

Aus der Klinik für Pädiatrie
m. S. Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Neurokognitive und feinmotorische Defizite einer Kohorte
sichelzellerkrankter Kinder und Jugendlicher gemischter
ethnischer Herkunft**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Luise Burkhardt

aus Hamburg

Datum der Promotion: 18.09.2020

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht als; Burkhardt L, Lobitz S, Koustenis E, Rueckriegel SM, Hernaiz Driever P. Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Annals of hematology* 2017; 96:199-213¹.

Inhalt

Tabellenverzeichnis	5
Abstrakt (Deutsch).....	6
Abstract (Englisch)	7
1. Einleitung Sichelzellkrankheit	8
1.1 Epidemiologie.....	8
1.2 Genetik	9
1.3 Pathogenese und Phänotypen	10
1.3.1 Vasookklusion	11
1.3.2 Hämolyse	11
1.4 Symptome	12
1.4.1 Neurologische Komplikationen - Schlaganfälle	13
1.4.2.1 Risikofaktoren für Schlaganfälle	14
1.4.2.1.1 Blutflussgeschwindigkeit.....	14
1.4.2.1.2 Genetik und alpha-Thalassämie.....	15
1.4.2.1.3 Nächtliche Hypoxie	15
1.4.2.1.4 Fetales Hämoglobin.....	16
1.4.2.2 Risikofaktoren für stumme Infarkte	16
1.4.2.3 Auswirkung der neurologischen Komplikationen	16
1.4.2.3.1 Intelligenz	17
1.4.2.3.2 Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen	18
2. Fragestellungen.....	20
3. Methoden	22
3.1. Patientenauswahl und Rekrutierung.....	22
3.2 Patientenkollektiv.....	22
3.3 Untersuchungsaufbau und Durchführung.....	23

3.3.1 Edinburgh Handedness Inventory	23
3.3.2. International Cooperative Ataxia Rating Scale	23
3.3.3. Schreibtablett.....	24
3.3.3.2 Vergleichsgruppe feinmotorische Aufgaben auf dem Schreibtablett	25
3.3.4 ANT Amsterdam Neuropsychological Tasks	25
3.3.4.1 Exekutive Funktionen im Amsterdam Neuropsychological Task.....	25
3.3.4.2 Vergleichsgruppe ANT	26
3.3.4.4 Grundgeschwindigkeit („Baseline Speed“)	27
3.3.4.5 „Feature Identification“	28
3.3.4.6 „Shifting Attentional Set“	29
3.3.5 Turm von London	30
3.3.5.1 Versuchsaufbau.....	31
3.3.5.2 Untersuchungsprinzip.....	31
3.3.5.3 Durchführung.....	31
3.3.5.4 Vergleichsgruppe für die Untersuchung mit dem „Turm von London“	32
3.3.6 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder.....	32
3.3.6.1 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder-III (HAWIK)	33
3.4 Untersuchungswerte.....	33
3.5 Statistische Analysen	33
3.5.2 Korrelationen	34
3.5.3 Datenanalyse.....	35
4. Ergebnisse	37
4.1 Die Patientenkohorte	37
4.2 Intelligenztestung der SCD-Kohorte	40
4.3 Planerische Fähigkeiten - Turm von London	40
4.4. Feinmotorische Fähigkeiten - Schreibtablett	42
4.4.1 Untersuchungsergebnisse der einzelnen feinmotorischen Aufgaben	43
4.5. Exekutive Funktionen - Amsterdam Neuropsychological Tasks	44

4.6 Klinische Risikofaktoren	46
4.7 Einfluss klinischer Faktoren auf kognitive und motorische Leistungen	47
5.1. Intellektuelle Fähigkeiten von sichelzellerkrankten Kindern und Jugendlichen...	50
5.2 Planerische Fähigkeiten - „Turm von London“	52
5.4. Exekutivfunktionen - ANT	54
5.5. Einfluss der klinischen Parameter auf Verluste feinmotorischer und exekutiver Funktionen.....	55
6. Ausblick.....	56
7. Zusammenfassung	57
8. Literaturverzeichnis	58
Anhang	73
Eidesstattliche Versicherung	75
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	76
Lebenslauf.....	77
Publikationsliste.....	79
Danksagung	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Prävalenz von Sichelzellträgern in der Weltpopulation (HBAS)	8
Tabelle 3.1:	Verwendete Werte für die Box-Cox-Transformation	34
Tabelle 4.1:	Patientencharakteristika	38
Tabelle 4.2:	Ergebnisübersicht: Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder	40
Tabelle 4.3:	Ergebnisübersicht: Turm von London (TvL)	41
Tabelle 4.3.1:	Untersuchungsergebnisse der Teilaufgaben vom „Turm von London“	42
Tabelle 4.4:	z-scores der Hauptkomponenten aus der Faktorenanalyse für alle 3 Aufgaben	43
Tabelle 4.4.1:	Feinmotorische Leistungen der SCD-Kohorte bezüglich Hauptkomponenten aus der Faktorenanalyse für die einzelnen Aufgaben der Untersuchung mit dem Schreibtablett	44
Tabelle 4.5:	Kognitive Leistung der SCD-Kohorte im Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT)	45
Tabelle 4.6:	Einfluss der Behandlung auf klinische Parameter und kognitive sowie feinmotorische Ergebnisse	46
Tabelle 4.7:	Korrelation klinischer Parameter mit kognitiven und feinmotorischen Leistungen nach Spearman	48

Abstrakt

Die zerebrovaskuläre Pathologie kennzeichnet die Sichelzellerkrankung (sickle cell disease= SCD), die zu kognitiven und motorischen Defiziten führen kann. Unsere Querschnittsstudie untersuchte Inzidenz und Ausmaß dieser Defizite in einer pädiatrischen Kohorte der Charité-Universitätsmedizin Berlin ohne offensichtliche neurologische Einschränkungen gemischten ethnischen Ursprungs.

Methoden:

Zweiunddreißig Patienten (Durchschnittsalter: 11,14 Jahre, 14 männliche Teilnehmer) mit SCD konnten für diese Studie rekrutiert werden. Mit Hilfe des Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III), des Turm von Londons (TvL), der Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) und eines digitalen Schreibtablets wurden die Patienten auf Defizite der Intelligenz, der exekutiven Funktionen (Planen, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und visuell-räumliche Fähigkeiten) und der Feinmotorik getestet. Die klinischen Daten wurden den Krankengeschichten entnommen.

Ergebnisse:

Die Kohorte wies einen normwertigen Gesamt-IQ auf, während der Handlungs-IQ signifikant vermindert war (91,19 (SD 12,17), $d=0,7$, $p=0,007$). Die Tests für exekutive Funktionen und Feinmotorik wurden von den Patienten mit SCD signifikant schlechter ausgeführt. So war die Planungszeit im TvL 6,73 sec (SD 3,21) vs. 5,9 sec (SD 2,33, $d=0,5$, $p= <0,001$) im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen länger und die Frequenz auf dem Schreibtablett (mittlerer z-Wert: -0,79, $d= 0,7$, $p<0,001$) erniedrigt. Die Inzidenz oder dem Schweregrad der kognitiven und feinmotorischen Defizite korrelierten nicht mit den untersuchten klinischen Risikofaktoren.

Schlussfolgerung:

Trotz des normwertigen Gesamt-IQs zeigten die Patienten mit SCD signifikant schlechtere Fähigkeiten exekutive und feinmotorische Aufgaben zu lösen. Diese Aussagen werden durch die kleine Stichprobengröße und der fehlenden Kontrolle für soziodemografische und sozioökonomische Faktoren eingeschränkt. Die Ergebnisse weisen auf den Bedarf für das Screening und die Prävention dieser Defizite und für einzelne Patienten auf die Indikation zur spezifischen Förderung¹.

Abstract

Cerebrovascular disease is a hallmark of pediatric sickle cell disease (SCD) and may lead to cognitive and motor impairment. Our cross-sectional study examined incidence and severity of these impairments in a pediatric cohort without clinical cerebrovascular events of mixed ethnic origin at Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Methods:

32 SCD patients (mean age: 11.14 yrs, range: 7.0-17.25 yrs; males: 14) were evaluated for full-scale intelligence (IQ) (German version WISC-III), fine motor function (digital writing tablet) and executive function (planning, attention, working memory and visual-spatial abilities) with the Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) program and the Tower of London (ToL). Data on clinical risk factors were retrieved from medical records.

Results:

Full scale IQ of patients was preserved, whereas performance IQ was significantly reduced (91.19 (SD 12.17) $d=0.7$, $p=0.007$). SCD patients scored significantly lower than healthy peers when tested for executive and fine motor functions, e.g. planning time in the ToL (6.73 sec (SD 3.21)) vs. 5.9 sec in healthy peers ((SD 2.33), $d=0.5$, $p= <0.001$) and frequency on the writing tablet (mean z-score: -0.79, $d= 0.7$, $p<0.001$). No clinical risk factors were significantly associated with incidence and severity of cognitive and motor deficits.

Conclusion:

Despite the preservation of full-scale IQ, patients exhibited inferior executive abilities and reduced fine motor skills. Our study is limited by the small size of our cohort as well as lack for control of sociodemographic and socioeconomic factors but highlights the need for early screening, prevention, and if indicated for specific interventions for these deficits¹.

1. Einleitung Sichelzellkrankheit

1.1 Epidemiologie

Die SCD, eine chronische Bluterkrankung, wurde erstmalig 1910 von Dr. James B. Herrick in Chicago bei einem 20-jährigen West-indischen Studenten beschrieben. Er berichtete über Beinulzerationen, Anämie, Gelenk- und Bauchschmerzen sowie einen hohen Anteil an sichel- und halbmondförmigen roten Blutzellen². Savitt berichtet in seinem medizinhistorischen Artikel über Beschreibungen von Gesundheitsproblemen bei Sklaven aus Afrika vor 1910, welche zumindest in Teilen auf eine Sichelzellkrankheit zurück zu führen sind (z.B. eine hohe Rate an spontanen Fehlgeburten, Gelenkschmerzen, Lungeninfektionen und chronischen Beinulzerationen)³. Die Prävalenz der SCD ist heterogen verteilt, wobei die höchste Prävalenz in West-, Ost- und Zentralafrika vorkommt.

Tabelle 1.1: Prävalenz von Sichelzellträgern in der Weltpopulation (HBAS)

Region/ Land		Prävalenz (%)
Afrika	Nordafrika	1,3 - 6,3
	Westafrika	13,2 - 24,4
	Zentralafrika	5,1 - 24,5
	Ostafrika	2 - 38
	Südafrika	0,8 - 20
Mittlerer Osten, Zentralasien und Indien	Indien	20 (bei betroffenen Stämmen)
	Transkaukasien	0,5 - 1
	Saudi-Arabien	1 - 60
Europa	Griechenland	0 - 32 (Median=11 im Norden)
	Italien (Sizilien)	2 - 4
Vereinigte Staaten		8 - 9 (Afro-Amerikaner)
	Ureinwohner	selten
Südamerika	Brasilien	4 - 8
Karibik		7 - 14 (ohne Puerto Rico)
Zentralamerika		1 - 20 (abhängig von der Herkunft der untersuchten Populationen)

Tabelle aus "Disorders of hemoglobin"⁴

Von der WHO wurde eine Karte zur Prävalenz von Hämoglobinopathien veröffentlicht⁵. Die Verteilung der Inzidenz und Prävalenz wird einerseits durch die Vererbung der SCD-Anlage und andererseits durch die Genselektion infolge von Durchseuchung mit *Malaria falciparum* beeinflusst. Menschen mit SCD-Anlage verfügen über eine höhere Resistenz gegenüber Malaria und neigen daher zu einem milderem Verlauf dieser Erkrankung und haben somit eine größere Chance das reproduktionsfähige Alter zu erreichen⁶. Für das SCD-Gen sind drei große Haplotyp-Gruppen (Abkürzung für „haploider Genotyp“, Varianten einer Nukleotidsequenz auf einem Chromosom bezeichnet) in Afrika bekannt: Benin, Senegal und Bantu. Die Genmutationen in Italien, Griechenland und Nordafrika gehören dem Benin Haplotyp an. Die Genmutationen in Saudi-Arabien und Indien werden als asiatischer Haplotyp bezeichnet und scheinen eine von den o.g. unabhängig entstandene Mutation darzustellen⁷⁻⁹. Die Verteilung der Haplotypen ist insofern von Bedeutung, da die unterschiedlichen Haplotypen wahrscheinlich einen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit haben. Träger des senegalesischen und asiatischen Haplotyps haben die höchsten Werte fetalen Hämoglobins (HbF) und einen milderem Krankheitsverlauf. Die Träger des Bantu Haplotyps haben die niedrigsten HbF Werte und einen schwereren klinischen Verlauf^{10,11}. Eine Studie zeigte, dass zudem der Haplotyp möglicherweise einen Einfluss auf das Ansprechen auf die Behandlung mit Hydroxyharnstoff hat¹². Der prädiktive Wert des Einflusses des Haplotyps auf den Verlauf der Krankheit bei einem Individuum ist bisher noch limitiert. Zudem können infolge Migration insbesondere in den Industrieländern Mischtypen auftreten, so dass der Einfluss der Haplotypen weniger klar ist¹³.

1.2 Genetik

Die SCD ist eine autosomal rezessive Erbkrankheit des Betahämoglobins (Beta-Hämoglobinopathie). Es gibt mehrere Kombinationen defekter β -Globin Gene, bei denen mindestens ein Gen für Hämoglobin S kodiert. Hämoglobin S ist ein mutiertes β -Globin, bei dem durch eine Punktmutation die sechste Aminosäure (Glutamat) durch Valin ersetzt wurde. Zum Zeitpunkt der Geburt ist die häufigste Variante das HbSS. Die zweithäufigste Variante bei Menschen westafrikanischer Herkunft ist das HbSC. Hierfür wird neben dem HbS Gen vom zweiten Elternteil ein Hämoglobin C (HbC) Gen vererbt, welches die zweithäufigste Mutation des β -Globins in Westafrika darstellt, bei dem an der sechsten Position Glutaminsäure durch Lysin substituiert

wurde. Die Kombination von einem HbS Gen mit einem Gen für beta-Thalassämie kann zu zwei Varianten führen: 1) HbS/β+, bei welcher noch intaktes beta-Globin und somit Hämoglobin A gebildet wird oder 2) HbS/β°, bei welcher nur HbS vorhanden ist. Die beta-Thalassämie wird durch Mutationen am β-Globin-Lokus verursacht, die zur Minderung der Expression führt. Die Varianten HbSC und HbS/β+ führen zu eher mildereren Verläufen der Erkrankung. Die Ausstattung mit nur einem Hämoglobin S-mutierten β-Globin Gen und einem intakten β-Globin Gen führt zu asymptomatischem Trägertum⁹.

1.3 Pathogenese und Phänotypen

Unter bestimmten Bedingungen, wie z.B. Sauerstoffmangel oder Dehydratation, bildet Hämoglobin S (HbS) in den Erythrozyten Polymere aus. Der wahrscheinlich wichtigste Faktor in der Polymerisation des HbS ist der Sauerstoffpartialdruck. Die Polymerisation erfolgt durch desoxygeniertes HbS. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Polymerisation ist das „crowding“. Eine erhöhte Konzentration von Hämoglobin führt zu mehr Interaktion zwischen den Molekülen und somit zu einer überproportional vermehrten Polymerisation. Eine Erhöhung der Konzentration, wie zum Beispiel durch Dehydratation, hat so eine ungünstige Wirkung für die Patienten¹⁴. Ein HbS Polymer besteht aus sieben umeinander gewundenen Doppelsträngen (21 nm Durchmesser und eine mittlere Helixlänge von 270nm)¹⁵. Diese Polymere verursachen die Verformung der Erythrozyten zu einer Sichelform und in der Folge zur Agglomeration von sichelförmig veränderten Erythrozyten und Zellmembranschäden. Diese pathologisch veränderten Zellen heften sich mit höherer Neigung an das Endothel und führen zur Vasookklusion in Abhängigkeit von der Größe der Zellansammlung im Verhältnis zur Gefäßgröße¹⁶. Ein weiterer Krankheitsfaktor in der SCD ist die Hämolyse. Hier muss extravasale Hämolyse, welche hauptsächlich durch Phosphatidylserine auf der Zellmembran, gebundenes IgG sowie Filtration von rigiden Erythrozyten in der Milz verursacht wird von intravasaler Hämolyse, welche möglicherweise durch oxidative Verletzungen der Zellmembran der Erythrozyten ausgelöst wird und zu einer Freigabe des Zellinneren der Erythrozyten in das Blutplasma führt, unterschieden werden¹⁷. Der Krankheitsverlauf der Sichelzellerkrankung lässt sich in zwei teilweise überlappende Subphänotypen aufteilen: Ein Subphänotyp bei dem die Vasookklusion bzw. die

Viskosität des Blutes überwiegend zum Krankheitsbild beiträgt und ein anderer, bei dem die Hämolyse den größten Einfluss hat^{18,19}.

1.3.1 Vasookklusion

Der Prozess der Vasookklusion in der SCD ist noch nicht endgültig verstanden. Manwani und Frennete schlagen ein Modell basierend auf Beobachtungen an SCD-Mäusen zum Prozess der Vasookklusion vor. Hier spielt die Adhärenz der Sichelzellen^{20,21} und aktivierter Leukozyten an das Endothel für den Beginn der Vasookklusion eine wichtige Rolle. Es wird vermutet, dass aktivierte adhärenente Leukozyten, welcher rigider und größer sind als Sichelzellen, die Vasookklusion in Venolen vorantreiben, während die Sichelzellen eher in kleineren Gefäßen oder in Situationen ohne Inflammation die Vasookklusion verursachen. Die Auslöser der Vasookklusion variieren: Inflammation, Stress, erhöhte Viskosität, verminderter Fluss, Hämolyse. Möglich ist auch eine Kombination dieser Faktoren²²:

- 1) Aktivierung des Endothels durch Sichelzellen oder andere inflammatorische Mediatoren
- 2) Die Rekrutierung von adhärenenten Leukozyten
- 3) Aktivierung von rekrutierten Neutrophilen und anderer Leukozyten (z.B. Monozyten oder invariante natürliche Killer (iNKT) Zellen)
- 4) Interaktionen von Sichelzellen mit adhärenenten Neutrophilen
- 5) Gefäßverschluss durch heterotype Zell-Zell-Aggregate aus Sichelzellen, adhärenenten Leukozyten und möglicherweise Plättchen
- 6) Erhöhte Durchflusszeit und dadurch vermehrte durch Deoxygenierung ausgelöste Sichelzellbildung, welche retrogradeine Vasookklusion unterstützt
- 7) Ischämie als ein Resultat des Verschlusses, welche in einer Rückkopplungsschleife eine verstärkte endotheliale Aktivierung hervorruft

1.3.2 Hämolyse

Der Anteil der intravasalen Hämolyse bei SCD beeinträchtigt die Bioverfügbarkeit von Stickstoffoxid (NO). NO bindet die lösliche Guanylatzyklase, welche physiologisch GTP in cGMP umwandelt und so zu einer Entspannung der glatten Muskulatur und damit zur Vasodilatation führt. Plasmahämoglobin, welches aus lysierten Sichelzellen stammt, verbraucht NO und führt zur Bildung von Methämoglobin und biologisch inaktivem Nitrat²³. Die ebenfalls freigesetzte Arginase-1 führt parallel zu einem

vermehrten Abbau von Arginin im Plasma. Arginin ist ein obligates Substrat für die NO-Synthasen²⁴. Die reduzierte Bioverfügbarkeit von NO beeinträchtigt die homöostatische Funktion von NO an den Gefäßen. Dieses inhibiert physiologisch u.a. die Plättchenaktivierung, Plättchenaggregation und reduziert die Expression von Zelladhäsionsmolekülen wie VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), P-Selektin und E-Selektin²⁵. Zusätzlich wird ein Einfluss des erhöhten Plasmaspiegels an Hämin, welches das Immunsystem und somit inflammatorische Prozesse aktivieren könnte, diskutiert²⁶. Ebenso scheint die Hämolyse zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (Sauerstoffradikale) und zur Aktivierung der vaskulären Oxydasen zu führen²⁷. Bei einigen Patienten mit SCD entsteht eine progressive Vaskulopathie, die mit der Hämolyse assoziiert zu sein scheint²⁷. Patienten mit dem dominierenden Subphänotyp mit Neigung zur Vasookklusion leiden vorwiegend an Symptomen wie vasookklusiven Krisen, akutem Thoraxsyndrom und Osteonekrosen. Diese Symptome sind vor allem mit höheren Hämoglobin S- und Leukozytenwerten sowie niedrigeren Hämoglobin F-Werten assoziiert. Beim zweiten Subphänotyp kommt es durch Hämolyse zum Verbrauch von biologisch aktivem Stickstoffmonoxid. Dieser Mangel führt vor allem zu pulmonaler Hypertension, Schlaganfällen, Beinulzera und Priapismus. Der hämolytische Typ ist durch niedrigere Hämoglobinkonzentrationen, höhere LDH-Werte, höhere Bilirubinwerte und durch eine höhere Retikulozytenzahl charakterisiert^{25,28}.

