

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Allgemeine Pädiatrie  
– Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. E. Harms–

Neuropsychologische Untersuchungen bei Kindern  
mit  
Epidermolysis bullosa

INAUGURAL-DISSERTATION

zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms Universität Münster

vorgelegt von Janina Schenke  
aus Münster

2010

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Frosch
2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Traupe

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.10

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. Harms–  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Frosch  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. H. Traupe

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Neuropsychologische Untersuchung bei Kindern mit Epidermolysis bullosa  
von Janina Schenke

Die vorliegende Arbeit untersucht kognitive Funktionen bei Kindern mit Epidermolysis bullosa (EB) mit besonderer Berücksichtigung der Verlaufsform und des klinischen Schweregrades der Erkrankung. Insgesamt nahmen an dieser Studie 21 Patienten teil. 13 Patienten sind an der dystrophischen Subform (EBD) Hallopeau-Siemens erkrankt, 5 Patienten an EB junctionalis und 2 Patienten an EB simplex. Es wurden die kognitiven Fähigkeiten Intelligenz, Informationsverarbeitung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit mittels neuropsychologischer Testverfahren erfasst. Im Vergleich Gesamtgruppe der Kinder mit EB versus Kontrollgruppe altersgleicher gesunder Kinder ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Korrelation des klinischen Schweregrades mit den kognitiven Funktionen untersucht. Für die Einteilung der klinischen Krankheitsausprägung wurden sowohl die Beeinträchtigung der Grob- und Feinmotorik, perzentilenflüchtiges Wachstum und chronische Anämie als auch die Subtypisierung der Epidermolysis bullosa herangezogen. Die Sekundärkomplikationen betreffen in unserer Patientengruppe besonders deutlich die Patienten mit EBD Hallopeau-Siemens. Bei dieser Gruppe der Kinder mit der EBD Hallopeau-Siemens ergaben sich signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe für die intellektuelle Entwicklung, mit einem mittleren IQ von 74,2. Die übrige Gruppe der Kinder mit EB simplex und junctionalis zeigte für die neuropsychologischen Funktionen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Es wird deutlich, dass Kindern mit dem Subtyp EBD Hallopeau-Siemens frühzeitig eine Diagnostik der neuropsychologischen Funktionen zukommen sollte. Zukünftige Studien an einer größeren Stichprobe sind nötig, um die Einflüsse endogener oder exogener Faktoren auf die neurokognitive Entwicklung bei Kindern mit Epidermolysis bullosa zu prüfen.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.2010

Meinen Eltern gewidmet

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Epidermolysis bullosa</b>	<b>6</b>
2.1	Geschichte und Klassifikation	6
2.2	EB simplex (EBS)	7
2.3	EB junctionalis (EBJ)	8
2.4	EB dystrophica (EBD)	9
2.5	Kindler Syndrom	10
2.6	Diagnostik	11
2.7	Hauptmanifestationsorte und Therapie	12
	2.7.1 Kutane Manifestationen	14
	2.7.2 Extrakutane Manifestationen	16
<b>3</b>	<b>Aktueller Forschungsstand</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>23</b>
4.1	Weisen EB-Patienten hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf?	23
4.2	Korrelieren Neuropsychologische Defizite mit dem Schweregrad der Erkrankung? Gibt es Unterschiede im Vergleich der Gruppen EBD (Hallopeau-Siemens) und EB – S/J/D(NHS)?	24
<b>5</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>25</b>
5.1	Untersuchungsprogramm	25
5.2	Stichprobenbeschreibung	26
5.3	Messinstrumente und Verfahren	30
	5.3.1 Neuropsychologische Testverfahren	30
	5.3.2 Psychologische Verfahren	42

5.3.3	Medizinische Verfahren	44
5.3.4	Statistische Verfahren	45
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>46</b>
6.1	Fragestellung I (4.1)	46
6.1.1	Intelligenz	46
6.1.2	Informationsverarbeitung und Lernleistung	49
6.1.3	Gedächtnis	51
6.1.4	Aufmerksamkeitsleistung	52
6.2	Fragestellung II (4.2)	54
6.2.1	Intelligenz	59
6.2.2	Informationsverarbeitung und Lernleistung	63
6.2.3	Gedächtnis	64
6.2.4	Aufmerksamkeitsleistung	66
<b>7</b>	<b>Diskussion</b>	<b>68</b>
7.1	Methodische Diskussion:	68
7.2	Diskussion der neuropsychologischen Ergebnisse	70
7.3	Interpretation und Diskussion in Hinblick auf Fragestellung I	72
7.4	Interpretation und Diskussion im Hinblick auf Fragestellung II	75
7.5	Schlussfolgerungen und Ausblick	79
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b>	<b>90</b>

## 1 Einleitung

Epidermolysis bullosa (EB) ist eine heterogene Gruppe von blasenbildenden Hauterkrankungen. Durch minimale Traumen kommt es zur Blasenbildung an Haut und Schleimhaut. Die Ausprägung der klinischen Manifestation ist sehr unterschiedlich; sie reicht von leichter akraler Beeinträchtigung bis zu früh letalen Formen. Die Prävalenz der EB-Gruppe beträgt etwa 25/1 Million in der europäischen Bevölkerung. In Deutschland sind derzeit ca. 2000 Patienten erkrankt, 40–50 % von ihnen leiden an einer schweren EB-Form (Bruckner-Tuderman et al., 2007).

Kausal kommt es zur Mutation von Strukturproteinen in der Basalmembran. Man unterteilt die Haupt-EB-Formen nach der Spaltbildungsebene: (Fine et al., 2008)

- 1.) EB simplex (EBS) - Spaltbildung innerhalb der basalen Keratinozyten
- 2.) EB junctionalis (EBJ) - Spaltbildung entlang der Basalmembran
- 3.) EB bullosa dystrophica (EBD) - Spaltbildung unterhalb der Basalmembran
- 4.) Kindler-Syndrom - Spaltbildungsebenen in allen Ebenen

Bei der EBS kommt es durch einen Defekt der Tonofilamente in den Keratinozyten zur Blasenbildung, bei der EBJ liegt die Spaltungebene in der Lamina lucida; es besteht ein Defekt in den Hemidesmosomen.

Ein Defekt der Verankerungsfibrillen führt bei der EBD zur Spaltbildung unterhalb der Lamina densa (Schumann et al., 2001). Das Kindler Syndrom zeigt einen Defekt in den fokalen Kontakten der basalen Keratinozyten. Es kommt zur Spaltbildung in allen Ebenen.

Alle Formen werden in weitere Subtypen untergliedert, die sich in molekularer und klinischer Ausprägung unterscheiden. Das Spektrum der EB –Manifestation ist sehr weit. Neugeborene zeigen häufig eine massive Blasenbildung, welche durch Störung des Wasserhaushalts und durch Superinfektionen vital bedrohlich sind. In den ersten Lebensjahren entwickeln sich multiple Sekundärkomplikationen wie Vernarbungen, Synechien, Milien, Hyperkeratosen, Nageldystrophien, Alopezie und Zahnanomalien.



Zudem findet man Assoziationen mit Pylorusatresien, Muskeldystrophien, Ösophagusstenosen, Pseudosyndaktylien und Entwicklungsverzögerungen (Schumann et al., 2001).

Zurzeit ist nur eine symptomatische Therapie verfügbar. Es ist stets eine interdisziplinäre Behandlung aufgrund der unterschiedlichen Manifestationen durchzuführen.

Zukunftsweisend erscheinen gentherapeutische Verfahren zur kausalen Therapie. Inwieweit neben den körperlichen Symptomen emotionale und kognitive Beeinträchtigungen zu finden sind ist noch unklar.

Es gibt keine systematischen Untersuchungen zur kognitiven und psychosozialen Entwicklung von Kindern mit EB. Dies ist Anlass zur Aufnahme dieser Studie. Ein Ziel dieser Studie ist, einen Überblick über die neurokognitiven Funktionen von EB-Patienten anhand einer größeren Stichprobe zu gewinnen. Es soll geklärt werden ob neurokognitive Defizite oder psychosoziale Auffälligkeiten bei Kindern mit EB im Vergleich zu gesunden Kindern existieren und ob eine Korrelation zum klinischen Schweregrad besteht. Dies hätte Einfluss auf die Optimierung der psychosozialen Versorgung betroffener Kinder. Derzeit wird ausschließlich in Einzelfällen geprüft ob eine Förderung und Therapie von Kindern mit EB sinnvoll ist. Eine systematische psychosoziale Versorgung ist bis heute nicht generell etabliert.

Überblick der weiteren Kapitel:

Kapitel 2: Das zweite Kapitel erläutert das Krankheitsbild Epidermolysis bullosa. Die einzelnen Unterformen werden aufgezeigt. Besondere Berücksichtigung finden die Symptome und Sekundärkomplikationen um einen umfassenden Einblick in die Problematik der Erkrankung zu gewinnen.

Kapitel 3: Im dritten Kapitel wird der aktuelle Forschungsstand zu neurokognitiven Funktionen bei EB Patienten zusammengefasst.

Kapitel 4: Das vierte Kapitel stellt die Fragestellungen der Studie dar.

Kapitel 5: Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der Methodik der Studie. Zunächst erfolgt eine Beschreibung des Untersuchungsprogramms und der Stichprobe. Dann werden die einzelnen Messinstrumente vorgestellt.

Kapitel 6: Im sechsten Kapitel werden die Ergebnisse vorgestellt.

Kapitel 7: Abschließend werden im siebten Kapitel die Ergebnisse diskutiert und die Bedeutsamkeit für weitere Forschungsarbeit dargelegt.

## 2 Epidermolysis bullosa

### 2.1 Geschichte und Klassifikation

Der erste Fall einer familiären blasenbildenden Krankheit wurde 1870 von Hebra als "erblicher Pemphigus" beschrieben (Fine et al., 1999). Bald darauf berichteten Fox, Goldschneider und Valentin separat voneinander über hereditäre Neigungen zur Blasenbildung. Im Jahre 1886 prägte Köbner den Begriff „Epidermolysis bullosa hereditaria“, welcher bis heute in der Literatur zu finden ist. Im Laufe der Jahrhunderte wurden viele Einzelfälle beschrieben, unter anderen von Brocq, Hallopeau Gossage und Herlitz (Fine, 1999). Es entstand eine komplizierte Nomenklatur, welche später durch die ausgeprägte genetische Heterogenität und Erbgangfolge erklärt werden konnte. Tabelle 1 zeigt die auf der dritten Tagung des „International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB“ 2008 beschlossene Klassifikation.

Allen Formen ist gemein, dass es zur Spaltung von Epidermis und Dermis in unterschiedlichen Hautschichten kommt. Makroskopisch können die Blasen nicht unterschieden werden. Klinisch unterscheiden sich die Haupt-EB-Formen durch die Sekundärkomplikationen. Im Folgenden werden die drei Haupt-EB-Formen näher erläutert.

HAUPTFORMEN	HAUPTSUBTYPEN	BETROFFENES GEN	BETROFFENES PROTEIN
<b>EB simplex</b>	EBS Weber-Cockayne	KRT5 und KRT14	Keratin 5 und 14
	EBS Köbner	KRT5 und KRT14	Keratin 5 und 14
	EBS Dowling Meara	KRT5 und KRT14	Keratin 5 und 14
	EBS mit Muskeldystrophie	PLEC 1	Plectin
<b>EB junctionalis</b>	EBJ Herlitz	LAMB3; LAMC2 LAMA3	Laminin 5 Kollagen XVII
	EBJ non-Herlitz	COL17A1, LAMB3, LAMC2, LAMA3	Laminin 5, α6 β4 Integrin
	EBJ mit Pylorusatresie	ITGA6, ITGB4	
<b>EB dystrophica</b>	EBD Hallopeau-Siemens	COL7A1	Kollagen VII
	EBD non-Hallopeau-Siemens	COL7A1	Kollagen VII
	Dominante EBD	COL7A1	Kollagen VII
<b>Kindler Syndrom</b>	-	KIND1	Kindlin-1

Tab. 1: Haupt-EB-Formen (Fine et al., 2008; modifiziert nach Schumann, 2001)

## 2.2 EB simplex (EBS)

Die EBS ist die mildeste Verlaufsform. Es kommt zu einem intraepidermalen oberflächlichen Defekt, welcher ohne Narbenbildung ausheilt. Häufig ist die Ursache eine Mutation in den Genen KRT5 und KRT14, welche für die Bildung der Proteine Keratin 4 und 15 zuständig sind. Es kommt zu einer abnormen Struktur des Keratin-Zytoskelettes, zur Zytolyse und Verklumpung der basalen Keratinozyten. Die meisten EB-S-Subtypen werden autosomal-dominant vererbt (Mc Allister et al., 2005 / Uitto & Richard, 2004).

Der häufigste Subtyp der EBS, zugleich häufigste Form aller EB-Formen ist die EBS Weber-Cockayne. Die Erkrankung manifestiert sich bei Kindern, die das Laufen erlernt haben. Es kommt nur zur Blasenbildung an stark belasteten Bereichen wie den Händen und Füßen. Pathogonomisch ist das Auftreten von Blasen an den Füßen nach langen Fußmärschen (summer blistering). Wegen des geringen Leidensdruckes wird meist kein ärztlicher Rat benötigt, welches die Erfassung erschwert (Schumann, 2001).

Die Subtypen EBS Köbner und EBS Dowling Meara sind generalisierte Formen. Schon peripartal ist der gesamte Körper befallen. Vereinzelt treten Schleimhautläsionen auf. Die EBS Dowling Meara zeigt ein herpetiformes Erscheinungsbild. Bei der EBS Köbner sind besonders die Extremitäten betroffen. Der günstige Verlauf lässt im Erwachsenenalter lediglich Hyperkeratosen und Hyperhidrosen an Händen und Füßen finden.

Ein weiterer Subtyp ist die autosomal-rezessiv vererbte EBS mit Muskeldystrophie. Hier liegt eine Mutation im plectin-kodierenden Gen vor. Charakteristisch ist die zunächst generalisierte Blasenbildung und spät einsetzende Muskeldystrophie in der 2.-3. Lebensdekade. Diese bestimmt wesentlich die Lebenserwartung (Uitto & Richard, 2004).

### 2.3 EB junctionalis (EBJ)

Bei den EB-J-Subtypen liegt ein Strukturdefekt in den Hemidesmosomen vor. Kausal bestehen Mutationen in den codierenden Genen für Laminin 5, Kollagen XVII und  $\alpha 6\beta 4$  Integrin. Es kommt zur Bildung abnormaler und funktionsloser Hemidesmosomen. Die Verankerung der Basalmembran mit der Epidermis ist nicht mehr intakt. Folge ist eine Spaltbildung entlang der Basalmembran. Die Blasen heilen narbenlos aus.

Je nach Subtyp variiert die klinische Erscheinungsform erheblich. Es zeigen sich milde EBJ bis letal verlaufende EB-J-Subtypen (Fine et al., 2003 / Marinkovich, 2007).

Bei der EB-J-Herlitz liegt eine Nullmutation für das Laminin vor. So wird das Protein Laminin nicht produziert, was zu einer extremen Hautfragilität führt. Es

finden sich bereits unmittelbar nach Geburt großflächige hämorrhagische Ablösungen am gesamten Integument. Auch die Schleimhäute sind betroffen. Häufig fehlen Finger- und Zehennägel. Zahnschmelzdefekte treten auf. Aufgrund der schlechten Heilung der Erosionen bildet sich überschüssiges Granulationsgewebe besonders an den Fingerspitzen, perioral und am Gesäß. Leicht kommt es zu Störungen im Wasserhaushalt sowie zu sekundären Superinfektionen. Die Säuglinge versterben meist in den ersten zwei Monaten. Die nicht letal verlaufende EBJ non-Herlitz beruht auf einer Mutation, welche zur Strukturanomalie im Kollagen XVII, seltener im  $\alpha 6\beta 4$  Integrin oder Laminin 5 führt. Die klinische Ausprägung ist deshalb sehr unterschiedlich. Charakteristisch für eine lokalisierte Form sind später Beginn, akrale Blasenbildung, Nageldystrophien und Zahnschmelzdefekte. Bei der generalisierten Form findet man Schleimhaut- und gastrointestinale Beteiligung, Nageldystrophien, Zahnschmelzdefekte, Alopezie und leichte Hautatrophie. Oft kommt es zu einer Besserung im Lebensverlauf (Fine et al., 2003). Die EBJ mit Pylorusatresie ist zunächst chirurgisch therapierbar. Hier liegt eine Mutation im  $\alpha 6\beta 4$  Integrin codierenden Gen vor. Eine Nullmutation kann wie bei der EBJ Herlitz zu einem letalen Verlauf führen, milde Formen zeigen geringfügige Hautbeteiligung. Die Prognose ist abhängig von der Hautbeteiligung (Fine et al., 2003).

#### 2.4 EB dystrophica (EBD)

Die EB dystrophica ist stets mit erheblichen kutanen und extrakutanen Sekundärkomplikationen verbunden. Der Gendefekt für die Bildung von Kollagen VII sorgt für einen tieferen Defekt (Schumann, 2003 / Woodley & Chen, 2004). Epidermis und Basalmembran sind intakt. Die Vernetzung durch Verankerungsfibrillen der Epidermis mit der Dermis ist gestört. Die Mutationen werden dominant oder rezessiv vererbt. Auch hier zeigt die Klinik eine breite Variabilität. Jedoch kommt es immer zur Narbenbildung. Auch Milienbildung (Hautgrieß), Nagelverlust und Nageldystrophie sind konstante Merkmale.

Die schwerste Form ist die EBD Hallopeau-Siemens. Peripartal ist eine massive generalisierte Blasenbildung zu finden. Durch starke Narbenbildungen kommt es zu Verwachsungen. Es entstehen Pseudosyndaktylien, Gelenkkontrakturen und Nagelverluste. Die Folge ist bei vielen Kindern eine erhebliche Beeinträchtigung der motorischen Entwicklung von Grob- und Feinmotorik, einige sind ständig auf Hilfe angewiesen. Durch Beteiligung der Mund- und Ösophagusschleimhaut leiden die Kinder unter Schluckbeschwerden und Ösophagusstenosen. Die Beteiligung des Gastrointestinaltrakts kann zur Obstipation und Schmerzen bei der Defäkation führen. Durch die permanent offenen Wunden kommt es zu Protein- und Blutverlust. Durch die hinzukommende erschwerte Nahrungsaufnahme entsteht eine chronische Ernährungsstörung, drohende Minderversorgung des Körpers mit sekundärer Wachstumsstörung und Entwicklungsverzögerung. Zudem findet man eine höhere Inzidenz von spinozellulären Narbenkarzinomen (Mallipeddi, 2002). Insgesamt ist die Lebenserwartung herabgesetzt.

Die EBD non Hallopeau – Siemens Subtypen (EBD-Cockaine Tourhaine, EBD Pasinsi) weisen einen milderen Verlauf auf. Zwar kommt es auch zur generalisierten Blasenbildung, jedoch führen diese meist nicht zu Mutilationen. Auch ist im Verlauf eine Besserung abzusehen.

Die dominant vererbte EBD non-Hallopeau-Siemens zeigt sich meist lokal an den Gliedmaßen. (Fine et al., 2003).

## 2.5 Kindler Syndrom

Die angeborene bullöse Poikilodermie wird autosomal-rezessiv vererbt und hat eine unterschiedliche Penetranz, die durch postpartal beginnende, vorwiegend akral lokalisierte Blasenbildung, progressive generalisierte Poikilodermie und multiple Synechien gekennzeichnet ist. Zusätzlich besteht eine erhöhte Photosensitivität, welche sich im späteren Leben bessert (Binder et al., 2002). Diese Haupt-EB-Form ist seit 2008 in der EB-Klassifikation aufgenommen (Fine et al., 2008).

Neonatal ähnelt die Ausprägung den klinisch stark betroffenen EB-Hauptformen, später erscheint sie wie der EB-Subtyp EBJ non-Herlitz. Das besondere an dieser Hauptform ist, dass sie Spaltungsebenen intraepidermal, junctional und unter der Lamina lucida aufweist. Deshalb ist sie als separate Haupt-EB-Form in der EB Klassifikation aufgeführt.

## 2.6 Diagnostik

Zunächst erfolgt eine sorgfältige Familienanamnese zur Detektierung weiterer unentdeckter EB Fälle und zur Bestimmung des Erbganges. Bei der klinischen Untersuchung des Patienten geben Zeitpunkt der klinischen Manifestation, Lokalisation, Narbenbildung, Synechien, Schleimhautbefall und Befall anderer Organe Hinweise auf die EB-Formen. Klinisch ist zunächst die Ebene der Blasenbildung nicht zu unterscheiden.

So ist eine frühe Diagnose schwierig, da die charakteristischen Sekundärkomplikationen und Begleitsymptome erst im Verlauf auftreten.

Die Diagnose mit Subtypisierung wird durch molekulare Diagnostik gestellt. Dafür ist eine Hautbiopsie perilesionaler Haut notwendig. Die beiden Untersuchungsmethoden der Wahl, das Antigen Mapping mittels Immunfluoreszenz und die Elektronenmikroskopie besitzen gleiche Sensitivität und Spezifität (Fine et al., 2003). Das Antigen Mapping ermittelt rasch die Blasenbildungsebene und das betroffene Protein. Es werden Kryoschnitte der Hautbiopsie mit Antikörpern gegen unterschiedliche Strukturproteine markiert und mittels Immunfluoreszenz dargestellt. So erlaubt die Information über das Fehlen eines Strukturproteins eine Subtypisierung. Die Elektronenmikroskopie dient zur Unterstützung. Es können auffällige Ultrastrukturen und typische Merkmale beurteilt werden. Mutationsanalysen aus Vollblut DNA ergeben die exakte Diagnose. Sie wird für jede Familie separat durchgeführt und dient zur Bestimmung der Prognose und der Risikofaktoren sowie individuellen genetischen Familienberatung.

