebogen für Jugendliche
Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung des Youth Self-Report (YSR) der Child Behavior Checklist. Köln: KJFD, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik; 1994.
76. Bölte S, Crecelius K, Poustka F. Der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation: Psychometrische Eigenschaften eines Autismus-Screening-Instruments für Forschung und Praxis. *Diagnostika* 2000; 46:149-55.

77. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002 Jun; 125(Pt 6):1247-55.
78. Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003 Aug;33(4):365-82.
79. Eeghen AM, Chu-Shore C, Pulsifer M, Camposano S, Thiele E. Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsia* 2011 Jan; 52 Suppl 1:13-20.
80. Granader YE, Bender HA, Zemon V, Rathi S, Nass R, Macallister WS. The clinical utility of the Social Responsiveness Scale and Social Communication Questionnaire in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008 Oct; 13(3):505-10.
81. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Behavior problems in children with tuberous sclerosis complex and parental stress. *Epilepsy Res.* 2008 May; 79(2-3):139-45.
82. Briegel W. 22q11.2 Deletionssyndrom: Verhaltensprobleme und psychiatrische Störungen im Kindes- und Jugendalter. In: Frank R, Herausgeber. *Geistige Verhaltensmuster und Verhaltensauffälligkeiten*. Freiburg: Lambertus-Verlag; 2006.

7. Anhang

7.1. Danksagung

Diese Studie wurde mit finanzieller Unterstützung der Tuberoöse Sklerose Deutschland e.V. durchgeführt. Wir danken der Geschäftsführerin Sandra Hoffmann und dem Vorstand für die umfassende Unterstützung.

Wir danken den Eltern und Jugendlichen, die mit viel Engagement an der Studie teilgenommen haben. Wir hoffen, dass die Ergebnisse für sie von Nutzen sind.

7.2. Information und Einverständniserklärungen

7.2.1. Information und Einwilligungserklärung für Eltern

	KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	CAMPUS INNENSTADT KLINIK UND POLIKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE, PSYCHOSOMATIE UND PSYCHOTHERAPIE	
Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie - Ambulanz - Lindwurmstr. 2a - 80337 München		Prof. Dr. med. Reiner Frank Telefon +49 (0)89 5160 5931 Telefax +49 (0)89 5160 5932 Reiner.Frank@med.uni-muenchen.de www.kjp.med.uni-muenchen.de www.klinikum.uni-muenchen.de Postanschrift: Lindwurmstr. 2a D-80337 München	
«Anrede» «Titel» «Vorname» «Name» «Strasse» «Plz» «Ort» «Land»			
Ihr Zeichen:		München 12.01.2010	
 Prof. Dr. Reiner Frank	 Sabine Jovanovic	 Ulrike Dirr	 Dr. Steffen Leiz
Information und Einwilligungserklärung für Eltern			
<p>Sehr geehrte Familie «Name»,</p> <p>mein Name ist Frank. Ich bin Arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie und Mitglied des Tuberöse Sklerose-Zentrums des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.</p> <p>Zusammen mit Frau Jovanovic und Frau Dirr und Herrn Dr. Leiz, dem Leiter der Abteilung Neuropädiatrie der Kinderklinik Dritter Orden in München und Mitglied der Münchner Arbeitsgruppe Tuberöse Sklerose, möchte ich ein Forschungsprojekt über die Entwicklung von Kindern mit Tuberöser Sklerose durchführen und bitte Sie um Ihre Mitwirkung.</p> <p>Kinder mit Tuberöser Sklerose können sich regelrecht entwickeln oder auch in verschiedenen Abstufungen erhebliche Entwicklungs- und Verhaltensprobleme wie Entwicklungsrückstände, Anfalls-erkrankungen oder Autismus aufweisen. Es gibt zwei genetisch unterschiedliche Ausprägungen von Tuberöser Sklerose, die möglicherweise zu unterschiedlichen Entwicklungsverläufen führen.</p> <p>Aus einer Befragung der Mitglieder der englischen Tuberöse Sklerose Vereinigung ging hervor, dass in vielen Familien das Verhalten der Kinder Anlass zu Sorgen gibt.</p> <p>Ich möchte eine vergleichbare Umfrage in Deutschland durchführen, die zwei Ziele hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Streubreite des Verhaltens von Kindern mit Tuberöser Sklerose erfassen und beschreiben. • Einen eventuellen Versorgungsbedarf erfassen. 			
Direktor: Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne *Direktion, Privatambulanz, Forschung: Pettenkoferstr. 9a 80336 München Tel. (089) 5160 5901 Fax. (089) 5160 5902 **Ambulanz: Lindwurmstr. 2a 80337 München Tel. (089) 5160 5951 Fax. (089) 5160 5952 **Abteilung für Entwicklungsfragen: Waltherstr. 23 80337 München Tel. (089) 4322 9020 Fax. (089) 5160 5942	Öffentl. Verkehr: U1, U6, U3, U6, 16.17.18.27 *bis Haltestelle Sendlinger Tor oder U3, U6, 28 **bis Haltestelle Goetheplatz		
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts			