1.4 Symptome

Die Sichelzellkrankheit verursacht ein breites Spektrum an Symptomen. Dieses variiert in Symptomen und Schweregrad von Patient zu Patient und ändert sich im Laufe des Lebens. Im Kindes- und Jugendalter treten vor allem die akuten Schmerzepisoden, das akute Thoraxsyndrom, neurologische Komplikationen, Osteonekrosen, Infektionen, Endokrinopathien, Asthma, Beinulzera, Priapismus und Störungen der Leber sowie des Gastrointestinal-Traktes auf. Im späteren Leben kommen zu den genannten Symptomen Retinopathie, kardiovaskuläre Komplikationen, Nephropathien, pulmonale Hypertonie und Bluthochdruck als Komplikationen hinzu.

1.4.1 Neurologische Komplikationen - Schlaganfälle

Gefäßverschlüsse der kleinen und großen Gefäße im Gehirn, sowie hämorrhagische Infarkte sind schwere Komplikationen der Sichelzellerkrankung. Patienten mit HbSS haben ein Risiko von bis zu 11% mit 20 Jahren bereits den ersten Schlaganfall erlitten zu haben. Zerebrale Infarkte treten vor allem bei Kindern auf, während bei Erwachsenen Hämorrhagien dominieren. In der „Cooperative Study of Sickle Cell Disease“ (CSSCD) waren nur etwa 10% der Erstinfarkte bei Patienten unter 20 Jahren hämorrhagisch. Bei Patienten über 20 Jahren waren es etwa 50%²⁹. Bei der SCD werden zwei Formen der nicht-hämorrhagischen Infarkte unterschieden: Erstens, die offenkundigen Infarkte, welche typischerweise die großen Gefäße betreffen und zu großen Defekten im Hirngewebe, mit akuten und häufig langfristigen klinischen neurologischen Zeichen führen. Zweitens, die stummen Infarkte (Stumme Infarkte sind definiert als abnormale MRT Befunde des Gehirns ohne klinisch apparente zentral-nervös ischämische Episode), welche über das gesamte Gehirn verteilt auftreten, kleinere Areale von Hirngewebe betreffen und keine eindeutigen neurologischen Symptome verursachen³⁰. Die Pathogenese der Infarkte bei Patienten mit SCD ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt und noch nicht endgültig geklärt.

DeBaun und Kirkham definieren in einer Übersichtsarbeit zu zentralnervösen Komplikation der SCD³¹ sechs potentielle Risikofaktoren:

- Niedriger Sauerstoffgehalt assoziiert mit
 - o Niedrigerer Sauerstoffsättigung
 - o Akutem Abfall des Hämoglobins
- Das Vorliegen einer zerebralen Vaskulopathie, die den zerebralen Blutfluss (CBF) beeinträchtigt, assoziiert mit einer kompensatorischen Erhöhung des CBF durch
 - o Anämie und
 - o infolgedessen einem erhöhten Anteil an HbSS, welcher die zerebrovaskuläre Reserve weiter mindert
- Akute Infektionen mit Fieber, welche den metabolischen Bedarf des Gehirns erhöhen
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie in der Allgemeinpopulation: Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Vorhofflattern und Nierenerkrankungen

- Ein stattgehabter zerebraler Infarkt, mit dem höchsten Re-Infarktrisiko innerhalb von zwei bis drei Jahren nach dem Infarkt, unabhängig von der Behandlung
- Schneller Anstieg des Hämoglobinlevels, typischerweise > 12 g/dl, entweder durch Autotransfusion bei Milz- oder Lebersequestration oder durch Bluttransfusionstherapie

Der häufigste Subtyp der offenkundigen zerebralen Infarkte ist der Grenzzoneninfarkt, welcher bei SCD vor allem zwischen den von der A. cerebri anterior und der A. cerebri media versorgten Bereichen auftritt. Die häufig schon im Ruhezustand dilatierten Arterien haben vermutlich unzureichende Kompensationsmechanismen, sodass es unter leichter Minderung der Durchblutung bereits zum Perfusionsversagen kommt. Bei anderen Subtypen kommt es zum Beispiel durch Verschluss von großen oder mittleren Arterien, durch arterio-arterielle Embolien oder durch Fettembolien zum Infarkt. Einige Patienten, vor allem Patienten mit stummen Infarkten weisen keine Makroangiopathie auf. Hier könnten Verengungen der Arteriolen oder Perfusionsminderung durch obstruierende Verklumpung der Sichelerythrozyten signifikant sein. Aneurysmatische Veränderungen und die fragilen Kollateralen der Moya-Moya Krankheit, welche häufig durch die SCD verursacht wird, tragen ebenfalls zu hämorrhagischen Infarkten bei³².

1.4.2.1 Risikofaktoren für Schlaganfälle

Trotz intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen ist es bis jetzt nicht möglich eine prognostische Aussage zur Inzidenz von Schlaganfällen anhand von Risikofaktoren bei einem Patienten mit SCD zu machen. Der zurzeit einzige klinisch benutzte prognostische Marker für einen Infarkt ist die Durchflussgeschwindigkeit in der transkraniellen Dopplersonographie^{33,34}.

1.4.2.1.1 Blutflussgeschwindigkeit

Beim Großteil der Patienten mit ischämischen Infarkten kann eine zerebrale Vaskulopathie durch MRT oder Angiographie nachgewiesen werden^{35,36}. Anämie und Stenosen (entsprechend der Bernoulli-Gleichung) führen in Kombination zu erhöhten Blutflussgeschwindigkeiten. Diese können mit Hilfe der transkraniellen Doppler

Sonographie (TCD) diagnostiziert werden³². Nach den ursprünglichen STOP Studien ist ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der terminalen A. carotis interna oder in der A. cerebri media ein Vorbote für Infarkte³⁷. Die STOP Studie konnte außerdem zeigen, dass eine monatliche Bluttransfusion bei Kindern mit erhöhten Blutflussgeschwindigkeiten in der TCD das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um bis zu 86% vermindert³⁸.

1.4.2.1.2 Genetik und alpha-Thalassämie

Der Verlauf einer SCD kann sehr unterschiedlich sein. Dies legt die Vermutung nahe, dass neben der monogenen Mutation weitere Gene und die Umwelt modulierend auf den Phänotyp wirken¹⁶. Eine Studie, welche die Prävalenz von Schlaganfällen unter Geschwistern mit SCD untersuchte, zeigte ein signifikant höheres Risiko für einen Schlaganfall bei Geschwistern von SCD-Patienten, welche bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, im Vergleich zur sonstigen SCD-Population. Dies legt die Vermutung nahe, dass weitere Gene einen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko bei SCD-Patienten haben³⁹. Mehrere Studien haben sich bereits mit dem Erfassen von prädisponierenden genetischen Varianten befasst. Fünf dieser Varianten konnten in einer weiteren Studie, welche das Vorkommen dieser Varianten zwischen SCD-Patienten mit Schlaganfall und ohne verglich, bestätigt werden. Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) in den Genen *ANXA2*, *TGFBR3*, und *TEK* wurden als mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert identifiziert, während α -Thalassämie-Anlage und ein SNP im *ADCY9* Gen mit einem verminderten Schlaganfallrisiko assoziiert erscheinen⁴⁰. Der protektive Einfluss der α -Thalassämie-Anlage auf die SCD liegt wahrscheinlich in der verminderten Hämolyse¹⁶.

1.4.2.1.3 Nächtliche Hypoxie

Nächtliche Sauerstoffsättigung scheint mit dem Hämatokrit und invers mit Retikulozyten- und Leukozytenzahl assoziiert zu sein. Nächtliche Hypoxien könnten somit einen wichtigen Einfluss auf vasookklusive Episoden und zerebrovaskuläre Infarkte haben. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit SCD und nächtlicher Hypoxie, d.h. mit einer Sauerstoffsättigung unter 95% ein signifikant höheres Risiko für zerebrovaskuläre Infarkte haben als Kinder mit Sättigungen über 95%⁴¹.

1.4.2.1.4 Fetales Hämoglobin

Bei der SCD scheint die Konzentration des fetalen Hämoglobins den stärksten Einfluss auf den klinischen Verlauf zu haben. Eine Erhöhung der Konzentration des fetalen Hämoglobins scheint einen konzentrationsabhängigen protektiven Einfluss auf die Morbidität zu haben⁴². Allerdings scheint die Konzentration des fetalen Hämoglobins nur einen schwachen oder keinen Einfluss auf Schlaganfälle zu haben¹¹.

1.4.2.2 Risikofaktoren für stumme Infarkte

Bis heute gibt es wenige Studien, welche sich spezifisch mit Risikofaktoren für stumme Infarkte beschäftigen. In einer Studie mit Kindern zwischen 5 und 15 Jahren erwiesen sich niedrige Hämoglobinwerte als Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenz dieser zu sein⁴³. Zusätzlich hat die CSSCD-Studie epileptische Anfälle, eine geringere Inzidenz von Schmerzepisoden und hohe Leukozytenzahlen als Risikofaktoren identifiziert⁴⁴. Eine weitere Studie bestätigte niedrige Hämoglobinwerte und identifizierte zusätzlich einen hohen systolischen Blutdruck und männliches Geschlecht als Risikofaktoren für stumme Infarkte³⁰.

1.4.2.3 Auswirkung der neurologischen Komplikationen

Schlaganfälle und stumme Infarkte in der SCD führen neben sensomotorischen Ausfällen zu Defiziten der Intelligenz, der Aufmerksamkeit, der exekutiven Fähigkeiten, des Gedächtnisses, der Sprache, der visuomotorischen Fähigkeiten und letztendlich der Lernleistungen. Bei beiden Infarkttypen scheint die Ausprägung der Defizite abhängig vom Ort und der Schwere des Infarktes zu sein⁴⁵. Studien zeigten, dass die allgemeinen kognitiven Fähigkeiten auch bei SCD-Patienten ohne Nachweis von Veränderungen in der MRT vermindert sein können, wobei der Pathomechanismus noch nicht geklärt ist^{45,46}. Mögliche Erklärung wären transiente rezidivierende Minderungen der Hirndurchblutung oder Gewebsschädigungen unterhalb der Auflösungsgrenze aktueller MRT-Techniken^{47,48}. Aktuellere Studien konnten zeigen, dass verminderte kognitive Fähigkeiten mit erhöhter zerebraler Konnektivität (möglicherweise ein kompensatorischer Mechanismus), vermehrten Hyperintensitäten der weißen Gehirnsubstanz⁴⁹, Verarmung an zerebralen Venolen⁵⁰ und einem verminderten Volumen des Hippocampus⁵¹ oder der sagittalen Mittelebene des Corpus Callosum assoziiert sind⁵². Die kognitiven Fähigkeiten bei

Kindern und Jugendlichen mit SCD werden zusätzlich durch biologische Faktoren beeinflusst. Hier scheinen Ausmaß der Anämie, niedrige fetale Hämoglobinwerte, ein erhöhter Blutfluss in der transkraniellen Doppler-Sonographie³³, Entzündungsreaktionen (im Sinne eines erhöhten Zytokinspiegels im Blut)⁵³, Fatigue⁵⁴, nächtliche Hypoxämien, steigendes Alter^{19,55} und ein geringes altersbezogenes Gewicht^{56,57} einen negativen Einfluss zu haben. Bei der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten müssen sozioökonomische Faktoren ebenfalls berücksichtigt werden. Hier haben ein niedrigerer Bildungsstand der Eltern (vor allem der Mutter), niedrigeres Haushaltseinkommen, größere Anzahl an Geschwistern, geringere Interaktion zwischen Kind und Eltern, jüngerer Alter der Eltern, mütterlicher Stress und Mehrsprachigkeit einen negativen Einfluss^{51,54,55,58-62}.

1.4.2.3.1 Intelligenz

Intelligenz ist die Fähigkeit von Erfahrungen zu lernen und sich an Umfelder anzupassen, sie zu formen und auszuwählen. Intelligenz, durch konventionelle standardisierte Tests gemessen, variiert über die Lebensdauer und zwischen den Generationen. Intelligenz kann zum Teil durch die Biologie des Gehirnes verstanden werden- insbesondere im Hinblick auf die Funktion des präfrontalen Kortex- und korreliert, zumindest bei Menschen, mit der relativen Größe des präfrontalen Kortex am Gesamthirn⁶³. Neuere Studien der Intelligenz lassen sich häufig auf die Arbeit von Charles Spearman zurückführen. Er führte wissenschaftliche Untersuchungen zur Intelligenz durch und schlug vor, die Intelligenz als eine generelle Fähigkeit zu betrachten, welche alle intellektuellen Aufgaben durchdringt, und als spezifische Fähigkeiten, welche einzigartig für jede intellektuelle Aufgabe sind⁶⁴. Ein wichtiger Vorreiter der modernen Intelligenzbestimmung ist David Wechsler, dessen Tests zusätzlich zu einem allgemeinen Intelligenzquotienten (IQ) separate Werte für verbale und praktische Intelligenz enthielten^{63,65}. Viele Studien über die SCD haben sich mit den Einfluss auf die kognitive Leistung, vor allem der Intelligenz beschäftigt und eine Metaanalyse ergab, dass die SCD einen negativen Effekt auf den Intelligenzquotienten hat, auch ohne Nachweis von Veränderungen in der MRT^{45,66}. Schatz et al. konnten eine Verminderung des IQ um 4 bis 5 Punkte bei Kindern ohne Infarkte und noch höhere Verminderungen bei Kindern mit stummen Infarkten oder Schlaganfällen feststellen. IQ-Tests sind Aufgaben, welche eine Selektion von kognitiven Fähigkeiten messen, die dem Konstrukt der Intelligenz entsprechen.

Testverfahren, die bestimmte Teilleistungen der Kognition, wie z.B. Aufmerksamkeit, visuo-motorische Fähigkeiten und Gedächtnis erfassen, konnten größere Differenzen zwischen der Normalbevölkerung und Patienten mit SCD aufzeigen^{45,66}.

1.4.2.3.2 Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen

Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen sind vielschichtige Prozesse und an fast allen anderen kognitiven Prozessen beteiligt. Das Konzept der exekutiven Funktionen beinhaltet Prozesse wie Planung, Ermessen, Arbeitsgedächtnis, Kontrolle der Reizantworten und mentale Flexibilität. In einer Metaanalyse von Berkelhammer et al. fanden 13 der 15 untersuchten Studien bei an SCD erkrankten Kindern und Jugendlichen Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen, und besonders ausgeprägt in den Bereichen des Arbeitsgedächtnisses und der Daueraufmerksamkeit⁴⁵.

1.4.2.3.3 Feinmotorische Fähigkeiten

Bezüglich der feinmotorischen Defizite bei SCD-Patienten ist die Studienlage derzeit noch inkonsistent. Einige Studien zeigen keinen Unterschied zwischen SCD-Patienten und gesunden Vergleichsgruppen⁶⁷, andere fanden insgesamt verminderte feinmotorische Fähigkeiten bei SCD-Patienten^{68,69}. Hariman et al.⁷⁰ konnten eine moderate bis schwere Beeinflussung der Feinmotorik bei Kindern mit Infarkt feststellen. Schatz et al.⁷¹ zeigten eine Schwäche der feinmotorischen Fähigkeiten bei 30% der Kinder mit stummen Infarkten und bei 33% der Kinder ohne Zeichen für Infarkte im Vergleich zu der Vergleichsgruppe der Geschwister, die keine Defizite aufwies. Feinmotorische Fähigkeiten haben einen großen Einfluss auf das tägliche Leben, insbesondere für Schulkinder. Schulkinder verbringen 31-60% ihrer Zeit mit Schreiben oder anderen feinmotorischen Aufgaben^{72,73}. Lernschwache Kinder zeigen häufig Unzulänglichkeiten bei feinmotorischen Fähigkeiten und Fingeragnosie, die reziprok die kindliche Entwicklung beeinträchtigen^{74,75}. Die Feinmotorik bei Kindern mit Sichelzellerkrankung ist bisher noch wenig untersucht worden. Berkelhammer et al. verglichen Studien, welche sich mit visuo-motorischen Fähigkeiten bei Kindern mit SCD-Patienten beschäftigten. Die Ergebnisse dieser waren uneinheitlich⁴⁵.

- Grueneich et al. berichteten über durchschnittliche räumliche Fähigkeiten und unterdurchschnittliche motorische Fähigkeiten bei Kindern ohne offenkundigen Infarkt⁶⁸

- Armstrong et al. fanden eingeschränkte visuo-motorische Fähigkeiten bei Kindern mit offenkundigen Infarkten im Vergleich zu solchen mit stummen oder keinem Infarkt⁶⁹
- Martin-Jackson et al.⁷⁶ und Brown et al.⁶⁷ konnten keine Unterschiede zwischen Kindern mit offenkundigen Infarkten im Vergleich zu solchen mit stummen oder keinem Infarkt feststellen
- Craft et al.⁷⁷ und Schatz et al.⁷⁸ untersuchten den Einfluss der Lage der zerebralen Läsionen auf die räumlichen Fähigkeiten. Sie verglichen Patienten mit anterioren oder diffusen Infarkten mit Geschwistern ohne SCD. Im Vergleich zu den gesunden Geschwistern zeigten Patienten mit diffusen Infarkten eine signifikante Einschränkung räumlicher Fähigkeiten. Craft et al. untersuchten zusätzlich motorische Fähigkeiten und fanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen.
- Hariman et al.⁷⁰ zeigten verglichen mit Normwerten eine milde globale motorische Dysfunktion und eine moderate bis schwere Beeinträchtigung der Feinmotorik (Untersuchung mit Hilfe des Purdue Pegboard Tests).

Zusammenfassend berichteten Berkelhammer et al., dass SCD-Patienten mit Infarkten signifikant schlechtere motorische Fähigkeiten aufwiesen als Patienten ohne Infarkt⁷⁹, die Leistung jedoch nicht von der Lateralisation der Läsion abhing⁸⁰. Patienten mit stummen Infarkten zeigten ähnliche Leistungen wie Betroffene ohne Infarkt⁸¹. Etwas spezifischer berichteten Schatz et al.⁷¹, dass 30% der pädiatrischen Patienten mit stummen Infarkten und 33% der Patienten mit SCD ohne Infarkte unter Defiziten in visuo-motorischen Fähigkeiten im Vergleich zu den gesunden Geschwistern in der Kontrollgruppe litten.

Nach einer Literaturrecherche existierte vor unserer Studie¹ noch keine Studie, die explizit auf die Mal- und Schreibfähigkeit der Kinder und Jugendlichen eingeht. Beim Großteil der Studien, welche auf die feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern mit SCD eingehen, wurde der Purdue-Pegboard-Test verwendet^{67,68,70,79,81}. Die einzige Studie, welche zusätzlich die Fähigkeit zu Malen testete, wurde von Kugler et al. mit Hilfe des Rosen-Maltestes durchgeführt, in welchem die Testpersonen einfache Abbildungen kopieren mussten. Der Rosen-Maltest erlaubt eine Aussage über visuell-konstruktive Fähigkeiten, aber keine spezifischen kinematischen Messungen von Frequenz, Variabilität, Automatisierung und Druck beim Erstellen einer Graphik⁸². Kugler et al. verglichen acht asymptotische SCD Patienten mit

Auffälligkeiten in der MRT, mit zerebralen stummen Infarkten, mit acht asymptomatischen SCD Patienten, welche keine Auffälligkeiten in der MRT zeigten und konnten keine signifikanten Unterschiede in den psychometrischen Untersuchungen feststellen⁸¹. Einschränkend in Bezug auf die Wertigkeit wurden in den o.g. Studien nur Unterschiede innerhalb der einzelnen SCD-Patientengruppen und nicht zu Normpopulationen untersucht. Nur Schatz et al. verglich die feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern mit SCD mit einer gesunden Vergleichsgruppe⁷¹. Auch im heutigen Zeitalter bleibt die Handschrift ein wichtiges Mittel der Kommunikation. Gerade bei Kindern und Jugendlichen spielt die Schrift eine wichtige Rolle für die kognitive Entwicklung und für die Leistungen in der Schule. Schüler verbringen etwa 30-60% ihrer Zeit in der Schule mit Schreiben⁷³. Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, das Schreibtablett zu verwenden, welches mithilfe einfacher Aufgaben sowie der Erfassung und Auswertung durch den Computer eine sehr objektive Einschätzung der feinmotorischen Mal- und Schreibfähigkeit ermöglicht.

2. Fragestellungen

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der exekutiven und feinmotorischen Fähigkeiten von SCD-Patienten im Alter von 6-18 Jahren mit Hilfe von verschiedenen Testverfahren und die Prüfung, ob wir in unserem Kollektiv an der Charité-Universitätsmedizin Berlin die o.g. Hinweise zu kognitiven und feinmotorischen Leistungsdefiziten bestätigen konnten. Wir gingen davon aus, dass die pädiatrischen SCD-Patienten durch Krankheitsfolgen schlechter abschneiden als Kinder entsprechenden Alters aus der Normalbevölkerung. Bisherige Studien wurden bisher überwiegend außereuropäisch durchgeführt⁴⁵. Unsere Studie war erst die zweite in Europa⁸³ und die erste, die einen Patientenstamm mit hoher Heterogenität untersuchte, d.h. die Hälfte der Patienten unserer Kohorte stammte aus dem Nahen Osten¹. Zusätzlich verwendeten wir Methoden, die unterschiedliche Schweregrade prüfen, um subtile Defizite im Bereich der Exekutivfunktionen und der Feinmotorik festzustellen.

Die Untersuchungen der feinmotorischen Fähigkeiten durch das Schreibtablett und der exekutiven Funktionen mittels des Turms von London wurden als primäre

Endpunkte und die Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) und der Intelligenzquotient als sekundäre Endpunkte gewertet.

Eine weitere sekundäre Fragestellung war, ob klinische Prognosefaktoren einen Einfluss auf die exekutiven und feinmotorischen Fähigkeiten in unserer Patientenkohorte hatten. Hierzu wählten wir die Hämoglobinkonzentration im Blut als Marker für den Schweregrad der Anämie, prozentualer Anteil fetalen Hämoglobins am Gesamthämoglobin als protektiven Faktor, Retikulozytenzahl als Marker für die Hämolyserate, Leukozytenzahl als Hinweis auf Entzündungsvorgänge und Werte der Dopplersonographie als Marker für den Stenosegrad der zerebralen Gefäße.

3. Methoden

3.1. Patientenauswahl und Rekrutierung

Patienten (n=62) zwischen sechs und achtzehn Jahren, welche in der pädiatrischen SCD-Sprechstunde der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum betreut wurden, kamen für die Studie in Frage. Sie wurden sowohl postalisch als auch in der Sprechstunde über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten. Anschließend wurden sie in einem Telefongespräch nach ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt und Fragen geklärt. Bei Interesse, an der Studie teilzunehmen, wurde ein Termin für die Untersuchungen vereinbart. Diese Untersuchungen sollten vormittags ohne vorherigen Schulbesuch durchgeführt werden, um eine optimale Konzentrationsfähigkeit zu gewährleisten. Elf der angeschriebenen Patienten waren nicht erreichbar, zwölf lehnten aus zeitlichen Gründen eine Teilnahme ab und acht der Patienten erschienen nicht zum vereinbarten Termin bzw. Ausweichtermin. 32 Patienten nahmen letztendlich an der Studie teil. Die teilnehmenden Patienten unterschieden sich bezüglich der klinischen Parameter nicht wesentlich von den Patienten, die nicht an der Studie teilnahmen.

3.2 Patientenkollektiv

Die Anzahl der SCD-Patienten in Deutschland ist eher gering und wird von Experten auf etwa aktuell 2.500-3.000 Patienten geschätzt. Aufgrund dieser geringen Anzahl an Patienten ist es für ein Referenzzentrum schwierig eine aussagekräftige Anzahl an Patienten zu untersuchen, sodass die vorliegende Studie explorativen Charakter hat und auf eine Fallzahlkalkulation verzichtet wurde. Das Altersspektrum der Patienten wurde auf 6 bis 18 Jahre festgelegt, da ab diesem Alter keine Verständigungsprobleme erwartet wurden, die betroffenen Kinder und Jugendliche bereits zur Schule gingen, für die Untersuchung mit dem Schreibtablett geeignet waren und der HAWIK-3 für Kinder und Jugendliche von 6 bis 17 Jahre gültig ist. Die ANT Aufgaben wurden passend zum Altersspektrum ausgewählt.

Es ist jedoch bekannt, dass neurologische Entwicklungsstörungen bereits vor dem sechsten Lebensjahr bestehen können⁸⁴. Die höchste Infarktrate besteht zwischen zwei und fünf Jahren²⁹. Bei Mädchen scheinen die meisten Infarkte vor dem sechsten Lebensjahr aufzutreten, während bei Jungen noch bis zum zehnten Lebensjahr ein hohes Risiko besteht³⁵. Patienten mit einer nachgewiesenen

klinischen Episode einer zentralnervösen Ischämie wurden ausgeschlossen. Nicht bei allen Patienten lagen MRT-Untersuchungen des Schädels vor. Ein Nachweis von stummen Infarkten führte nicht zum Ausschluss aus der Studie.

Trotzdem erschien es sinnvoll, die Altersgruppe von 6 bis 18 Jahren zu wählen, da nur so eine ausreichende Kooperation gewährleistet werden konnte und es angemessen erschien, bereits bestehende Defizite zu finden, um diese möglicherweise durch spezifische Förderungsprogramme auszugleichen^{85,86} und/oder gegebenenfalls Therapien einzuleiten, um eventuelle Re-Infarkte zu verhindern.

Aufgrund der zu erwartenden geringen Fallzahl wurden auch Patienten mit HbSβ° und HbSC in die Studie eingeschlossen mit dem Wissen, dass die unterschiedlichen Varianten unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung mit sich bringen können. Da jedoch die Varianten HbSβ° und HbSC als milder betrachtet werden, konnten wir andererseits davon ausgehen, dass signifikante Unterschiede in unserem Kollektiv zwischen SCD-Patienten und Vergleichsgruppen auch in einem reinen HbSS-Kollektiv signifikant blieben. Dies wurde bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht. Allerdings zeigte sich durch die Anwendung des Linear Mixed Model (LMM) kein signifikanter Einfluss der Varianten auf die Resultate der Untersuchungen.

3.3 Untersuchungsaufbau und Durchführung

3.3.1 Edinburgh Handedness Inventory

Zu Beginn wurde die Händigkeit der SCD-Patienten mit Hilfe des Edinburgh-Händigkeitstest untersucht. Dieser verwendet einen präferenzbasierten Fragebogen zur Benutzung der Hände im Alltag und erlaubt einerseits die dominante Hand und das Ausmaß der Dominanz festzulegen⁸⁷. Der Untersuchungsbogen und eine Vorlage zur Auswertung befinden sich im Anhang.

3.3.2. International Cooperative Ataxia Rating Scale

Anhand des Untersuchungsbogens der *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS) wurden die Patienten auf neurologische Auffälligkeiten im Sinne einer Kleinhirnaffektion voruntersucht. Die ICARS betrachtet 19 neurologische Fähigkeiten, wie z.B. Laufvermögen und Sprachklarheit. Neurologische Auffälligkeiten werden mit

Punkten bewertet. Bei null Punkten liegen keine Auffälligkeiten vor. Der Untersuchungsbogen und eine Vorlage zur Punktevergabe befinden sich im Anhang.

3.3.3. Schreibtablett

Die Handschrift bleibt trotz unseres computerisierten Alltags ein wichtiges Kommunikationsmittel, insbesondere für Kinder im Schulalter⁸⁸. Feinmotorische Fähigkeiten, wie die Handschrift, können durch eine Vielzahl an Leistungskomponenten beeinträchtigt werden, wie z.B. visuell motorische Integration, Planung der motorischen Aktivität, Propriozeption, visuelle Wahrnehmung und Aufmerksamkeit⁷². Rueckriegel et al. (eigene Arbeitsgruppe) verwendeten ein Schreibtablett, um die normale Entwicklung der Schrift bei Schulkindern zwischen 6 und 18 Jahren zu definieren. Hierzu wurden 187 gesunde Kinder und Jugendliche untersucht⁸⁹. Wir verwendeten diese Normdaten, um eventuelle Abweichungen von der normalen Entwicklung bei Kindern mit SCD festzustellen.

3.3.3.1 Durchführung Schreibtablett

Ein WACOM Schreibtablett wurde vor den Kindern auf komfortabler Höhe positioniert und der Ablauf der Untersuchung erklärt. Die Teilnehmer benutzten einen speziellen Stift mit einem Sensor, welcher keine Spur auf dem Schreibtablett hinterlässt, um eine visuelle Kontrolle der Aufgaben zu verhindern. Geschriebenes und Gemaltes war nur auf einem PC sichtbar, welcher für die Teilnehmer nicht einsehbar positioniert war. Für jede Aufgabe wurde ein weißes Blatt Papier mit einer Kurzbeschreibung der Aufgabe und Richtlinien für die Position der Graphik auf das WACOM Bord unter eine durchsichtige Folie gelegt. Das Schreibgefühl auf dieser Folie entspricht dem eines Blattes Papier. Vor Beginn der jeweiligen Aufgabe wurde diese anhand eines Beispielbildes erläutert. Die Messungen begannen, sobald der Teilnehmer mit dem Stift das Schreibtablett berührte. Schreibaufgaben wurden erst ab der zweiten Klasse durchgeführt. Die Messungen wurden mithilfe des Programms CSWin ausgewertet. Die Mal- und Schreibbewegungen wurden in vertikale Bewegungen umgerechnet, d.h. in Aufwärts- und Abwärtsbewegungen. Eine Bewegung wurde als beendet angesehen, sobald die Geschwindigkeit die Nulllinie auf der Y-Achse kreuzte. Für die Analyse wurden die fünf folgenden kinematischen Parameter verwendet, welche in der Studie von Rückriegel et al. festgelegt und validiert wurden⁹⁰:

- Die Frequenz mit welcher sich die Aufwärts- und Abwärtsbewegungen abwechseln.
- Der Druck, welcher dem Druck des Stiftes auf das Wacom Board während der Bewegungen entspricht.
- Der Automatisierungsgrad, der durch die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel (NCV) auf der y-Achse dargestellt wird, d.h. durch die Anzahl von Maxima und Minima der Geschwindigkeit pro Bewegung.
- Die Geschwindigkeit, welche aus dem Mittel der Spitzengeschwindigkeiten der Bewegungen berechnet wurde.
- Die Variabilität, welche durch den Variabilitätskoeffizienten der Spitzenstrichgeschwindigkeit (VARPV) und der Dauer der Bewegung (VARD) definiert wird.

Die Aufgaben „schnellstmögliches Malen von Kreisen zwischen zwei Linien“, „Malen einer Archimedischen Spirale“ und „Schreiben eines kurzen Satzes (Der Ball rollt ins Tor)“ wurden jeweils für die dominante Hand alters- und geschlechtsgebunden im Vergleich zu einer gesunden Normgruppe ausgewertet.

3.3.3.2 Vergleichsgruppe feinmotorische Aufgaben auf dem Schreibtablett

Für das Schreibtablett wurde eine bereits bestehende Vergleichsgruppe von 187 gesunden Kindern und Jugendlichen verwendet, welche in verschiedenen Schulen untersucht wurden⁸⁹. Der Vorteil dieser Vergleichsgruppe war, dass die Patienten alters- und geschlechtsspezifisch verglichen werden konnten und die hohe Anzahl an Vergleichssubjekten eine hohe Diskrimination ermöglicht.

3.3.4 ANT Amsterdam Neuropsychological Tasks

3.3.4.1 Exekutive Funktionen im Amsterdam Neuropsychological Task

Der ANT ist eine computerbasierte Aufgabenserie, welche eine differenzierte Einschätzung verschiedener Bereiche der exekutiven Fähigkeiten durch unterschiedliche Aufgaben und Schwierigkeitsgrade ermöglicht. Dieses Programm wurde mit dem Ziel gewählt, bereits aus der Literatur bekannte neurokognitive Schwachstellen der Kinder und Jugendlichen mit SCD explorativ zu untersuchen. Es wurden drei Tests des ANT ausgewählt. Die Auswahl erfolgte passend zum Alter unserer Patientengruppe. Da in den Meta-Analysen von Schatz et al.⁶⁶ und

Berkelhammer et al.⁴⁵ vor allem Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen gefunden wurden und die planerischen Fähigkeiten bereits durch Prüfung mit dem Test „TvL“ (siehe unten) erfolgten, entschieden wir uns für den „shifting attentional set“ (Aufmerksamkeitswechsel und Inhibition präpotenter Antworten) Test. Zusätzlich entschieden wir uns für den „feature identification“ Test, welcher auf Musterwiedererkennung beruht und somit die Arbeitsgedächtnisleistung prüft. Dieser Test wurde gewählt, da in zwei Metaanalysen auch Gedächtnisdefizite berichtet wurden und Kral et al.⁹¹ in ihrem Review mehrfach visuell-räumliche Defizite erwähnen, auch wenn diese hauptsächlich bei Patienten mit Infarkten nachgewiesen wurden. Der „Baseline Speed“ Test diente der Einschätzung der Grundreaktionsgeschwindigkeit der Patienten.

3.3.4.2 Vergleichsgruppe ANT

Das ANT Programm führt einen automatischen Vergleich mit einer Vergleichsgruppe gesunder Gleichaltriger aus den Niederlanden durch. Auch hier bestand der Vorteil, dass alters- und geschlechtsspezifisch verglichen wurde und dass eine hohe Anzahl an Vergleichssubjekten vorhanden war. Auf Grund fehlender Angaben hinsichtlich des sozio-ökonomischen Status unserer bereits bestehenden Vergleichsgruppen sowohl für den ANT als auch für das Schreibtablett konnten die Ergebnisse für diesen nicht adjustiert werden. Dies musste bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Da jedoch die Ergebnisse des HAWIK keine signifikante Abweichung von der Norm zeigten, wurde von ähnlichen intellektuellen Voraussetzungen ausgegangen. Im Gegensatz zu traditionellen neuropsychologischen Tests erlauben neuropsychologische „Aufgaben“ einfache Manipulationen innerhalb der Aufgaben, basierend auf den Paradigmen der kognitiven experimentellen Psychologie, wodurch selektive Messungen von relativ spezifischen kognitiven Komponenten möglich werden (Informationsverarbeitungskapazität)⁹²⁻⁹⁴. Im Rahmen der Manipulation innerhalb der Aufgabe sind diese neuropsychologischen Test als parametrisch⁹⁴ zu betrachten und basieren auf dem additiven Faktormodell von Sternberg⁹⁵. Im ANT werden diese Manipulationen mit Hilfe von Reaktionszeiten ausgewertet. Daher basiert der Test zusätzlich auf dem Forschungsansatz der mentalen Chronometrie innerhalb der Kognitionspsychologie⁹⁶.

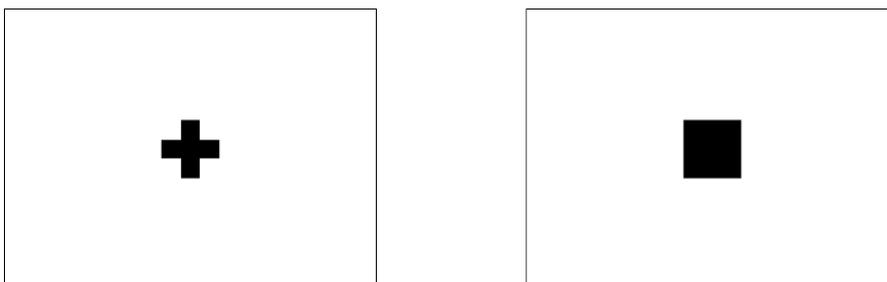
3.3.4.3 Durchführung des ANT

Vor Beginn der Untersuchung wurde eine Maske für den jeweiligen Patienten auf dem Computer erstellt, in die das Geschlecht, das Geburtsdatum und die Händigkeit eingegeben wurden. Ein Laptop und eine WLAN-Maus wurden vor den Kindern auf komfortabler Höhe positioniert und der Untersuchungsablauf erklärt. Vor der jeweiligen Aufgabe wurden zuerst Beispielbilder gezeigt, um den Ablauf zu erläutern, und ein kurzer Testdurchlauf durchgeführt, um das Verständnis der Aufgabe zu prüfen.

3.3.4.4 Grundgeschwindigkeit („Baseline Speed“)

Mit dem „Baseline Speed“ Test wurde die Reaktionsgeschwindigkeit getestet. Dafür erschien auf dem Bildschirm ein Kreuz, welches automatisch nach zufälligen Zeitabständen zu einem Quadrat wurde. Die Zeit zwischen Präsentation des Stimulus und Beginn des nächsten Stimulus variierte zufällig zwischen 500 und 2500 ms, um antizipatorische Strategien zu verhindern. Die kognitive Anforderung beschränkte sich auf die Detektion eines Stimulus, sodass diese Aufgabe die einfache Reaktionsgeschwindigkeit maß⁹⁷. Der Baseline Speed Test wurde pro Patient zweimal durchgeführt. Beim ersten Durchlauf sollten die Patienten, sobald das Quadrat erschien, so schnell wie möglich die linke Maustaste drücken. Im zweiten Durchlauf sollten die Patienten, sobald das Quadrat erschien, die rechte Maustaste drücken (siehe Abb.1). Bei beiden Durchläufen wurde die Reaktionsgeschwindigkeit vom Computer automatisch gemessen.

Abb.1: ANT:Baseline Speed

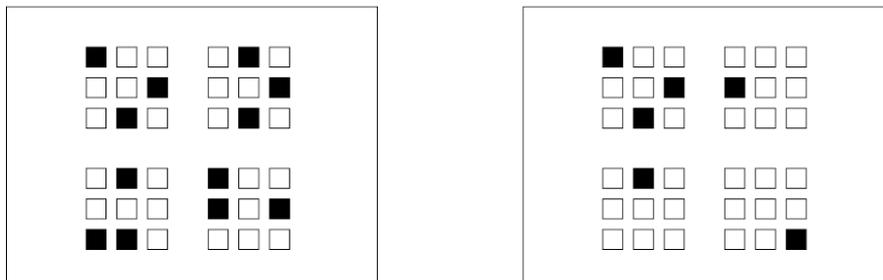


Aufgabe: Bitte drücke die linke Maustaste, sobald das Kreuz zu einem Quadrat wird.

3.3.4.5 „Feature Identification“

Vor Beginn des „Feature Identification“ Tests wurden die Patienten gebeten, sich ein Muster aus drei roten Quadraten in einem Viereck aus insgesamt neun Quadraten zu merken (siehe Abb.2). Dieses Muster erschien anschließend in der Aufgabe neben drei weiteren Mustern, welche dem memorierten Muster entweder ähnelten, d.h. ebenfalls Muster aus drei roten Quadraten, oder unähnlich mit nur einem roten Quadrat waren. Sobald das memorierte Muster unter den anderen Mustern auf dem Bildschirm zu sehen war, sollten die Patienten die linke Maustaste drücken und falls das Muster nicht zu sehen war, auf die rechte Maustaste. Der Computer maß die Reaktionszeit und die Fehler. Die Reaktionszeit und die Fehler wurden unterschieden, je nachdem ob das memorierte Muster zwischen „ähnlichen“ oder „unähnlichen“ Muster gezeigt wurde. Dieser Test maß wie effektiv visuell-räumliche Muster verarbeitet werden. Es wird angenommen, dass unähnliche Muster geringere Anforderungen an die automatische visuell-räumliche Verarbeitung stellen, d.h. die Fähigkeit ein spezifisches Muster zwischen einfach zu unterscheidenden unähnlichen Mustern zu erkennen. Die Verarbeitung von ähnlichen Mustern erfordert dagegen die kontrollierte zentral kognitive Fähigkeit ein spezifisches Muster seriell mit ähnlichen Mustern abzugleichen, welche eine hohe Anforderung an das Arbeitsgedächtnis stellt. Die kontrollierte Verarbeitung von ähnlichen Mustern wird mit der automatischen Verarbeitung von unähnlichen Mustern verglichen, indem die durchschnittliche Leistung verglichen wird. Die kontrollierte Verarbeitung von ähnlichen Mustern sollte zu längeren Reaktionszeiten und höheren Fehlerraten führen, als die Verarbeitung von unähnlichen Mustern⁹⁷.

Abb.2: ANT: Feature Identification



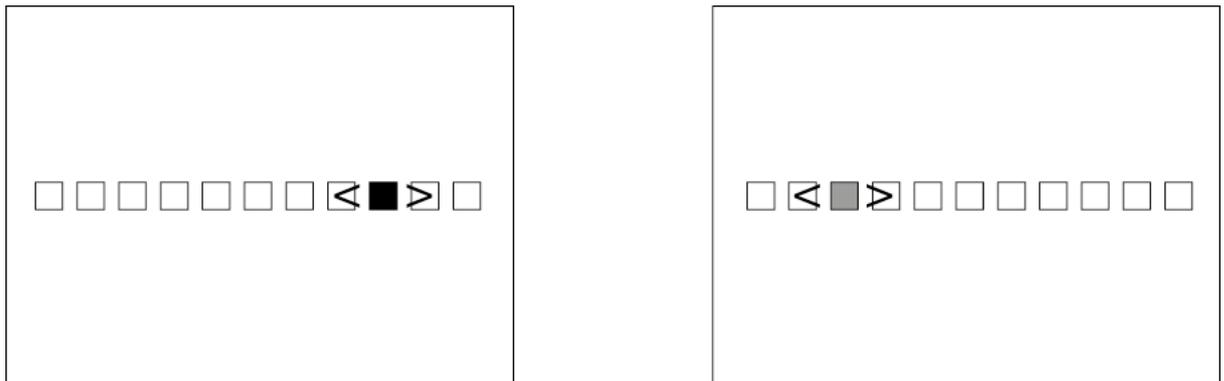
Aufgabe: Bitte drücke die linke Maustaste, wenn das vorgegebene Muster auf dem Bildschirm erscheint. Drücke die rechte Maustaste, wenn das Muster nicht zu sehen ist.

3.3.4.6 „Shifting Attentional Set“

Dieser Teil des ANT bestand aus drei Unteraufgaben. In der ersten Unteraufgabe erschienen 11 Quadrate in einer Linie auf dem Bildschirm. Eines dieser Quadrate war grün und bewegte sich entweder nach links oder nach rechts. Bewegte sich das grüne Quadrat nach links, sollten die Patienten die linke Maustaste drücken und umgekehrt. In der zweiten Unteraufgabe war das wandernde Quadrat rot. Im Gegensatz zur ersten Aufgabe sollte nun bei Bewegungen nach rechts die linke Maustaste gedrückt werden und bei Bewegungen nach links die rechte. Der dritte Unterteil bestand aus einer Kombination der beiden voran gegangenen: Erschien ein grünes Quadrat, sollte so verfahren werden wie im ersten Teil, erschien ein rotes so wie im zweiten Teil der Aufgabe. Der Computer maß automatisch die Reaktionszeit und die Anzahl der Fehler. Dieser Test misst die Flexibilität der Aufmerksamkeit und die Fähigkeit vorschnelle Reaktionen (Inhibition präpotenter Antworten) zu unterdrücken. Der erste und der zweite Unterteil des Tests bestanden aus einer festgelegten Reizantwort, entweder kompatibel (mittelgradige mentale Flexibilität) oder inkompatibel (relativ niedrige mentale Flexibilität) abforderte. Im Gegensatz hierzu forderte der dritte Unterteil eine zufällige Mischung von Reizantworten und verlangte daher eine deutlich höhere mentale Flexibilität. Konzeptionell erfolgen die

„gespiegelten“ Reaktionen in Unteraufgabe zwei langsamer als die kompatiblen in Unteraufgabe eins und die Reaktionen in Unteraufgabe drei langsamer als in eins und zwei, da mit höherer mentaler Flexibilität die Verarbeitungsgeschwindigkeit sinkt und eigentlich auch mehr Fehler begangen werden können⁹⁷.

Abb. 3: ANT: „Shifting attentional set“



Aufgabe: Bitte drücke die Maustaste auf der Seite, zu der sich das grüne Quadrat bewegt. Drücke die zur Bewegungsrichtung entgegengesetzte Maustaste, wenn das Quadrat rot ist.

3.3.5 Turm von London

Der „Turm von London“-Test ist ein etablierter und häufig verwendeter klinischer Test, welcher die Fähigkeit zur Planung, die mit der funktionalen Integrität des Frontalhirns assoziiert ist, messen soll. Bei SCD-Patienten wurde die Planung, als Teilfunktion der exekutiven Funktionen, bereits mehrfach als eingeschränkt beschrieben^{45,83}. Die Planung ist ein essentieller Bestandteil des „Turms von London“-Test, da durch eine frühe falsche Bewegung die Aufgabe unlösbar wird. In diesem Fall müssten die ausgeführten Schritte für die korrekte Lösung rückgängig gemacht werden. Dies würde zu einer deutlich längeren Ausführungszeit führen. SPECT und PET Studien konnten zeigen, dass diese Planungsaktivität im „Turm von London“ vor allem den frontalen Kortex beansprucht⁹⁸, in welchem der Großteil der Infarkte bei SCD-Patienten vorkommen³⁵. In der Vergangenheit wurde der „Turm von London“-Test jedoch auch kritisch eingeschätzt, da einige Studien zeigten, dass er die Problemlösung und Planungszeit nicht korrekt messe^{99,100}. In der Publikation von

Unterrainer et al. wird vor allem die unterschiedliche Durchführung des „Turm von London“-Test als wahrscheinliche Ursache dieser inkorrekten Messungen dargestellt. Instruktionen, Tipps und der Lerneffekt^{99,101}, sowie unterschiedliche Versuchsanordnungen⁹⁸ scheinen einen großen Einfluss auf die Ergebnisse des „Turm von London“-Tests zu haben. Aus diesem Grund sprechen sich Unterrainer et al. deutlich für eine standardisierte Versuchsanordnung und die klassische Variante von Shallice aus, welche in unser Studie verwendet wurde¹⁰².

3.3.5.1 Versuchsaufbau

Der *Turm von London* (TvL) ist ein Testverfahren zur Messung der Planungs- und Ausführungszeit einer komplexen aufeinanderfolgenden Handlungsreihe. Das Testinstrument besteht aus drei unterschiedlich langen vertikalen Stäben, die in einer Reihe auf einer Holzplatte befestigt sind. Neben den Stäben gibt es drei farbige Holzkugeln (rot, blau und gelb), welche in verschiedenen Kombinationen auf die Stäbe gesteckt werden können. Auf den längsten Stab passen maximal drei Kugeln, auf den mittleren zwei und auf den kürzesten nur eine.

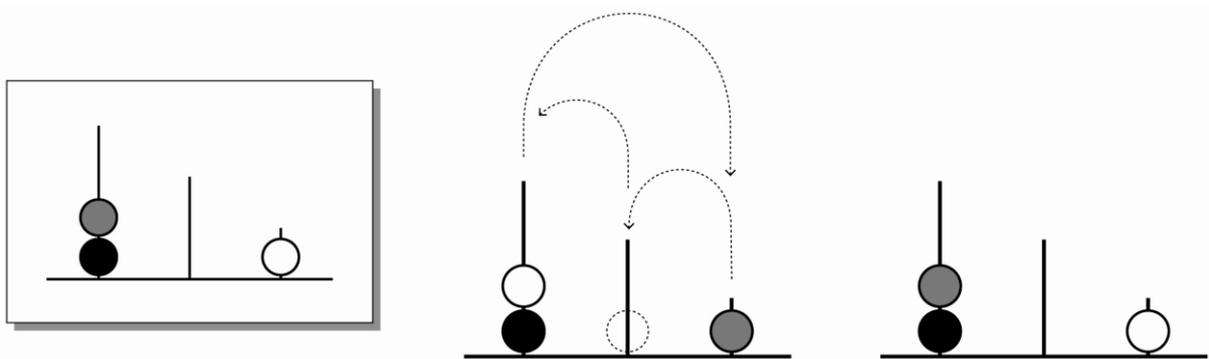
3.3.5.2 Untersuchungsprinzip

Vorgegeben war eine Startkombination auf den Stäben aufgesteckter Kugeln. Dem Probanden wurde eine Zielkombination auf einem Bild gezeigt, welche durch Umstecken der Kugeln erreicht werden sollte. Das Umstecken einer Kugel entsprach dabei einem Zug. Je nach Schwierigkeitsgrad waren zwei, drei, vier oder fünf Züge zum Erreichen der Zielkombination nötig bzw. erlaubt. Der Test bestand aus insgesamt 20 Aufgaben, d.h. vier Schwierigkeitsgraden mit jeweils fünf Aufgaben.

3.3.5.3 Durchführung

Den Probanden wurde empfohlen, den Lösungsweg vor der Durchführung ohne Hilfsmittel zu planen. Bei jeder Aufgabe wurde dabei die Planungszeit und die Exekutivzeit getrennt gemessen. Wurde die Aufgabe nicht gelöst, wurde keine Zeit angegeben. Denkpausen wurden vermerkt. Die Messung der Exekutivzeit wurde nicht unterbrochen. Das Aufgabenprinzip wurde den Probanden vor dem Test anhand von zwei Beispielen erklärt.

Abb.4: Turm von London (TvL)



3.3.5.4 Vergleichsgruppe für die Untersuchung mit dem „Turm von London“

Die Vergleichsgruppe für den TvL von 41 Kindern und Jugendlichen (Alter: 11,29, SD 3,93) wurde entsprechend dem Altersdurchschnitt und der Altersverteilung unserer Patientengruppe ausgewählt. Die Akquisition der Vergleichsgruppe fand in der pädiatrisch-orthopädischen Sprechstunde der Charité-Campus Virchow Klinikum statt. Obwohl hierbei darauf geachtet wurde, dass die Kinder und Jugendlichen in der Ausführung des TvL nicht beeinflusst wurden, könnte doch ein Selektionsbias vorliegen, da Studien über Frakturen bei Kindern zeigen, dass es gewisse Einflussfaktoren auf das Frakturrisiko gibt. Diese variieren von schlechter Ernährung, über hormonelle Störungen bis zu niedrigerer Knochenmasse^{103,104}. Es ist nicht ganz ausgeschlossen, dass diese möglichen Risikofaktoren auch einen gewissen Einfluss auf die Ergebnisse des TvL hatten.

3.3.6 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder

Der *Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder* (HAWIK) ermöglicht es, Intelligenz im Kindesalter differenziert zu bewerten. Unterschieden werden dabei sprachliche Intelligenz, sprachliches Verständnis, praktische Intelligenz, Wahrnehmungsorganisation, Unablenkbarkeit und Arbeitsgeschwindigkeit. Die Gesamtintelligenz ergibt sich aus dem Mittelwert. Der Schwierigkeitsgrad und der Umfang des Tests werden dem Alter und dem Können des jeweiligen Probanden angepasst. Der HAWIK wurde von Herrn DP Hermann Baqué (Sozialpädiatrisches Zentrum, Charité-Universitätsmedizin Berlin) im Rahmen der Regelversorgung der Patienten nach Standardrichtlinien durchgeführt und ausgewertet.

3.3.6.1 Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder-III (HAWIK)

Der HAWIK-III ist ein gängiger gut validierter Intelligenztest. Der HAWIK-III wird im deutschsprachigen Raum verwendet und ist altersadaptiert auf ein Median von 100 eingestellt. Er wurde anhand von 1570 Kindern und Jugendlichen in der Schweiz, Österreich und Deutschland validiert (Arbeitsgruppe HAWIK-III). Dies ermöglichte es uns, unsere Patienten zum Erwartungswert von 100 zu vergleichen. Vergleichswerte für den HAWIK-III sind nur bis zu 16 Jahren und 11 Monaten vorhanden, aber in Rücksprache mit dem erfahrenen Tester Herrn Baqué wurde der Test auch bei Patienten bis zu 18 Jahren angewendet. Dies könnte zu nicht reliablen Werten bei Patienten über 17 Jahren führen. Allerdings wurde in unserer Studie nur eine Patientin mit mehr als 17 Jahren untersucht, sodass der Fehler vernachlässigbar war. Der Vorteil des HAWIK-III liegt darin, dass eine gute Vergleichbarkeit innerhalb des Tests vorliegt, ein internationaler Vergleich zum Wechsler Intelligenztest möglich ist (da neben dem Gesamt-IQ, auch noch ein Verbal- und Handlungs-IQ Teil des Tests sind) und im Gegensatz zum Kaufmann Test für Intelligenzmessung (K-TIM) keine zwei unterschiedlichen Tests je nach Alter verwendet werden mussten, um die gewünschte Alterspanne zu untersuchen.

3.4 Untersuchungswerte

Mit Hilfe der Patientenakten wurden von jedem Probanden die folgenden klinischen Laborwerte erfasst: der Hämoglobinwert, prozentualer Anteil an SCD-Hämoglobin und fetalem Hämoglobin, und Retikulozytenzahl, die Leukozytenzahl, die Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, sowie die Geschwindigkeiten der transkraniellen Doppler-Sonographie. Alle verwendeten Werte wurden zeitlich gesehen nicht länger als zwölf Monate vom Untersuchungstermin entfernt erhoben. Sofern vorhanden, wurde ein Mittelwert aus drei unabhängigen Untersuchungen errechnet. Patienten mit Bluttransfusion wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen.

3.5 Statistische Analysen

Die statistische Analyse wurde mit dem Software Programm SPSS 19 für Windows durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Zahlen, Raten, Median- oder Mittelwerten angegeben. Vor der Datenauswertung wurde auf Normalverteilung und Korrelation

getestet. Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. Konrad Neumann aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin im Rahmen der Statistikberatung.

3.5.1 Normalverteilung

Die Normalverteilung wurde mit Hilfe von Histogrammen und Normalverteilungskurve überprüft. Für die Daten des Intelligenztestes konnte eine Normalverteilung angenommen werden, im Gegensatz zu den Daten des Turm von London-Tests und den kinematischen Parametern Frequenz, Geschwindigkeit und Automatisierung bei der Untersuchung mit dem Schreibtablett. Die nicht normalverteilten Daten wurden mit Hilfe der Box-Cox –Transformation auf eine Schiefe kleiner als |1| gebracht. Die folgenden Werte wurden als lambda und c verwendet. Der ANT wurde nicht angepasst, da in der späteren Analyse gegen Null getestet werden sollte.

Tabelle 3.5: Verwendete Werte für die Box-Cox-Transformation

	c	Lambda
ToL-gelöste Aufgaben		4
ToL-Ausführungszeit		0,1
ToL-Planungszeit		0,05
CSWin-Frequenz	5	0,5
CSWin-Automation	5	0,25
CSWin-Geschwindigkeit	5	0,25

Lambda: geeigneter Exponent um eine annähernde Normalverteilung zu erreichen

3.5.2 Korrelationen

Für die Identifizierung von notwendigen Adjustierungen bei der Gesamtanalyse wurden die Testergebnisse miteinander korreliert. Die Ergebnisse der Korrelation sind in der Tabelle zur Korrelation von kognitiven (ToL und ANT) und feinmotorischen (Schreibtablett) Fähigkeiten mit klinischen Parametern unserer Patientenkohorte dargestellt. Auf Grund der Vielzahl der Korrelation wurde von einer hohen Wahrscheinlichkeit für Typ 2 Fehler (fälschliche Bestätigung der Nullhypothese,

obwohl die Alternativhypothese korrekt ist) ausgegangen, sodass die Korrelationen vernachlässigt wurden.

3.5.3 Datenanalyse

Für die Analyse unserer Daten wurden lineare gemischte Modelle (linear mixed model (LMM)) gewählt, da mehrere Kinder einer Familie zur Teilnahme berechtigt waren und wir somit davon ausgingen, dass die Ergebnisse nicht unabhängig voneinander waren. Für das Schreibtablett wurden zuerst die z-Werte im Vergleich zur gesunden Normgruppe berechnet. Für die Auswertung wurde eine Faktorenanalyse für jeden kinematischen Parameter durchgeführt, um die Anzahl der Variablen zu reduzieren. Die Hauptkomponente wurde für die Frequenz (erklärte Varianz 41,7%), den Druck (erklärte Varianz 84,7%), die Automatisierung (erklärte Varianz 49,1%), die Geschwindigkeit (erklärte Varianz 56,9%) und die Variabilität (erklärte Varianz 45,6%) errechnet. Die errechneten Werte wurden für die weiteren Analysen verwendet. Für die Auswertung wurde die Patientengruppe als fester Faktor und die Familie als zufälliger Effekt gewählt. Für den Turm von London wurden für das linear gemischte Modell die Patientengruppe, die Altersgruppe und das Geschlecht als feste Faktoren verwendet und die Familie als zufälliger Effekt, da der Test nicht auf Alter oder Geschlecht adjustiert wurde.

Für die „Amsterdam Neuropsychological Tasks“ gab das Programm automatisch z-Werte an, welche mit Hilfe einer gesunden Normgruppe durch die Autoren des Programms in den Niederlanden erstellt wurden. Wir verwendeten ein „zufälliges Schnittpunktmodell“, um zu überprüfen, ob die Mittel dieser standardisierten Resultate von Null abweichen. Für die IQ-Werte, welche um einen Populationsmittelwert von 100 variieren, haben wir den Wert 100 von den Resultaten subtrahiert und sie nach dem gleichen Procedere wie bei den Ergebnissen des ANT analysiert. Für die primären Endpunkte unserer Studie, nämlich Planungs- sowie Ausführungszeit und gelöste Aufgaben des ToL und kinematische Parameter der Aufgaben auf dem Schreibtablett, wurde das Alpha-Niveau auf $\alpha = 0,006$ adjustiert (Bonferroni-Korrektur für acht Tests). Für die p-Werte bezüglich der Auswertung der Untersuchungen mit dem ANT und dem HAWIK-III haben wir keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, da diese Endpunkte als sekundär für unsere Studie angesehen wurden. Eine Spearman Korrelationsanalyse wurde nach Korrelationen zwischen den Testergebnissen und den vorher festgelegten klinischen Daten

durchgeführt. Es wurden zwei weitere explorative Analysen hinsichtlich des Einflusses der Therapie auf die Ergebnisse innerhalb der Patientengruppe und des Einflusses der SCD-Variante auf die Ergebnisse mit Hilfe des linear gemischten Modells durchgeführt. Familie wurde erneut als zufälliger Effekt verwendet, während Therapieart und Krankheitsvariante als feste Effekte definiert wurden. Die Effektstärke wurde als deskriptiv betrachtet und daher ohne linear gemischte Modelle berechnet. Für die Ergebnisse der Untersuchungen mit dem „Turm von London“ und dem HAWIK berechneten wir die Effektstärke mit dem T-Test. Für Ergebnisse des ANT und der Untersuchungen mit dem Schreibtablett wurden die z-Werte durch die Standardabweichung geteilt. Unsere Interpretation der Effektgröße basierte auf Cohens Definition für kleine ($d=0,2$), mittlere ($d=0,5$) und große ($d=0,8$) Effekte¹⁰⁵.

4. Ergebnisse

4.1 Die Patientenkohorte

Es haben 32 Patienten an der Studie „Neurokognitive und feinmotorische Defizite bei Kindern mit Sichelzellerkrankung“ teilgenommen. Das mittlere Alter betrug 11,2 Jahre (Spektrum: 6-18 Jahre). 17 der Patienten waren weiblich. N= 15 (47%) der Studienteilnehmer stammten aus dem Libanon/Palästina und n= 15 (47%) aus West- oder Zentralafrika. Für 24 der 32 Teilnehmer war der Phänotyp bekannt, 75% waren vom Phänotyp HbSS und jeweils 12,5% HbSβ° und HbSC. Der durchschnittliche Hämoglobin Wert (Hb) war 8,9 g/dl, der durchschnittliche prozentuale Anteile des Hämoglobin S (HbS) am Gesamthämoglobin betrug 71,3% und der durchschnittliche prozentuale Anteil an Hämoglobin F (HbF) betrug 12,3%. Während der Durchführung der Studie erhielten 16 der Patienten eine Hydroxyharnstoff-Therapie und drei erhielten regelmäßige Blutaustauschtransfusionen. Die Hydroxyharnstoff-Therapie wurde bei 15 Patienten auf Grund von Schmerzen verschrieben, eine Patientin erhielt Hydroxyharnstoff infolge eines Zustands nach Multiorganversagen bei abgelehnter Knochenmarktransplantation. Die Bluttransfusionen erfolgten bei zwei Patienten auf Grund von schweren, therapierefraktären Schmerzkrisen und bei einem Patient infolge einer pathologischen transkraniellen Dopplersonographie. Keiner der Patienten zeigte eine neurologische Auffälligkeit im Sinne einer Kleinhirnaffektion im Rahmen der Untersuchung nach der *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (ICARS).

Tabelle 4.1: Patientencharakteristika (N=32)

Geschlecht	Anzahl (%)
Männlich	14 (44)
Weiblich	18 (56)

Herkunftsland	Anzahl (%)
Libanon/Palästina	15 (47)
Ghana	6 (18)
Nigeria	4 (12)
Angola	2 (6)
Kongo	2 (6)
Guinea	1 (3)
Türkei	1 (3)
Syrien	1 (3)

Genotyp	Anzahl (%)
HBSS	25 (79)
HBSC	4 (12)
HB β°	3 (9)

	Mittelwert (+/- SD)
Alter	11,14 (+/- 4,48)

	Mittelwert (+/-SD)
Hämoglobin (g/dl)	9,04 (1,3)
SCD-Hämoglobin (%)	82,6 (9,3)
Fetales Hämoglobin (%)	16,9 (8,6)
LDH (U/l)	477,7 (128,1)
Retikulozyten	8,7 (4,4)
Leukozyten (1000/ μ L)	8,9 (4,1)
TCDS MCA rechts	103,7 (24,0)
TCDS MCA links	108,2 (31,0)

Patienten mit SCD C (n=4):	Mittelwert (+/-SD)
Hämoglobin (g/dl)	11,25 (0,9)
SCD-Hämoglobin (%)	54,0 (0,5)
Fetales Hämoglobin (%)	2,4 (0,8)
HbC (%)	43,3 (1,2)
LDH (U/l)	287,6 (46,7)
Retikulozyten	4,3 (4,5)
Leukozyten (1000/ μ L)	5,3 (1,8)
TCDS MCA rechts	89,0 (1,5)
TCDS MCA links	85,0 (5,7)

Patienten mit Austausch- transfusionen (n=3):	Mittelwert (+/-SD)
Hämoglobin (g/dl)	7,8 (1,4)
SCD-Hämoglobin (%)	58,4 (4,9)
HbA1 (%)	33,9 (5,8)
Fetales Hämoglobin (%)	4,3 (0,8)
LDH (U/l)	427,0 (160,5)
Retikulozyten	13,9 (1,7)
Leukozyten (1000/ μ L)	15,9 (3,2)
TCDS MCA rechts	83,0 (23,5)
TCDS MCA links	86,0 (23,8)

4.2 Intelligenztestung der SCD-Kohorte

Die Kohorte erreichte im Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder (HAWIK) einen durchschnittlichen Gesamt-IQ von 93,87. Dies wich nicht signifikant ($p=0,129$) vom Mittelwert (100) ab. Die sechs Untertests des HAWIK ergaben für den Handlungsteil ($p=0,007$, Cohens $d= 0,7$), die Wahrnehmungsorganisation ($p<0,001$) und die Arbeitsgeschwindigkeit ($p=0,014$) einen signifikanten Unterschied. Der Verbalteil, das Sprachverständnis und die Unablenkbarkeit zeigten keine signifikante Abweichung von der altersgleichen Vergleichsbevölkerung. Auch wenn signifikante Unterschiede bestanden, so lagen alle Durchschnittswerte innerhalb einer Standardabweichung vom Normwert (85-115).

Tabelle 4.2. : Ergebnisübersicht: Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder

	Patienten	Normpopulation	P
	M (SD)	M (SD)	
HAWIK			
IQ –Gesamt	93,87 (14,15)	100 (15)	0,129
IQ-Handlungsteil	91,19 (12,17)	100 (15)	0,007
IQ-Verbalteil	97,10 (15,85)	100 (15)	0,646
IQ-Sprachverständnis	99,23 (16,53)	100 (15)	0,796
IQ-Wahrnehmungsorganisation	91,23 (11,47)	100 (15)	0,000
IQ-Unablenkbarkeit	96,58 (12,94)	100 (15)	0,152
IQ-Arbeitsgeschwindigkeit	93,68 (13,53)	100 (15)	0,014

IQ: Intelligenzquotient, M: Mittelwerte, SD: Standardabweichung. Die p-Werte wurden mit Hilfe von gemischten linearen Modellen ermittelt.

4.3 Planerische Fähigkeiten - Turm von London

Die Untersuchungen mit dem Turm von London zeigten bezüglich der Ausführungszeit keinen signifikanten Unterschied ($p=0,485$) zwischen Patienten (18,23 sec (SD 6,22)) und der gesunden Vergleichsgruppe (18,04 sec (SD 6,93)). Die SCD-Patienten brauchten allerdings signifikant länger für die Planung ($p<0,001$, Cohens $d= 0,5$) und lösten signifikant weniger Aufgaben ($p<0,001$, Cohens $d=1$). Im Durchschnitt haben die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe 1,24 sec länger

geplant und 2 Aufgaben weniger gelöst. Das Alter hatte einen signifikanten Einfluss auf die Ausführungszeit ($p < 0,001$), die Planungszeit ($p = 0,030$) und die Anzahl der gelösten Aufgaben ($p = 0,023$), wobei ältere Kinder besser abschnitten als die jüngeren. Das Schwierigkeitsniveau hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Ausführungszeit ($p < 0,001$), die Planungszeit ($p < 0,001$) und die Anzahl der gelösten Aufgaben ($p < 0,001$). Mit steigender Schwierigkeit wurden die Ausführungszeit und die Planungszeit länger und die Anzahl der gelösten Aufgaben kleiner. Es gab keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Resultate. Die Ergebnisse blieben zum größten Teil auch nach der Bonferroni-Korrektur (für acht Tests) des Alpha-Niveaus auf $\alpha = 0,006$ signifikant. Nur der Einfluss des Alters auf Ausführungs- und Planungszeit konnte nach der Korrektur nicht mehr als signifikant gewertet werden.

Tabelle 4.3. : Ergebnisübersicht: Turm von London (TvL)

	Patienten	Vergleichsgruppe	P
	M (SD)	M (SD)	
TvL			
TvL-Ausführungszeit (sec)	18,23 (6,22)	18,04 (6,93)	0,485
TvL-Planungszeit (sec)	6,73 (3,21)	5,49 (2,33)	<0,001
TvL- gelöste Aufgaben (n)	16,70 (2,00)	18,66 (1,65)	<0,001

TvL: Turm von London, M: Mittelwerte, SD: Standardabweichung. Die p-Werte wurden mit Hilfe von gemischten linearen Modellen ermittelt.

Tabelle 4.3.1. : Untersuchungsergebnisse der Teilaufgaben vom „Turm von London“

	Patienten	Vergleichsgruppe	P
	M (SD)	M (SD)	
TvL			
Planungszeit 3 Züge	4,56 (1,80)	3,87 (2,13)	0,026
Ausführungszeit 3 Züge	9,46 (2,35)	8,47 (3,95)	0,030
Gelöste Aufgaben 3 Züge	4,83 (0,46)	4,85 (0,36)	0,717
Planungszeit 4 Züge	4,71 (1,68)	4,16 (1,91)	0,472
Ausführungszeit 4 Züge	12,18 (3,98)	13,61(5,14)	0,472
Gelöste Aufgaben 4 Züge	4,73 (0,52)	4,66 (0,57)	0,969
Planungszeit 5 Züge	7,71 (4,32)	6,23 (3,05)	0,083
Ausführungszeit 5 Züge	18,16 (5,9)	20,02(8,71)	0,580
Gelöste Aufgaben 5 Züge	3,70 (0,92)	4,54 (0,75)	<0,001
Planungszeit 6 Züge	12,50 (10,89)	7,61 (5,28)	0,083
Ausführungszeit 6 Züge	25,30 (13,52)	25,22(11,61)	0,646
Gelöste Aufgaben 6 Züge	3,39 (1,23)	4,80 (0,46)	<0,001

TvL: Turm von London, M: Mittelwerte, SD: Standardabweichung. Die Planungs- sowie Ausführungszeit sind jeweils in sec und gelöste Aufgaben sind n.

4.4. Feinmotorische Fähigkeiten - Schreiblett

Die Untersuchungsergebnisse mit dem Schreiblett zeigten, dass Kinder mit Sichelzellerkrankheit eine signifikant geringere Frequenz ($p < 0,001$, Cohens $d = 0,7$), eine höhere Geschwindigkeit ($p = 0,016$), eine höhere Variabilität ($p = 0,005$, Cohens $d = 0,4$) und eine geringere Automatisierung ($p = 0,015$, Cohens $d = 0,4$) beim Zeichnen und Schreiben aufwiesen. Der Unterschied in der Automatisierung und der Geschwindigkeit war nach der Bonferroni-Korrektur (für acht Tests) des Signifikanz-Niveaus auf $\alpha = 0,006$ nicht mehr signifikant. Bezüglich des Drucks gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen sichelzellerkrankten Kindern und denen der gesunden Vergleichsgruppe.

4.4.1 Untersuchungsergebnisse der einzelnen feinmotorischen Aufgaben

Die Analyse der einzelnen feinmotorischen Aufgaben zeigte, dass die Patientengruppe im ersten Teil (Kreise zeichnen) schlechter abschnitt als die Normgruppe. Im ersten Teil zeigten die Patienten eine niedrigere Frequenz ($p < 0,001$), weniger Automatisierung ($p < 0,001$), eine nicht signifikant niedrigere Geschwindigkeit ($p = 0,261$) und eine höhere Variabilität ($p < 0,001$). Die zweite Aufgabe (eine archimedische Spirale zeichnen) zeigte andere Ergebnisse. Die Patienten wiesen eine signifikant höhere Frequenz ($p < 0,001$), mehr Automatisierung ($p < 0,001$), eine höhere Geschwindigkeit ($p < 0,001$) und eine gleichwertige Variabilität ($p = 0,655$) im Verhältnis zur Normgruppe. Bei der dritten Aufgabe (Satz schreiben „Der Ball rollt ins Tor“) zeigten sich für die Patienten eine signifikant niedrigere Frequenz ($p = 0,006$), tendenziell eine geringere Automatisierung ($p = 0,635$), eine höhere Geschwindigkeit ($p = 0,004$) und eine etwa gleichwertige Variabilität ($p = 0,943$) im Vergleich zur Normgruppe. Der Druck war in keinem der Unterteile signifikant unterschiedlich. Das Signifikanzniveau wurde nicht auf die Anzahl der Tests angepasst, da die Analyse der Unterteile als explorativ angesehen wurde.

Tabelle 4.4. : z-scores der Hauptkomponenten aus der Faktorenanalyse für alle 3 Aufgaben

	Patienten	Normpopulation	P
	M (SD)	M (SD)	
Schreibtablett			
Frequenz	-0,95 (1,49)	0,00 (0,97)	<0,001
Druck	0,15 (0,96)	0,00 (0,97)	0,417
Automatisierung	0,57 (1,62)	0,00 (0,97)	0,015
Geschwindigkeit	0,70 (2,09)	0,00 (0,97)	0,016
Variabilität	0,53 (1,30)	-0,05 (1,02)	0,005

M: Mittelwerte, SD: Standardabweichung. Die p-Werte wurden mit Hilfe von gemischten linearen Modellen ermittelt.

Tabelle. 4.4.1: Feinmotorische Leistungen der SCD-Kohorte bezüglich Hauptkomponenten aus der Faktorenanalyse für die einzelnen Aufgaben der Untersuchung mit dem Schreibtablett

	z-score	p
<u>Kreise zeichnen(n= 32)</u>		
Frequenz (F)	-,79	<0,001
Druck (P)	-,04	0,852
Automatisation (NCV)	1,23	<0,001
Geschwindigkeit (SPV)	-,22	0,261
Variabilität (VARPV)	1,38	<0,001
<u>Archimedische Spirale malen (n= 32)</u>		
Frequenz (F)	1,20	<0,001
Druck (P)	,32	0,093
Automatisation (NCV)	-,65	<0,001
Geschwindigkeit (SPV)	,91	<0,001
Variabilität (VARPV)	-,09	0,655
<u>„Der Ball rollt ins Tor“ schreiben(n= 26)</u>		
Frequenz (F)	-,52	0,009
Druck (P)	,17	0,415
Automatisation (NCV)	,09	0,635
Geschwindigkeit (SPV)	,84	0,004
Variabilität (VARPV)	,02	0,943

4.5. Exekutive Funktionen - Amsterdam Neuropsychological Tasks

Die Grundgeschwindigkeit („Baseline Speed“) der Kinder mit SCD entsprach in etwa der Geschwindigkeit der Normgruppe ($p=0,469$). Im Muster-Erkennungstest („feature identification“) zeigten die Kinder mit SCD eine signifikant längere Reaktionszeit für die Erkennung bei Präsentation zusammen mit ähnlichen ($p=0,002$) und mit unähnlichen ($p=0,003$) Mustern. Weiterhin begingen die Kinder mit SCD tendenziell mehr Fehler. Dieses Ergebnis war allerdings nicht signifikant ($p=0,13$ und $p=0,15$). Im ersten und zweiten Teil des Tests für wechselnde Aufmerksamkeit („shifting

attentional set“) wiesen die Kinder mit SCD eine signifikant längere Reaktionszeit ($p=0,002$ und $p=0,005$) sowie eine größere Fehlerrate auf. Die höhere Fehlerrate wurde erst im zweiten Teil signifikant ($p=0,118$ und $p=0,024$). Im dritten Teil des Tests gab es fast keine Unterschiede in der Reaktionszeit zwischen gesunden Kindern und Kindern mit SCD für kompatible ($p=0,555$) und nicht kompatible ($p=0,321$) Bewegungen. Hingegen war die Anzahl der Fehler für beide stark signifikant höher bei Kindern mit SCD ($p=<0,001$ und $p=<0,001$).

Tabelle 4.5.: Kognitive Leistung der SCD-Kohorte im Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT)

ANT	Patienten	P
	M z-score (SD)	
Grundgeschwindigkeit		
Reaktionszeit (RZ)	0,23 (1,70)	0,469
Muster-Erkennungstest		
RZ Treffer ähnlich	0,91 (1,14)	0,002
Anzahl (N) Fehler ähnlich	0,47 (1,16)	0,13
RZ Treffer unähnlich	0,81 (1,34)	0,003
N Fehler unähnlich	0,81 (2,13)	0,15
Tests für wechselnde Aufmerksamkeit		
RZ kompatibel Aufgabe 1	1,57 (1,88)	0,002
N Fehler Aufgabe 1	0,76 (2,16)	0,118
RZ inkompatibel Aufgabe 2	1,23 (1,81)	0,005
N Fehler inkompatibel Aufgabe 2	1,12 (2,45)	0,024
RZ kompatibel Aufgabe 3	0,23 (1,39)	0,555
N Fehler kompatibel Aufgabe 3	1,96 (2,39)	<0,001
RZ inkompatibel Aufgabe 3	0,33 (1,64)	0,321
N Fehler inkompatibel Aufgabe 3	2,20 (2,18)	<0,001

M: Mittelwerte, SD: Standardabweichung, RZ: Reaktionszeit, N: Anzahl, Aufgaben= A

4.6 Klinische Risikofaktoren

Die Auswertung der klinischen Daten in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe innerhalb der Gruppe der SCD-Patienten ergab den Hinweis, dass Patienten mit verschiedenen Therapien sich unterschieden. Allerdings war der Einfluss der Therapieart im Linear Mixed Modell für keinen klinischen Parameter signifikant.

Tabelle 4.6. : Einfluss der Behandlung auf klinische Parameter und kognitive sowie feinmotorische Ergebnisse

	Alle Patienten (N= 32)	keine Therapie (N=13)	Hydroxyurea- Therapie (N=16)	Transfusions- Therapie (N=3)
Klinische Parameter				
Hämoglobin (g/dl)	9,2 (1,5)	9,09 (1,9)	9,7 (1,0)	7,8 (1,4)
Sichelzellhämoglobin (%)	70,5 (13,7)	70,5 (15,7)	72,1 (13,0)	58,4 (4,9)
Fetales Hämoglobin (%)	13,8 (9,5)	9,9 (7,6)	19,7 (9,4)	4,3 (0,8)
LDH (U/l)	452,8 (136,1)	469,3 (170,2)	438,5 (117,2)	427,0 (160,5)
Retikulozyten (%)	9,0 (4,6)	9,9 (5,4)	7,4 (2,6)	13,9 (1,7)
TCDS rechts (cm/s)	101,1 (22,7)	107,7 (24,9)	98,1 (21,6)	83,0 (23,5)
TCDS links (cm/s)	104,3 (29,3)	103,3 (25,3)	106,7 (33,7)	86,0 (23,8)
HAWIK				
IQ –Gesamt	93,87 (14,15)	96,50 (14,22)	94,37 (12,94)	80,67 (18,18)
IQ-Handlungsteil	91,19* (12,17)	92,17 (14,42)	92,00 (10,76)	83,00 (9,85)
IQ-Verbalteil	97,10 (15,85)	100,67 (11,99)	97,94 (14,76)	78,33 (27,06)
Turm von London				
TvL-Ausführungszeit (sec)	6,73** (3,21)	6,25 (1,94)	7,46 (4,09)	4,99 (1,15)
TvL-Planungszeit (sec)	18,23 (6,22)	18,73 (5,04)	18,54 (7,37)	14,67 (4,37)
TvL- gelöste Aufgaben (n)	16,70** (2,00)	16,08 (2,28)	17,07 (1,91)	17,33 (0,58)

Schreibtablett

(Hauptkomponente aus 3 Aufgaben)

Z-Wert Frequenz	-0,95** (1,49)	-,64 (2,14)	-1,11 (0,85)	-1,22 (0,43)
Z-Wert Druck	0,15 (0,96)	,62 (1,16)	-,13 (0,68)	,03 (1,00)
Z-Wert Automatisierung	0,57* (1,62)	-,40 (1,42)	,86 (1,90)	-,27 (0,49)
Z-Wert Geschwindigkeit	0,70* (2,09)	,83 (2,65)	,05 (1,43)	,27 (0,96)
Z-Wert Variabilität	0,53* (1,30)	,20 (1,08)	,41 (1,43)	1,63 (1,56)

Alle Werte sind Mittelwerte, SD: Standardabweichung, Gruppe ohne Therapie enthält Patienten mit HbSC. * $p \leq 0,02$, ** $p \leq 0,001$, TvL: Turm von London, IQ: Intelligenzquotient. Die p-Werte wurden mit Hilfe von gemischten linearen Modellen ermittelt.

4.7 Einfluss klinischer Faktoren auf kognitive und motorische Leistungen

Bezüglich der Ergebnisse zur Planung und Ausführung im TvL-Test sowie der kinematischen Parameter bei den Aufgaben auf dem Schreibtablett gab es kaum Einfluss klinischer Risikofaktoren. Bei der Prüfung der exekutiven Funktionen mit dem ANT korrelierten die Reaktionszeit und der prozentuale Anteil des HbF am Gesamthämoglobin bei den Tests für die Bestimmung der Grundgeschwindigkeit und wechselnde Aufmerksamkeit. Im Mustererkennungstest korrelierte die Reaktionszeit mit dem Wert der LDH. Zusätzlich korrelierte die Anzahl der Fehler im Test für wechselnde Aufmerksamkeit mit den Flussgeschwindigkeiten der transkranialen Dopplersonographie. Allerdings war keiner der signifikanten Korrelationskoeffizienten größer als |0,65|.

Tabelle 4.7. Korrelation klinischer Parameter mit kognitiven und feinmotorischen Leistungen nach Spearman

	Hb n=32	HBS n=31	HbF n=31	LDH n=29	Reti n=27	Leuk n=24	RMCA n=28	LMCA n=28
Turm von London								
Ausführungszeit	-,118	,030	-,133	,211	,030	,062	-,303	-,395
Planungszeit	-,074	-,048	,120	,069	-,203	,099	,179	,173
Gelöste Aufgaben	,093	,260	-,266	-,068	,164	,118	-,438*	-,419
ANT								
<u>Baseline speed</u>								
Reaktionszeit (RZ)	-,359	,116	-,489*	,039	,301	,276	,292	-,051
<u>Feature Identification</u>								
RZ ähnlich	-,448*	,547**	-,003	,632**	,400	,377	-,131	-,113
Fehler ähnlich	,074	,062	,097	-,020	,095	-,212	,061	,070
RZ unähnlich	-,419*	,482*	,100	,462*	,086	,353	,259	,223
Fehler unähnlich	,102	,081	,136	-,149	-,015	-,144	,092	,059
<u>Shifting attentional set</u>								
RZ kompatibel – Teil 1	-,110	-,040	-,535**	,067	,092	,275	,304	,000
N Fehler	,148	-,089	,198	-,337	-,275	-,083	,529*	,592**
RZ inkompatibel - Teil 2	-,106	,047	-,558**	,170	,414	,507*	-,025	-,194
N Fehler inkompatibel	-,041	,113	,206	-,118	,078	,451	,647**	,583**
RZ kompatibel - Teil 3	-,205	,146	-,580**	,466*	,439	,456	-,446	,566*
N Fehler inkompatibel	-,175	,060	-,257	,059	,140	,172	,064	,226
RZ kompatibel	-,079	,123	-,520*	,300	,306	,403	-,384	-,434
N Fehler inkompatibel	-,489*	,361	-,177	,433	,225	,124	-,242	-,322

	Hb n=32	HbS n=31	HbF n=31	LDH n=29	Reti n=27	Leuk n=24	RMCA n=28	LMCA n=28
Schreibtablett								
z-score Frequenz	-,221	,326	-,025	,022	,042	,089	,222	,251
z-score Druck	,130	-,198	-,037	-,199	,110	,214	,571**	,299
z-score	,050	-,289	,146	-,090	-,385	-,262	,179	,080
Automatisierung								
z-score	-,042	,041	-,139	,044	,159	,083	,318	,219
Geschwindigkeit								
z-score Variabilität	-,207	,050	-,21	,223	,444*	,093	-,199	-,225

*= p<0,05, **=p<0,01

Hb: Hämoglobin, HbS: Sichelzell-Hämoglobin, HbF: fetales Hämoglobin, Reti: Retikulozyten, Leuko: Leukozyten, TCDSr: Transkranielle Doppler Sonographie rechts, TCDSl: Transkranielle Doppler Sonographie links, M: Mittelwert aus drei unabhängigen Untersuchungen, ANT: „Amsterdam Neuropsychological Tasks“.

5. Diskussion

5.1. Intellektuelle Fähigkeiten von Sichelzellerkranken Kindern und Jugendlichen

Alle Durchschnittswerte des HAWIK waren innerhalb einer Standardabweichung vom Normwert 100. Dies weist darauf hin, dass unsere Patienten über normale intellektuelle Fähigkeiten verfügen. Im Vergleich zu anderen Arbeiten zur Intelligenz bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit (Meta-Analyse⁶⁶) hatten unsere Patienten einen vergleichsweise hohen IQ, da Patienten ohne klinische Hinweis auf zerebrale Infarkte bei Schatz et al. über einen mittleren IQ von 85,3 verfügten. Die Differenz zwischen den Sichelzellpatienten und der demographisch kontrollierten Vergleichsgruppe betrug in dieser Publikation jedoch nur 5,3. Dies entspricht in etwa unserem Ergebnis von einer Differenz von 6,1. Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse von Kawadler et al.¹⁰⁶ konnte den Trend für einen reduzierten IQ bei Patienten mit SCD bestätigen. In dieser Metaanalyse zeigte sich, dass auch Kinder mit SCD ohne Auffälligkeiten in der MRT einen um 7 Punkte niedrigeren IQ haben als gesunde Vergleichsgruppen. Zudem ergibt sich die Notwendigkeit auch sozioökonomische Faktoren zu berücksichtigen. So konnte King et al.⁵⁵ zeigen, dass mütterliche Bildung oder das Einkommen der Eltern neben biologischen Faktoren wie Ausmaß der Anämie einen Einfluss auf den Gesamt-IQ haben.

In unserer Studie erfolgte keine Kontrolle für sozio-ökonomische und soziodemographische Einflüsse. Daher ist der Intelligenzquotient unserer Kohorte im Normalbereich auch insofern interessant, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass unsere Patienten über einen höheren sozio-ökonomischen und soziodemographischen Status verfügen als Patienten aus vergleichbaren Studien^{51,54,55,58-62,85}. Auch im Vergleich zu Studien aus dem europäischen Raum fallen die Ergebnisse unserer Kohorte höher aus. So wurde zum Beispiel in einer holländischen Studie von Hijmans et al. ein mittlerer IQ von 80 berichtet und in einer italienischen Kohorte ein mittlerer IQ von 86,98⁵⁹. Grundlage für die relativ hohen IQ-Werte unserer Kohorte könnten mehrere Faktoren sein. Einerseits handelt es sich bei unserer Studie um eine verhältnismäßig kleine Stichprobe und zudem konnte eine Studie von Schatz et al.⁶⁶ zeigen, dass mit steigender Stichprobengröße Studien häufiger signifikante Unterschiede im IQ auffinden. Ebenso berichteten Schatz et al. über einen ansteigenden Verlust an IQ-Punkten mit dem Alter. Da unsere

Patientengruppe ein eher hohes Durchschnittsalter aufweist (11,14 Jahre (+/- 4,48)) erwarteten wir zunächst einen signifikant niedrigeren Gesamt-IQ unserer Kohorte. Gleichzeitig stammte unsere Kohorte fast zur Hälfte aus dem Nahen Osten. Der hohe Anteil an Patienten aus dem Nahen Osten in unserer Kohorte trotz geringerer Prävalenz der Sichelzellerkrankheit⁴ liegt vor allem daran, dass in Berlin infolge des libanesischen Bürgerkriegs (1975-1990) die größte arabische Gemeinde lebt¹⁰⁷. Laut Statistischem Bundesamt stammen in Deutschland etwa 500.000 Migranten aus Afrika und 1.500.000 allein aus der Türkei¹⁰⁸. Die Unterschiede der Herkunft könnten zu Unterschieden im Haplotyp und dem Genpool führen, welche den Verlauf der Sichelzellerkrankheit, das Ansprechen auf Hydroxyurea und das Risiko von stummen und offenkundigen/klinisch manifesten Infarkten beeinflussen könnten. Viele der Patienten aus dem Nahen Osten haben wahrscheinlich einen arabisch-indischen Haplotyp, welcher mit höheren fetalen Hämoglobinwerten und einem mildereren klinischen Verlauf assoziiert ist^{10,11}.

Weiterhin kann der relativ normale Intelligenzquotient möglicherweise mit der fehlenden Vergleichsgruppe und damit fehlender Nacheichung der Testergebnisse zusammenhängen. Flynn beschreibt einen Anstieg der Ergebnisse von IQ-Test mit der Zeit bei unterbliebenen Nacheichungen (Flynn-Effekt)¹⁰⁹. Zusätzlich könnte das deutsche Schulsystem einen Einfluss auf die Resultate haben. Generell wird davon ausgegangen, dass der altersangepasste IQ über das Leben einer Person konstant bleibt und daher als eine Art festgelegte Eigenschaft betrachtet werden kann, mit Ausnahme von Personen die unter degenerativen neurologischen Krankheiten leiden und/oder eine traumatische Kopfverletzung erlitten haben. Neuere Studien weisen auf erhebliche Variationen innerhalb eines Individuums während der Kindheit hin¹¹⁰. So konnten zum Beispiel Ramsden et al.¹¹¹ einen erheblichen Einfluss der Lesekompetenz auf den verbalen IQ feststellen. Dies könnte darauf hinweisen, dass auch unterschiedliche Schulsysteme mit unterschiedlichen Schwerpunkten einen Einfluss auf die Ergebnisse im Intelligenztest haben und damit einen internationalen Vergleich erschweren.

Im Gegensatz zum normwertigen Gesamt-IQ fanden wir einen signifikant geminderten Handlungs-IQ und signifikant geminderte Werte in den Unterteilen Wahrnehmungsorganisation und der Arbeitsgeschwindigkeit. Das Ergebnis des reduzierten Handlungs-IQ ist kohärent mit unserer Annahme von reduzierten motorischen und feinmotorischen Fähigkeiten bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit.

Unsere Annahme basierte auf vorangegangene Studien, welche reduzierte exekutive Funktionen bei Kindern mit Sichelzellerkrankung zeigten⁴⁵. Dies konnte bestätigt werden. Eine Studie, welche Auffälligkeiten in der MRT bei Erwachsenen mit SCD mit Ergebnissen im Wechsler Intelligenztest verglich, konnte einerseits keine signifikante Veränderung im verbalen Intelligenztest nachweisen und andererseits einen signifikant geminderten Handlungs-IQ, sowie eine Minderung in Wahrnehmungsorganisation und der Arbeitsgeschwindigkeit. In dieser Studie korrelierten der Handlungs-IQ, die Wahrnehmungsorganisation und die Arbeitsgeschwindigkeit signifikant mit einem reduzierten Volumen der Basalganglien und des Thalamus. Das Ergebnis war unabhängig vom zerebrovaskulären Status der SCD Patienten, sodass strukturelle Hirnabnormalitäten zu vermuten sind¹¹². Dies ist interessant, da in unserer Studie ebenfalls eine Minderung des Handlungs-IQ, der Wahrnehmungsorganisation und der Arbeitsgeschwindigkeit ohne größere Abnormalitäten in den vaskulären Flussgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie auftraten.

5.2 Planerische Fähigkeiten - „Turm von London“

Für den „Turm von London“-Test benötigten die Kinder mit Sichelzellerkrankung signifikant längere Planungs- und Ausführungszeit und lösten weniger Aufgaben als die gesunde altersgleiche Vergleichsgruppe. Dies deutet auf eine weniger effiziente Planungsfähigkeit bei Kindern mit Sichelzellerkrankung hin. Da Planung als ein Teil der exekutiven Funktionen bewertet wird, stimmen unsere Ergebnisse mit denen von Berkelhammer et al.⁴⁵ überein. Sie berichteten über schlechtere Planungsfähigkeiten bei Kindern mit Sichelzellerkrankung ähnlich wie die Studie von Hijmans et al., welche in den Niederlanden durchgeführt wurde und ebenfalls den „Turm von London“-Test verwendete⁸³. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte bedacht werden, dass die Lösung der Aufgaben neben dem Planungsvermögens auch weitere kognitive Fähigkeiten erfordert, wie Gedächtnis und visuell-räumliche Wahrnehmung^{113,114}. Es berichten weitere Studien, dass Sichelzellerkrankung Patienten auch in diesen Bereichen Defizite aufweisen können⁴⁵. Allerdings zeigte eine Analyse von Unterrainer et al.¹¹⁵, dass durch den „Turm von London“-Test hauptsächlich die Planung und die Problemlösung untersucht werden, und andere kognitive Bereiche eher eine geringere Rolle spielen.

5.3. Feinmotorische Fähigkeiten

Die mit Hilfe einer Faktoranalyse zusammengefassten Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Schreibtablett zeigten, dass unsere pädiatrische Kohorte mit SCD im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe signifikante Defizite bezüglich feinmotorischer Fähigkeiten beim Schreiben und Malen aufwies. Da diese für den Alltag sehr wichtig sind, könnte dies einen großen Nachteil für Kinder und Jugendliche mit SCD bedeuten⁸⁹. Bei der differenzierteren Analyse der einzelnen Aufgaben wurde deutlich, dass Unterschiede hinsichtlich der Defizite kinematischer Parameter bei den Aufgaben mit unterschiedlichem Anforderungsprofil bestehen. Entgegen den Vermutungen, dass Schwierigkeiten vor allem im Bereich der komplexen Aufgaben bestehen, schnitten die Patienten mit SCD vor allem im einfachen hoch repetitiv schnellen Kreise-Malen signifikant schlechter ab, als die gesunde Vergleichsgruppe. Nach Rückriegel et al.⁸⁹ ist bei dieser Aufgabe die schnelle Leitung der Bewegungsinformation von stärkerer Bedeutung, als bei den komplexeren Aufgaben^{89,116}. Die Ausführung dieser weniger komplexen und schnellen Aufgabe könnte von der Myelinisierung des kortikospinalen Traktes abhängig sein, während die Lösung der komplexeren Aufgabe eher durch die Entwicklung der neuronalen Netzwerke beeinflusst wird^{89,117}. Bei der dritten Aufgabe „Der Ball rollt ins Tor“ wiesen die Patienten der untersuchten Kohorte eine signifikant niedrigere Frequenz auf und gleichzeitig eine signifikant höhere Geschwindigkeit der Strichausführung als die gesunde Vergleichsgruppe. Diese Diskrepanz zwischen Frequenz und Strichgeschwindigkeit lässt sich nach Rückriegel et al.⁸⁹ möglicherweise damit erklären, dass die verminderte Frequenz ein erstes Zeichen der Schädigung ist, während die Strichgeschwindigkeit noch erhalten blieb, bzw. noch eine unbeeinträchtigte Entwicklung durchmacht. Bei der zweiten Aufgabe „Archimedische Spirale zeichnen“ zeigten die Patienten sehr gute Ergebnisse. Sie hatten eine signifikant höhere Frequenz ($p < 0,001$), mehr Automatisierung ($p < 0,001$), eine höhere Geschwindigkeit ($p < 0,001$) und eine gleichwertige Variabilität ($p = 0,655$) im Verhältnis zur Vergleichsgruppe. Dies weist auf eine mögliche dissoziierte feinmotorische Entwicklung bei Kindern mit SCD hin, d.h. die Myelinisierung des kortikospinalen Traktes könnte durch die SCD früher geschädigt werden als die neuronalen Netzwerke. Allein der kortikospinale Trakt, welcher eine sehr wichtige Bedeutung für die kontrollierte Handbewegung inne hat, wird zum

Beispiel durch den primären Motorkortex, die ventralen und dorsalen prä-motorischen Areale, das supplementäre motorische Areal, sowie durch kortikospinale Projektionen aus dem Parietallappen beeinflusst¹¹⁸. Zusätzlich kann der kortikospinale Trakt nicht nur als ein motorischer Pfad betrachtet werden. Er spielt wahrscheinlich gleichzeitig auch in der sensorischen Verarbeitung von Bewegungen, bei Reflexen, der Nozizeption sowie autonomen und somatischen Motorfunktionen eine wichtige Rolle¹¹⁹. Dies macht es schwierig, Einschränkungen einer sich noch bei Kindern entwickelnden Feinmotorik auf eine Ursache, beziehungsweise auf eine lädierte Struktur alleinig zurück zu führen. Interessanterweise wurde von Balci et al.¹²⁰ eine bilateral signifikant reduzierte Faserdichte der kortikospinalen Trakte bei SCD-Patienten gefunden. Dies unterstützt die Vermutung, dass die Ursache für die eingeschränkte Feinmotorik primär im kortikospinalen Trakt zu suchen ist. Zukünftig müssten in weitere Studien mit breiterem Aufgabenspektrum genauer differenziert werden, in welchem Verhältnis zueinander Myelinisierungsschäden von Schädigungen neuronaler Netze der Motorik bei dieser Patientengruppe stattfindet. Zudem wäre es wichtig weitere Studien im Bereich des Schreibens und Zeichnens mit einer größeren Patientengruppe durchzuführen, um unsere Ergebnisse zu validieren⁴⁵.

5.4. Exekutivfunktionen - ANT

Die Reaktionsgeschwindigkeit der untersuchten Patientengruppe wies keine signifikanten Auffälligkeiten auf. Dies erleichterte die Interpretation der weiteren Tests, da eine Beeinflussung der Ergebnisse durch eine grundsätzlich langsamere Reaktion zu vernachlässigen war. Die signifikanten Differenzen zwischen SCD-Patienten und Vergleichsgruppe im Muster-Erkennungstest sind wahrscheinlich auf Defizite der visuell-räumlichen Fähigkeiten der Kinder mit SCD zurück zu führen. Defizite in diesem Bereich wurden bereits von anderen Studien bestätigt^{83,121}. Die Ergebnisse waren jedoch inkonsistent⁴⁵. Die Ergebnisse des Tests für wechselnde Aufmerksamkeit deuten darauf hin, dass die Kinder mit SCD höhere Niveaus der Aufmerksamkeit wahrscheinlich nicht halten konnten. Bereits im ersten und zweiten, noch relativ leichten, Schwierigkeitsgrad der Aufgaben zeigten sie signifikant verlängerte Reaktionszeiten und im schwierigeren dritten Teil schienen die SCD-Patienten aufzugeben und erreichten somit eine etwa gleichwertige Reaktionszeit wie die Normpopulation. Sie begingen gleichzeitig signifikant mehr Fehler.

Aufmerksamkeitswechsel scheint eine sehr empfindliche Leistung und früh geschädigte Fähigkeit der exekutiven Funktion bei Kindern mit SCD zu sein, vor allem bei Kindern mit Infarkten^{45,67,71,83}. Unsere Untersuchung bestätigt diese These. Um Auswirkungen der geminderten Aufmerksamkeit mit gezielter Förderung zu vermindern, wäre es wichtig, Defizite in der Aufmerksamkeit früh festzustellen⁸⁶.

5.5. Einfluss der klinischen Parameter auf Verluste feinmotorischer und exekutiver Funktionen

Entgegen der Erwartungen gab es außer für die mittels des ANT gemessenen exekutiven Funktionsverluste keine signifikanten Korrelationen. Selbst die mittels des ANT festgestellten signifikanten Korrelationen der Defizite in den exekutiven Funktionen erschienen zu sporadisch und folgten keinem interpretierbaren Muster, welches Aussagen über den Einfluss der Laborparameter auf die Einbußen der exekutiven Funktionen zuließ. Die einzige Korrelation über die eine Aussage sinnvoll erschien, ist der Zusammenhang zwischen einer niedrigen Reaktionszeit im Test für wechselnde Aufmerksamkeit und hohen fetalen Hämoglobinwerten. Gezielte Studien bezüglich der Reaktionszeit könnten hier interessant sein.

6. Ausblick

Anhand unserer Untersuchungen zu Verlusten feinmotorischer und exekutiver Funktionen bei einer Kohorte von Kindern mit SCD konnten wir Funktionsdefizite bestätigen. Es ergibt sich für weitere Studien und die Klinik die Frage, inwieweit diese Defizite durch frühzeitige Diagnose und gezielte Förderung ausgleichbar sind. Ziel sollte es sein, Kindern und Jugendlichen mit SCD trotz möglichen Defiziten die gleichen Chancen auf Bildung und Weiterbildung zu ermöglichen. Zum Beispiel zeigte die Studie von Fields et al.⁶², welche über drei Jahre ein Hausbesuchsmodell mit Lehrern testete, welches positive Eltern-Kind Interaktionen unterstützen und kognitive Fähigkeiten verbessern sollte, dass Prävention einen schützenden Einfluss auf die kognitive Entwicklung von Risikopatienten haben kann.

7. Zusammenfassung

Sichelzellkrankheit (SCD) führt bei einem relevanten Teil der Patienten bereits im Kindes- und Jugendalter zu einer progredienten zerebralen vasookklusiven Schädigung. Einerseits geschieht dies über ein erhöhtes Risiko für isolierte klinisch apparente und stumme Infarkte²⁹ sowie einer diffusen Hirnschädigung durch repetitive Ischämie-Reperfusion-Schädigung bei verminderter vaskulärer Reserve¹²². Infolge der Zusammensetzung der Migrantengruppen in Berlin stammte fast die Hälfte aller betreuten pädiatrischen SCD Patienten aus dem Nahen Osten. Bisherige Studien untersuchten fast immer nur Patienten afrikanischen Ursprungs. Diese Studie sollte prüfen, ob in dem Kollektiv an der Charité-Universitätsmedizin Berlin die aus vorangegangenen Studien bekannten kognitiven und feinmotorische Leistungsdefizite bestätigt werden können. In unserer Studie wurden 32 Kinder und Jugendliche mit SCD im Alter von sechs bis achtzehn Jahren mit Hilfe eines digitalen Schreibtablettes, des Hamburg-Wechsler-Intelligenztestes, des Tests „Turm von London“ und dem Untersuchungsprogramm für unterschiedliche exekutive Funktionen „Amsterdam Neuropsychological Tasks“ auf feinmotorische und kognitive Defizite untersucht. Wir konnten zeigen, dass in unserer Kohorte im Vergleich zu jeweils gesunden alters- und geschlechtsgleichen Vergleichsgruppen leicht verminderte Intelligenz, eine weniger effektive Planung, Defizite in der Feinmotorik, verminderte Aufmerksamkeit sowie Defizite im Arbeitsgedächtnis auftraten. Diese Defizite stellen eine Benachteiligung gegenüber gesunden Kindern und Jugendlichen im gleichen Alter dar^{61,62,85,123}. Weitere Studien, welche diese Defizite genauer definieren und gezielte Förderungsprogramme erproben, erscheinen dringend notwendig.

8. Literaturverzeichnis

1. Burkhardt L, Lobitz S, Koustenis E, Rueckriegel SM, Hernaiz Driever P. Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Annals of hematology* 2017;96:199-213.
2. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *The Yale journal of biology and medicine* 2001;74:179-84.
3. Savitt TL. The invisible malady: sickle cell anemia in America, 1910-1970. *Journal of the National Medical Association* 1981;73:739-46.
4. Steinberg MH. *Disorders of hemoglobin* 2009.
5. Hämoglobinopathien. WHO. (<http://www.who.int/genomics/public/Maphaemoglobin.pdf>, Zugriff 11.04.2018),
6. Reappraisal of known malaria resistance loci in a large multicenter study. *Nature genetics* 2014;46:1197
7. Kulozik, Wainscoat, Serjeant, Kar BC, Al-Awamy B, Essan GJ, Falusi AG, Haque SK, Hilali AM, Kate S. Geographical survey of beta S-globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation. *American journal of human genetics* 1986;39:239-44.
8. Chebloune Y1, Pagnier J, Trabuchet G, Faure C, Verdier G, Labie D, Nigon V. Structural analysis of the 5' flanking region of the beta-globin gene in African sickle cell anemia patients: further evidence for three origins of the sickle cell mutation in Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1988;85:4431-5.
9. Serjeant GR. Sickle-cell disease. *Lancet* 1997;350:725-30.

10. Nagel RLS, M.H. Genetics of the bS gene: origins, epidemiology, and epistasis. Cambridge University Press, Cambridge 2001.
11. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, Chui DH, Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood* 2011;118:19-27.
12. Bakanay SM1, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L, Holley L, Smith D, Kutlar. A Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood* 2005;105:545-7.
13. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. *British journal of haematology* 2005;129:465-81.
14. Kim-Shapiro DB. Structure and Function of Hemoglobin and Its Dysfunction in Sickle Cell Disease. In: Martin H. Steinberg BGF, Douglas G. Higgs, David J. Wetherall, ed. *Disorders of hemoglobin: Cambridge Medicine*; 2009:107-8.
15. Eaton WA, Hofrichter J. Sickle cell hemoglobin polymerization. *Advances in protein chemistry* 1990;40:63-279.
16. Steinberg MHF, Bernard G.; Higgs, Douglas R. *Disorders of Hemoglobin*. Cambridge University Press 2009.
17. Gladwin M, Gregory Kato. Mechanisms and Clinical Complications of Hemolysis in Sickle Cell Disease and Thalassemia. In: Martin H. Steinberg BGF, Douglas G. Higgs, David J. Wetherall, ed. *Disorders of hemoglobin: Cambridge Medicine*; 2009:201.
18. Taylor JGt, Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PloS one* 2008;3:e2095.

19. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor J, Morris CR, Nichols JS, Wang X, Poljakovic M, Morris SM Jr, Gladwin MT. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006;107:2279-85.
20. Platt OS. Preventing stroke in sickle cell anemia. *The New England journal of medicine* 2005;353:2743-5.
21. Hoover R, Rubin R, Wise G, Warren R. Adhesion of normal and sickle erythrocytes to endothelial monolayer cultures. *Blood* 1979;54:872-6.
22. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood* 2013;122:3892-8.
23. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nature medicine* 2002;8:1383-9.
24. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO 3rd, Schechter AN, Gladwin MT. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;294:81-90.
25. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood reviews* 2007;21:37-47.
26. Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassú AM, Bonaparte D, Cavalcante MM, Chora A, Ferreira A, Marguti I, Cardoso S, Sepúlveda N, Smith A, Soares MP. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. *Science translational medicine* 2010;2:51ra71.

27. Ataga KI, Moore CG, Hillery CA, Jones S, Whinna HC, Strayhorn D, Sohler C, Hinderliter A, Parise LV, Orringer EP. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica* 2008;93:20-6.
28. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *The New England journal of medicine* 1994;330:1639-44.
29. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-94.
30. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, Minniti CP, Howard TH, Iyer RV, Inusa B, Telfer PT, Kirby-Allen M, Quinn CT, Bernaudin F, Airewele G, Woods GM, Panepinto JA, Fuh B, Kwiatkowski JK, King AA, Rhodes MM, Thompson AA, Heiny ME, Redding-Lallinger RC, Kirkham FJ, Sabio H, Gonzalez CE, Saccente SL, Kalinyak KA, Strouse JJ, Fixler JM, Gordon MO, Miller JP, Noetzel MJ, Ichord RN, Casella JF. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. *Blood* 2012;119:3684-90.
31. DeBaun MR, Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood* 2016;127:829-38.
32. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet neurology* 2006;5:501-12.
33. Bakker MJ, Hofmann J, Churches OF, Badcock NA, Kohler M, Keage HA. Cerebrovascular function and cognition in childhood: a systematic review of transcranial Doppler studies. *BMC neurology* 2014;14:43.
34. Adams RJ. TCD in sickle cell disease: an important and useful test. *Pediatric radiology* 2005;35:229-34.

35. Pegelow CH¹, Macklin EA, Moser FG, Wang WC, Bello JA, Miller ST, Vichinsky EP, DeBaun MR, Guarini L, Zimmerman RA, Younkin DP, Gallagher DM, Kinney TR. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002;99:3014-8.
36. Steen RG¹, Emudianughe T, Hankins GM, Wynn LW, Wang WC, Xiong X, Helton KJ. Brain imaging findings in pediatric patients with sickle cell disease. *Radiology* 2003;228:216-25.
37. Kassim AA, Debaun MR. Sickle Cell Disease, Vasculopathy, and Therapeutics. *Annual review of medicine* 2012.
38. Lee MT¹, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Brambilla DJ, Adams RJ; STOP Study Investigators. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 2006;108:847-52.
39. Driscoll MC¹, Hurllet A, Styles L, McKie V, Files B, Olivieri N, Pegelow C, Berman B, Drachtman R, Patel K, Brambilla D. Stroke risk in siblings with sickle cell anemia. *Blood* 2003;101:2401-4.
40. Flanagan JM¹, Frohlich DM, Howard TA, Schultz WH, Driscoll C, Nagasubramanian R, Mortier NA, Kimble AC, Aygun B, Adams RJ, Helms RW, Ware RE. Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood* 2011;117:6681-4.
41. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet* 2001;357:1656-9.
42. Powars DR, Weiss JN, Chan LS, Schroeder WA. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood* 1984;63:921-6.

43. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamden A, Cevret S, Hau I, Coic L, Leveille E, Lemarchand E, Lesprit E, Abadie I, Medejel N, Madhi F, Lemerle S, Biscardi S, Bardakdijan J, Galacteros F, Torres M, Kuentz M, Ferry C, Socie G, Reinert P, Delacourt C. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011;117:1130-40; quiz 436.
44. Moser FG1, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, Ohene-Frempong K, Schwartz A, Vichinsky EP, Gallagher D, Kinney TR. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *AJNR American journal of neuroradiology* 1996;17:965-72.
45. Berkelhammer LD1, Williamson AL, Sanford SD, Dirksen CL, Sharp WG, Margulies AS, Prengler RA. Neurocognitive sequelae of pediatric sickle cell disease: a review of the literature. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2007;13:120-31.
46. Steen RG, Fineberg-Buchner C, Hankins G, Weiss L, Prifitera A, Mulhern RK. Cognitive deficits in children with sickle cell disease. *Journal of child neurology* 2005;20:102-7.
47. Quinn CT1, McKinstry RC, Dowling MM, Ball WS, Kraut MA, Casella JF, Dlamini N, Ichord RN, Jordan LC, Kirkham FJ, Noetzel MJ, Roach ES, Strouse JJ, Kwiatkowski JL, Hirtz D, DeBaun MR. Acute silent cerebral ischemic events in children with sickle cell anemia. *JAMA neurology* 2013;70:58-65.
48. Steen RG1, Reddick WE, Mulhern RK, Langston JW, Ogg RJ, Bieberich AA, Kingsley PB, Wang WC. Quantitative MRI of the brain in children with sickle cell disease reveals abnormalities unseen by conventional MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 1998;8:535-43.
49. van der Land V, Hijmans CT, de Ruiter M, Mutsaerts HJ, Cnossen MH, Engelen M, Majoie CB, Nederveen AJ, Grootenhuis MA, Fijnvandraat K. Volume of

white matter hyperintensities is an independent predictor of intelligence quotient and processing speed in children with sickle cell disease. *British journal of haematology* 2015;168:553-6.

50. Novelli EM, Elizabeth Sarles C, Jay Aizenstein H, Ibrahim TS, Butters MA, Connelly Ritter A, Erickson KI, Rosano C. Brain venular pattern by 7T MRI correlates with memory and haemoglobin in sickle cell anaemia. *Psychiatry research* 2015;233:18-22.

51. Iampietro M, Giovannetti T, Tarazi R. Hypoxia and inflammation in children with sickle cell disease: implications for hippocampal functioning and episodic memory. *Neuropsychology review* 2014;24:252-65.

52. Schatz J, Stancil M, Katz T, Sanchez CE. EXAMINER executive function battery and neurologic morbidity in pediatric sickle cell disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2014;20:29-40.

53. Andreotti C, King AA, Macy E, Compas BE, DeBaun MR. The Association of Cytokine Levels With Cognitive Function in Children With Sickle Cell Disease and Normal MRI Studies of the Brain. *Journal of child neurology* 2015;30:1349-53.

54. Anderson LM, Allen TM, Thornburg CD, Bonner MJ. Fatigue in Children With Sickle Cell Disease: Association With Neurocognitive and Social-Emotional Functioning and Quality of Life. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2015;37:584-9.

55. King AA¹, Strouse JJ, Rodeghier MJ, Compas BE, Casella JF, McKinstry RC, Noetzel MJ, Quinn CT, Ichord R, Dowling MM, Miller JP, Debaun MR. Parent education and biologic factors influence on cognition in sickle cell anemia. *American journal of hematology* 2014;89:162-7.

56. Oluwole OB, Noll RB, Winger DG, Akinyanju O, Novelli EM. Cognitive functioning in children from Nigeria with sickle cell anemia. *Pediatric blood & cancer* 2016.

57. Hollocks MJ1, Kok TB, Kirkham FJ, Gavlak J, Inusa BP, DeBaun MR, de Haan M. Nocturnal oxygen desaturation and disordered sleep as a potential factor in executive dysfunction in sickle cell anemia. *Journal of the International Neuropsychological Society* : JINS 2012;18:168-73.
58. Hensler M, Wolfe K, Lebensburger J, Nieman J, Barnes M, Nolan W, King A, Madan-Swain A. Social skills and executive function among youth with sickle cell disease: a preliminary investigation. *Journal of pediatric psychology* 2014;39:493-500.
59. Montanaro M, Colombatti R, Pugliese M, Migliozzi C, Zani F, Guerzoni ME, Manoli S, Manara R, Meneghetti G, Rampazzo P, Cavalleri F, Giordan M, Paolucci P, Basso G, Palazzi G, Sainati L. Intellectual function evaluation of first generation immigrant children with sickle cell disease: the role of language and sociodemographic factors. *Italian journal of pediatrics* 2013;39:36.
60. Yarboi J, Compas BE, Brody GH, White D, Rees Patterson J, Ziara K, King A. Association of social-environmental factors with cognitive function in children with sickle cell disease. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2015:1-18.
61. Drazen CH, Abel R, Gabir M, Farmer G, King AA. Prevalence of Developmental Delay and Contributing Factors Among Children With Sickle Cell Disease. *Pediatric blood & cancer* 2016;63:504-10.
62. Fields ME, Hoyt-Drazen C, Abel R, Rodeghier MJ, Yarboi JM, Compas BE, King AA. A pilot study of parent education intervention improves early childhood development among toddlers with sickle cell disease. *Pediatric blood & cancer* 2016.
63. Sternberg RJ. Intelligence. *Dialogues in clinical neuroscience* 2012;14:19-27.
64. Spearman C. "THE ABILITIES OF MAN". *Science (New York, NY)* 1928;68:38.

65. Wechsler D. The measurement of Adult Intelligence. Williams and Wilkins 1939.
66. Schatz J, Finke RL, Kellett JM, Kramer JH. Cognitive functioning in children with sickle cell disease: a meta-analysis. *Journal of pediatric psychology* 2002;27:739-48.
67. Brown RT, Davis PC, Lambert R, Hsu L, Hopkins K, Eckman J. Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *Journal of pediatric psychology* 2000;25:503-13.
68. Grueneich R1, Ris MD, Ball W, Kalinyak KA, Noll R, Vannatta K, Wells R. Relationship of structural magnetic resonance imaging, magnetic resonance perfusion, and other disease factors to neuropsychological outcome in sickle cell disease. *Journal of pediatric psychology* 2004;29:83-92.
69. Armstrong FD1, Thompson RJ Jr, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, Moser F, Bello J, Hurtig A, Vass K. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1996;97:864-70.
70. Hariman LM, Griffith ER, Hurtig AL, Keehn MT. Functional outcomes of children with sickle-cell disease affected by stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1991;72:498-502.
71. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, Hsu L, DeBaun MR. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology* 2001;56:1109-11.
72. Feder KP, Majnemer A. Handwriting development, competency, and intervention. *Developmental medicine and child neurology* 2007;49:312-7.

73. McHale K, Cermak SA. Fine motor activities in elementary school: preliminary findings and provisional implications for children with fine motor problems. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 1992;46:898-903.
74. Michel E, Roethlisberger M, Neuenschwander R, Roebbers CM. Development of cognitive skills in children with motor coordination impairments at 12-month follow-up. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence* 2011;17:151-72.
75. Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child development* 2000;71:44-56.
76. Martin-Jackson V, Gentry B, Dancer J. Language performance in three groups of children with sickle cell disease: those with stroke, without stroke, and at risk for stroke. *Perceptual and motor skills* 2000;90:1258-60.
77. Craft S, Schatz J, Glauser TA, Lee B, DeBaun MR. Neuropsychologic effects of stroke in children with sickle cell anemia. *The Journal of pediatrics* 1993;123:712-7.
78. Craft JSS, Koby M, Siegel MJ, Resar I, Lee RR, Chu JY, Launius G, dadash-Zadehm M, Le DeBaun M. Neuropsychologic Deficits in Children with Sickle Cell Disease and Cerebral Infarction: Role of Lesion Site and Volume. *Child Neuropsychology* 1999;5:92-103.
79. Bernaudin F, Verlhac S, Fréard F, Roudot-Thoraval F, Benkerrou M, Thuret I, Mardini R, Vannier JP, Ploix E, Romero M, Cassé-Perrot C, Helly M, Gillard E, Sebag G, Kchouk H, Pracros JP, Finck B, Dacher JN, Ickowicz V, Raybaud C, Poncet M, Lesprit E, Reinert PH, Brugières P. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease: radiographic and psychometric correlation. *Journal of child neurology* 2000;15:333-43.

80. Cohen MJ, Branch WB, McKie VC, Adams RJ. Neuropsychological impairment in children with sickle cell anemia and cerebrovascular accidents. *Clinical pediatrics* 1994;33:517-24.
81. Kugler S, Anderson B, Cross D, Sharif Z, Sano M, Haggerty R, Prohovnik I, Hurllet-Jensen A, Hilal S, Mohr JP. Abnormal cranial magnetic resonance imaging scans in sickle-cell disease. Neurological correlates and clinical implications. *Archives of neurology* 1993;50:629-35.
82. Rosen W. *The Rosen Drawing Test*. Bronx, NY: Veterans, Administration Medical Center 1981.
83. Hijmans CT1, Fijnvandraat K, Grootenhuis MA, van Geloven N, Heijboer H, Peters M, Oosterlaan J. Neurocognitive deficits in children with sickle cell disease: a comprehensive profile. *Pediatric blood & cancer* 2011;56:783-8.
84. Schatz J, Roberts CW. Neurobehavioral impact of sickle cell disease in early childhood. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2007;13:933-43.
85. Hardy SJ, Hardy KK, Schatz JC, Thompson AL, Meier ER. Feasibility of Home-Based Computerized Working Memory Training With Children and Adolescents With Sickle Cell Disease. *Pediatric blood & cancer* 2016;63:1578-85.
86. King AA, White DA, McKinstry RC, Noetzel M, Debaun MR. A pilot randomized education rehabilitation trial is feasible in sickle cell and strokes. *Neurology* 2007;68:2008-11.
87. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
88. Sassoon R. *Handwriting a new perspective* 1990.

89. Rueckriegel SM¹, Blankenburg F, Burghardt R, Ehrlich S, Henze G, Mergl R, Hernáiz Driever P. Influence of age and movement complexity on kinematic hand movement parameters in childhood and adolescence. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 2008;26:655-63.
90. Rueckriegel SM, Blankenburg F, Henze G, Baque H, Driever PH. Loss of fine motor function correlates with ataxia and decline of cognition in cerebellar tumor survivors. *Pediatric blood & cancer* 2009;53:424-31.
91. Kral MC, Brown RT, Hynd GW. Neuropsychological aspects of pediatric sickle cell disease. *Neuropsychology review* 2001;11:179-96.
92. Logan GD, Van Zandt T, Verbruggen F, Wagenmakers EJ. On the ability to inhibit thought and action: general and special theories of an act of control. *Psychological review* 2014;121:66-95.
93. Sergeant J, van der Meere J. Additive factor method applied to psychopathology with special reference to childhood hyperactivity. *Acta psychologica* 1990;74:277-95.
94. R. S. J. Frackowiak KJF, C. D. Frith, R. J. Dolan & J. C. Mazziotta. *Human brain function*. San Diego: Academic Press 1997.
95. Sternberg S. The discovery of processing stages: Extensions of Donders' method. *Acta psychologica* 1969;30:276-315.
96. Posner MI. Timing the brain: mental chronometry as a tool in neuroscience. *PLoS biology* 2005;3:e51.
97. De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Ader HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002;40:1751-65.

98. Unterrainer JM, Owen AM. Planning and problem solving: from neuropsychology to functional neuroimaging. *Journal of physiology, Paris* 2006;99:308-17.
99. Phillips LH, Wynn VE, McPherson S, Gilhooly KJ. Mental planning and the Tower of London task. *The Quarterly journal of experimental psychology A, Human experimental psychology* 2001;54:579-97.
100. Kafer KL, Hunter M. On testing the face validity of planning/problem-solving tasks in a normal population. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 1997;3:108-19.
101. Unterrainer JM, Rahm B, Leonhart R, Ruff CC, Halsband U. The Tower of London: the impact of instructions, cueing, and learning on planning abilities. *Brain research Cognitive brain research* 2003;17:675-83.
102. Shallice T. Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 1982;298:199-209.
103. Goulding A. Risk factors for fractures in normally active children and adolescents. *Medicine and sport science* 2007;51:102-20.
104. Goulding A, Grant AM, Williams SM. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2005;20:2090-6.
105. J C. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge 1977.
106. Kawadler JM, Clayden JD, Clark CA, Kirkham FJ. Intelligence quotient in paediatric sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology* 2016;58:672-9.

107. Araber in Berlin. (https://de.wikipedia.org/wiki/Araber_in_Berlin, Accessed 04.07.2018)
108. Migration/Integration. Statistisches Bundesamt. (Ausländische Bevölkerung - Fachserie 1 Reihe 2 – 2016, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/MigrationIntegration/MigrationIntegration.html>, Accessed 03.02.2017)
109. Flynn JR. Massive IQ Gains in 14 Nations: What IQ Tests Really Measure. 1987.
110. Ramsden S, Richardson FM, Josse G, et al. Verbal and non-verbal intelligence changes in the teenage brain. *Nature* 2011;479:113-6.
111. Ramsden S, Richardson FM, Josse G, Shakeshaft C, Seghier ML, Price CJ. The influence of reading ability on subsequent changes in verbal IQ in the teenage years. *Developmental cognitive neuroscience* 2013;6:30-9.
112. Mackin RS1, Insel P, Truran D, Vichinsky EP, Neumayr LD, Armstrong FD, Gold JI, Kesler K, Brewer J, Weiner MW; Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Adult Sickle Cell Anemia Study Group. Neuroimaging abnormalities in adults with sickle cell anemia: associations with cognition. *Neurology* 2014;82:835-41.
113. Welsh MC, Satterlee-Cartmell T, Stine M. Towers of Hanoi and London: contribution of working memory and inhibition to performance. *Brain and cognition* 1999;41:231-42.
114. Phillips LH, Wynn V, Gilhooly KJ, Della Sala S, Logie RH. The role of memory in the Tower of London task. *Memory (Hove, England)* 1999;7:209-31.
115. Unterrainer JM1, Rahm B, Kaller CP, Leonhart R, Quiske K, Hoppe-Seyler K, Meier C, Müller C, Halsband U. Planning abilities and the Tower of London: is this

task measuring a discrete cognitive function? *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 2004;26:846-56.

116. Muller K, Homberg V. Development of speed of repetitive movements in children is determined by structural changes in corticospinal efferents. *Neuroscience letters* 1992;144:57-60.

117. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of neurophysiology* 1980;43:118-36.

118. Lemon RN, Griffiths J. Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle & nerve* 2005;32:261-79.

119. Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annual review of neuroscience* 2008;31:195-218.

120. Balci A1, Karazincir S, Beyoglu Y, Cingiz C, Davran R, Gali E, Okuyucu E, Egilmez E. Quantitative brain diffusion-tensor MRI findings in patients with sickle cell disease. *AJR American journal of roentgenology* 2012;198:1167-74.

121. Schatz J, Puffer ES, Sanchez C, Stancil M, Roberts CW. Language processing deficits in sickle cell disease in young school-age children. *Developmental neuropsychology* 2009;34:122-36.

122. Bush A, Chai Y, Choi SY, Vaclavu L, Holland S, Nederveen A, Coates T, Wood J. Pseudo continuous arterial spin labeling quantification in anemic subjects with hyperemic cerebral blood flow. *Magnetic resonance imaging* 2018;47:137-46.

123. Daly B1, Kral MC, Brown RT, Elkin D, Madan-Swain A, Mitchell M, Crosby L, Dematteo D, Larosa A, Jackson S. Ameliorating attention problems in children with sickle cell disease: a pilot study of methylphenidate. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* : *JDBP* 2012;33:244-51.

Anhang:

1. International Ataxia Rating Scale

International Cooperative Ataxia Rating Scale

Bei Patienten mit Medulloblastom und pilozytisches Astrozytom

- | | |
|---|---|
| 1. Laufvermögen (0-8): | 10. Finger-Nase-Test, Dysmetrie/ Bewegungssegmentation re (0-4):
li (0-4): |
| 2. Ganggeschwindigkeit (0-4): | 11. Finger-Nase-Test, Intentionstremor re (0-4):
li (0-4): |
| 3. Stand (0-6): | 12. Finger-Finger-Test re (0-4):
li (0-4): |
| 4. Malleolen-Abstand (0-4): | 13. Pronation-Supination-Test re (0-4):
li (0-4): |
| 5. Körperschwankung, geöffnete Augen (0-4): | 14. Archimedes- Spirale (0-4): |
| 6. Körperschwankung, geschlossene Augen (0-4): | 15. Sprachfluss 5x "Die Frösche quaken im Ententeich." (0-4): |
| 7. Sitzposition (0-4): | 16. Sprachklarheit (0-4): |
| 8. Knie-Hacke-Versuch, Intentionstremor/ Dysmetrie re (0-4):
li (0-4): | 17. Endstellnystagmus (0-3): |
| 9. Knie-Hacke-Versuch, Aktionstremor re (0-4):
li (0-4): | 18. Sakkadierung bei Augefolgebewegung (0-2): |
| | 19. Sakkadendysmetrie (0-1): |



1. Laufvermögen

0 = normal
1 = Gang fast normal, aber Seit tänzergang nicht möglich
2 = Laufen ohne Hilfe möglich, aber deutlich unnormale und ungleichmäßig verschränkt
3 = Laufen ohne Hilfe möglich, aber mit deutlichem Schwanken, Schwierigkeiten mit Drehung
4 = Laufen ohne Hilfe nicht möglich; Patient benutzt Wand als Gehhilfe
5 = Laufen nur mit einem Stock möglich
6 = Laufen nur mit zwei Stöcken oder Rollator möglich
7 = Laufen nur mit Hilfe einer Person
8 = Laufen unmöglich, selbst mit Hilfe einer Person

2. Gang-Geschwindigkeit

0 = normal
1 = leicht vermindert
2 = stark vermindert
3 = extrem vermindert
4 = Laufen ohne Hilfe nicht möglich

3. Standvermögen, geöffnete Augen

0 = normal, Einbeinstand länger als 10 Sekunden möglich
1 = Stand mit sich berührenden Malleolen möglich, Einbeinstand nicht länger als 10 Sekunden möglich
2 = Stand mit sich berührenden Malleolen möglich, Seit tänzerstand nicht länger als 10 Sekunden möglich
3 = Stand mit sich berührenden Malleolen nicht möglich, normaler Stand ohne Hilfe möglich mit keinen oder moderaten Schwankungen
4 = normaler Stand nur mit starker Hilfe eines Armes möglich
5 = Stand auch mit starker Hilfe beider Arme nicht möglich

4. Abstand der Füße in natürlicher Position ohne Hilfe, geöffnete Augen

(Der Patient wird gebeten eine bequeme Position einzunehmen; der Abstand zwischen den medialen Malleolen wird gemessen)
0 = normal (< 10 cm)
1 = leicht vergrößert (> 10 cm)
2 = deutlich vergrößert (25 cm < Abstand < 35 cm)
3 = stark vergrößert (> 35 cm)
4 = Stand unmöglich

5. Körperschwankung, Füße zusammen, Augen geöffnet

0 = normal
1 = leichte Schwankungen
2 = mäßige Schwankungen (< 10 cm auf Kopfhöhe)
3 = starke Schwankungen (> 10 cm auf Kopfhöhe), bedroht aufrechte Position
4 = sofortiges Fallen

6. Körperschwankung, Füße zusammen, Augen geschlossen

0 = normal
1 = leichte Schwankungen
2 = mäßige Schwankungen (< 10 cm auf Kopfhöhe)
3 = starke Schwankungen (> 10 cm auf Kopfhöhe) bedroht aufrechte Position

4 = sofortiges Fallen

7. Qualität der Sitzposition (Oberschenkel zusammen, auf harter Oberfläche, Arme gestreckt)

0 = normal
1 = leichte Schwankungen des Rumpfes
2 = mäßige Schwankungen des Rumpfes und der Beine
3 = schweres Ungleichgewicht
4 = unmöglich

8. Knie-Tibia-Test (Bewegung und Intentionstremor)

(Test wird in Rückenlage durchgeführt, aber Kopf ist so angehoben, dass eine visuelle Kontrolle möglich ist. Der Patient wird gebeten, ein Bein zu heben, die Ferse auf das Knie zu legen und schließlich mit der Ferse die vordere Tibia-Oberfläche bis zum Sprunggelenk zu fahren. Am Sprunggelenk wird das Bein nochmals in die Luft bis ca. 40 cm gehoben und die Bewegung wiederholt. Mindestens 3 Bewegungen sollten auf jeder Seite durchgeführt werden, um eine angemessene Beurteilung durchführen zu können.)
0 = normal
1 = Herabfahren der Ferse in kontinuierlicher Achse, die Bewegung ist unterteilt in mehrere Phasen, ohne Rucken oder unnormale Langsamkeit
2 = ruckartiges Herabfahren in der Achse
3 = ruckartiges Herabfahren mit lateralen Bewegungen
4 = ruckartiges Herabfahren mit extrem starken lateralen Bewegungen oder Test unmöglich

0 = normal
1 = Herabfahren der Ferse in kontinuierlicher Achse, die Bewegung ist unterteilt in mehrere Phasen, ohne Rucken oder unnormale Langsamkeit
2 = ruckartiges Herabfahren in der Achse
3 = ruckartiges Herabfahren mit lateralen Bewegungen
4 = ruckartiges Herabfahren mit extrem starken lateralen Bewegungen oder Test unmöglich

9. Ferse-zum-Knie-Test, Aktionstremor

(selbe Test wie zuvor: Der Aktionstremor der Ferse auf dem Knie wird beobachtet, wenn der Patient die Ferse auf dem Knie für ein paar Sekunden hält, bevor er die Tibia herabfährt; visuelle Kontrolle wird benötigt.)
0 = keine Probleme
1 = Tremor stoppt sofort wenn die Ferse das Knie erreicht
2 = Tremor stoppt in weniger als 10 Sekunden nach Erreichen des Knies
3 = Tremor hält länger als 10 Sekunden nach Erreichen des Knies an
4 = Ununterbrochener Tremor oder Test unmöglich

0 = keine Probleme
1 = Tremor stoppt sofort wenn die Ferse das Knie erreicht
2 = Tremor stoppt in weniger als 10 Sekunden nach Erreichen des Knies
3 = Tremor hält länger als 10 Sekunden nach Erreichen des Knies an
4 = Ununterbrochener Tremor oder Test unmöglich

10. Finger-Nase-Test: Segmentation und Dysmetrie

(Patient sitzt auf einem Stuhl; die Hand ruht auf den Knien bevor die Bewegung durchgeführt wird; visuelle Kontrolle wird benötigt. Mindestens 3 Bewegungen sollten auf jeder Seite durchgeführt werden, um eine angemessene Beurteilung durchführen zu können.)
0 = keine Schwierigkeiten
1 = schwankende Bewegung ohne Segmentation der Bewegung

2 = segmentierte Bewegung in 2 Phasen und/oder mäßige Dysmetrie beim Zeigen auf die Nase
3 = segmentierte Bewegung in mehr als 2 Phasen und/oder deutliche Dysmetrie beim Zeigen auf die Nase
4 = Dysmetrie, die den Patienten daran hindert, auf die Nase zu zeigen

2 = segmentierte Bewegung in 2 Phasen und/oder mäßige Dysmetrie beim Zeigen auf die Nase
3 = segmentierte Bewegung in mehr als 2 Phasen und/oder deutliche Dysmetrie beim Zeigen auf die Nase
4 = Dysmetrie, die den Patienten daran hindert, auf die Nase zu zeigen

11. Finger-Nase-Test: Intentionstremor der Finger

(der zu untersuchende Tremor tritt während der Bewegungsphase auf; Patient sitzt bequem, die Hand ruht auf dem Oberschenkel; visuelle Kontrolle wird benötigt; mindestens 3 Bewegungen sollten auf jeder Seite durchgeführt werden, um eine angemessene Beurteilung durchführen zu können.)
0 = keine Schwierigkeiten
1 = einfache Abweichung der Bewegung
2 = mäßiger Tremor mit geschätzter Amplitude < 10cm
3 = Tremor mit geschätzter Amplitude zwischen 10cm und 40 cm
4 = schwerer Tremor mit geschätzter Amplitude > 40 cm

12. Finger-Finger-Test, Aktionstremor und Instabilität

(der sitzende Patient wird gebeten seine beiden Zeigefinger für etwa 10 s. mit einem von etwa 1 cm aufeinander zu zeigen, auf Thoraxhöhe, mit visueller Kontrolle)
0 = normal
1 = milde Instabilität
2 = mäßige Schwankungen der Finger mit geschätzter Amplitude < 10 cm
3 = deutliche Schwankungen der Finger mit geschätzter Amplitude zwischen 10 cm und 40 cm
4 = ruckartige Bewegungen, Amplitude > 40 cm

13. Pronation-Supination Bewegung

(Patient sitzt bequem auf einem Stuhl, wird gebeten seinen Unterarm vertikal zu halten und abwechselnde Schraubbewegung mit der Hand zu machen. Jede Hand wird einzeln beurteilt.)
0 = normal
1 = leicht unregelmäßig und verlangsamt
2 = deutlich unregelmäßig und verlangsamt, aber ohne Schwankung des Ellbogens
3 = extrem unregelmäßige und verlangsamte Bewegung, mit Schwankung des Ellbogens
4 = Bewegung völlig unorganisiert oder unmöglich

14. Zeichnen der Archimedes-Spirale auf einer Vorlage

(Patient sitzt bequem vor einem Tisch, das Zeichenpapier ist fixiert um Artefakte zu vermeiden. Der Patient wird gebeten die Aufgabe ohne

Zeitverzögerung zu erfüllen. Derselbe Tisch und derselbe Stift sollten bei allen Untersuchungen benutzt werden. Die dominante Hand wird untersucht.)
0 = normal
1 = Beeinträchtigung, die Linie kreuzt die Vorlage etwas, keine hypermetrischen Schwankungen
2 = Linie komplett nicht auf der Vorlage mit Rückkreuzungen und hypermetrischen Schwankungen
3 = schwere Störung durch Hypermetrie und Segmentation
4 = komplett unorganisiertes Zeichnen oder unmöglich

0 = normal
1 = Beeinträchtigung, die Linie kreuzt die Vorlage etwas, keine hypermetrischen Schwankungen
2 = Linie komplett nicht auf der Vorlage mit Rückkreuzungen und hypermetrischen Schwankungen
3 = schwere Störung durch Hypermetrie und Segmentation
4 = komplett unorganisiertes Zeichnen oder unmöglich

15. Dysarthrie: Sprachflüssigkeit

(Der Patient wird gebeten mehrere male den Standardsatz: „Fabian sitzt im Cafe.“ zu wiederholen.)
0 = normal
1 = milde Änderung der Flüssigkeit
2 = mäßige Änderung der Flüssigkeit
3 = deutlich langsames und dysarthrische Sprache
4 = keine Sprache

16. Dysarthrie: Sprachklarheit

0 = normal
1 = Verdacht auf undeutliches Reden
2 = definitives undeutliches Reden, die meisten Worte verständlich
3 = schweres undeutliches Reden, Sprache nicht verständlich
4 = keine Sprache

17. Endstellennystagmus

(Patient wird gebeten lateral zum Finger des Untersuchers zu blicken: Die beurteilten Bewegungen sind hauptsächlich horizontal, sie können aber auch schräg, rotatorisch oder vertikal sein.)
0 = normal
1 = vorübergehend
2 = anhaltend, aber mäßig
3 = anhaltend und schwer

0 = normal
1 = vorübergehend
2 = anhaltend, aber mäßig
3 = anhaltend und schwer

18. Abnormalitäten der Augenfolgebewegung

(Patient wird gebeten den langsamen lateralen Bewegungen eines Fingers des Untersuchers zu folgen.)
0 = normal
1 = leicht sakkadiert
2 = deutlich sakkadiert

19. Dysmetrie der Sakkade

(Die beiden Zeigefinger des Untersuchers werden in beide temporale Gesichtsfelder des Patienten platziert, dessen Augen in Primärposition sind. Der Patient wird gebeten lateral abwechselnd zu den Fingern zu schauen. Der mittlere Überschuss oder Unterschuss auf beiden Seiten wird abgeschätzt.)
0 = nicht vorhanden
1 = klarer Überschuss oder Unterschuss der Sakkade beidseits

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Luise Burkhardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Neurokognitive und feinmotorische Defizite einer Kohorte sichelzellerkrankter Kinder und Jugendlicher gemischter ethnischer Herkunft selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Luise Burkhardt hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Burkhardt L, Lobitz S, Koustenis E, Rueckriegel SM, Hernáiz Driever P. Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Annals of hematology* 2017;96:199-213:

In Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Hernáiz Driever und Herrn Dr. Lobitz und habe ich aktiv zu einem wesentlichen Teil bei der Studienplanung und der Erarbeitung des Ethikantrags beigetragen. Mit Hilfe von Herrn Dr. med. Lobitz erfolgte die Identifikation der Patienten. Die schriftliche und persönliche Rekrutierung in der Sprechstunde erfolgte durch mich. Nach Einarbeitung von Herrn DP/MPH Baqué habe ich die neuropsychologischen Untersuchungen der Patienten durchgeführt. Die Durchführung der feinmotorischen Testung sowie der neurologischen Untersuchung erfolgten ebenso wie die Erstellung der Vergleichsgruppe für den Turm von London alleinig durch mich, nachdem initial Frau Koustenis mich in die Untersuchungen eingeführt hatte. Nach Beratung durch Herrn PD Dr. Neumann erfolgte die statistische Auswertung durch mich. Ich habe die Tabellen und das Manuskript für die Publikation erstellt, sowie die Verbesserungsvorschläge von Herrn PD Dr. Hernáiz Driever und Herrn Dr. Lobitz selbstständig eingearbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Burkhardt L, Lobitz S, Koustenis E, Rueckriegel SM, Hernaiz Driever P. Cognitive and fine motor deficits in a pediatric sickle cell disease cohort of mixed ethnic origin. *Annals of hematology* 2017; 96:199-213¹.

Danksagung

Hiermit möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Hernáiz Driever für seine Unterstützung, Förderung und Geduld danken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Lobitz für sein Engagement für die Patienten mit Sichelzellkrankheit, seine Beratung und tatkräftige Unterstützung.

Ich danke meiner Familie und Herrn Philipp Hoffmann für die Motivation und den Beistand.

Luise Burkhardt

Kiel, den 30.10.2018