Eine pränatale Diagnostik ist möglich. Goldstandard zur DNA Gewinnung ist hier die Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese (Mc Grath et al., 2006). Die



invasive Methode der fetalen Hautbiopsie erhöht die Mortalität. Sie ist erst ab der 16. Schwangerschaftswoche möglich und nicht für alle EB Diagnosen geeignet (Schumann, 2001).

## 2.7 Hauptmanifestationsorte und Therapie

Grundsätzlich sollte jeder an Epidermolysis bullosa erkrankte Patient individuell nach Schwere und Art der Manifestation behandelt werden. Da häufig neben den dermalen Manifestationen auch viele Sekundärkomplikationen anderer Organsysteme bestehen ist ein interdisziplinäres Management wichtig. Nicht nur die unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen sondern eine individuelle, an die Bedürfnisse sowie Entwicklungs- und Lebenssituation von Kind und Familie angepasste interdisziplinäre Behandlung (z.B. Pflege, Sozialarbeit, Psychologie und Therapeuten) und die Familie sind für eine optimale Versorgung notwendig. Auch die Abstimmung mit anderen wichtigen Bezugspersonen wie Erzieher im Kindergarten und Lehrer ist von Bedeutung. Bei milden EB-Formen reicht oft die Kinder- und hautärztliche Betreuung. Häufig müssen jedoch Zahnärzte, Gastroenterologen, Chirurgen, Orthopäden, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter und Psychologen hinzugezogen werden (Schumann, 2001). Dies erklärt sich durch das breite Spektrum der EB-Manifestationen und deren Folgekomplikationen. Teilweise ist eine tägliche Pflege durch Fachkräfte nötig. Diese fachübergreifende Betreuung ist am besten in spezialisierten Zentren zu realisieren. In Deutschland finden sich diese Zentren mit spezialisierten Angeboten für Patienten mit Epidermolysis bullosa in Freiburg, Köln, Erlangen, Bad Salzschirf und Münster (Volz et al., 2007). Im Folgenden werden die einzelnen möglichen Manifestation und deren Therapie erörtert. Nicht jede EB-Form zeigt alle Manifestationsorte. Die weitreichendsten, mit dem Überleben vereinbaren Manifestationen zeigen wie oben erläutert Patienten mit EB dystrophica (EBD). So beziehen sich viele Erläuterungen auf diese Unterform.

Hier ein Überblick der interdisziplinären Versorgung von Kindern mit EB:

Manifestationsort	Klinik & Komplikationen	Fachdisziplin	Maßnahmen
Haut	Blasen Infektionen Juckreiz Narbenspinaliom	Dermatologie Pflege	Wundversorgung Malignomerkenung
Zähne	Karies Aphten	Zahnmedizin	Zahnerhaltung Zahnaufbau
Gastrointestinaltrakt	Dysphagie Obstipation Mikrostomie Ankyglossie Ösophagusstenosen Analfissuren Malnutrition	Gastroenterologie Chirurgie Ernährungsberatung	Zusatzernährung Ösophagusdilataion PEG-Anlage
Blut	Anämie	Hämatologie	Eisensubstitution
Muskel und Skelettsystem	Kontrakturen Synechien Syndaktylien Hand und Fußdeformitäten	Orthopädie Physiotherapie Chirurgie	Kontrakturprohylaxe Synechienenlösung Pseudosyndaktylien
Nervensystem	Schmerzen	Anästhesie	Anästhesie bei Narkose und Verbandswechsel

Tab. 2: Interdisziplinäre Versorgung

### 2.7.1 Kutane Manifestationen

Das Hauptsymptom aller EB Formen ist die Blasenbildung der Haut bei leichter mechanischer Irritation. Bisher existiert keine Therapie zur Heilung bzw. zur Verhinderung des Auftretens. Nur in Einzelfällen sind Erfolge durch Vitamine, Retinoide und Antibiotika erreicht worden. Die systemische Therapie mit Phenytoin und Steroiden ist obsolet (Bruckner-Tuderman, 1995). Daher ist eine wesentliche Grundlage der Therapie die Vermeidung mechanischer Belastung. Besonders Scherkräfte müssen vermieden werden. Dies stellt im Kindesalter eine große Herausforderung da. Die Kinder sollten aber nicht überbehütet werden, um eine regelrechte psychologische und soziale Entwicklung zu ermöglichen (Dunhill, 1994). Leichte und lockerer Kleidung verhindern Hautreizung und Reibung. Eine gute Schuhpassform ist wichtig um Druckstellen zu vermeiden (Lucky et al., 2007). Insgesamt sollte die Haut täglich gefettet werden. So wird sie widerstandsfähiger gegen Hautirritationen.

Enstandene Blasen sollten mit einer sterilen Nadel aufgestochen werden um die Flüssigkeit zu entleeren. So wird das Vergrößern der Blasen verhindert (Schumann, 2001). Offene Erosionen sollten gut desinfiziert werden um eine Sekundärinfektion zu verhindern (Bello et al., 2003). Die Wunden sollten mit nicht haftenden Verbänden bedeckt werden. Diese können mit weichen Mullbinden oder Schlauchverbänden fixiert werden. Ziel ist es eine regelrechte Haftung ohne Verkleben der Verbände zu erreichen. Nur so kann es zu einer Reepithelialisierung kommen. Bewährt haben sich silikonbeschichtete Gitterverbände wie Mepitel oder Schäume aus Polyurethan wie Mepilex (Schumann, 2001). Bei Zeichen einer Sekundärinfektion wie Rötung bei Cellulitis, Schwellung bei Lymphangitis, gelbliche Krusten durch Eiterbildung sollten zunächst topische Desinfektiva angewendet werden. Von einigen Autoren wird die Anwendung topischer Antibiotika empfohlen und zur Vermeidung von Resistenzbildung bei nötigem längerem Einsatz die Nutzung unterschiedliche Präparate (Bello, 2003). Aus pädiatrisch-infektiologischer Sicht sollte wenn möglich auf topische Antibiotika verzichtet werden. Bei Fieber unklarer Ursache ist bei Patienten mit EB das höhere Risiko von

Sekundärinfektionen zu bedenken. Hier sollte im jeden Fall eine Kultur angelegt werden und eine antibiotische Therapie erwogen werden.

Trockene oder verkrustete Hautareale sollten regelmäßig mit rückfettenden Cremes behandelt werden. Eventuell sind keratolytische Salben von Nutzen, da lang bestehende Ulcerationen und hyperkeratotische Krusten das Entstehen von Hautkrebs begünstigen (McGrath, 1992). Eine effektive Juckreiztherapie zur Vermeidung von Kratzen und Entstehung neuer Blasen mit systemischen Antihistaminika ist essenziell (Schumann, 2001).

Da eine signifikant erhöhte Prävalenz von spinozellulären Narbenkarzinomen (squamous cell carcinoma SCC) besteht, sollte die Haut alle sechs Monate sorgfältig untersucht werden (Mallipeddi, 2002). Besonders chronische Ulcera und hyperkeratotische Plaques müssen mit Aufmerksamkeit untersucht werden. Dafür ist ein vollständiges Ablegen aller Verbände von Nöten. Wegen erschwerter klinischer Diagnose ist die Indikation zur Biopsie weit zu stellen.

Das spinozelluläre Narbenkarzinom ist Hauptursache der Mortalität von EB-Patienten. Besonders die EBD Hallopeau Siemens zeigt ein erhöhtes Risiko. Über 55% aller 40-jährigen mit EBD Hallopeau Siemens stirbt an SCC. Die Therapie der Wahl ist die aggressive chirurgische Resektion. Bei bestehender Lymphadenopathie kann eine gezielte Radiotherapie helfen. In Palliativsituationen erzielt eine Cisplatin-basierte Chemotherapie einen Nutzen (Lentz, 2002). Insgesamt ist die Prognose jedoch schlecht. Die meisten Patienten versterben fünf Jahre nach Diagnosestellung (Mallipeddi, 2002).

Zusammenfassend sind für die Hautbehandlung eine regelmäßige Hautinspektion, das Eröffnen von Blasen und die Verwendung von nichthaftenden Verbänden empfohlen. Die Heilung sollte gefördert werden, Infektionen vermieden, großer Flüssigkeitsverlust verhindert und besonders Wert auf Schmerzreduzierung gelegt werden.

## 2.7.2 Extrakutane Manifestationen

### 2.7.2.1 Gastrointestinaltrakt:

Die häufigsten Manifestationen sind im Bereich des Oropharynx, des Ösophagus und am Anus zu finden. Die überwiegende Mehrzahl aller EBD-Patienten zeigen gastrointestinale Manifestationen (Dunhill et al., 1995). Sie leiden besonders unter Dysphagie, Obstipation und konsekutiver Malnutrition.

*Dysphagie.* Im Bereich des Oropharynx kommt es allein durch die orale Aktivität beim Essen zur Blasenbildung und Narbenbildung mit konsekutiver Mikrostomie und Ankyloglossie. Dies erschwert die ohnehin schmerzhafteste Mundhygiene und stellt besondere Probleme bei anästhesiologischen Eingriffen dar. Außerdem entsteht mit der bestehenden Prädisposition von Zahnschmelzdefekten häufig schwere Karies. Oft sind chirurgische Rekonstruktionen und zahnärztliche Eingriffe nötig. Im nächst proximal gelegenen anatomischen Abschnitt Ösophagus entstehen durch das Passieren der Nahrungsboli akute Blasen, Erosionen und Vernarbungen. Folglich bilden sich Stenosen, die zu Schluckbeschwerden und Regurgitationen führen. So ziehen Patienten flüssige, ballaststoffarme Nahrung vor. Dies führt zur Obstipation. Wenn es zu einer kompletten Stenose kommt, ist die Therapie der Wahl die Ballondilatation (Castillo, 2002). Restenosen sind nicht selten und erfordern erneute Dilatationen. Letzte Wahl zur Erhaltung der zu bevorzugenden enteralen Ernährung ist das Anlegen einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) zur künstlichen enteralen Sondenernährung.

*Obstipation.* EB-Patienten leiden oft unter schmerzhaften Erosionen und Fissuren im Bereich des Anus. Durch die Schmerzen bei der Defäkation kommt es zum Zurückhalten des Faeces, welches eine Eindickung begünstigt und den Schmerz verstärkt. Auch trägt die ballaststoffarme Ernährung zur Obstipation

bei. Bis 67% der EBD-Patienten klagen über Obstipationsbeschwerden (Dunhill, 1995). Der kontinuierliche Einsatz von Laxantien kann Linderung bringen.

*Malnutrition.* Diese hat unterschiedliche Ursachen. Die orale Aufnahme ist durch die oralen und ösophagalen Manifestationen schmerzhaft, erschwert und zeitaufwendig. Die vorgezogene weiche Kost ist oft nicht appetitlich und enthält zudem nicht den gewünschten Nahrungswert. Handdeformitäten machen die Nahrungsaufnahme mühsam. Deshalb ist insbesondere bei Kindern mit EBD das Risiko eine Dystrophie oder Malassimilation zu erleiden deutlich erhöht. Bei oraler oder ösophagealer Beteiligung kann deshalb der frühe Einsatz hochkalorischer Trinknahrung den Zeitpunkt einer notwendigen PEG-Anlage hinauszögern. Folgen der Malnutrition sind schlechtere Wundheilung, niedrigere Immunkompetenz mit folgender Infektionsanfälligkeit und Wachstumsverzögerung (Lechner-Gruskamp, 1988 / Fine, 2003). Eine Eisen- und Zinksubstitution wird in diesen Fällen empfohlen um einer Anämie und Wundheilungsstörungen vorzubeugen (Travis & McGrath, 1992).

#### 2.7.2.2 Hämatologische Manifestationen

EB-Patienten können durch chronisch offene Wunden permanent Blut verlieren. Zudem ist oft ein Eisenmangel auf Grund erschwelter Nahrungsaufnahme nachzuweisen. So sind viele EB-Patienten durch eine chronische Anämie geschwächt, welches die Wundheilung verzögert. Um diesen Circulus vitiosus zu durchbrechen wird eine Eisensubstitution empfohlen (Dunhill, 1995). Des Weiteren ist eine geeignete Zusammenstellung der Nahrung von Kalorien und Vitaminen essenziell. Bei einer symptomatisch werdenden Anämie sollten Erythrozytenkonzentrate infundiert werden. Erythropetin kann bei gleichzeitig bestehender renalen Insuffizienz die Blutbildung anregen.

### 2.7.2.3 Urogenitaltrakt

Insgesamt ist die Beteiligung des Urogenitaltraktes selten, jedoch bei allen EB Formen zu finden. Am Häufigsten treten Manifestationen bei der EBJ und der rezessiven EBD auf.

Meist handelt es sich um Urethralstenosen. Weitere Komplikationen sind Harnverhalt, Hydronephrose oder Blasenhypertrophie. Entzündliche Erkrankungen wie Pyelonephritis oder Cystitis sind bei den leichteren Formen wie EBS Köbner häufiger (Glazier et al., 1998 / Fine et al., 2004).

### 2.7.2.4 Muskel und Skelettsystem

Durch ständige Blasen und Narbenbildung der Haut im Bereich mechanisch beanspruchter Haut kommt es besonders im Bereich von den großen und kleinen Gelenken wie Finger- und Handgelenken, Ellenbeugen, Hüften, Knien und Sprunggelenken zu Flexionskontrakturen. Besonders stigmatisierend sind die entstehenden Pseudosyndaktylien, Synechien, Hand und Fußdeformitäten. Diese schränken die Patienten in ihrer motorischen Freiheit ein. Oft hilft nur eine chirurgische Intervention um wenigstens an der Hand die Greiffunktion des Daumens zu erhalten (Siepe P, 2002). Es ist besonderen Wert auf Präventionsmaßnahmen zu legen. Eine Physiotherapie sollte möglichst früh begonnen werden, um Kontrakturen und Verwachsungen zu minimieren. Auch wird der Umgang mit Hilfsmitteln erlernt. Nach einer nötigen operativen Lösung ist postoperativ Physiotherapie nötig, da sonst schnell neue Deformitäten entstehen (Pajardi et al. 2001).

### 2.7.2.5 Schmerztherapie und Anästhesie

Im Alltagsleben berichten 90 % aller EB-Patienten über Schmerzen (Weiner, 2004). Besonders Patienten mit schwerem klinischem Verlauf sind betroffen. Dies zeigt wie nötig und leider oft unbefriedigend die Schmerztherapie ist. Es

sind viele Medikamente zur Schmerzbekämpfung bekannt, jedoch gibt es kaum Studien über die Langzeitanwendung, welche bei EB-Patienten unumgänglich ist.

Akut leiden Patienten an gespannten, sich vergrößernden Blasen. Chronische Wunden verursachen erhebliche Schmerzen bei kleinsten Belastungen. Täglich kommen Schmerzen beim Verbandswechsel, der Mundpflege und beim Baden hinzu. Geeignete Verbandstechniken und Materialien können den Schmerz lindern. Die Verwendung kognitiver Techniken hilft im Umgang mit den Schmerzen. Bei nötigem Medikamenteneinsatz wird von einigen Autoren eine Behandlung von Paracetamol und nichtsteroidalen Analgetika (NSAID) empfohlen (Herod et al., 2001). Größere Verbandswechsel erfordern meist eine potentere Analgesie. Hier sind eine Kombination von niedrig dosiertem Morphin und eine geringe Sedation indiziert (Herod et al., 2001). Leider kommt es unter Opioideneinsatz zu zahlreichen Nebenwirkungen wie Exazerbation von Juckreiz, Obstipation und ZNS-Depression, welches die Gesamtsituation der EB-Patienten häufig verschlechtert.

Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme durch orale Blasen oder Ösophagitis können durch bestimmte Diäten und Antiazida gemindert werden. Defäkationsschmerzen aufgrund von Obstipation und Analfissuren werden durch Laxantien und hohen Ballaststoffgehalt der Nahrung reduziert. Schmerzhafte Kornealäsionen können durch Augentropfen minimiert werden. Die häufigste Ursache chronischer Schmerzen sind meist durch Narben entstandene Kontrakturen, dentaler oder maligner Genese. Deren Behandlung mit Antidepressiva wie Amitriptylin wird empfohlen, jedoch in der Klinik selten benutzt (Herod et al., 2004).

Nach den oben aufgeführten Komplikationen wird ersichtlich, dass Operationen oft unumgänglich sind. Dies stellt für alle Beteiligten eine hohe Herausforderung dar. Deshalb werden spezielle anästhesiologische Techniken vorgeschlagen um eine optimale Protektion für Haut und Schleimhaut während der Anästhesie zu gewährleisten (Herod et al., 2001). EB-Patienten müssen speziell gelagert werden, es dürfen keine haftenden Pflaster benutzt werden um Druck und Scherkräfte möglichst zu vermeiden. Auch ist die Intubation eine große



Herausforderung. Durch Kontrakturen, Mikrostomie und der Gefahr leicht Erosionen und damit oropharyngeale Blasenbildung zu provozieren ist besondere Vorsicht gefordert (Ishon & Lyons, 2001). Die Intubation sollte fiberoptisch durch erfahrene Anästhesisten durchgeführt werden (Lin et al., 1994).

#### 2.7.2.6 Auge

Da auch die Schleimhäute bei vielen EB-Patienten betroffen sind, findet man auch eine Beteiligung des Auges. Bis zu zwei Drittel der EBD-Patienten sind betroffen. Meist findet man blasige Läsionen an Konjunktiva und Kornea. Die Patienten leiden unter Fremdkörpergefühl und Juckreiz. Es können Lidektropien entstehen. Eine prophylaktische nächtliche Anwendung von Augencremes wird empfohlen (Schumann et al., 2001 / Tong et al. 1999).

#### 2.7.2.7 Psyche und Sozialverhalten

Kinder mit chronischen Krankheiten müssen vielfältige Probleme bewältigen. Sie sind täglich mit Schmerzen, eingeschränkter Mobilität und sozialer Ausgrenzung konfrontiert (Lucky, 2007). Dies kann zu Störungen der sozialen und emotionalen Entwicklung beitragen. Die häufig sichtbaren Veränderungen bei EB Patienten können zur Stigmatisierung und sozialen Ausgrenzung führen. Ihr gesamter Tagesablauf ist vielfach von der Krankheit bestimmt. So dauert z.B. der Verbandwechsel mehrere Stunden und die Nahrungsaufnahme ist sehr zeitaufwendig.

### 3 Aktueller Forschungsstand

Bisher liegen keine Studien oder Berichte über neurokognitive Funktionen bei Kindern mit EB vor. Im Bereich der psychosozialen Problematik finden sich zwei wissenschaftliche Publikationen bzw. Einzelfallbeschreibungen. Die Studie von E. Andreoli untersuchte 20 EB Patienten im Alter von 7-52 Jahren mittels psychodiagnostischen Interviews und Tests. Es ergaben sich überdurchschnittliche intellektuelle Entwicklung, adäquate schulische und berufliche Leistungen, eine normale affektive Reife und eine altergemäße Entwicklung und soziale Anpassungsfähigkeit (Andreoli et al., 2002). Offen bleibt mittels welcher neuropsychologischer Diagnostik die Intelligenz der Patienten erfasst wurde. Auch ist zu berücksichtigen, dass die Stichprobe klein ( $n = 21$ ) und in Alter, Erkrankungsgruppen, sozioökonomischem Status sehr heterogen ist. Wegen dieser Unterschiede und der unpräzisen Methodenangabe können die Ergebnisse nicht zum Vergleich dienen. Die Ergebnisse sind deskriptiv zu betrachten.

Die psychodermale Studie zu dem Thema EB von Jo-David Fine beschäftigt sich mit der Auswirkung der Krankheit auf das soziale Leben der Eltern (Fine et al., 2004). Insbesondere wird untersucht inwieweit die Diagnosestellung Einfluss auf die Familiengröße und die Eheschließung der Eltern hat. Insgesamt wurde durch Fragebögen ermittelt, dass die Scheidungsrate der amerikanischen Durchschnittsrate gleicht, die Eltern aufgrund der Konzentration auf das Kind weniger Aktivitäten unternehmen und sich für keine weiteren Kinder entscheiden. Wenn so gravierende Ergebnisse in Bezug auf das Beziehungsleben der Eltern zu finden sind, erwartet man einen ebenso - wenn nicht größeren - Einschnitt im sozialen und damit auch psychologischen Leben des EB-Patienten. Dies wird gleichzeitig in einer durch unser Zentrum initiierten Dissertation analysiert (Clement, 2009). Besonders interessant ist, inwieweit diese Sonderstellung Einfluss auf die kognitive Reife und psychosoziale Entwicklung der Kinder nimmt.

– Aktueller Forschungsstand –

Es ist nicht bekannt, inwieweit Kinder mit EB neben den körperlichen Symptomen neuropsychologische Defizite zeigen. Auch ist zum derzeitigen Forschungsstand unklar, ob die oben genannten Auffälligkeiten auf die Grundkrankheit zurückzuführen sind oder ob sie als Reaktion auf die Sekundärkomplikationen der Epidermolysis bullosa zu verstehen sind.

## 4 Fragestellung

Diese Studie soll erstmalig anhand einer größeren Stichprobe einen Überblick über die Grundfähigkeiten bei EB-Kindern schaffen. So können die Ergebnisse dieser Studie eine Basis für weitere differenzierte Forschung schaffen und als Entscheidungshilfe für frühe Diagnostik, spezielle Förderung und eventuell Schulform dienen.

Die grundlegenden neuropsychologischen Funktionen wie Intelligenz, Gedächtnis, Lernleistung etc. werden mit Hilfe von neuropsychologischer Tests erfasst. Es werden EB-Patienten im Alter von 6-16 mit allen EB-Unterformen auf Intelligenz, Aufmerksamkeitsleistung, Konzentrationsfähigkeit und Lernfähigkeit untersucht.

Zunächst soll geklärt werden ob Kinder mit EB bezüglich der neuropsychologischen Grundfunktionen Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen. Daraus ergibt sich Fragestellung I:

### 4.1 Weisen EB-Patienten hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf?

4.1.1 Treten bei Kindern mit EB Beeinträchtigungen der Intelligenz im Vergleich mit der Kontrollgruppe auf? Treten Unterschiede im Handlungs-IQ auf? Treten Unterschiede im Verbal-IQ auf?