Ich bitte Sie als Eltern, die beiliegenden Fragebögen auszufüllen:

- Die „Verhaltenscheckliste“ nach Achenbach fragt nach Stärken und Verhaltensproblemen.
- Die „Checkliste adaptives Verhalten“ erfasst Entwicklungsrückstände und geistige Behinderung von Kindern und der
- „Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation“ autistisches Verhalten.
- Der „Fragebogen zu Epilepsie“ soll ausgefüllt werden, wenn Ihr Kind an Anfällen leidet.

Wenn Ihr Kind elf Jahre und älter ist, soll es bitte den Verhaltensfragebogen für Jugendliche ausfüllen:

- Das Ausfüllen der Fragebögen dauert nicht länger als eine halbe Stunde. Die Fragebögen enthalten keine Namensangaben, die Rückschlüsse auf Ihre Person zulassen. Sie sind mit einem Nummerncode versehen.
- Nicht alle Fragen treffen bei Ihrem Kind zu. Zwischen den drei Fragebögen gibt es einige ähnliche Fragen. Bitte machen Sie sich dennoch die Mühe, alle Fragen zu beantworten.
- Bitte unterzeichnen Sie die Einverständniserklärung und senden Sie sie zusammen mit den Fragebögen an die Geschäftsstelle zurück.
- Die Geschäftsstelle verwahrt Ihre Einverständniserklärung und leitet die anonymisierten Fragebögen an mich weiter.

Die Teilnahme ist freiwillig.

Der Zugang zum Verschlüsselungscode ist auf Frau Hoffmann von der Geschäftsstelle des Selbsthilfevereins beschränkt. Die anonymisierten Fragebögen werden in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie in München aufbewahrt.

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Ihr Kind erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) weitergegeben. Weder Ihr Name oder der Ihres Kindes noch die Initialen oder das Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Sie haben jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Möglichkeit, Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zurückzunehmen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten durch Löschung der Verschlüsselung in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Die Ergebnisse der Befragung werden wir Ihnen bei der nächsten Jahrestagung vorstellen.

Danke vielmals für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Reiner Frank
Kinderarzt, Kinder- und Jugendpsychiater



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT
KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE,
PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPIE



Klinikum der Universität München – Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie – Ambulanz - Lindwurmstr. 2a - 80337 München

Prof. Dr. med. Reiner Frank

Telefon +49 (0)89 5160 5931
Telefax +49 (0)89 5160 5932
Reiner.Frank@med.uni-muenchen.de

www.kjp.med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Lindwurmstr. 2a
D-80337 München

«Anrede»
«Titel»«Vorname» «Name»
«Strasse»
«Plz» «Ort»
«Land»

Ihr Zeichen:

München, 12.01.2010

Codenummer: «CodeNumber»

Einverständniserklärung der Eltern

Wir erklären uns hiermit einverstanden an dem Projekt

Entwicklung und Verhalten von Kindern mit Tuberöser Sklerose
teilzunehmen.

Die Teilnahme erfolgt freiwillig und die Teilnehmer haben jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Möglichkeit, ihr Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zurücknehmen, ohne dass ihnen hieraus Nachteile entstehen.

Über den verantwortungsvollen Umgang mit Ihren persönlichen Angaben unterrichtet das Informationsschreiben.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach diesen Bedingungen einverstanden.