4.1.2 Treten Unterschiede bei Kindern mit EB bezüglich der Informationsverarbeitung und Lernleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf?

4.1.3 Treten bei Kindern mit EB Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf?

4.1.4 Treten bei Kindern mit EB Beeinträchtigungen bezüglich der Aufmerksamkeitsleistung im Vergleich mit der Kontrollgruppe auf?

Da der klinische Ausprägungsgrad sehr variabel ist, soll eine Analyse innerhalb der EB-Gruppe vorgenommen werden. So kann eine mögliche Korrelation zwischen Schweregrad der Erkrankung und neurokognitiven Funktionen aufgedeckt werden. Es ergibt sich Fragestellung II:

4.2 Korrelieren Neuropsychologische Defizite mit dem Schweregrad der Erkrankung? Gibt es Unterschiede im Vergleich der Gruppen EBD (Hallopeau-Siemens) und EB –S/J/D(NHS)?

Somit befasst sich Fragestellung I (4.1) mit der Problematik ob sich Unterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe finden und Fragestellung II (4.2) mit dem Vergleich der EB-Subtypen, bzw. der gebildeten Gruppen nach klinischer Beteiligung und sekundären Defiziten.

Zudem wurden in weiteren Dissertation an der gleichen Patientengruppe psychopathologischen Funktionen und Kompetenzen mittels Fragebogen erfasst (Diss. Mareike Clement).

## 5 Material und Methoden

Im Folgenden wird die Methodik der vorliegenden Studie beschrieben. Zunächst wird der Untersuchungsablauf aufgezeichnet, dann erfolgen die Beschreibung der Stichprobe und die Darstellung der durchgeführten Tests und Untersuchungen.

### 5.1 Untersuchungsprogramm

Es handelt sich bei der vorliegenden Erhebung um eine kontrollierte klinische prospektive Studie. Als Patientengruppe wurden alle Kinder mit EB, welche dem Sozialpädiatrischen Zentrums des Universitätsklinikum Münster bekannt sind, schriftlich eingeladen an der Studie teilzunehmen. Das Anschreiben ist im Anhang eingefügt (s. Anlage 1, Seite 91). Für die gesamten Untersuchungen wurde je nach Compliance, klinischer Ausprägung und aktueller klinischer Situation ein Zeitraum von 3 bis 4 Stunden eingeplant. Zudem wurden Geschwister eingeladen, welche als Kontrollprobanden herangezogen wurden. Regulär erfolgte zunächst die neuropsychologische Testung. Diese wurde stets durch die gleiche Untersucherin durchgeführt. Danach oder parallel erfolgte die Fremdanamnese der Eltern. Abschließend erfolgte eine körperliche Untersuchungen des Patienten und eine Besprechung der aktuellen Problematik. Ein Fragebogen zur Einschätzung der emotionalen Situation des Kindes wurde von den Eltern meist während der laufenden Testdiagnostik bearbeitet oder später zurückgesendet.

Bei jedem Proband wurden die gleichen Tests durchgeführt.

Folgendes Untersuchungsprogramm wurde durchgeführt:

#### 1) Neuropsychologische Tests:

- Intelligenztest
- Erfassung der Informationsverarbeitung und Leistung
- Erfassung der Gedächtnisleistung
- Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung

2) Psychologische Verfahren:

- Selbsteinschätzung von sozialen und emotionalen Störungen
- Fremdeinschätzung von sozialen und emotionalen Störungen

3) Medizinische Verfahren

- Anamnese
- körperliche Untersuchung

Die Probanden der Kontrollgruppe nahmen am gesamten Programm mit Ausnahme der medizinischen Untersuchungen teil.

## 5.2 Stichprobenbeschreibung

Ursprünglich geplant war die Untersuchung von wenigstens 30 Kindern und Jugendlichen mit Epidermolysis bullosa, um statistisch abgesicherte Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellungen zu gewährleisten. Entsprechend der Testvalidierungen und Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden Kinder ab einem Alter ab 4 Jahren eingeschlossen. Insgesamt konnten 22 Patienten mit der Diagnose EB im Zeitraum August 2006 bis Dezember 2006 untersucht werden. Davon sind 13 Patienten an der dystrophischen EB erkrankt, 5 Patienten an der junctionalen und 2 Patienten an der simplex EB-Form. Bei 2 Patienten ist keine eindeutige Diagnosezuteilung möglich. Ein Teil der Patienten wird im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätsklinik Münster behandelt. Der andere Teil wurde durch die Vorstellung der Studie auf dem Jahrestreffen der Interessensgemeinschaft "Epidermolysis Bullosa e.V. DEBRA Deutschland" auf die Studie aufmerksam und war zur Teilnahme bereit. Alle Patienten wurden schriftlich eingeladen. Von den 23 ermittelten Patienten sagte nur ein Patient wegen Organisationsproblemen kurzfristig ab. Es nahmen also 95,65% der gefragten Patienten teil. Durch die Untersuchung der Geschwister als Kontrollgruppe sollte die interne Validität erhöht werden. Insgesamt konnten

jedoch nur 8 Geschwisterkinder teilnehmen, sodass eine andere Kontrollgruppe bestimmt werden musste.

Die ausgewählte Kontrollgruppe entstammt aus einem Kollektiv anderer neuropsychologischer Untersuchungen an gesunden Kindern am Universitätsklinikum Münster. Die Gruppe bestehend aus 24 Kindern, wurde in Bezug auf Alter, Geschlecht und Schulbildung angeglichen.

Für jeden Probanden wurde das genaue Alter am Tag der Untersuchung ermittelt. Das Alter der Patientengruppe liegt zwischen 4,74 und 17,79 Jahren. Die Geschwistergruppe zeigt eine Altersspanne zwischen 6,95 und 14,32 Jahren. Das Alter der Kontrollgruppe liegt zwischen 6,52 und 15,83 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten ist 10,83 Jahre, das der Geschwistergruppe 10,26 und das der Kontrollgruppe 10,98 Jahre. Der T-Test ergibt in Geschwistergruppe/Kontrollgruppe und Patientengruppe keine signifikanten Unterschied ( $p = 0,71/0,81$ ). Bezüglich des Alters von Geschwister- und Kontrollgruppe liefert die Berechnung einen nicht signifikanten Unterschied von  $p = 0,56$ .

	EB – Patienten (n=22)	Geschwistergruppe (n=8)	Kontrollgruppe (n=24)
Mittelwert	10,83	10,26	10,98
Standardabweichung	3,44	2,91	3,01

Tab. 3: Altersverteilung für EB-Patienten/Geschwistergruppe/Kontrollgruppe (Dezimalsystem (Alter/365))

Insgesamt wurden 13 Mädchen und 17 Jungen untersucht. Die Geschlechtsverteilung der Patientengruppe lag bei 10 weiblichen Probanden und 12 männlichen Probanden. In der Geschwistergruppe finden sich 3 Mädchen und 5 Jungen. In der Kontrollgruppe sind 13 Kinder männlich und 11 Kinder weiblich. Der Chi- Quadrat- Test zeigt diesbezüglich einen nicht signifikanten Unterschied ( $\chi^2 = 0,184$ ,  $p = 0,912$ ).



	EB –Patienten	Geschwistergruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Weiblich	10 (45,5%)	3 (37,5%)	11 (45,8%)	24 (44,4%)
Männlich	12 (54,5%)	5 (62,5%)	13 (54,2%)	30 (55,6%)

Tab 4: Geschlechterverteilung der EB-Patienten/Geschwistergruppe/Kontrollgruppe (% der Gesamtzahl in den einzelnen Gruppen)

Zur Einschätzung des sozioökonomischen Status der Kinder dienen die Schulausbildung und der erlernte Beruf der Eltern.

Hier der Überblick der Schulbildung:

SCHULFORM	EB-PATIENTEN	GESCHWISTER	KONTROLL-GRUPPE	GESAMT
Grundschule	8 (40,0%)	3 (37,5%)	10 (41,7%)	21 (40,4%)
Gymnasium	5 (25,0%)	3 (37,5%)	5 (20,8%)	13 (25%)
Realschule	1 (5%)	0 (0%)	2 (8,3%)	3 (5,8%)
Hauptschule	1 (5%)	0 (0%)	6 (25%)	7 (13,5%)
Förderschule	5 (25%)	2 (25%)	1 (4,2%)	8 (15,4%)

Tab. 5: Schulbesuch der Stichprobe  $\chi^2 = 9,609$ ,  $p = 0,294$  (% der einzelnen Gruppen)

Betrachtet man alle Kinder, die der Studie zugeführt worden sind besuchen 44 Kinder eine Schule ohne spezielle Förderung und acht Kinder gehen auf eine Schule mit sonderpädagogischem Förderbedarf. 21 Patienten sind auf der Grundschule, 13 Patienten besuchen ein Gymnasium, drei sind auf der Realschule und sieben auf der Hauptschule.

Bei den EB- Patienten besuchen 15 Patienten eine Schule ohne spezielle Förderung, fünf Patienten besuchen eine Schule mit sonderpädagogischem Förderbedarf. Acht Patienten besuchen eine Grundschule. Fünf Patienten besuchen ein Gymnasium, jeweils ein Patient geht zur Haupt und Realschule.

Ein Kind geht in den Kindergarten, ein Kind hat das Kindergartenalter noch nicht erreicht.

Bei den Geschwisterkindern gehen drei Kinder auf eine Grundschule, drei Kinder besuchen das Gymnasium und zwei Kinder gehen auf eine Schule mit sonderpädagogischem Förderbedarf.

In der Kontrollgruppe sind noch zehn Kinder in der Grundschule. Fünf Kinder besuchen ein Gymnasium, zwei Kinder gehen auf die Realschule und sechs Kinder auf die Hauptschule. Insgesamt besuchen 23 Kinder eine Schule ohne spezielle Förderung und 1 Kind geht auf eine Schule mit sonderpädagogischem Förderbedarf.

Zur Einteilung des Berufes der Eltern wurden zwei Gruppen gebildet:

- Gruppe 1: kein erlernter Beruf
- Gruppe 2: Ausbildungsberuf, Haupt- oder Realabschluss
- unbekannt: es konnte keine Zuteilung erfolgen

Gruppe	EB-Gesamt	EB-S/J/D(NHS)	EB-D(HS)
1(kein erlernter Beruf)	3 (13,6 %)	1 (9,1 %)	2 (22,2 %)
2(Ausbildungsberuf)	15 (68,9 %)	8 (72,7 %)	5 (55,6 %)
Unbekannt	4 (18,2 %)	2 (18,2 %)	2 (22,2 %)
Gesamt	22 (100 %)	11 (100 %)	9 (100 %)

Tab. 6: Bildungshintergrund EB-Patienten und Kontrollgruppen (% der Gesamtzahl)

Von 18 Vätern konnte der Berufsstatus ermittelt werden. Bei vier Vätern war eine Zuteilung in die Gruppen nicht möglich. Insgesamt üben 15 Väter einen erlernten Beruf aus. Davon sind 8 Väter von Kindern mit EB-S/J/D(NHS), 5 haben ein Kind mit dem Subtyp EB-D Hallopeau-Siemens. 3 Väter haben keinen erlernten Beruf, 2 davon haben Kinder mit Hallopeau-Siemens und einer hat ein Kind mit EB-S(J/D(NHS)).

Die Berufe der Eltern der Kontrollgruppe konnten nicht ermittelt werden.

Ein großer Anteil des Patientenkollektives hat einen Migrantenhintergrund. 20 Elternteile von 46 stammen aus dem Ausland. Es nahmen 12 deutsche Familien teil. Die ausländischen Eltern kommen aus Europa (Türkei und Polen). Einzelne Elternteile kommen aus Afrika, Asien (Niger, Mauritius, Indien).

Auch hier werden zwei Gruppen gebildet:

- Gruppe 1: einsprachige Erziehung, Eltern stammen aus Deutschland,
- Gruppe 2: zweisprachige Erziehung oder Eltern sprechen gebrochenes Deutsch, mindestens ein Elternteil stammt aus dem Ausland

Gruppen	EB-Patienten	Kontrollgruppe
1(Einsprachige Erziehung)	12 (54,5 %)	22 (100 %)
2 (Zweisprachige Erziehung)	10 (45,5 %)	0 (0 %)
Gesamt	22 (100 %)	22 (100 %)

Tab. 7: ethnischer Hintergrund der Patienten mit EB und der Kontrollgruppe (% der einzelnen Gruppen)

Alle Eltern der Kontrollgruppe stammen aus Deutschland.

### 5.3 Messinstrumente und Verfahren

Im Folgenden wird das Untersuchungsprogramm näher erläutert. Zunächst werden die neuropsychologischen Tests erklärt, dann die psychologischen Tests und abschließend wird auf die medizinischen Verfahren eingegangen.

#### 5.3.1 Neuropsychologische Testverfahren

Hier werden die neuropsychologischen Tests beschrieben. Zudem wird auf die Relevanz und Aussagekraft bezüglich des speziellen Patientenkollektives eingegangen. Die testtheoretischen Gütekriterien werden bei den wichtigsten Tests aufgezeigt. Basis ist das jeweilige Handbuch, indem weitere Details zu finden sind.

### 5.3.1.1 Intelligenztest

- A) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-R)
- B) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)
- C) Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC, Melchers & Preuß)

#### A) Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Kinder HAWIK- R

Der HAWIK-R dient zur Bestimmung der Verbal- und Handlungsintelligenz bei Kindern im Alter von 6;0-15;11. (Ein 17 Jähriger wurde mit dem HAWIE-R getestet, ein 5 Jähriger mit dem K-ABC.) Neben dem K-ABC ist er der häufigste genutzte Test zur Erfassung der Grundintelligenz. Er wurde in Anlehnung an den amerikanischen WISC „Wechslers Intelligence Scale for Children“ konstruiert. Grundlegend für den Test ist Wechslers Definition von Intelligenz.

“Intelligenz ist die allgemeine Fähigkeit des Individuums, die Welt, in der es lebt, zu verstehen und sich in ihr zu Recht zu finden.” (Tewes, 1985) Hierbei wird Intelligenz als allgemeine und übergeordnete Einheit gesehen, als Einheit die vielfältige Erscheinungsformen annehmen kann und durch mannigfaltige Einflüsse in ihrer Entwicklung bestimmt wird. Wechsler vermeidet es einzelne Fähigkeiten zu isolieren und ihnen eine entscheidende oder übergeordnete Bedeutung innerhalb seines Konzeptes beizumessen. Der Gesamtest besteht aus einem Verbalanteil und einem Handlungsteil. Er ist in 11 Subtests untergliedert, welche unterschiedliche Fähigkeiten erfassen. Der Handlungsteil prüft die nicht sprachliche, praktisch anschauliche Intelligenz. Der Verbalteil prüft die verbal logischen Fähigkeiten, die sozialen und kulturellen Einflüssen unterliegen. Im Folgenden werden die einzelnen Subtests näher erläutert.

Verbalteil:

*Allgemeines Wissen:* Dieser Test erfasst die Breite des Allgemeinwissens und die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt. Es werden Fragen gestellt wie: „Wie viele Beine hat ein Hund?“

*Allgemeines Verständnis:* Erfasst werden vor allem die praktische Urteilsfähigkeit, die Fähigkeit aus Erfahrungen zu lernen und in Ursache-Wirkungszusammenhängen zu denken. Der Test zeigt auch, inwieweit das Kind Situationen des Lebensalltags zu erfassen vermag. Es sollen Fragen beantwortet werden wie: „Warum müssen kranke Kinder zu Hause bleiben?“

*Rechnerisches Denken:* Hier wird vor allem die Fähigkeit erfasst, numerische Operationen im Kopf durchzuführen. Es werden Textaufgaben gestellt wie z.B.: „Klaus hat drei Buntstifte und bekommt noch zwei hinzu. Wie viele hat er dann?“

*Gemeinsamkeitenfinden:* Dieser Untertest erfasst logisches und abstraktes Denken in Kategorien. Hier müssen Gemeinsamkeiten bzw. Oberbegriffe von Wortpaaren gefunden werden wie z.B.: Schrank-Stuhl, Möbel

*Wortschatztest:* Dieser Untertest gibt Auskunft über die allgemeine Sprachentwicklung, insbesondere im Hinblick auf den Bestand an sprachlichen Kenntnissen. Es müssen Worte wie „Sekunde“ erklärt werden.

*Zahlennachsprechen:* Getestet werden die akustische Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und die Selbstkontrolle.

Es müssen Zahlenreihen vorwärts und rückwärts nachgesprochen werden.

Handlungsteil:

Im Handlungsteil wird unter Zeitdruck getestet.

*Zahlen-Symbol-Test:* Dieser Untertest erfasst die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, die visuell-motorische Koordination und das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben.

Gemäß der Vorlage sollen unter verschiedenen Zahlen bestimmte Symbole gezeichnet werden.

*Bilderergänzen:* Dieser Test erfasst die Fähigkeit, bekannte Formen, Gegenstände oder Figuren zu erkennen und dabei wesentliche von unwesentlichen Details zu unterscheiden. Hier sollen fehlende Details einer Skizze benannt werden.

*Bilderordnen:* Erfasst wird die Fähigkeit auf visuellem Weg soziale Handlungsabläufe zu erfassen, Ordnungen und Sequenzen herzustellen und

dabei wesentliches und unwesentliches Detail zu unterscheiden. Hier müssen die Probanden Bildergeschichten in die richtige Reihenfolge bringen.

*Mosaik-Test:* Dieser Test erfasst das räumliche Vorstellungsvermögen, die psychomotorische Koordination und Kombinationsfähigkeit. Es müssen mit Hilfe von Klötzchen zweidimensionale Muster nachgelegt werden.

*Figurenlegen:* Mit diesem Test wird die Fähigkeit zur Wahrnehmung und Reproduktion konkreter Figuren erfasst. Hier muss der Proband zerteilte Figuren mit Hilfe einer Vorlage puzzeln.

Die Subtests sind nach Schwierigkeit gestaffelt. Wenn der Proband eine bestimmte Anzahl von Untertest nicht lösen kann wird abgebrochen.

Gütekriterien des Tests:

*Durchführung:* Der HAWIK ist ein Einzeltest für Kinder im Alter von 6, 0 -15,11 Jahre. Zur Durchführung benötigt man ca. 90 Minuten. Die Rohwerte der einzelnen Subtests werden in Wertpunkte transformiert. Im Gesamt IQ fließen alle Subtests mit ein. Zudem werden ein Handlungs-IQ und ein Verbal-IQ bestimmt.

*Objektivität:* Das Handbuch versucht die Durchführungsobjektivität zu gewährleisten. Dennoch kann aufgrund der Konstruktion eines Individualtestes leicht Einfluss durch unterschiedliches Verhalten des Testleiters auf das Ergebnis genommen werden. Um diesen Einfluss zu minimieren wurden die Tests stets von zwei Doktorandinnen durchgeführt. Die Auswertungsobjektivität wurde durch eine Vereinfachung der Testergebnisse im Handlungsteil und einer definierten Bewertung des Verbalteils verbessert.

*Zuverlässigkeit:* Die innere Konsistenz des Gesamt-IQ wird mit  $r=0,97$  angegeben. Die Konsistenz der Subtests schwankt zwischen  $r=0,67$  und  $r=0,89$ . Es findet sich ein mittlerer Standardmessfehler zwischen 1-1,74. Für die Untertest „Zahlen-Symbol-Test“ und „Zahlennachsprechen“ kann kein Standardmessfehler angegeben werden. Die Stabilität der Skalen bei Wiederholung des Tests schwankt von 0,06-0,74.

*Normen:* Für die Standardisierung des HAWIK-R wurden N = 1898 Personen nach Quotenmerkmal ausgewählt. Die Stichproben wurden in Altersgruppen aufgeteilt. Die Anzahl ist sehr unterschiedlich von N = 161 bei den 6-Jährigen und N = 200 bei den 9-11-Jährigen (Titze & Tewes, 1994).

#### B) Hamburg -Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)

Dieser Test fand nur Verwendung bei einem 17-Jährigen Probanden. Im Grundsatz gleicht dieser dem HAWIK-R für Kinder. Es wird auch ein Handlungs- Verbal- und Gesamtintelligenzquotient ermittelt. So konnte das Ergebnis des Probanden mit in die Berechnung der Ergebnisse dieser Studie aufgenommen werden. Nähere Erläuterungen sind im Handbuch Tewes 1991 zu finden.

#### C) Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC)

Der K-ABC basiert auf der Intelligenztheorie von Catell. Er definiert Intelligenz "als die Art und Weise, in der ein Individuum Probleme löst und Informationen verarbeitet. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Vorgehensweise, d.h. der Gewandtheit bei der Informationsverarbeitung." (Melchers & Preuß, 1994)

Dieser Test wurde für einen 5-Jährigen Patienten zur Messung von Intelligenz und Fertigkeit benutzt. Auch hier ist eine Untergliederung in 16 Subtest zu finden, welche wiederum zwei Skalen zugeordnet werden. Die Fertigkeitsskala gibt ausgebildete Fähigkeiten an und wird als Ergebnis früheren Lernens interpretiert. Die Skala intellektueller Fähigkeiten misst die Fähigkeit des Umgangs mit unbekanntem Problemen. Zudem gibt es eine nonverbale Skala, die auch hör-, sprach- und sprechgeschädigte Kinder misst. Der Test wird für Kinder von 2,5 bis 12 Jahren und 5 Monate gebraucht. Insgesamt dauert der Test 40-60 Minuten.

Gütekriterien des Tests:

*Objektivität:* Ein ausführliches Handbuch mit Verfahrensanweisungen soll die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität sichern. Bei uns wurde nur ein Patient mit dem K-ABC getestet.

*Reliabilität:* Nach der Testhalbierungsmethode ergibt sich für die Mehrzahl der Untertests Koeffizienten im Bereich von 0,70 bis 0,88. Für die Gesamtskalen der K-ABC konnten Koeffizienten um 0,90 ermittelt werden.

*Validität:* Eine Faktorenanalyse über alle Untertest diente zur Sicherung des Verfahrens und bestätigt eine Drei-Faktoren-Lösung für den Aufbau des K-ABC.

*Normen:* Die K-ABC wurde an einer Stichprobe von 3098 Kindern aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Südtirol getrennt nach 40 Altersgruppen (Zwei-Monatsintervalle) normiert (Brickenkamp, 1997).

Weitere Details und Aussagen zur Gütekriterien des Test sind im Handbuch zu finden.

#### 5.3.1.2 Erfassung der Informationsverarbeitung und Lernleistung

A) Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

B) Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

A) Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Dieser Intelligenztest ist sprachfrei und dient zur Messung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit für Kinder ab 8 Jahren. Oswald und Roth definieren Intelligenz als Informationsverarbeitung (Brinckenkamp, 1997). Sie wollten mit dem ZVT ein sprach-, motivations- und milieuunabhängiges Verfahren entwickeln und legten Wert auf die Messung basaler Informationsverarbeitung (Oswald & Roth, 1987). Der Test wurde in Anlehnung an den Trail-Making-Test von Reithan (1956) entwickelt. Der Proband muss 5-mal die Zahlen 1-90 der Reihe nach auf einer Matrize möglichst schnell verbinden. Bei jedem Untertest wird die Zeit gemessen. Beim ersten Durchlauf sind die Zahlen schon verbunden, so dass der Proband den Weg lediglich nachzeichnen muss. So



kann am Ende die rein motorisch bedingte Zeit abgerechnet werden. Diese Modifikation des Tests eignet sich besonders für Kinder mit motorischer Störung und wurde durch Dr. Feldmann (2003) vorgenommen.

Gütekriterien des Tests:

*Durchführung:* Der ZVT kann von 8-16 Jahren als Gruppentest und von 8-60 Jahren als Einzeltest durchgeführt werden. Die Bearbeitungszeit schwankt zwischen 5 und 10 Minuten.

*Objektivität:* Die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität wird von Brickenkamp (1997) als gegeben bewertet. Die Untersuchung wurde von zwei unterschiedlichen Versuchsleitern durchgeführt. Die Auswertung beinhaltet die Eintragung der ermittelten Testzeiten in vorgegebene Tabellen, die somit kaum fehleranfällig ist.

*Reliabilität:* Der ZVT weist eine hohe Zuverlässigkeit auf. Die Retest-Reliabilität variiert zwischen 0,81 und 0,95, die Konsistenzkoeffizienten bewegen sich zwischen 0,83 und 0,92 (Brickenkamp R, 1997).

*Validität:* Die Korrelationen mit verschiedenen Intelligenzverfahren (PSB, HAWIE, IST, RAVEN, CFT 3) liegen zwischen 0,40 und 0,83 (Brickenkamp, 1997). Eine Übungskomponente für den ZVT kann nicht komplett ausgeschlossen werden.

*Normen:* Unter Berücksichtigung der Schulart, des sozialen Status und der Gemeindegröße wurde der ZVT an einer Stichprobe von N = 2109 Personen normiert (Brickenkamp R, 1997).

Der IQ-Wert des ZVTs wird in der vorliegenden Studie neben dem IQ-Wert aus dem HAWIK-R und K-ABC als zusätzlicher Wert für die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erhoben. Zu berücksichtigen ist dabei, dass den Testverfahren eine unterschiedliche konzeptionelle und inhaltliche Ausrichtung zugrunde liegt.

Der ZVT ist ein objektives, valides Verfahren zur Erfassung der Intelligenz (Hänsgen, 1997). Er ist im klinischen Alltag weit verbreitet und dient

insbesondere zur Diagnostik von Hirnleistungstörungen und zur schulischen Differentialdiagnostik (Oswald & Roth, 1987).

## B) Farbe -Wort-Interferenztest (FWIT)

Der Farbe-Wort-Interferenztest misst objektiv und zuverlässig die Fähigkeit der Informationsverarbeitung im optisch- verbalen Funktionsbereich. Er ist ein leicht anwendbarer, sensuomotorischer Speed-Leistungstest, der als Testprofil die kognitiven Grundfunktionen des Lesens, Benennens und der Selektivität erfasst. Er besteht aus drei Subtest. Die Probanden müssen zunächst Farbwörter lesen (I Farbwörterlesen), dann die Farbe von Farbstrichen benennen (II Farbstrichbenennen) und als Interferenzversuch die Farbe der gedruckten Farbwörter (III Interferenzversuch) benennen. So werden die Funktionen des sensuo-konzepto-motorischen Ablaufs; Wahrnehmung, begriffliche Umsetzung und verbalmotorische Wiedergabe von Reizen in Form des Lesens bzw. Benennens erfasst. Die gemessenen kognitiven Leistungen sind:

- die Lesegeschwindigkeit,
- die Benennungsgeschwindigkeit,
- der konzentrierte Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen und
- die sensuomotorischen Aktionsgeschwindigkeiten der Informationsverarbeitung.

Gütekriterien des Tests:

*Durchführung:* Dieser Einzeltest ist für Kinder ab zehn Jahre konzipiert. Die Durchführungszeit beträgt 5-10 Minuten.

*Objektivität:* Durch die strikten Instruktionen des Handbuches sowie der nicht gegebenen Interpretationsmöglichkeit ist die Objektivität gesichert.

*Reliabilität:* Es bestehen hohe Konsistenzen und Wiederholungszuverlässigkeiten für die Grundvariablen Lesen, Benennen und Farbe-Wort-Interferenz (0,90-0,98).

*Validität:* Im Handbuch werden diesbezüglich keine Angaben gemacht.

*Normen:* Die verwendete Norm ist ein Bevölkerungsquerschnitt.

Insgesamt bietet der Test einen raschen Überblick in die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten. Er ist für Forschung und Diagnostik von Bedeutung und bietet den Vorteil eines standardisierten Prüfverfahrens.

Der FWIT-Test ist in dieser Studie von besonderer Bedeutung, da kaum motorische Fähigkeiten zur Durchführung nötig sind.

### 5.3.1.3 Erfassung der Gedächtnisleistung

#### Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Dieser Test erfasst die Gedächtnisleistung durch die Reproduktions- und Widererkennungsmethode von Wörtern (Helmstaedter & Durwen, 1990).

Es ist die deutsche Version des "Auditory verbal learning test" von Rey (1964).

Es werden im Sekundenabstand 15 Substantive vorgelesen (Glocke, Vorhang, Schloß). Diese soll der Proband in beliebiger Reihenfolge wiedergeben. Insgesamt gibt es fünf Durchgänge. Dann wird eine Interferenzliste von Substantiven vorgelesen. Auch diese muss reproduziert werden. Im Anschluss wird die erste Wortliste abgeprüft. 30 Minuten später wird eine dritte Wortliste vorgelesen. Diese beinhaltet sowohl die Substantive der ersten und zweiten Wortliste. Zudem sind semantisch und phonetisch analoge Wörter aufgeführt. Der Proband soll die Wörter der ersten Liste wieder erkennen. Erfasst werden so:

- die unmittelbare Gedächtnisleistung (Anzahl der reproduzierten Wörter nach dem ersten Durchlauf),
- die Lernleistung (Anzahl der reproduzierten Wörter im fünften Durchlauf abzüglich des ersten Durchlaufes),
- die Wiedergewinnungsleistung (Anzahl der reproduzierten Wörter nach Interferenz),

- der Verlust durch Interferenz (Differenz der Anzahl reproduzierter Wörter im fünften und sechsten Durchlauf) und
- die Widererkennungslleistung (Anzahl der richtig wieder erkannten Wörter abzüglich der falsch wieder erkannten Wörter).

Gütekriterien des Tests:

*Objektivität:* Die Instruktionen scheinen die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität zu gewährleisten.

*Reliabilität und Validität:* Es liegen nur wenige Daten vor. Eine Untersuchung der amerikanischen Version (Schweisthal, 1997) zeigte dass der Test eine klinische Untersuchung von Gedächtnisstörungen erlaubt.

*Normen:* Die Normierung erfolgte mit Hilfe einer Vergleichsgruppe für Erwachsene N = 100 und für Kinder N = 134.

Der VLMT dient in dieser Studie zur Erfassung des verbalen Gedächtnisses. Trotz seiner Normierung anhand einer kleinen Stichprobe kommt er wegen seiner ökonomischen Handhabung und der rein verbalen Anforderung zum Einsatz.

#### 5.3.1.4 Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung

A) Aufmerksamkeits- und Belastungstest für Kinder ab 9 Jahre (d2)

B) Differentieller Leistungstest B für Kinder 7 Jahre (DL-KG)

A) Aufmerksamkeits- und Belastungstest d2

Dieser Test wurde von R. Brickenkamp (1994) zur Erfassung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung entwickelt. Brickenkamp definiert Konzentration als "eine leistungsbezogene, kontinuierliche und fokussierte Reizselektion, die Fähigkeit eines Individuums, sich bestimmten (aufgaben-) relevanten internen oder externen Reizen selektiv, d.h. unter Abschirmung gegenüber irrelevanten Stimuli, ununterbrochen zuzuwenden und diese schnell

und korrekt zu analysieren.“ (Brickenkamp, 1994) Diese Fähigkeit soll durch das Zusammenwirken von Antrieb und Kontrolle entstehen. Der Antrieb bestimmt die Quantität der Leistung, die Kontrolle beeinflusst die Qualität und den zeitlichen Verlauf der Leistung.

Es handelt sich bei dem d2 Test um einen Durchstreichtest. Der Proband soll alle d's mit zwei Strichen ankreuzen. Auf dem Testblatt finden sich 14 Zeilen mit jeweils 47 Zeichen; d's und p's, welche mit keinem, einem oder zwei Strichen versehen sind. Der Proband muss visuell ähnliche Reize selektieren. Für jede Zeile hat der Proband 20 Sekunden Zeit.

Bestimmt werden

- Fehlerquotient (F%), sowohl Fehler erster als auch zweiter Art sind miteinbezogen,
- die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ),
- die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen abzüglich der Fehler (GZ-F) zur Bestimmung der Sorgfalt
- die Konzentrationsleistung (KL), welche das Überspringen von Zeichen bei der Berechnung miteinbezieht und somit im Vergleich zur GZ-F fälschungsresistent gegenüber instruktionswidriges Verhalten ist (Brickenkamp, 1997).

Gütekriterien des Tests:

*Objektivität:* Durch ein ausführliches Handbuch, Auswertungsschablonen und Normtabellen wird die Objektivität bezüglich Durchführung, Auswertung und Interpretation gesichert.

*Reliabilität:* Es besteht eine hohe Reliabilität und Stabilität. Es ist eine hohe innere Konsistenz mit  $r > 0,90$  für die Werte GZ, GZ-F und KL gesichert worden. Selbst bei Testwiederholungen wurde eine hohe Stabilität der Skalen ermittelt mit  $r > 0,7$ .

*Validität:* Viele Studien belegen die faktorielle, empirische und die Konstruktvalidität (Brickenkamp R, 1997). Ein Übungseffekt konnte nicht sicher ausgeschlossen werden.

*Normen:* Die Normierung erfolgt alters- geschlechts- und schulspezifisch für Kinder und Jugendliche von 9 bis 20 Jahren (N = 3132) (Brickenkamp R, 1997).

Insgesamt erfasst der d2-Test ökonomisch, valide und über die Zeit stabil die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung (Amelang et al., 1997). So gehört er in Deutschland zu den am häufigsten verwendeten psychodiagnostischen Verfahren. In dieser Studie ist der Test wegen der hohen motorischen Anforderung unter Zeitdruck fraglich.

#### B) Differentieller Leistungstest (DL-KG)

Der Differentielle Leistungstest B für Kinder ab sieben Jahre (DL-KG) will die Leistung bei konzentrierter Tätigkeit auf einem angemessenen Konzentrationsniveau erfassen. Kleber definiert Aufmerksamkeit und Konzentration wie folgt: „Der Begriff konzentrierte Aufmerksamkeit wird für den willentlich gesteuerten Vorgang, der am Kontinuum der Zeit in Konzentration übergeht, gebraucht. Ist ein Individuum in der Lage, bestimmte Reize, deren Relevanz fremdgesetzt ist, in den Mittelpunkt seiner Beachtung zu setzen und gleichzeitig unerwünschte Reize weitgehend zu vernachlässigen, so wird ihm konzentrierte Aufmerksamkeit zugesprochen“ (Kleber, 1974).

Der DL-KG ist ein Figurendurchstreichetest und schließt an die Tradition von Bourdon an. In zehn Intervallen von jeweils 1,5 Minuten soll ein bestimmter, auf der Reizvorlage mehrfach abgebildeter Gegenstand markiert werden. Ausgewertet wird der Test nach Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen sowie nach relevanten und irrelevanten Bearbeitungsfehlern. Der DL-KG ermöglicht so eine Analyse des Leistungsverlaufs und Aussagen über die Belastbarkeit von Schülern in Aufmerksamkeit erfordernden Situationen. Er bietet ein Bearbeitungsmaterial, das für über 95% der Zielgruppen ein angemessenes, nicht zu schwieriges Bearbeitungsniveau darstellt. Er ist die Ergänzung des DL-KE für die Altersgruppen der Grundschule. Der DL-KG ist kein Konzentrationstest im herkömmlichen Sinne. Er liefert keinen Testwert als Maß für Konzentrationsfähigkeit, sondern drei Messwerte für verschiedene Leistungsvariablen. Darüber hinaus ist er als standardisierte

Beobachtungssituation der Arbeitshaltung bei konzentrierter Tätigkeit und fremdgesetzter Aufgabenstellung geeignet.

### 5.3.2 Psychologische Verfahren

Mit Hilfe der psychologischen Verfahren soll der emotionale Zustand der Probanden betrachtet werden. Dies geschieht sowohl durch Selbsteinschätzung als auch Fremdeinschätzung. Es sollen emotionale und Verhaltensauffälligkeiten sowie soziale Kompetenzen aufgezeigt werden. Im Folgenden werden die Verfahren kurz skizziert. Die Darstellung basiert auf den jeweiligen Handbüchern.

#### 5.3.2.1 Fremdeinschätzungsverfahren

Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/ 4-18)

Der Fragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen ist die deutsche Version der Child Behavior Checklist von T.M. Achenbach (1991,1992, 1997). Mit diesem Fragebogen werden die Einschätzungen der Eltern hinsichtlich der Kompetenzen und Probleme ihrer Kinder ermittelt. Das Instrument ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil werden die Kompetenzen der Kinder mit den drei Skalen „Aktivität“, „soziale Kompetenz“ und „Schule“ erhoben.

Mit den Items im zweiten Teil werden Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und körperliche Beschwerden erfragt, die sich auf folgende acht Syndromskalen aufteilen lassen:

- Sozialer Rückzug, z.B. „Ist lieber allein als mit anderen zusammen“;
- Körperliche Beschwerden, z.B. „Ist immer müde“;
- Angst/Depressivität, z.B. „Klagt über Einsamkeit“;

- Soziale Probleme, z.B. „Verhält sich zu jung für sein/ ihr Alter“;
- Schizoid/ Zwanghaft, z.B. „Kommt von bestimmten Gedanken nicht los“;
- Aufmerksamkeitsstörung, z.B. „Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen“;
- Dissoziales Verhalten, z.B. „Hat Umgang mit anderen, die in Schwierigkeiten geraten“;
- Aggressives Verhalten, z.B. „Streitet oder widerspricht viel“.

Für jede einzelne Antwort gibt es drei Antwortmöglichkeiten: „nicht zutreffend“, „etwas oder manchmal zutreffend“ und „genau oder häufig zutreffend“. Den Eltern wurde die Möglichkeit geboten, den Fragebogen auszufüllen, während die Kinder die Untersuchung machten. Teilweise wurde der Fragebogen mit nach Hause gegeben und anschließend an uns zurückgesendet. Der CBCL ist ein klinisch relevantes Instrument zur Erhebung der Kompetenzen und Probleme von Kindern. Die Kompetenzskalen sollten wegen mangelnder innerer Konsistenz nicht zur Individualauswertung benutzt werden. In dieser Studie werden die Kompetenzskalen in der Gruppenauswertung benützt. Des Weiteren werden die gebildeten Syndromskalen für internalisierende und externalisierende Störungen sowie ein Gesamtproblemwert betrachtet.

#### 5.3.2.2 Selbsteinschätzung

##### Fragebogen für Jugendliche (YSR)

Der Fragebogen für Jugendliche ist die deutsche Version des Youth Self-Report der Child Behavior Checklist von T.M. Achenbach (1997). Die Gliederung ist identisch mit der des Elternfragebogen CBCL. Es wurden jedoch 16 Fragen aus dem Elternfragebogen ersetzt durch solche, die sich auf das sozial erwünschte Verhalten beziehen. Außerdem unterscheidet sich die Skalenbildung von der des CBCL. Die Kompetenzen werden hier nur durch die zwei Skalen „Aktivität“ und „soziale Kompetenz“ erhoben. Die acht Syndromskalen entsprechen denen des Elternfragebogens.



Der YSR ist ein bewährtes Verfahren für Jugendliche ab 11 Jahren zur Selbsteinschätzung von Problemen und sozialen Kompetenzen. Zur Auswertung dienen auch hier die Kompetenzskalen und Syndromskalen, wobei aus den Syndromskalen wie beim CBCL Skalen für internalisierende und externalisierende Störungen gebildet werden. Zudem wird eine Skala für den Gesamtproblemwert betrachtet.

Neben der Betrachtung der einzelnen Skalen ist der Vergleich zur Elterneinschätzung (CBCL) interessant.

Die Auswertung und die Diskussion der Ergebnisse der psychologischen Verfahren werden in einer anderen Dissertation erörtert.

### 5.3.3 Medizinische Verfahren

#### A) Anamnese

#### B) Klinische Untersuchung

Alle Probanden mit EB wurden medizinisch untersucht. Zunächst erfolgte eine ausführliche Fremdanamnese durch die Eltern. Anschließend wurden die Kinder klinisch untersucht.

#### A) Anamnese

Zunächst wurden die Eltern zur gegenwärtigen Problematik befragt. Dann erfolgte eine detaillierte Befragung zum klinischen Bild des Kindes. Schwerpunkte wurden auf die aktuelle Haut- und Schleimhautbeteiligung, die Schmerz- und Ernährungsproblematik und die Sekundärkomplikationen wie Kontrakturen und Anämie gelegt.

Der eigens konzipierte Anamnesefragebogen ist im Anhang zu finden. (s. Anlage 2 Seite 92-98)

#### B) Klinische Untersuchung

Anschließend wurden die Kinder klinisch untersucht. Es erfolgte eine motorische und neurologische Untersuchung. Das Gewicht und die Körpergröße wurden bestimmt.

Zur späteren Korrelationsberechnung von Schweregrad der Erkrankung und neurokognitiver Eigenschaften wurden zwei Gruppen anhand folgender Kriterien gebildet:

- 1) Beeinträchtigung in der Grobmotorik durch Kontrakturen oder Blasenbildung im Bereich der Füße oder großen Gelenke
- 2) Beeinträchtigung in der Feinmotorik durch Kontrakturen der Fingergelenke oder Pseudosyndactylien
- 3) perzentilenflüchtiges Wachstum durch chronische Ernährungsstörung bei Ösophagusmanifestation
- 4) chronische Anämie.

Weitere Informationen zur Gruppenbildung sind im Ergebnissteil zu finden.

#### 5.3.4 Statistische Verfahren

Die Auswertung der Daten erfolgte durch Mittelwertanalysen und Korrelationsberechnungen. Genutzt wurde das Programm SSPS 11.0.

Zur Ermittlung der Mittelwertgleichheit bei unverbundenen Stichproben wurde der T-Test genutzt. Dieser parametrische Test prüft Hypothesen über den Erwartungswert einer Normalverteilung. Es wird geprüft ob es signifikante Abweichungen zwischen den Leistungen der beiden Gruppen gibt. Es werden die zweiseitigen Signifikanzen der Varianzen angegeben. Der Signifikanzwert  $p$  sollte größer als 0,05 sein. Dann steht fest, dass das Testergebnis beider Gruppen gleich normal über dem Mittelwert verteilt ist und es keine Unterschiede zwischen den Gruppen gibt.

Für die statistische Überprüfung wurde der Pearstest benutzt. Bei kleinen Stichproben wurde die Signifikanzprüfung mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt.

## 6 Ergebnisse

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse der Studie dar. Es folgt eine deskriptive Darstellung. Die neuropsychologischen Grundfunktionen wurden erfasst und werden analog der Fragestellung ausgewertet.

### 6.1 Fragestellung I (4.1)

Weisen Kinder mit EB hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf?

Die erste Fragestellung will prüfen ob bei EB-Patienten Beeinträchtigungen neuropsychologischer Grundfunktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe bestehen. Es wurden mit unterschiedlichen Testverfahren die bedeutendsten Funktionsbereiche Intelligenz, Informationsverarbeitung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit erfasst. Die Ergebnisse werden entsprechend der Funktionsbereiche dargestellt.

#### 6.1.1 Intelligenz

Gibt es Unterschiede bezüglich der Intelligenz? Des Handlungs-IQ? Des Verbal IQ?

- A) HAWIK-R
- B) HAWIE-R
- C) K-ABC

Insgesamt wurde bei 21 Kindern mit EB der Intelligenzquotient bestimmt. Der HAWIE-R wurde bei 19 Probanden benutzt. Zwei Patienten fielen aus der testzulässigen Altersspanne (6,0 – 15,11). So wurde ein 5-Jähriger mit dem K-ABC getestet und ein 17-Jähriger mit dem HAWIE getestet. Die ermittelten IQ-Werte sind intervallskaliert. So kann zur Überprüfung der Mittelwertunterschiede der t-Test für unabhängige Variablen berechnet werden. Die Gruppe der EB-

Patienten hat einen mittleren Gesamt-IQ von 91,2, der mittlere Gesamt-IQ der Kontrollgruppe liegt bei 99,4. Der mittlere Verbal-IQ ist bei den EB-Patienten mit 92,8 niedriger als bei der Kontrollgruppe mit 102,3. Der verbale Mittelwertunterschied ist bei zweiseitiger Testung signifikant.

Der Handlungs-IQ der Kinder mit EB liegt bei 90,2. Die Kontrollgruppe erreicht einen mittleren Handlungs-IQ von 96,4.

Alle IQ-Werte der EB-Patienten liegen unter denen der Kontrollgruppe. Beim Gesamt-IQ beträgt die mittlere Differenz -8,2. Mit einem Wert von 9,5 ist die mittlere Differenz des Verbal-IQ am Größten. Vergleicht man den Handlungs-IQ findet man eine mittlere Differenz von -6,2. Insgesamt ergibt sich bei zweiseitiger Testung keine Signifikanz.

IQ	Gruppe	N	MW	MD	SD	P
Verbaler IQ	EB-Patienten	21	92,8	-9,5	17,1	0,070
	Kontrollpersonen	22	102,3		16,6	
Handlungs-IQ	EB-Patienten	20	90,2	-6,2	18,9	0,262
	Kontrollpersonen	22	96,4		16,3	
Gesamt	EB-Patienten	20	91,1	-8,2	18,8	0,154
	Kontrollpersonen	22	99,4		18,0	

Tab. 8: IQ-Hauptgruppenvergleich (N = Anzahl, MW = Mittelwerte, MD = Mittlere Differenz, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

– Ergebnisse –

Die Ergebnisse der Subtest werden in Wertpunkten angegeben. Der Normbereich liegt bei  $10 \pm 3$ . Folgende Ergebnisse wurden in den einzelnen Untertests erreicht:

Subtest	Gruppe	N	MW	MD	SD	P
Allgemeines Wissen	EB-Patienten	21	7,7	-2,6	3,2	0,015
	Kontrollpersonen	22	10,3		3,5	
Allgemeines Verständnis	EB-Patienten	21	8,4	-0,87	3,6	0,428
	Kontrollpersonen	22	9,3		3,5	
Rechnerisches Denken	EB-Patienten	21	8,1	-1,7	3,2	0,066
	Kontrollpersonen	22	9,9		2,8	
Gemeinsamkeiten finden	EB-Patienten	21	9,8	-1,3	3,1	0,231
	Kontrollpersonen	22	11,1		3,8	
Wortschatztest	EB-Patienten	21	8,76	-1,6	3,2	0,869
	Kontrollpersonen	22	10,4		3,1	
Zahlennachsprechen	EB-Patienten	21	9,8	-0,5	3,4	0,643
	Kontrollpersonen	15	10,3		2,8	
Zahlen-Symboltest	EB-Patienten	20	9,9	-0,4	3,4	0,629
	Kontrollpersonen	22	10,3		2,6	
Bilder ergänzen	EB-Patienten	21	6,4	-0,3	3,1	0,700
	Kontrollpersonen	22	6,8		3,3	
Bilder ordnen	EB-Patienten	21	7,7	-1,6	4,3	0,170
	Kontrollpersonen	22	9,4		3,6	
Mosaiktest	EB-Patienten	20	9,2	-0,5	3,6	0,598
	Kontrollpersonen	22	9,7		2,6	
Figurenlegen	EB-Patienten	21	8,5	-2,2	2,8	0,016
	Kontrollpersonen	22	10,8		3,0	

Tab. 9: HAWIK Untertestvergleich EB-Patienten und Kontrollgruppe (N = Anzahl, MW = Mittelwerte, MD = Mittlere Differenz, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Die Mittelwerte der Subtests liegen bei den EB-Patienten insgesamt unter 10. Die Werte liegen zwischen 6,4 beim Untertest „Bilder ergänzen“ und 12,6 beim „Zahlen-Symboltest“. In den Untertests des Verbalteils sind niedrige Werte in den Untertest „Allgemeines Wissen“ (7,7), „Allgemeines Verständnis“ (8,4), „Rechnerisches Denken“ (8,1) zu finden. Im Handlungsteil finden sich niedrige Werte im Untertest „Bilderergänzen“ (6,4) und „Bilder ordnen“ (7,7). Mit Ausnahme des Untertests „Figurenlegen“ liegen die restlichen Untertestergebnisse bei 9 Wertpunkten. Im Untertest „Bilderordnen“ erreichen sowohl die EB-Patienten als auch die Kontrollgruppe lediglich einen Mittelwert der Wertpunkte um 6. Ansonsten liegen die Mittelwerte der Kontrollgruppe bei  $10 \pm 1$ .

Insgesamt erreichen die EB-Patienten in allen Untertests Ergebnisse, die unter denen der Kontrollpersonen liegen.

#### 6.1.2 Informationsverarbeitung und Lernleistung

Gibt es Unterschiede bezüglich der Informationsverarbeitung und Lernleistung?

##### A) Zahlen-Verbindungs-Test

Es haben 12 Patienten am ZVT zur Bestimmung der Leistungsgeschwindigkeit und einem IQ-Äquivalent teilgenommen. Bei 3 Patienten war eine Durchführung wegen starker Handdeformität nicht möglich. Die restlichen Kinder mit EB waren jünger als 8 und sind so nicht für den Test zugelassen. Insgesamt liegen die Mittelwerte der EB-Patienten unter denen der Kontrollpersonen. Der mittlere Rohwert pro Testlauf beträgt 124 Sekunden, die Kontrollpersonen benötigen durchschnittlich 96,6 Sekunden pro Testlauf. Betrachtet man die Geschwindigkeit ohne motorische Komponente, somit die reine Informationsgeschwindigkeit, benötigen die EB-Patienten 54,3 sec, die Kontrollgruppe 50,8. Die Zeitdifferenz zwischen den Gruppen mit und ohne motorische Komponente verkleinert sich von 27,4 sec auf 3,5 sec.

Aus den Normwerttabellen des Manuals ergibt sich ein IQ-Äquivalent von 91,2 für die EB-Patienten, welches im unteren Drittel der Norm von  $100 \pm 15$  gelegen ist. Die Kontrollpersonen erreichen im Mittelwert ein IQ-Äquivalent von 105. Im

T-Test ergibt sich ein Prozentrang der EB-Patienten von 44. Die Kontrollgruppe liegt bei einem Prozentrang von 53.

	Gruppe	N	MW	MD	SD	P
Rohwert	EB-Patienten	12	124,0	27,4	38,0	0,068
	Kontrollpersonen	13	96,6		33,6	
Informationsgeschwindigkeit (ohne Motorik)	EB-Patienten	12	54,3	3,48	31,9	0,779
	Kontrollpersonen	13	50,8		29,3	
IQ- Äquivalent	EB-Patienten	12	91,2	-13,9	14,3	0,031
	Kontrollpersonen	13	105,1		15,7	
Prozentrang	EB-Patienten	12	44,5	-8,8	9,5	0,039
	Kontrollpersonen	13	53,3		10,5	

Tab. 10: ZVT Ergebnisse EB-Patienten und Kontrollgruppe (N = Anzahl, MW = Mittelwerte, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Insgesamt ergibt sich für die Berechnung der Informationsgeschwindigkeit keine Signifikanz. Hingegen der Unterschied der Gruppenmittelwerte des IQ-Äquivalent signifikant ist.

## B) Farbe-Wort-Interferenztest

Dieser Test wurde mit 10 EB-Patienten durchgeführt. Die anderen Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zu jung, da der Test ab 10 Jahre zulässig ist. Ein Patient konnte aufgrund von Zeitmangel nicht an diesem Test teilnehmen.

Auch hier liegen die Testergebnisse unter denen der Kontrollgruppe. Die Medianwerte der EB-Patienten betragen „Farbe-Wort-Lesen“ 38,1 sec, „Farbstrich-Benennen“ 61,2 sec, „Interferenz“ 98,5 sec. Hingegen erreichte die Kontrollgruppe folgende Medianwerte: „Farbe-Wort-Lesen“ 27,5 sec, „Farbstrich-Benennen“ 42,2 sec, „Interferenz“ 65,9 sec.

Nach T-Test liegen die Patienten mit EB in der Interferenz unter dem Durchschnitt, während die Kontrollpersonen leicht über dem Durchschnitt (50) liegen. Die T-Test Ergebnisse in den Untertests Nomination und Selektion fielen für EB-Patienten und Kontrollgruppe in etwa gleich aus. Beide liegen im Durchschnitt:

T-Werte	Teilnehmergruppe	N	MW	SD	P
Interferenz	EB-Patienten	10	45,8	10,4	0,000
	Kontrollperson	15	60,7	6,6	
Nomination	EB-Patienten	10	50,1	11,85	0,881
	Kontrollpersonen	15	50,7	9,05	
Selektion	EB-Patienten	10	56,6	6,75	0,784
	Kontrollpersonen	15	55,6	9,96	

Tab. 11: Ergebnisse des Farbe-Wort-Interferenztest EB-Patienten und Kontrollgruppe (N = Anzahl, MW = Mittelwerte, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Das Ergebnis der Interferenz ist bei zweiseitiger Testung signifikant. Somit ist die Filterungsfähigkeit oder „Freiheit von Gestaltbindung“ bei den Patienten mit EB im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer.

### 6.1.3 Gedächtnis

Gibt es Unterschiede in der Gedächtnisleistung?

Die Gedächtnisleistung wurde mit Hilfe des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest VLMT erfasst. Insgesamt wurden 19 EB-Patienten getestet. 2 Patienten konnten aus Zeitgründen nicht teilnehmen. Ein Patient war zu jung.



Leistungen	Gruppe	N	MW	SD	P
Unmittelbare Gedächtnisleistung	EB-Patienten	19	4,9	1,71	0,010
	Kontrollpersonen	15	6,6	2,29	
Lernleistung	EB-Patienten	19	6,2	2,37	0,807
	Kontrollpersonen	15	6,0	2,21	
Wiedergewinnungsleistung	EB-Patienten	19	8,6	2,47	0,006
	Kontrollpersonen	15	11,1	2,29	
Verlust durch Interferenz	EB-Patienten	19	2,2	1,98	0,313
	Kontrollpersonen	15	1,5	1,80	
Wiedererkennungsleistung	EB-Patienten	19	11,1	3,11	0,220
	Kontrollpersonen	15	12,4	2,52	

Tab. 12: Ergebnisse des VLMT EB Patienten und Kontrollgruppe (N = Anzahl, MW = Mittelwert, Mittler Rang, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Insgesamt liegen die einzelnen Mittelwerte der EB-Patienten unter denen, der Kontrollpersonen. In den Leistungsbereichen „Unmittelbare Gedächtnisleistung“ und „Wiedergewinnleistung“ liegen sie in dem Normbereich, in den Leistungen „Lernleistung“, und „Wiedererkennungsleistung“ über dem Normbereich. Die Leistung „Verlust durch Interferenz“ fällt unter den definierten Normbereich. Jedoch unterscheiden sich die Leistungen „Lernleistung“, „Interferenz“ und „Wiedererkennungsleistung“ nicht signifikant zur Kontrollgruppe. Der Unterschied bei den Leistungen „Unmittelbare Gedächtnisleistung“ und „Wiedergewinnungsleistung“ ist signifikant. So können sich die EB-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe zu Beginn weniger merken und nach einer Interferenz weniger Wörter reproduzieren.

#### 6.1.4 Aufmerksamkeitsleistung

Gibt es Unterschiede im Bereich der Aufmerksamkeitsleistung?

Als Testverfahren zur Erhebung der Aufmerksamkeitsleistung wurde der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 benutzt. Insgesamt wurden 10 Patienten getestet, die restlichen Teilnehmer waren zu jung, bzw. auf Grund von Zeitmangel der Probanden konnte der Test nicht durchgeführt werden. Folgende mittlere Prozentränge wurden erreicht:

	Gruppe	N	M	SD	P
Fehlerrohwert	EB-Patienten	10	42,9	29,68	0,648
	Kontrollpersonen	13	37,2	28,69	0,650
Gesamtzahl minus Fehler (Sorgfalt)	EB-Patienten	10	67,3	26,98	0,107
	Kontrollpersonen	13	48,1	27,07	
Konzentrationsleistung	EB-Patienten	10	69,0	29,13	0,135
	Kontrollpersonen	13	48,46	33,00	

Tab. 13: Ergebnisse Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 EB Patienten und Kontrollgruppe (N = Anzahl, M = Mittelwert der Prozentränge, SD = Standardabweichung, p = Signifikanz (Zweiseitige Test alpha = 0,05))

Insgesamt liegen alle Messungen im statistischen Durchschnittsbereich. Es fällt auf, dass die EB Patienten im Vergleich zum Durchschnitt 50 höhere Prozentränge besetzen, hingegen die Kontrollgruppe leicht über dem Durchschnitt liegt.

#### Zusammenfassung Fragestellung I:

Der Gesamt-IQ der EB-Patienten liegt insgesamt unter dem der Kontrollgruppe, signifikant liegt der Verbal-IQ unter dem der Kontrollgruppe. Beide Gruppen liegen in der Standardabweichung des Erwartungswertes 100. Die Bestimmung des IQ-Äquivalents durch den ZVT zeigt, dass die Kinder mit EB signifikant unter der Kontrollgruppe und unter der Norm liegen. Bei Berechnung der Informationsgeschwindigkeit fällt durch Abzug der motorischen Komponente eine deutliche Annäherung an die Werte der Kontrollgruppe auf.

Im Farbe-Wort-Interferenz Test liegen beide Gruppen in den Bereichen Nomination und Selektion in der Norm. Ein signifikanter Unterschied ist in der

Interferenzleistung zu finden. Die Filterungsfähigkeit oder „Freiheit von Gestaltbindung“ ist bei den Patienten mit EB im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer.

In der Testung der Gedächtnisleistung ergab sich signifikant, dass sich Patienten mit EB im Vergleich zur Kontrollgruppe zu Beginn weniger merken können und nach einer Interferenz weniger reproduzieren können. Letztere Gedächtnisleistung liegt unter den Normwerten.

In der Aufmerksamkeitstestung durch den d2 ergaben sich für die EB-Patienten höhere mittlere Prozentränge im Vergleich zur Kontrollgruppe.

## 6.2 Fragestellung II (4.2)

Korrelieren neuropsychologische Defizite mit dem Schweregrad der Erkrankung?

Um diese Fragestellung zu beantworten wurden zunächst Gruppen gebildet, welche sich bezüglich der klinischen Symptomatik unterscheiden. Da es nach der Klassifikation von 2008 vier verschiedene Haupt-EB-Formen gibt wurde zunächst die Anzahl der unterschiedlichen Gruppen bestimmt. Bei einem Patienten konnte die Diagnose nicht eindeutig bestimmt werden:

Diagnosen	N	%
EB simplex	2	9,5
EB junctionalis	5	23,8
EB dystrophica	13	61,9
Kindler Syndrom	0	0
Unbekannt	1	4,7
Gesamt	21	100

Tab. 14: Verteilung der Haupt-EB- Formen (N = Anzahl, % Prozent der Gesamtanzahl)

Die Haupt-EB-Form EB dystrophica ist mit 61,9 % am häufigsten vertreten. Betrachtet man die Unterformen der Diagnose EB dystrophica findet man folgende Anzahlen:

EB DYSTROPHICA SUBTYP	N	%
Non Hallopeau Siemens	4	30,7
Hallopeau Siemens	9	69,2
Gesamt	13	100

Tab. 15: EB-Subtypen der Hauptform Epidermolysis bullosa dystrophica N = Anzahl, % Prozent der Gesamtanzahl

Es zeigt sich, dass von den insgesamt 20 untersuchten Patienten, fast die Hälfte der Kinder eine genetisch gesicherte Hallopeau-Siemens Diagnose (9) haben. Die andere Hälfte ist an der Subform EB simplex, EB junctionalis oder EB dystrophica Non Hallopeau-Siemens erkrankt (11). So bilden sich zwei Gruppen zur weiteren Berechnung. Gruppe 1 ist die Patientengruppe mit den Diagnosen EB Simplex, Junctionalis und der Unterform der Dystrophischen Form Non-Hallopeau-Siemens (EB-S/J/NHS). Die Gruppe 2 wird von den Kindern gebildet, die an der Unterform Hallopeau Siemens erkrankt sind. Dies ist die Unterform mit dem klinisch schwersten Ausprägungsgrad der Hautmanifestationen und extrakutanen Sekundärkomplikationen (EBD Hallopeau-Siemens).

Um die Schwere der Erkrankung und die vorhandene EB Diagnose unserer Patienten zu überprüfen, wurde die klinische Beeinträchtigung näher untersucht. Die wichtigsten Parameter der Lebensqualitäts einschränkung Motorik und Wachstumsverlauf wurden betrachtet. Im Bereich der Motorik wurde zwischen Einschränkung der Grob- und Feinmotorik unterschieden und im Bereich des Wachstumsverlaufes wurde zum einen ein perzentilenflüchtiges Wachstum bewertet sowie eine aufgetretene Anämie. Es wurde für jeweilige Beeinträchtigungen in diesen Kategorien Scores ermittelt. Bei einer vorhandenen Beeinträchtigung wurde jeweils ein Punkt vergeben. So erhielt zum Beispiel jeder Patient einen Punkt im Bereich Grobmotorik, wenn er auf

einen Rollstuhl angewiesen ist, einen Punkt für Feinmotorik wenn Handdystrophien zu erkennen waren, einen Punkt für perzentilenflüchtiges Wachstum, sowie einen Punkt bei einer aufgetretenen Anämie. Es erfolgte eine Korrelationsberechnung der oben genannten klinischen Untersuchungsergebnisse mit den jeweiligen EB-Subdiagnosen. Folgende Kreuztabellen ergaben sich:

Motorik:

Grobmotorik:

	EB-S/J/D(NHS)	EBD Hallopeau-Siemens	Gesamt
Keine Beeinträchtigung	10 (90,9%)	1(11,1%)	11(55%)
Beeinträchtigung	1(9,1%)	8 (88,9%)	9 (45%)

Tab. 16: Verteilung der Beeinträchtigung Grobmotorik ( $\text{Chi}^2 = 12,735$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p$  (Fisher-Exact) = 0,001

Feinmotorik:

	EB-S/J/D(NHS)	EBD Hallopeau-Siemens	Gesamt
Keine Beeinträchtigung	10 (90,9%)	3 (33,3%)	13 (65%)
Beeinträchtigung	1 (9,1%)	6 (66,7%)	7 (35%)

Tab. 17: Verteilung der Beeinträchtigung Feinmotorik ( $\text{Chi}^2 = 7,213$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $p$  (Fisher-Exact) = 0,017)

Wachstumsverlauf:

Perzentilenflüchtiges Wachstum:

	EB-S/J/D(NHS)	EBD Hallopeau-Siemens	Gesamt
Keine Beeinträchtigung	9 (81,8,%)	0 (0%)	9 (45%)
Beeinträchtigung	2 (18,2%)	9 (100%)	11 (55%)

Tab. 18: Verteilung der Beeinträchtigung perzentilenflüchtiges Wachstum ( $\chi^2 = 13,38$ ,  $df = 1$ ,  $p$  (Fisher-Exact) = 0,000)

Anämie:

	EB-S/J/D(NHS)	EBD Hallopeau-Siemens	Gesamt
Keine Beeinträchtigung	7 (70%)	1 (11,1%)	8 (45%)
Beeinträchtigung	3 (30%)	8 (88,9%)	11 (55%)

Tab. 19: Verteilung der Beeinträchtigung Anämie ( $\chi^2 = 6,73$ ,  $df = 1$ ,  $p$  (Fisher-Exact) = 0,020)

Alle EBD Hallopeau-Siemens Patienten weisen ein perzentilenflüchtiges Wachstum auf, hingegen in der Gruppe der EB simplex/junctionalis/ dystrophica Non-Hallopeau-Siemens Patienten (EB-S/J/D(NHS)) nur 2 von 11 eines aufweisen. Im Bereich der Grobmotorik finden sich 8 von 9 EB Hallopeau-Siemens Patienten betroffen. Es sind 2 der EB- S/J/(NHS) Patienten betroffen. Bei den anderen beiden Kategorien Anämie und Feinmotorik findet man auch eine stärkere Beeinträchtigung unter den EB-Hallopeau-Siemens Patienten, jedoch ist der Unterschied geringer: eine Anämie weisen 8 Patienten auf, jedoch auch 3 Patienten aus der EB-S/J/D(NHS) Gruppe. Im Bereich der Feinmotorik zeigen 6 Hallopeau-Siemens Patienten und ein Kind mit EB-S/J/D(NHS) eine Beeinträchtigung.

Hier ein Gesamtüberblick der Beeinträchtigungen in den Funktionsbereichen :

FUNKTIONSBEREICHE $\pm$	GROB-MOTORIK	FEIN-MOTORIK	WACHSTUM S-VERLAUF	ANÄMIE
EB-Subtyp $\text{\textcircled{E}}$				
EB-S/J/D(NHS) N = 12	1 (9,1%)	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)	3 (30%)
EBD Hallopeau-Siemens N = 9	8 (88,9 %)	6 (66,7%)	9 (100%)	8 (88,9%)
Chi <sup>2</sup> (df)	12,735 (1)	7,213 (1)	13,38 (1)	6,73 (1)
Fisher-Exact	0,001	0,017	0,000	0,020

Tab. 29: Beeinträchtigung in klinischen Kategorien der Gruppe EB-S/J/D (NHS) und EB-D Hallopeau-Siemens (N = Gesamtanzahl der untersuchten Patienten, % bezieht sich auf die einzelnen Gruppen, p bezieht sich auf den Vergleich der beiden Gruppen, df = Freiheitsgrad)

Aus den Tabellen ist ein signifikanter Unterschied in der Beeinträchtigung der klinischen Untersuchungsbefunde und der EB-Subtypen zu erkennen. Besonders die Bereiche Grobmotorik und perzentilenflüchtiges Wachstum zeigen einen hochsignifikanten Unterschied mit dem exakten Test nach Fisher. Somit können bei unserem untersuchten Patientenkreis zwei Gruppen gebildet werden, die sich in der Schwere der Klinik unterscheiden. Die Hallopeau Siemens Patienten bildet die Gruppe der Schwerbetroffenen. Die Gruppe der EB simplex/junctionalis/dystrophica (Non Hallopeau Siemens) weisen eine mildere Klinik auf.

So kann gleichzeitig sowohl durch die bestehende Klassifikation als auch durch den klinischen Schweregrad die vorgenommene Gruppeneinteilung gerechtfertigt werden.

Gruppe 1 ist die Gruppe der Patienten, welche an EB-simplex, EB-junctionalis und der Unterform Non-Hallopeau-Siemens der EB-dystrophica erkrankt sind. Dies sind insgesamt 11 Patienten. Die Gruppe 2 wird von den EB dystrophica Hallopeau-Siemens Patienten gebildet. Hier finden sich 9 Patienten.

Gibt es Unterschiede im Vergleich der Gruppen EBD (Hallopeau-Siemens) und EB-S/J/D(NHS)?

### 6.2.1 Intelligenz

Zunächst betrachten wir die Fragestellung, ob sich eine Beziehung zwischen Schwere der Erkrankung und neuropsychologischen Status aufzeichnen lässt.

Wir berechnen die Mittelwerte der unterschiedlichen Gruppen.

Für die Mittelwerte der HAWIK Intelligenztestung finden sich auf Grund der Alterseingrenzung nur 8 Patienten in Gruppe 2. Der Handlungs-IQ konnte aufgrund von zu starker Motorikeinschränkung eines Patienten in Gruppe 2 nicht bestimmt werden. Die Patienten der beiden Gruppen weisen folgende IQ Werte auf:

IQ	Gruppe	N	MW	MD	SD	P
Verbaler IQ	1 EB S/J/D(NHS)	11	101,6	24,0	9,3	0,001
	2 EBD(HS)	8	77,6		16,6	
Handlungs-IQ	1	11	99,1	23,6	14,6	0,008
	2	7	75,5		18,0	
Gesamt	1	11	100,5	26,2	12,4	0,002
	2	7	74,2		17,9	

Tab. 21.: IQ-Gruppenvergleich: Gruppe 1 = EB simplex/junctionalis/dystrophica (Non-Hallopeau Siemens), Gruppe 2 = EB dystrophica Hallopeau-Siemens

(N = Anzahl, MW = Mittelwerte, MD = Mittlere Differenz, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Die ermittelten IQ-Werte sind intervallskaliert und so kann zur Überprüfung der Mittelwertunterschiede der t-Test für unabhängige Variablen berechnet werden.

Die Gruppe 1 (EB S/J/D(NHS)) erreicht im Gesamt IQ einen Mittelwert von 100,5. Der mittlere verbale IQ beträgt 101,6, im Handlungs-IQ erreicht Gruppe 1 99,1. Diese Werte liegen im Normbereich.

Die Gruppe 2 erreicht einen Gesamt IQ-Wert von 74,2. Dieser liegt im Bereich der Lernbehinderung. Der verbale IQ liegt mit 77,6 im Mittel diskret höher als



der Handlungs-IQ von 75,5. Betrachtet man die mittleren Differenzen findet man untereinander keine wesentlichen Unterschiede zwischen Verbal- Handlungs- und Gesamt-IQ (24/23,6/26,2). Alle errechneten Unterschiede der Mittelwerte sind bei zweiseitiger Testung signifikant.

Bei Betrachtung der Untertest ergeben sich folgende Ergebnisse. (s. Tabelle22) Alle Werte der Gruppe 1 (EB – S/J/D(NHS)) liegen im Normbereich (8,3-11,5). In Gruppe 2 (EBD-Hallopeau Siemens) liegt die Hälfte der Werte unter dem Normbereich. Die wenigsten Punkte werden im Motorikteil „Bilder ergänzen“ (4,3) und „Bilder ordnen“ (4,2) erreicht. Im Verbalteil schneiden die Subtests „Allgemeines Wissen“ und „Allgemeines Verständnis“ mit 5,1 ab. Auch die Subtests „rechnerisches Denken“ (6,3) und „Wortschatztest“ (6,4) liegen unter dem Normbereich. Die restlichen Subtests liegen im unteren Normbereich (7,2 – 8,4). Die meisten Punkte werden im Mittel in dem Subtest „Wortschatztest“ erreicht. Insgesamt betrachtet sind im Verbalteil mehr Subtests mit niedrigen mittleren Wertpunkten zu finden, im Motorikteil zeigen die zwei oben genannten Tests besonders niedrige mittlere Wertpunkte. Signifikant bei zweiseitiger Testung ist der Unterschied der Mittelwerte in den Subtests „Allgemeines Wissen, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeitenfinden Wortschatztest, Bilder ergänzen, Bilder ordnen und Figurenlegen“.

– Ergebnisse –

Subtest	Gruppe	N	MW	SD	P
Allgemeines Wissen	1 EB S/J/D(NHS)	11	9,3	2,0	0,003
	2 EBD Hallopeau-Siemens	8	5,1	3,3	
Allgemeines Verständnis	1	11	10,6	2,6	0,000
	2	8	5,1	2,5	
Rechnerisches Denken	1	11	9,2	3,1	0,068
	2	8	6,3	3,3	
Gemeinsamkeiten-finden	1	11	11,5	2,0	0,004
	2	8	7,3	3,4	
Wortschatztest	1	11	9,9	2,0	0,019
	2	8	6,5	3,7	
Zahlennach-Sprechen	1	11	10,2	3,3	0,170
	2	8	8,1	3,0	
Zahlen-Symboltest	1	11	10,5	3,7	0,225
	2	7	8,4	2,9	
Bilder ergänzen	1	11	8,3	2,5	0,004
	2	7	4,3	2,7	
Bilder ordnen	1	11	10,5	2,8	0,001
	2	7	4,2	3,7	
Mosaiktest	1	11	9,9	3,7	0,247
	2	7	7,7	3,8	
Figurenlegen	1	11	10,0	2,6	0,032
	2	7	7,2	2,4	

Tab. 22: HAWIK Untertestvergleich der Gruppen, Gruppe 1 = EB S = simplex J = junctionalis D(NHS) = Dystrophica Non-Hallopeau Siemens (N = Anzahl, MW = Mittelwerte, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, p = Signifikanz)

– Ergebnisse –

Vergleicht man die mittleren Differenzen von Gruppe 1 und 2 zu den Kontrollpersonen ergeben sich folgende Werte:

IQ	GRUPPE	N	MW	MD	SD	P
Verbaler IQ	KG	22	102,36	0,72	16,6	0,894
	1 (EB-S/J/D(NHS))	11	101,63		9,3	
Handlungs-IQ	KG	22	96,40	-2,7	16,34	0,639
	1	11	99,18		14,69	
Gesamt IQ	KG	22	99,40	-1,1	18,03	0,853
	1	11	100,54		12,45	

Tab. 23: Direkter Vergleich Gruppe 1 (EB-S/J/D(NHS)) zur Kontrollgruppe (KG) (N = Anzahl, MW = Mittelwerte, MD = Mittlere Differenz, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, p = Signifikanz)

IQ	GRUPPE	N	MW	MD	SD	P
Verbaler IQ	KG	22	102,36	24,73	16,60	0,001
	2 EB-D Hallopeau-Siemens	8	77,62		16,65	
Handlungs-IQ	KG	22	96,40	20,83	16,34	0,008
	2	7	75,57		18,05	
Gesamt IQ	KG	22	99,40	25,12	18,03	0,003
	2	7	74,28		17,95	

Tab. 24 : Direkter IQ-Vergleich Gruppe 2 (Hallopeau-Siemens) zur Kontrollgruppe (KG) U(N = Anzahl, MW = Mittelwerte, MD = Mittlere Differenz, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, p = Signifikanz)

In dieser Darstellung werden die unterschiedlichen Leistungen der Gruppen 1 und 2 deutlicher. Die mittleren Differenzen der Gruppen zeigen einen

signifikanten Unterschied. Betrachtet man die mittlere Differenz des Gesamt IQ im Vergleich zur Kontrollgruppe liegt Gruppe 1 im Durchschnitt über der Kontrollgruppe mit einer mittleren Differenz von -1,1. Gruppe 2 liegt mit einer mittleren Differenz von 25,12 unter der Kontrollgruppe.

Bei genauerer Betrachtung der mittleren Differenzen der Gruppe 1(EB-S/J/D(NHS)) zur Kontrollgruppe zeigt sich im Vergleich des Verbal-IQ eine mittlere Differenz von 0,72 und im Vergleich des Handlungs-IQ -2,7. So erzielt die Gruppe 1 höhere Mittelwerte im Handlungs-IQ als die Kontrollgruppe.

Hingegen weist Gruppe 2 (EB-D Hallopeau-Siemens) im Vergleich zur Kontrollgruppe im Verbal-IQ eine mittlere Differenz von 24,73 auf und im Handlungs-IQ von 20,83.

So erzielt Gruppe 2 niedrige Mittelwerte im Verbalen-IQ und im Handlungs-IQ. Die Berechnungen im Vergleich Gruppe 2 (EB-D Hallopeau-Siemens) und Kontrollgruppe im Bereich Handlung-IQ und Gesamt-IQ sind signifikant.

Insgesamt ist bei der Betrachtung der mittleren Differenzen der Unterschied der beiden Berechnungen im Gesamt-IQ am größten.

Man erkennt, dass die Unterschiede der IQ-Berechnungen in Fragestellung I (Kontrollgruppe versus gesamt EB-Gruppe) auf die Untergruppe der Hallopeau-Siemens Gruppe zurückzuführen ist.

## 6.2.2 Informationsverarbeitung und Lernleistung

Gibt es Unterschiede bezüglich der Informationsverarbeitung und Lernleistung zwischen Gruppe I und II?

### A) Zahlen-Verbindungs-Test

An diesem Test konnten insgesamt nur 10 EB Patienten teilnehmen. Bei weiterer Untergliederung in Gruppe 1 und Gruppe 2 ergeben sich zu kleine Gruppen, um eine Aussage treffen zu können. Die IQ Äquivalenten lagen für beide Gruppen bei 93.

B) Farbe-Wort-Interferenztest

Auch hier ist die Gruppengröße zu klein um eine Aussage treffen zu können.

6.2.3 Gedächtnis

Gibt es Unterschiede in der Gedächtnisleistung?

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Insgesamt gehen 17 EB Patienten mit in diesen Vergleich ein. Gruppe 1 wird aus den wie oben beschriebenen Patienten mit der Unterform EB simplex/junctionalis und Non Hallopeau Siemens (EB-S/J/D(NHS)) gebildet, die andere Gruppe 2 besteht aus den Hallopeau Siemens der EB dystrophica Untergruppe:

LEISTUNGEN	GRUPPE	N	MW	SD	P
Unmittelbare Gedächtnisleistung	1	11	5,18	1,32	0,296
	2	6	4,50	1,04	0,266
Lernleistung	1	11	5,54	1,91	0,162
	2	6	7,33	1,87	0,158
Wiedergewinnungsleistung	1	11	9,27	2,57	0,147
	2	6	7,33	2,33	0,142
Verlust durch Interferenz	1	11	1,45	1,91	0,051
	2	6	3,50	1,87	0,057
Wiedererkennungslleistung	1	11	11,0	2,79	0,921
	2	6	10,8	4,02	0,930

Tab. 25 : Vergleich VLMT Ergebnisse der Gruppen, Gruppe 1 (EB simplex/junctionalis/dystrophica (NHS) versus Gruppe 2 (EB-D Hallopeau-Siemens) (N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Vergleicht man die beiden Gruppen so wird deutlich, dass auch in der Gedächtnisleistung die Gruppe 1 in allen Teilbereichen insgesamt bessere Ergebnisse erzielt. Alle Mittelwerte mit Ausnahme des Leistungsbereichs „Lernleistung“ liegen über dem der Gruppe 2. Im Vergleich zu den Normwerten

liegt die Gruppe 1 in allen Teilleistungen bis auf die „unmittelbare Gedächtnisleistung“ über der Norm.

Die Gruppe 2 liegt in der Teilleistung „unmittelbare Gedächtnisleistung“ und „Wiedergewinnungsleistung“ im Normbereich. In der Teilleistung „Lernleistung“ über dem Normbereich und über dem Ergebnisse der Gruppe 1.

In der Teilleistung „Verlust durch Interferenz“ liegt die Gruppe 2 unter dem definierten Normbereich. Dies ist ein signifikanter Unterschied, Kinder der Gruppe 2 lassen sich durch zwischengemerzte Worte mehr ablenken, als Patienten der Gruppe 1.

Betrachten werden jetzt die beiden Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe:

LEISTUNGEN	GRUPPE	N	MW	SD	P
Unmittelbare Gedächtnisleistung	KG	15	6,6	2,29	
	1 (EB-S/J/D(NHS))	11	5,18	1,32	0,079
	2 (EB-D(HS))	8	4,5	1,04	0,046
Lernleistung	KG	15	6,06	2,21	
	1	11	5,54	2,46	0,577
	2	8	7,33	2,25	0,254
Wiedergewinnungsleistung	KG	15	11,1	2,29	
	1	11	9,27	2,57	0,064
	2	8	7,33	2,33	0,003
Verlust durch Interferenz	KG	15	1,53	1,80	
	1	11	1,45	1,91	0,916
	2	8	3,50	1,87	0,038
Wiedererkennungslleistung	KG	15	12,40	2,52	
	1	11	11,00	2,79	0,195
	2	8	10,83	4,02	0,292

Tab. 26: Direkter Vergleich VLMT Ergebnisse der Gruppen zur Kontrollgruppe, Gruppe 1 (EB simplex/junctionalis/dystrophica (NHS) versus Gruppe 2 (EB-D Hallopeau-Siemens) (N = Anzahl,

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, p = Irrtumswahrscheinlichkeit)

Die Kontrollgruppe liegt in allen Untertest über den beiden EB Gruppen und häufig über den Normwerten. Gruppe 1 erreicht höhere Werte im Bereich „Lernleistung“ als Gruppe 2. Besonders im Untertest „Verlust durch Interferenz“ zeigt Gruppe 2 hohe Verluste. Insgesamt weicht die Gedächtnisleistung nicht so stark wie die Intelligenzquotientbestimmung ab. Hier liegen Kinder mit EB-D(HS) näher an der Gruppe der EB Kinder mit den anderen Subformen.

(Lediglich im Bereich der „Lernleistung“ und dem „Verlust durch Interferenz“ ergeben sich größere mittlere Differenzen.)

#### 6.2.4 Aufmerksamkeitsleistung

Gibt es Unterschiede in der Aufmerksamkeitsleistung?

An dem Aufmerksamkeits- und Belastungstest d2 konnten insgesamt nur 8 EB Patienten aufgrund des Alters und der motorischen Komponente teilnehmen. Die Unterteilung in die Gruppe 1 (EB-S/J/D(NHS)) und Gruppe 2 (EB-D(NHS)) ergibt zu kleine Untergruppen um eine Aussage machen zu können. Lediglich 2 Patienten der Gruppe 2 konnten den Test durchführen.

## Zusammenfassung der Ergebnisse Fragestellung II:

Es ergeben sich zwei Gruppen durch die Schwere der klinischen Beteiligung (Motorik/Wachstumsverlauf). Diese stimmt gleichzeitig mit der bestehenden Klassifikation überein. Gruppe 1 setzt sich aus allen Patienten, die an EB simplex, junctionalis und der Non-Hallopeau-Siemens des dystrophischen Subtyps erkrankt sind, zusammen. Gruppe 2 besteht aus den Patienten mit der dystrophischen EB Hallopeau Siemens.

Der Gesamt IQ sowie der Verbal- und Handlungs-IQ liegen bei den Patienten der Gruppe 1 (EB-S/J/D(NHS) im Normbereich. Hingegen liegt der Gesamt-IQ der Gruppe 2 (EBD Hallopeau-Siemens Patienten) unter der Norm im Bereich der Lernbehinderung. Sowohl Handlungs- als auch Verbal-IQ sind vermindert. Im Bereich der Gedächtnisleistung liegen die Patienten der Gruppe 2 auch unter der der Gruppe 1, jedoch liegen alle Leistungen bis auf „Verlust durch Differenz“ im Normbereich. Die anderen kognitiven Funktionen konnten aufgrund der geringen Gruppenanzahl nicht ausgewertet werden.



## 7 Diskussion

### 7.1 Methodische Diskussion:

Diese Studie ist eine klinisch prospektive Querschnittsstudie, welche die wesentlichen kognitiven Funktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epidermolysis bullosa untersucht. Die interne Validität soll durch Parallelisierung der Gruppen erhöht werden. Die Angleichung der Kontrollgruppe bezüglich Alter, Geschlecht und Schulbildung ist gelungen. Es besteht diesbezüglich keine signifikante Abweichung.

Leider konnte die Störvariable sozioökonomischer Status nicht kontrolliert werden. Über die Berufe der Eltern der Kontrollgruppe liegen keine Daten vor. Auch im Vergleich der Untergruppen von Kindern mit EB ist in Bezug auf den sozioökonomischen Status aufgrund der kleinen Gruppenanzahl keine signifikante Aussage möglich.

Betrachtet man die Stichprobe, zeigt sich, dass alle Patienten über das Sozialpädiatrische Zentrum am Universitätsklinikum Münster (16) oder über die Selbsthilfegruppe der Epidermolysis bullosa Patienten in Deutschland (Debra) (4) der Studie zugeführt worden sind. So wurden zum einen Patienten rekrutiert, die aufgrund der Komplexität ihrer Erkrankung einer Anbindung an ein Zentrum bedürfen. Zum anderen wurden Patienten geworben, die einer Selbsthilfegruppe angehören. Es könnte sein, dass der Studie so Kinder zugeführt worden sind, deren Eltern ein stärkeres Engagement im Umgang mit der Krankheit zeigen. Insgesamt ist die untersuchte Gruppe von Patienten mit EB (21) klein. So können keine generellen Aussagen für die Gesamtgruppe der EB-Patienten gemacht werden. Dies ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung schwer zu beeinflussen.

Andererseits lässt die Patientengruppe eine Unterteilung in Gruppen nach Schweregrad von Haut und Organmanifestationen und Sekundärkomplikationen zu. Auch in der aktuellsten EB Klassifikation 2008 wird zusätzlich der klinische Schweregrad miteinbezogen (Fine JD, 2008). Die Verlaufsform der klinisch

stark beeinträchtigten Patienten EBD-Hallopeau-Siemens ist mit 9 Patienten stark vertreten, sodass eine Analyse der Ergebnisse dieser Patientengruppe gegenüber den anderen EB Verlaufsformen möglich ist. Die Zuteilung der Gruppen nach Schweregrad der klinischen Beteiligung und sekundärer Beteiligung zeigt einen signifikanten, teils hochsignifikanten Unterschied.

Es ist kritisch festzuhalten, dass die gesamten Untersuchungen jeweils an einem Nachmittag durchgeführt wurden und somit die Konzentrationsleistung und Motivation der Patientengruppe beeinträchtigt gewesen sein könnten. Zudem enthielten die Tests motorische Komponenten wie z.B. der Handlungsteil des HAWIE-R oder d2-Durchstreichtest. Die Kinder haben zum Teil erhebliche Einschränkungen durch Synechien der Finger. Dies könnte zu Fehlbeurteilung des Tests dahingehend führen, dass das Testergebnis nicht allein die neurokognitiven Fähigkeiten zeigt, sondern durch periphere motorische Fertigkeiten beeinflusst wurde.

Nahezu die Hälfte der Eltern (45,5%) stammt aus dem Ausland.

So wird ein großer Teil der Kinder zweisprachig erzogen. Allerdings setzen viele Tests deutsch als Muttersprache voraus, zudem sind die Tests vor einen deutschen ethnischen Hintergrund konstruiert. So wird z. B. nach dem Zweck von Verkehrszeichen, der Entfernung von Hamburg nach München oder nach der Weimarer Republik gefragt (HAWIE-R).

Zur Analyse der EB-Subtypen, medizinischen Komplikationen und Einteilung des Schweregrades wurden alle Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens in gleicher Weise untersucht. Die Testdiagnostik wurde stets durch zwei Doktorandinnen durchgeführt.

Bei der Auswertung fällt auf, dass die Kontrollgruppe im Vergleich zur Norm der angewendeten Tests immer im oberen Bereich oder über der Norm liegt. So liegen die Ergebnisse der Kontrollgruppe höher im Vergleich zum Median. (HAWIK: (Untertests Norm 10): rechnerisches Denken 11,1, Figurenlegen 10,8 ; ZVT: (Prozentrang Norm 50) 44 ; VLMT Gedächtnisleistung, Lernleistung, Wiedererkennungisleistung ; FWIT (Norm 50): Interferenz 60)

## 7.2 Diskussion der neuropsychologischen Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Leistungen diskutiert. Zunächst erfolgt eine allgemeine Betrachtung der Ergebnisse, im Weiteren werden die einzelnen Leistungen differenzierter diskutiert.

Ziel dieser Studie ist die neuropsychologischen Funktionen von Kindern mit Epidermolysis bullosa zu untersuchen. Diesbezüglich findet sich eine Publikation von E. Andreoli (2002). Hier werden jedoch keine eindeutigen Angaben zur Methodik der neuropsychologischen Untersuchung gemacht, auch handelt es sich um eine sehr kleine heterogene Stichprobe (N=20, Alter 7-52 Jahre). Es ergaben sich eine überdurchschnittliche intellektuelle Entwicklung, adäquate schulische und berufliche Leistungen, eine normale affektive Reife und eine altergemäße Entwicklung und soziale Anpassungsfähigkeit. Bei Betrachtung von Veröffentlichungen zu neuropsychologischen Funktionen bei Kindern mit anderen chronischen Erkrankungen im Kindesalter finden sich unterschiedliche Ergebnisse. Einige Studien zeigen einen leicht unter der Norm liegenden IQ bei Kindern mit zystischer Fibrose (Burton, 1975), Sichelzellanämie (Noll RB 2001) und Hämophilie (Olch D, 1971). In einem Review über Epilepsie (Elger CE et al., 2004) und Kognition wird berichtet, dass neuropsychologische Defizite bei fokalen Epilepsien zu finden sind. Dies kann jedoch aufgrund der eingegrenzten Patientengruppe mit fokalen Epilepsien nicht auf alle Patienten mit verschiedenen Epilepsieformen übertragen werden. Bei Kindern mit systemischer juveniler Arthritis (Feldmann et al., 2005) und Kurzdarmsyndrom (Beer SR et al., 2000) fanden sich keine nennenswerten Defizite.

Studien zu der Fragestellung Diabetes (Eiser C, 1986) und kognitiver Beeinträchtigung im Kindesalter ergaben kontroverse Ergebnisse. So wurden sowohl minimal niedrigere Werte im IQ als auch völlig normale Werte nachgewiesen (Bjørngaas et al., 1997) (Gold AE et al., 1993) (Ryan CM et al., 1990).

Auch in dem Review von L Jameson (2006) und in der Dissertation von Runde (2001) werden sowohl über Beeinträchtigungen als auch normale Werte berichtet. So untersuchte beispielsweise Northam et al. (1998) 123 Kinder mit Diabetes im Alter von 3-14 Jahren kurz nach der Erstmanifestation und erneut zwei Jahre später im Vergleich zu 129 gesunden Kontrollkindern. In der Erstuntersuchung fanden sich keine Unterschiede, nach zwei Jahren zeigten die Kinder mit Diabetes einen nicht signifikanten Trend zur Verschlechterung im Gesamt-IQ. Im Gegensatz zu dieser Studie konnte Runde bei 47 Kindern mit Diabetes mellitus im Alter von 6,5-18,3 Jahren keinen Unterschied in der Intelligenz nachweisen. Die Studie prüfte zudem noch den Unterschied von Kindern mit und ohne schwere Hypoglykämien.

Aus den Studien ergibt sich, dass es chronische Erkrankungen im Kindesalter gibt, welche mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert werden. Ein direkter Vergleich ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns in Alter, Anzahl und Untersuchungstechnik nicht möglich.

Zudem sind weitere Faktoren, welche die Ergebnisse beeinflussen zu berücksichtigen. Es liegen den Erkrankungen verschiedene Pathomechanismen zugrunde, teilweise kann eine direkte Schädigung auf das Nervensystem als Folge der Grunderkrankung auftreten oder die Therapie der Erkrankung kann Einfluss auf die Kognition, wie z. B. bei Epilepsie (Elger CE, 2004), nehmen.

Zwei Studienergebnisse sind als Beispiel tabellarisch aufgeführt:  
Sichelzellanämie, 31 Patienten Alter 9-16 Jahre

WISC-SCORE	PATIENTEN	SD	KONTROLLGRUPPE	SD	P
Verbal-IQ	87,19	12,60	93,48	12,33	0,011
Handlungs-IQ	86,51	14,38	91,65	11,31	0,113
Gesamt	85,65	12,76	92,00	11,06	0,021

Tab. 27: Ergebnisse der Kinder mit Sichelzellanämie (WISC Wechsler Intelligence Scale for Children (amerikanische Version des HAWIK), SD = Standardabweichung der Patienten, p = Signifikanzniveau)

Auszug aus: Noll RB et al. Neuropsychological functioning of youth with sickle cell disease: comparison with non-chronically ill peers Journal of Pediatric Psychology; 26/2:69-78

Systemische juvenile rheumatoide Arthritis, 31 Patienten Alter 6-24

WISC-SCORE	PATIENTEN	SD	KONTROLLGRUPPE	SD	P
Verbal-IQ	106,0	15,6	104,5	10,1	n.s
Handlungs-IQ	97,4	13,9	102,8	11,4	n.s
Gesamt	102,0	14,5	104,6	10,4	n.s

Tab. 28: Ergebnisse der Kinder mit rheumatoider Arthritis X WISC Wechsler Intelligence Scale for Children (amerikanische Version des HAWIK) WAIS-R Wechsler Adults Intelligence Scale (amerikanische Version HAWI-R) SD = Standardabweichung, p = Signifikanzniveau

Auszug aus: Feldmann et al., systemic juvenile rheumatoid arthritis: cognitive function and social adjustment Ann Neurol 2005;58: 605–609

### 7.3 Interpretation und Diskussion in Hinblick auf Fragestellung I

In der Fragestellung I sollte geklärt werden, ob sich neuropsychologische Defizite im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe finden lassen. Die Ergebnisse der EB-Patienten liegen durchschnittlich in allen Grundfunktionen unter denen der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe liegen wie bereits oben diskutiert (7.1) meist leicht oberhalb der Normkontrollen.

### Intelligenz

Der Gesamt-IQ aller Kinder mit EB liegt ebenso wie die Kontrollgruppe im Normbereich. Betrachtet man den Verbal- und Handlungsanteil, fällt auf, dass die mittleren Differenzen der Kinder mit EB im Verbalteil (-9,5) am größten sind. Hier zeigt sich also die größte Streuung der Ergebnisse. Im Gegensatz dazu weisen die Ergebnisse im Handlungsteil nur kleine Unterschiede, nicht nur im Hinblick auf statistische Signifikanz sondern auch bezüglich der mittleren Differenzen (-6,2) auf. (siehe Tab. 8)

Zusammenfassend finden sich keine signifikanten Unterschiede für die intellektuelle Entwicklung zwischen der Gesamtgruppe der EB-Patienten und der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse des Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT), welcher auch als Ergebnis eine IQ Äquivalenz bestimmt, bestätigten die Defizite (91,2). Der Test setzt einerseits eine hohe motorische Fähigkeit voraus, andererseits ist er weniger kultur- und sprachabhängig (91,2). Zudem werden die motorischen Einschränkungen deutlich. Durch Abzug der motorischen Komponente verkleinert sich die zeitliche Differenz von 27,4 sec auf 3,5 sec. Es wird deutlich, dass die EB Patienten länger für feinmotorische Aufgaben brauchen.

Eine Signifikanz zwischen der Gesamtgruppe der Kinder mit EB und der Kontrollgruppe ist für die Ergebnisse der Informationsgeschwindigkeit nicht festzustellen.

Es ist bei der Beurteilung der Ergebnisse des ZVT zu berücksichtigen, dass der Test noch durch weitere Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, mentale Flexibilität (Spreeen & Strauss, 1998) oder exekutive Funktionen beeinflusst wird.

### Informationsverarbeitung und Lernleistung

Interessant ist, dass bei der rein verbalen Testung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit durch den Farbe-Wort-Interferenz-Test die Werte der Bereiche „Nomination“ und „Selektion“ keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe ergeben. Hingegen weist der Bereich Interferenz einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf ( $p = 0,000$ ).

Dies zeigt, dass die Lesegeschwindigkeit und Benennungsgeschwindigkeit der beiden Gruppen gleich ist. Jedoch ist die Konzentrationsleistung - aufgabenbezogen mehrdeutige Sinnzusammenhänge zu ordnen und auszuwählen- bei Kindern mit EB geringer. Da dieser Test rein verbale Funktionen prüft, kann ein Störungseinfluss der peripheren Motorik im Gegensatz zu den anderen verwendeten Tests ausgeschlossen werden.

#### Aufmerksamkeit

Hier zeigen die EB-Patienten in allen Kategorien nicht signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. In den einzelnen Kategorien Fehlerrohwert (42,9/37,2), Sorgfalt (67,3/48,1) und Konzentrationsleistung (69,0/48,4) liegt die EB-Gesamtgruppe unter denen der Kontrollgruppe.

#### Gedächtnis

Die Ergebnisse der verbalen Gedächtnisleistung ergibt signifikant niedrigere Leistungen in den Teilbereichen „Unmittelbare Gedächtnisleistung“ (EB (4,9) KG (6,6)  $p = 0,010$ ) und „Wiedergewinnungsleistung“ (EB (8,6) KG (11,1)  $p = 0,006$ ). In den anderen Teilbereichen ergab sich kein relevanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Hervorzuheben ist, dass im Bereich „Lernleistung“ die Ergebnisse der Kinder mit EB (6,2) über denen der Kontrollgruppe (6,0) liegen. Zu berücksichtigen ist, dass dieser Test selbst nur an einer kleinen Stichprobe normiert worden ist.

Zusammenfassend lässt sich aufzeigen, dass die Gesamtgruppe der Kinder mit EB mit ihren Leistungen in den getesteten Funktionen meist unter denen der Kontrollgruppe liegt, allerdings trotzdem im Normbereich bleibt. Einzelne Ergebnisse liegen unter der Norm. Diese sind jedoch aufgrund der methodischen Besonderheiten durch die klinische Krankheitsmanifestation mit feinmotorischen Defiziten und den Gütekriterien der Tests kritisch zu betrachten und deshalb nur bedingt als Variationen neuropsychologischer Funktionen zu bewerten.

#### 7.4 Interpretation und Diskussion im Hinblick auf Fragestellung II

Ziel der Fragestellung II ist es herauszufinden, ob eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und neuropsychologischer Fähigkeiten besteht. Es wurden zwei Gruppen anhand der klinischen Beeinträchtigung und der sekundären Defizite gebildet. Die Beurteilung der klinischen Beteiligung erfolgt durch folgende Kriterien: Beeinträchtigung in Fein- und Grobmotorik, perzentlienflüchtiges Wachstum, Dystrophie und chronische Anämie. Diese Einteilung ergibt signifikant, dass die Patienten, welche an dem Subtyp Hallopeau-Siemens erkrankt sind, im Vergleich zu den übrigen untersuchten Patienten in allen Kategorien eine körperliche Beeinträchtigung zeigen. So ist gleichzeitig eine Gruppeneinteilung durch klinische Beteiligung möglich als auch nach EB-Subtyp. Aufgrund der teilweisen kleinen Stichprobe wird die Testung nach Fisher durchgeführt. Auch hier rechtfertigen signifikante Ergebnisse die Gruppeneinteilung. (siehe Tab. 29)

Im Folgenden werden die einzelnen neuropsychologischen Funktionen genauer betrachtet:

##### Intelligenz

Hier ergibt sich das bedeutsamste Ergebnis der Studie. Die Kinder mit der EB-Form Hallopeau-Siemens erreichen kognitive Leistungen gemessen am Gesamt-IQ im Bereich der Lernbehinderung (74,2), während die anderen Kinder mit EB im Normalbereich (100,5) und sogar über denen der Kontrollgruppe (99,4) liegen.

Betrachtet man die intellektuellen Leistungen der Kinder mit Hallopeau-Siemens im Einzelnen wird deutlich, dass beide IQ-Anteile, Verbal- (77,6) und Handlungs-IQ (75,5), im Bereich der Lernbehinderung liegen. Die Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe (102,3/96,4) sind signifikant ( $p = 0,001/0,008$ ) größer. (siehe Tab. 24) Besonders niedrig ist der Mittelwert des Handlungs-IQ (75,5). Die Kinder zeigen die geringsten Leistungen in den Subtests „Bilder



ordnen“ und „Bilder ergänzen“. Eine Beeinträchtigung durch feinmotorische Einschränkung kann nicht ausgeschlossen werden. So wäre eine genauere Untersuchung der Feinmotorikstörung in einer zukünftigen Studie wünschenswert, um eine differenziertere Aussage über den Einfluss auf das Ergebnis machen zu können. Unabhängig vom Handlungs-IQ liegen auch die Ergebnisse des Verbal-IQ bei Kindern mit EBD Hallopeau-Siemens im Bereich der Lernbehinderung (77,6). Die Ergebnisse in den Subtests „Allgemeines Wissen“ und „Allgemeines Verständnis“ liegen signifikant unter denen der Kontrollgruppe und unter dem Normbereich. So scheinen Patienten mit Hallopeau-Siemens besonders eine Schwäche im Allgemeinwissen, in der Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt, der praktischen Urteilsfähigkeit und dem Erkennen von Ursache-Wirkungszusammenhängen zu haben.

Möglicherweise spielen externe Einflüsse wie soziale Faktoren oder Sekundärkomplikationen eine Rolle. So könnte es sein, dass sie insgesamt weniger als ihre Altersgenossen mit der Umwelt kommunizieren können, da ihre Krankheit einen großen Anteil im alltäglichen Leben einnimmt.

Die Kinder der anderen EB-Formen erreichen normale Ergebnisse. Sie haben in allen Untertest in der Norm liegende Werte. Im Handlungsbereich der IQ-Erfassung liegen sie mit ihren Mittelwerten sogar über der Kontrollgruppe. Daraus folgernd wird klar, dass die Ergebnisse beziehungsweise Unterschiede welche in der Fragestellung I (Vergleich der neuropsychologischen Fähigkeiten Gesamt-EB-Gruppe versus Kontrollgruppe) aufgetreten sind durch die Gruppe der Hallopeau-Siemens Patienten zu erklären sind. Das bessere Abschneiden im Handlungs-IQ in Fragestellung I kann auf die Kinder ohne sekundäre Defizite zurückgeführt werden. Sie heben die Leistung der Gesamtgruppe an.

### Gedächtnis

Im Test des Gedächtnisses mittels VLMT ist das Ergebnis nicht eindeutig. Zwar liegen hier auch fast alle Werte der Patienten mit Hallopeau-Siemens unter denen der Kontrollgruppe und den anderen Kindern mit EB, aber im Bereich „Lernleistung“ liegen sie über beiden Gruppen. So scheinen sie insbesondere

die Fähigkeit entwickelt zu haben, sich mehr Worte nach Wiederholung zu merken. Man könnte dies als Kompensationsmechanismus deuten.

Jedoch zeigen die Ergebnisse auch, dass Patienten mit Hallopeau-Siemens nach einer Interferenz deutlich weniger Wörter reproduzieren können, somit nach einer Ablenkung das Gelernte schneller vergessen. Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der kleinen Stichprobenanzahl die Ergebnisse eher deskriptiv betrachtet werden müssen. Auch die Normierung des Tests erfolgte anhand einer sehr kleinen Stichprobe.

Informationsverarbeitung, Lernleistung und Aufmerksamkeitsleistung

Leider konnten die anderen kognitiven Fähigkeiten wie Informationsverarbeitung, Lernleistung und Aufmerksamkeitsleistung nicht bewertet werden. Die Anzahl der Teilnehmer war zu gering. So bleibt offen, ob die teils unter der Kontrollgruppe liegenden Ergebnisse auch stärker der Subgruppe EBD Hallopeau-Siemens zuzuordnen sind oder ob in diesen Teilbereichen der Kognition für alle EB-Kinder eine Beeinträchtigung vorliegt.

Aus Fragestellung II ergibt sich, dass eine Differenzierung anhand des Schweregrades vorgenommen werden muss. Kinder mit geringerer Ausprägung sekundärer Defizite von EB wie EBS und EBJ zeigen keine kognitiven Einbußen. Sie erzielen im Vergleich zur Kontrollgruppe sogar teilweise bessere Ergebnisse. Jedoch zeigen Kinder mit einer EBD vom Subtyp Hallopeau-Siemens eine deutliche Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen im Bereich der interlektuellen Entwicklung mit einem Gesamtergebnis im Bereich der Lernbehinderung.

Es bleibt zu diskutieren, ob die Erkrankung selbst diese Beeinträchtigung bewirkt oder ob die Beeinträchtigung Folge der Erkrankung ist.

In der Embryogenese entwickeln sich Haut und Nervensystem gemeinsam aus dem Ektoderm (Mercan et al. 2006). Diesbezügliche Erkenntnisse zu anderen genetischen Erkrankungen, welche eine Beteiligung beider Organsysteme aufweisen, existieren zur Gruppe der Phakomatosen. So könnte man auch hier

eine Beteiligung des Nervensystems postulieren. Ätiologisch liegt der Epidermolysis bullosa ein Gendefekt zugrunde. Molekulargenetisch kommt es bei Hallopeau-Siemens zu einem Defekt im Kollagen VII Gen COL7A1 (Uitto et al., 1994). Kollagen VII wird auch im Nervensystem im Bereich der Hypophyse und unterhalb der Plexus Choroideus Epithelzellen gefunden. Die Funktion ist noch unklar. (Paulus W et al., 1995). Dies sind interessante Ausgangspunkte für weitere Studien, um einen möglichen strukturellen Zusammenhang zwischen EBD Hallopeau-Siemens und kognitiver Beeinträchtigung zu überprüfen.

Für die Annahme die kognitive Beeinträchtigung als Folge der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen mit EB Hallopeau Siemens zu betrachten, sprechen die zusätzlich bekannten Entwicklungsverzögerungen von Patienten mit Hallopeau-Siemens. Diese betreffen die Motorik, Sprache sowie die sozial-emotionale Entwicklung. Ob die Entwicklungseinschränkung primär ist, neurokognitive Defizite mit der Grunderkrankung assoziiert sind oder Folge der Sekundärkomplikationen sind, bleibt derzeit ungeklärt.

Die Kinder zeigen von Geburt an multiple Krankheitskomplikationen. Sie leiden unter Schleimhautbeteiligung mit folgender Anämie und Dystrophie durch Schluckstörungen.

In verschiedenen Studien wird ein Zusammenhang zwischen Malnutrition und Intelligenzminderung beschrieben. Diese Studien untersuchen allerdings Kinder, die aufgrund von Mangelernährung zum Beispiel an Kwashiorkor erkrankt sind (Grantham-McGregor, 1995; Bhoomika R Karet al., 2008). Demgegenüber zeigte eine Studie von Beers (2000), der die neuropsychologischen Funktionen bei Kindern mit Kurzdarmsyndrom untersucht hat, keine Beeinträchtigung.

Aber auch für Folgeprobleme von Malnutrition wie Eisenmangel und Anämie ist eine Intellektminderung beschrieben (Ivanovic DM et al., 2004).

In dieser Studie bleibt somit offen, ob bei den Kindern mit EBD Hallopeau-Siemens die sekundären Komplikationen als Ursache der kognitiven Defizite zu betrachten sind. Dagegen spricht, dass auch in der anderen Gruppe der Kinder mit EBS/J/D(NHS) sekundäre Defizite wie beispielsweise eine Anämie bei drei

Patienten zu finden sind ohne dass diese mit Einschränkungen der kognitiven Entwicklung einhergehen (siehe Tab. 20).

Ein weiterer Aspekt ist, dass die Chronizität der Erkrankung eine größere Rolle spielen könnte als die spezifische Diagnose. Die Defizite chronisch erkrankter Kinder könnten auch auf die Umstände, die einer Erkrankung folgen, zurückzuführen sein. Möglicherweise haben das häufige Fernbleiben von pädagogischen Institutionen durch Krankenhausaufenthalte und schwieriger gestaltete Beziehungen zu Lehrern und Mitschülern Einfluss auf die neuropsychologische Entwicklung von Kindern.

#### 7.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Aus dieser Studie geht hervor, dass die untersuchten Kinder mit Epidermolysis bullosa dystrophica Hallopeau Siemens Defizite in den neuropsychologischen Fähigkeiten aufweisen. Um generelle Aussagen über das Gesamtkollektiv von Kindern mit EB treffen zu können, müsste eine größere Stichprobe gezielt untersucht werden.

Es ist zu empfehlen, dass zukünftig bei Kindern mit EB Hallopeau-Siemens in der Betreuung ein Schwerpunkt auf die Diagnostik der kognitiven Fähigkeiten gelegt wird. Dies ist Grundlage für eine frühe gezielte Förderung im schulischen, therapeutischen und familiären Rahmen. Die parallel zu dieser Studie verlaufende Untersuchung der psychopathologischen Symptomatik bei Kindern mit EB unterstützt ebenfalls, dass Kindern mit EBD Hallopeau Siemens eine besondere Betreuung zukommen sollte. Auch hier werden weitere Studien empfohlen (Clement M, 2010).

Für die Kinder mit EB-S/JD(NHS) zeigt diese Untersuchung, dass sie durchschnittliche geistige Fähigkeiten besitzen. Im Unterschied zu den Patienten mit EBD Hallopeau-Siemens besitzen sie gute Voraussetzungen für die weitere kognitive und psycho-emotionale Entwicklung sowie Selbstständigkeit im Erwachsenenalter. Zukünftige Studien sollten den Zusammenhang von Sekundärkomplikationen schwer verlaufender EB-Formen

und möglicher therapeutischer Hilfen auf die kognitive sowie auf die psychoemotionale Entwicklung genauer prüfen.

## 8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Haupt-EB-Formen.....	7
Tab. 2: Interdisziplinäre Versorgung .....	13
Tab. 3: Altersverteilung für EB- Patienten/Geschwistergruppe/Kontrollgruppe .....	27
Tab 4: Geschlechterverteilung der EB- Patienten/Geschwistergruppe/Kontrollgruppe .....	28
Tab. 5: Schulbesuch der Stichprobe .....	28
Tab. 6: Bildungshintergrund EB-Patienten und Kontrollgruppen.....	29
Tab. 7: ethnischer Hintergrund der Patienten mit EB und der Kontrollgruppe .....	30
Tab. 8: IQ-Hauptgruppenvergleich.....	47
Tab. 9: HAWIK Untertestvergleich EB-Patienten und Kontrollgruppe .....	48
Tab. 10: ZVT Ergebnisse EB-Patienten und Kontrollgruppe.....	50
Tab. 11: Ergebnisse des Farbe-Wort-Interferenztest EB-Patienten und Kontrollgruppe .....	51
Tab. 12: Ergebnisse des VLMT EB Patienten und Kontrollgruppe .....	52
Tab. 13: Ergebnisse Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 EB Patienten und Kontrollgruppe .....	53
Tab. 14: Verteilung der Haupt-EB- Formen .....	54
Tab. 15: EB-Subtypen der Hauptform Epidermolysis bullosa dystrophica .....	55
Tab. 16: Verteilung der Beeinträchtigung Grobmotorik.....	56

Tab. 17: Verteilung der Beeinträchtigung Feinmotorik.....	56
Tab. 18: Verteilung der Beeinträchtigung perzentilenflüchtiges Wachstum .....	57
Tab. 19: Verteilung der Beeinträchtigung Anämie .....	57
Tab. 29: Beeinträchtigung in klinischen Kategorien der Gruppe EB-S/J/D (NHS) und EB-D Hallopeau-Siemens .....	58
Tab. 21.: IQ-Gruppenvergleich .....	59
Tab. 22: HAWIK Untertestvergleich der Gruppen .....	61
Tab. 23: Direkter Vergleich Gruppe 1 (EB-S/J/D(NHS) zur Kontrollgruppe (KG) .....	62
Tab. 24 : Direkter IQ-Vergleich Gruppe 2 (Hallopeau-Siemens) zur Kontrollgruppe (KG) .....	62
Tab. 25 : Vergleich VLMT Ergebnisse der Gruppen .....	64
Tab. 26: Direkter Vergleich VLMT Ergebnisse der Gruppen zur Kontrollgruppe.....	65
Tab. 27: Ergebnisse der Kinder mit Sichelzellanämie.....	72
Tab. 28: Ergebnisse der Kinder mit rheumatoider Arthritis .....	72

## 9 Literaturverzeichnis

1. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Department of Psychiatry, University of Vermont 1991
2. Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/2-3 and 1992 Profile. Department of Psychiatry, University of Vermont 1992
3. Achenbach TM. Manual for the Young Adult Self-Report and Young Adult Behavior Checklist. Department of Psychiatry, University of Vermont 1997
4. Amelang, M, Zielinski W. Psychologische Diagnostik und Intervention. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag 1997
5. Andreoli E, Mozzetta A, Angelo C, Paradisi M, Folgio Bonda P G. Epidermolysis bullosa. Psychological and Psychosocial Aspects. *Dermatol Psychosom* 2002, 3:77-81
6. Bäuml G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop. Handanweisung. Verlag für Psychologie Göttingen 1985
7. Beers SR, Yaworski JA, Stilley C, Ewing L, Barksdale E M. Cognitive Deficits in School-Age Children With Severe Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Surg* 2000, 35:860-865
8. Bello YM, Falabella AF, Schachner LA. Management of Epidermolysis bullosa in Infants and Children. *Clinics in Dermatology* 2003, 21:278-282
9. Binder B, Metze D, Smolle J. Kongenitale bullöse Poikilodermie. *Hautarzt* 2002, 53:546–549
10. Bjørgaas M, Gimse R, Vik T, Sand T. Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 1997, 86: 148-153
11. Brickenkamp R. Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. Göttingen: Hogrefe 1997
12. Brickenkamp R. Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Göttingen: Hogrefe 1994
13. Bruckner-Tuderman L, Traupe H, Krieg T. Die Situation seltener Hautkrankheiten in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007, 50:1541–1547



14. Bruckner-Tudermann L. Epidermolysis bullosa hereditaria. *Hautarzt* 1995 46:61-72
15. Burton L. The family life of sick children. London: Routledge & Kegan Paul 1975
16. Castillo R. Management of esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 May, 34(5):535-41
17. Clement M. Eine Analyse neuropsychologischer Funktionen und psychopathologischer Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen mit Epidermolysis bullosa, Dissertation 2009, Medizinische Fakultät der WWU Münster
18. Dunhill MG, Eady RA. The management of dystrophic epidermolysis bullosa. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1995 20:179-188
19. Eiser C. Effects of chronic illness on the child's intellectual development. *Journal of the Royal Society of medicine*, Volume 79 January 1986
20. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M, Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology* Vol3 November 2004
21. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Schuierer G, Weglage J (2003) Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology* 61:1725-1728.
22. Feldmann R, Weglage J, Roth J, Foell D, Frosch M. Systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis: Cognitive Function and Social Adjustment *Ann Neurol* 2005, 58:605–609
23. Fine JD, Atheron DJ. Epidermolysis bullosa. An outline for Professionals DEBRA 2003
24. Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry. Johns Hopkins University Press 1999
25. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, McGrath JA, Mellerio JE, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Vahlquist A, Woodley D,

- Zambruno G. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* Volume 58, Number 6, June 2008
26. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, Devries DT, Suchindran C. Genitourinary complications of inherited epidermolysis bullosa: experience of the national epidermolysis bullosa registry and review of the literature. *J Urol* 2004, 172:2040-4
27. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran. Impact of inherited epidermolysis bullosa on parental interpersonal relationship, marital status and family size. *British Journal of Dermatology* 2005 152:1009-1014
28. Fine JD, Bauer EA, Gedde-Dahl T. *Inherited Epidermolysis Bullosa*. The Johns Hopkins University Press 1999
29. Glazier DB, Zaontz MR. Epidermolysis bullosa: A Review of the associated urological complications. *J Urol* 1998,159(6):2122-2125
30. Gold AE, Deary IJ, Frier BM. Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 1993 10: 503-508
31. Grantham-Mc Gregor. A Review of Studies of the Effect of Severe Malnutrition on Mental Development. *J.Nutr.* 1995 125:2233-2238
32. Hänsgen KD. Testrezension zu Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie* 1997, 18: 50-52
33. Helmstaedter C, Durwen H F. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1990, 141 (1), 21-30
34. Herod J, Deneyer J, Goldman, Howard R. Epidermolysis bullosa in children: pathophysiology, anaesthesia and pain management. *Paediatr Anaesth.* 2002, Jun12(5):388-97

35. Iohon G, Lyons B. Anesthesia for children with epidermolysis bullosa: a review of 20 years experience. *European Journal of Anaesthesiology* 2001,18, 745-754
36. Ivanovic DM, Leiva BP, Pérez HT, Olivares MG, Díaz NS, Urrutia MS, Almagià AF, Toro TD, Miller PT, Bosch EO, Larraín CG., Head size and IQ, learning, nutrition and brain. *Neuropsychologia* 42 (2004) 1118–1131
37. Jameson PL. Diabetes, cognitive function, and school performance. Nemours Children's Clinic, Orlando. *School Nurse News*. 2006 May;23(3):34-6
38. Kar BR, Rao SL, Chandramouli BA. Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behavioral and Brain Functions* 2008, 24;4:31
39. Kleber EW, Kleber G, Hans O. *Differentieller Leistungstest KG (DL-KG)* Verlag für Psychologie. Hogrefe Göttingen 1975
40. Lechner-Gruskamp. Nutritional and metabolic profile of children with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 1988, Feb;5(1):22-7
41. Lentz SR. Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis bullosa, *Cancer* 2002, 66:1276-1278
42. Lin AN, Lateef F, Kelly R, Rothaus KO, Carter DM. Anesthetic management in epidermolysis bullosa: Review of 129 anesthetic episodes in 32 patients *J Am Acad Dermatol* 1994, 30:412-6
43. Lucky AW, Pfendner E, Pillay E, Paskel J, Weiner M, Palisson F. Psychosocial aspects of epidermolysis bullosa: Proceedings of the II<sup>nd</sup> International Symposium on Epidermolysis Bullosa Santiago, Chile, 2005. *International Journal of Dermatology* 2007, 46:809-814
44. Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clinical and experimental Dermatology* 2002, 27:6161-623
45. Marinkovich MP. Epidermolysis Bullosa. 2006 <http://www.emedicine.com/derm/topic124.htm>
46. Mc Allister JC, Peter Marinkovich M: Advances in inherited epidermolysis bullosa. *Adv Dermatol* 2005; 21: 303-34

47. Mc Grath JA, Mellerio JE. Epidermolysis bullosa. British journal of hospital medicine 2006, 67:4
48. McGrath JA, Schofield OM, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. J Cutan Pathol. 1992, Apr;19(2):116-23
49. Melchers P, Preuß U. K-ABC Interpretationshandbuch. K-ABC Durchführungs- und Auswertungshandbuch. Swets & Zeitlinger 1994
50. Mercan S, Kivanc Altunay I. Psychodermatology: A Collaborative Subject of Psychiatry and Dermatology Türk Psikiyatri Dergisi 2006, 17(4)
51. Noll RB. Neuropsychological functioning of youth with sickle cell disease: comparison with non-chronically ill peers. Journal of Pediatric Psychology 2001, 26.2:69-78
52. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. Diabetes Care 1998, 21: 379-384
53. Olch D. Effects of hemophilia upon intellectual growth and academic achievement. JGenet Psychol 1971, 119:63
54. Oswald, WD, Roth E. Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Göttingen: Hogrefe 1987
55. Pajardi G, Pivato G, Rafanelli G. Rehabilitation in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Tech Hand Up Extrem Surg. 2001 Sep;5(3):173-7
56. Paulus W, Baur I, Liska U. Expression of type VII collagen, the major anchoring fibril component, in normal and neoplastic human nervous system. Virchows Arch. 1995, 426(2):199-202
57. Rey A. L'examen de Clinique en Psychologie. Presses Universitaires de France. Paris 1964
58. Runde C. Schwere Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1: Einfluß auf die körperliche und psychomentele Entwicklung. Uni Gießen 2001
59. Ryan CM, Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in

- children with insulindependent diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 1990 117: 32-38
60. Schumann H, Beljan G, Bruckner-Tuderman L. Epidermolysis bullosa: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dt Ärztebl* 2001, 98: A 1559–1563
61. Schweisthal B. Die Leistungen von 7- bis 15jährigen Kindern im Verbalen Lern-und Merkfähigkeits-Test (VLMT). *Zeitschrift für Neuropsychologie* 1997, 8 (2), 129-136
62. Siepe P. Die Therapie der Epidermolysis bullosa dystrophica an der Hand. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2002, 34:307-313
63. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press 1998
64. Tewes U. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Revision Bern 1991: Huber
65. Tewes U. Messung der Intelligenz bei Kindern. Begleitbuch: Titze und Tewes 1985
66. Titze I, Tewes U. Messung der Intelligenz bei Kindern mit dem HAWIK-R. Bern 1994: Huber
67. Tong L, Hodgkins PR, Denyer J, Brosnahan D, Harper J, Russell-Eggitt I, Taylor D S I, Atheron D. The eye in epidermolysis bullosa, *Br J Ophthalmol* 1999, 83:323-326
68. Travis SP, McGrath JA, Turnbull AJ, Schofield OM, Chan O, O'Connor AF, Mayou B, Eady RA, Thompson RP. Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet* 1992, 19-26;340 (8834-8835)
69. Uitto J, Christiano AM. Molecular Basis for the dystrophic forms of EB: Mutations in the type VII Collagen Gene. *Arch Dermatol Res* 1994, 287:16-22
70. Uitto J, Richard G. Progress in EB: Genetic Classification and Clinical Implications. *American journal of medical genetics part* 2004, 131C:61-71

71. Volz A, Has C, Schumann H, Bruckner-Tuderman L. Network epidermolysis bullosa: molecular pathomechanisms and novel therapeutic approaches JDDG; 2007 5:274–279
72. Weiner S. Pain management in epidermolysis bullosa: an intractable problem. Ostomy Wound Manage. 2004 Aug;50(8):13-4.
73. Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa: Then and Now. American Academy of dermatology 2004, 51:55-57

## 10 Anhang



Westfälische  
Wilhelms-Universität  
Münster

Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie – • 48129 Münster



**Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin  
– Allgemeine Pädiatrie –**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms

Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster

Dr. rer. medic. R. Feldmann, Dipl. Psych.

Durchwahl: (02 51) 8 34 85 18

Fax: (02 51) 8 34 95 94

E-Mail: [spz@mednet.uni-muenster.de](mailto:spz@mednet.uni-muenster.de)

[www.klinikum.uni-muenster.de](http://www.klinikum.uni-muenster.de)

Vermittlung: (02 51) 83 – 0

48129 Münster, 24. Juli 2006

Sehr geehrte Familie

wir wenden uns heute an Sie, um Sie mit  erneut in unser SPZ nach Münster einzuladen.

Kinder und Jugendliche mit Epidermolysis bullosa erleben im Alltag vielfältige Einschränkungen. Es ist allerdings bis heute nicht bekannt, welche Auswirkungen die chronische Erkrankung auf die kognitive Entwicklung der Kinder und Jugendlichen hat. Auch kennen wir das Ausmaß an emotionaler Belastung und sozialer Einschränkung nicht, das für die betroffenen Kinder mit der Erkrankung verbunden ist.

Daher wollen wir alle Kinder und Jugendlichen in das SPZ einladen und neuropsychologisch untersuchen. Die dabei verwendeten Testverfahren verlaufen einfach und meist als spielerisch gestaltete Aufgaben. Mit Ihnen als Eltern würden wir gern begleitend sprechen.

Eingeladen sind alle uns bekannten Kinder und Jugendlichen mit Epidermolysis bullosa, die bei uns im SPZ bereits vorgestellt wurden oder deren Familien Frau Grebe von der Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa bekannt sind.

Wir werden Sie im Verlauf der nächsten Wochen anrufen und, wenn Sie einverstanden sind, einen Termin mit Ihnen vereinbaren. Über Ihre Mitarbeit freuen wir uns sehr. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden Ihnen selbstverständlich mitgeteilt. Insgesamt erhoffen wir uns von den Untersuchungen eine Verbesserung der Versorgung betroffener Kinder und Jugendlicher.

mit freundlichen Grüßen

PD Dr. Michael Frosch  
Leiter des SPZ

Dr. Reinhold Feldmann

Das Universitätsklinikum Münster ist zu erreichen mit den Buslinien Nr. 3, 4, 5, 11, 12, 14, 20, 34, R63, R64, 563 und 564.  
Aufgrund der Parkplatzsituation raten wir von der Anreise mit dem Pkw ab.



Westfälische  
Wilhelms-Universität  
Münster



Universitätsklinikum  
Münster

Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Kinder- und  
Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie – • 48129 Münster

**Klinik und Poliklinik für  
Kinder- und Jugendmedizin  
– Allgemeine Pädiatrie –**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Harms

Albert-Schweitzer-Straße 33  
48149 Münster

**Sozialpädiatrisches Zentrum**  
Leiter: PD Dr. M. Frosch

Bearbeiter: PD Dr. M. Frosch

Durchwahl: (02 51) 83 4 8518  
Fax: (02 51) 83 4 9594  
E-Mail: froschm@uni-muenster.de  
www.klinikum.uni-muenster.de

Vermittlung: (02 51) 83 – 0

48129 Münster,

**Patientendokumentation Epidermolysis bullosa**

**Patient**

Name: ..... Vorname: .....

Geb.: ..... Etikett:

Untersuchungsdatum: .....

Untersucher: .....

Vermerk: .....

SPZ-Überweisung ja / nein: .....

Testdiagnostik am: .....

Bericht erstellt am: .....

Das Universitätsklinikum Münster ist zu erreichen mit den Buslinien Nr. 3, 4, 5, 11, 12, 14, 20, 34, R63, R64, 563 und 564.  
Aufgrund der Parkplatzsituation raten wir von der Anreise mit dem Pkw ab.



1. Allgemeine körperliche Entwicklung

1.1 Größen - und Gewichtsverlauf

Datum	Größe	Gewicht

1.2 Ernährung

Zeitpunkt	Problematik	Ernährungsform	Kalorische Ergänzung

1.2.1 PEG-Anlage; wann / warum:

.....

1.2.2 Ösophagusmanifestation / Schluckstörungen; seit wann:

.....

1.2.3 Ösophagusdilatationen; seit wann, wie oft:

.....

1.2.4 andere Darmkomplikationen; Ileus; Operationen:

.....

1.2.5 Obstipationsprobleme; seit wann; systematische Behandlungen :

.....

1.2.6 regelmäßige gastroenterologische Überwachung / Mitbehandlung; wie oft; wo; weshalb:

.....

1.2.7 systematische Diätberatungen; wie oft, wo, weshalb:

.....

.....

1.3 Wachstum und Pubertät

Hinweise für Verzögerung der Pubertätsentwicklung ?

Diskrepanz Skeletalter / chronologisches Alter ?

1.4 Anämie

1.4.1 Feststellung einer Anämie; seit wann, chronischer Verlauf:

.....  
.....  
Eisenmangel; Substitution; Überwachung; Dauerbehandlung?  
.....  
.....

2. Hautbeteiligung:

2.1 Verlaufsform.....

2.2 Genetische Diagnostik, molekulare Genotypisierung.....

2.3 Genetische Beratung?.....

.....  
.....

2.4 Dermatologische Behandlung /

2.4.1 Überwachung in einem EB-Zentrum; wann; wie oft; regelmäßig?

.....  
.....

2.4.2 Hauptmanifestationen; Lokalisationen:

Kopf	Hals
Schulter re	Schulter li
Oberarm re	Oberarm li
Ellenbogen re	Ellenbogen li
Unterarm re	Unterarm li
Handgelenk re	Handgelenk li
Hand re	Hand li
Finger re	Finger li
Rücken	
Bauch	
Gluteal re	gluteal li
Leiste re	Leiste li
Oberschenkel re	Oberschenkel li
Knie re	Knie li
Unterschenkel re	Unterschenkel li
Sprunggelenk re	Sprunggelenke li
Fuß re	Fuß li
Zehen re	Zehen li

Geschätzte Hautfläche in Prozent:.....

Bleibende oder langfristige Defekte.....

Spezielle Hautmanifestationen:

Hauttumore; Kenntnis; Manifestationen; Diagnostik bisher.....

.....

Alopezie areata .....

.....

Mundöffnung beeinträchtigt.....Mundöffnung maximal.....

Ankyloglosson;.....

beeinträchtigte Sprache , Kauen; Schlucken.....

Nagelverlust Finger re                      Nagelverlust Finger li

Nagelverlust Zehen re                      Nagelverlust Zehen li

Augenlidveränderungen; Entropium; Ektropium li; Störung der Tränensekretion

.....

Synechien der Finger re; wie viele; seit wann; Greiffunktion beeinträchtigt; seit wann (s. 3.2.)

.....

Synechien der Finger li; wie viele; seit wann; Greiffunktion beeinträchtigt; seit wann (s. 3.2.)

.....

Synechien genital                                      Synechien, Rhagaden anal

Störung der Miktion / Genitalfunktion / Störung des Stuhlgangs

.....

.....

#### 2.4.3            Hautbehandlung

Verbandwechsel:

Wie oft pro Woche.....                      Durch wen.....

Baden wie oft, Teil- Ganzkörper bad.....

Analgesie zur Wundbehandlung.....

Schmerzen beim Verbandwechsel ja / nein.....

Schmerzdauer.....

Schmerzintensität x / 10 (VAS).....

Effektive Therapie.....

Verbandmaterial.....

Steriles Öffnen der Blasen; ja / nein; durch wen .....

Hautdesinfektion.....

Superinfektion, aktuell, regelmäßig  
Keime, Problemkeime.....  
Resistogramme.....  
Antibiotische Therapien.....  
  
Professionelle Pflege.....  
Dauer des Verbandwechsels.....  
Verordnung des Verbrauchsmaterials.....

3. Spezielle Sekundärkomplikationen / und deren Behandlung

3.1 Kontrakturen  
Lokalisationen.....  
Hilfsmittel.....  
Bewegungseinschränkungen (Normal/ Null-Methode)  
.....  
.....

3.2 Synechien der Finger  
Lokalisationen.....  
Greiffunktion.....  
Operationen.....  
Hilfsmittel.....  
.....  
.....

3.3 Synechien der Zehen  
Lokalisationen.....  
Gehfunktion.....  
Operationen.....  
Hilfsmittel.....  
.....  
.....

3.4 andere Organmanifestationen (Schilddrüse, Lunge, Herz, Leber, Pankreas, Niere,  
Harnwege, )  
.....  
.....

3.5 Vorerkrankungen des ZNS ( Lähmungen, Meningitis, Himblutung, Infarkte,  
Borreliose, Schädel-Hirn-Trauma)  
.....  
.....

3.5 Vorerkrankung der Augen oder Ohren (Störungen der Sinnesfunktion)  
.....  
.....

- 4. Allgemeine Anamnese
  - 4.1 erbliche Erkrankungen / chronische Erkrankungen in der Familie  
.....
  - 4.2 Schwangerschaft, Geburt, Neonatalperiode  
.....
  - 4.3 Impfungen  
.....
  - 4.4 Kinderkrankheiten  
.....
  - 4.5 Krankenhausaufenthalte, Alter, Dauer  
.....
  - 4.6 Dauermedikation  
.....
  - 4.7 Aktuelle Beschwerden  
.....
  - 4.8 Aktuelle Fragestellungen  
.....
  - 4.9 soziale Situation (Geschwister, Eltern; Lebensverhältnisse; Freunde, Kontakte)  
.....
  - 4.10 Kindergarten / Schule (Grund der Entscheidung; Entwicklungsdiagnostik extern  
oder vorab)  
.....
  - 4.11 therapeutische Maßnahmen (wie lange, Grund, Ziele)
    - 4.11.1 Physiotherapie.....
    - 4.11.2 Ergotherapie / Frühförderung.....
    - 4.11.3 Logopädie / andere  
.....

5. besondere Ressourcen ( von Kind , Familie, andere Bezugspersonen, Umfeld)

**6. psychomotorische Entwicklung**

6.1 Grobmotorik

6.2 Feinmotorik

6.3 Sprache

6.4 kognitive Entwicklung

6.5 Aufmerksamkeit

6.6 soziale Entwicklung

6.7 emotionale Entwicklung

6.8 Selbständigkeit

6.9 Tests

6.10 andere Behandlungen (außer 4.11)

7. Pflegestufe / Schwerbehindertengesetz

8. Wunsch nach Weiterer Behandlung im SPZ Münster

8.1 Mit besonderer Fragestellung

## **Danksagung**

Zunächst danke ich den Kindern, für ihre Mühe und Zeit.  
Ich bewundere ihre Leichtigkeit im Umgang mit der Krankheit.

Einen herzlichen Dank richte ich an Dr. Frosch für die stets freundliche Unterstützung im Thema, Geduld und Anleitung im wissenschaftlichen Arbeiten.  
Danken möchte ich Dr. Feldmann für die Hilfestellung und wertvollen Anregungen in statistischen Fragen.

Ein Danke an Mareike, ich bin wirklich froh, dass wir zusammen gearbeitet haben.

Ein ganz besonderer Dank an meine Eltern und Geschwister.  
Jeder von Euch unterstützt mich in eigener Art und Weise.