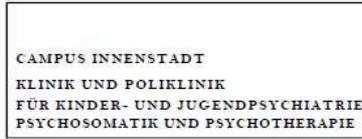
Datum

Unterschriften beider Eltern bzw. Betreuer

Direktor:	Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne	öffentl. Verkehr:	U1, U2, U3, U6, 16,17,19, 27
*Direktion, Privatambulanz, Forschung:	Pettenkoferstr. 3a Tel. (089) 5160 5901	80336 München Fax. (089) 5160 5902	*bis Haltestelle Sendlinger Tor oder U3, U6, 30
**Ambulanz:	Lindwurmstr. 2a Tel. (089) 5160 5931	80337 München Fax. (089) 5160 5932	**bis Haltestelle Goetheplatz
**Abteilung für Entwicklungsfragen:	Waltherstr. 23 Tel. (089) 4322 8030	80337 München Fax. (089) 5160 5942	

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

7.2.2. Information und Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie - Ambulanz - Lindwurmstr. 2a - 80337 München

Prof. Dr. med. Reiner Frank

Telefon +49 (0)89 3160 3931
Telefax +49 (0)89 3160 3932
Reiner.Frank@med.uni-muenchen.de

www.kjp.med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Lindwurmstr. 2a
D-80337 München

«Name_Bet» «Name»
«Strasse»
«Plz» «Ort»
«Land»

Ihr Zeichen:

München 12.01.2010



Prof. Dr. Reiner Frank



Sabine Jovanovic



Ulrike Durr



Dr. Steffen Leiz

Information und Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche

Hallo «Name_Bet»,

Ich bin Doktor Frank. Ich arbeite als Arzt an der Universitätsklinik in München. Deine Eltern sind Mitglieder der Vereinigung Tuberoöse Sklerose. Diese Krankheit kann bei einigen aber nicht bei allen Kindern zu Sorgen um die Gesundheit führen. Zusammen mit Frau Jovanovic und Frau Durr und Herrn Dr. Leiz möchte ich in einem Forschungsprojekt von Dir und Deinen Eltern erfahren, wie es Dir geht.

Wenn Du 11 Jahre oder älter bist, dann fülle bitte den Verhaltensfragebogen für Jugendliche aus. Das dauert etwa zehn Minuten. Die Teilnahme an der Befragung ist freiwillig. Ich bitte auch Deine Eltern, Fragebögen über Dich auszufüllen. Alle Angaben werden ohne Deinen Namen an mich weitergeleitet, so dass ich nicht erkennen kann, von wem die Angaben stammen.

Unterschreibe bitte das Blatt Einverständnis von Kindern und Jugendlichen. Deine Unterschrift zeigt, dass Du einverstanden bist, gefragt zu werden und dass Deine Angaben ausgewertet werden dürfen.

Danke für Deine Mühe

Prof. Dr. Reiner Frank

Direktor:	Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne		öffentl. Verkehr: U1, U2, U3, U6, 16,17,19, 27 *bis Haltestelle Sendlinger Tor oder U3, U6, 30 **bis Haltestelle Goetheplatz
*Direktion, Privatambulanz, Forschung:	Pettenkoferstr. 2a Tel. (089) 3160 3901	80336 München Fax. (089) 3160 3902	
**Ambulanz:	Lindwurmstr. 2a Tel. (089) 3160 3931	80337 München Fax. (089) 3160 3932	
**Abteilung für Entwicklungsfragen:	Walcherstr. 23 Tel. (089) 4522 9030	80337 München Fax. (089) 3160 3942	
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts			



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT
KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE,
PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPIE



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie - Ambulanz - Lindwurmstr. 2a - 80337 München

Prof. Dr. med. Reiner Frank

Telefon +49 (0)89 3160 3931
Telefax +49 (0)89 3160 3932
Reiner.Frank@med.uni-muenchen.de

www.kjp.med.uni-muenchen.de
www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Lindwurmstr. 2a
D-80337 München

«Name_Bet» «Name»
«Strasse»
«Plz» «Ort»
«Land»

Ihr Zeichen:

München, 12.01.2010

Codenummer: «CodeNumber»

Einverständniserklärung von Jugendlichen

Ich bin einverstanden, den Verhaltensfragebogen für das Forschungsprojekt Entwicklung und Verhalten von Kindern mit Tuberöser Sklerose auszufüllen.

Ich stimme einer Auswertung meiner Angaben ohne Namensnennung zu.

Datum

Unterschrift

Direktor:	Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne	öffentl. Verkehr:	U1, U2, U3, U6, 16,17,19, 27
*Direktion, Privatambulanz, Forschung:	Pettenkoferstr. 3a Tel. (089) 3160 3901	80336 München Fax: (089) 3160 3902	*bis Haltestelle Sendlinger Tor oder U3, U6, 28
**Ambulanz:	Lindwurmstr. 2a Tel. (089) 3160 3931	80337 München Fax: (089) 3160 3932	**bis Haltestelle Goetheplatz
**Abteilung für Entwicklungsfragen:	Waltherstr. 23 Tel. (089) 4322 9030	80337 München Fax: (089) 3160 3942	
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts			