



Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V.

INFO

AUSGABE 11 1/2003

Preis 1,50 EURO

Aus dem Inhalt:

## **Neues aus der Forschung**

**Seite 4 - 7**

Das Fragile X- Syndrom als Herausforderung  
für die Neurowissenschaften

Ergebnisse einer Umfrage innerhalb der  
Interessengemeinschaft

## **Aus dem Leben**

Informationen zur Mutter-Kind-Kur  
Seeigelgeschichte

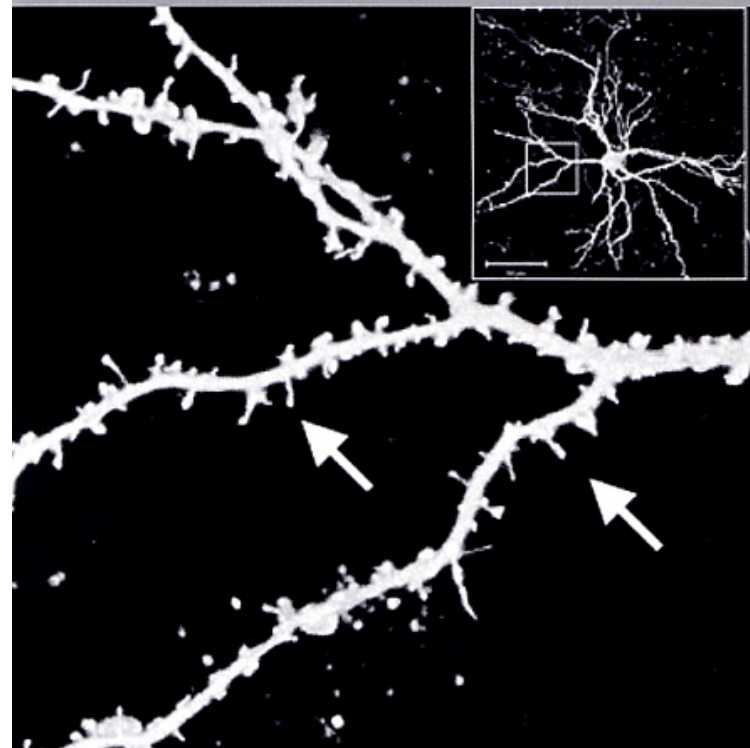
## **Service**

Neue Serie : Infos zu Sozialfragen

..... Künstler / Leserbrief / Termine / Buchtipps







Eine Nervenzelle (kleines Bild) steht über eine Vielzahl von Kontaktstellen, den Synapsen (Pfeile; großes Bild), mit anderen Nervenzellen in Verbindung. Die Untersuchung der strukturellen und biochemischen Veränderungen an diesen synaptischen Strukturen bilden derzeit einen der Schwerpunkte der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung zum Fragilen X- Syndrom.

## Das Fragile X- Syndrom als Herausforderung für die Neurowissenschaften

Michael Gruß<sup>1</sup>, Menahem Segal<sup>2</sup>, Katharina Braun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Biologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, <sup>2</sup>Weizmann Institute for Science, Rehovot, Israel

**DAS FRAGILE X- SYNDROM**, eine der häufigsten genetisch bedingten Ursachen für mentale Retardierung, entwickelte sich, maßgeblich stimuliert durch die wissenschaftspolitischen Initiativen von Stiftungen zur Förderung der Forschung zum Fragile X- Syndrom, in den letzten Jahren international zu einem Schwerpunkt in der neurobiologischen Grundlagenforschung.

**DIE URSACHE** des Fragilen X- Syndroms ist eine Mutation des X- chromosomalen FMR1- Gens mit der Folge, dass das von diesem Gen kodierte Protein, das "Fragile X mental retardation protein" (FMRP), nicht gebildet werden kann. FMRP ist in informationsübertragenden Zellen des Gehirns, den Nervenzellen, weit verbreitet und findet sich besonders häufig in Hirnregionen, die wichtige Funktionen beim Lernen und der Gedächtnisbildung übernehmen (z.B. Kortex, Hippocampus,

Kleinhirn). In den zu dichten Nervennetzen verwobenen Nervenzellen konzentriert sich dieses Protein an den sogenannten Synapsen. An diesen besonderen Zellstrukturen wird die elektrische Information der Nervenzelle in ein chemisches Signal umgewandelt und an eine nachgeschaltete Nervenzelle übermittelt - hier findet die Kommunikation zwischen den Zellen statt. Jede dieser Synapsen ist eine hochorganisierte Einheit aus verschiedenen Bausteinen, deren Struktur und Funktion von vielen Faktoren verändert werden kann. Diese als synaptische Plastizität bezeichnete Eigenschaft ist die Grundlage der Hirnentwicklung sowie von Lernen und Gedächtnis. Bei der Hirnentwicklung und auch bei Lern- und Gedächtnisprozessen verändert sich die Anzahl, Größe und/oder Form der vorhandenen Synapsen sowie die Zusammensetzung und Struktur ihrer chemischen Bausteine.



# Forschung

**DIE ERGEBNISSE** neuerer Arbeiten sind noch kontrovers, einige Befunde weisen aber bereits darauf hin, dass das FMRP an dieser synaptischen Plastizität beteiligt ist. Das Fehlen des FMRP wird mit einer gestörten Entwicklung der synaptischen Schaltkreise und einer verminderten Funktionsfähigkeit des Gehirns in Verbindung gebracht. Beispielsweise wurden im Gehirn von Patienten und auch in einem Tiermodell des "Fragilen X- Syndroms", der sogenannten FMR1- knock out Maus, untypisch viele und vor allem viele unreife Spine-Synapsen (ein überwiegend stimulierend wirkender Synapsentyp) gefunden. Das ist möglicherweise ein Hinweis auf eine verzögerte oder gehemmte Hirnentwicklung. Auch beim Umbau der Synapsen im Verlauf von Lernprozessen scheint FMRP essentiell beteiligt zu sein. Es wurde beobachtet, dass die durch Umweltreize induzierte Erregung der Synapsen normalerweise zu einer verstärkten Bildung von FMRP an diesen und an den benachbarten Synapsen führt. Die Bedeutung des FMRP für die Lernprozesse hängt wahrscheinlich mit seiner Funktion als Bindungspartner eines Zellbotenstoffes, der "Boten-Ribonukleinsäure" (engl: mRNA), zusammen.

**UMBAU** und Stabilisierung im Zusammenhang mit Lernen bedeuten immer auch Bildung und Einbau von neuen und anderen Proteinen in die Synapsen. Dieser komplexe Vorgang bedarf einer präzisen Organisation, und ein solcher Organisator scheint das FMRP zu sein – es sorgt mit dafür, dass die in der mRNA enthaltene Information zur richtigen Zeit im richtigen Maß am richtigen Ort "gelesen" werden kann, und damit die benötigten Proteine synthetisiert werden können. Fehlt das FMRP als organisierendes Element, muss dies unweigerlich Konsequenzen beim Auf- und Umbau der Synapsen haben, die dann eine verminderten geistige Leistungsfähigkeit verursachen.

**DIE MOLEKULARBIOLOGISCHE FORSCHUNG** arbeitet derzeit intensiv daran, Proteine zu finden, deren Bildung durch das FMRP beeinflusst wird. Eine Vielzahl von Kandidaten konnte bereits identifiziert werden, und von einigen ist bekannt, dass sie eine Rolle bei der synaptischen Plastizität und Synapsenentwicklung spielen. Ein solches Protein ist beispielsweise das sogenannte MAP 1B, welches an der Stabilisierung auswachsender Neurone beteiligt ist. Kürzlich publizierte Untersuchungen an der Taufleiege lieferten den Beweis, dass dort die Synthese von Futsch, einem dem MAP 1B ähnlichen Protein, unter der Kontrolle eines dem FMRP ähnlichen Proteins (dFXR) steht. Ist dFXR nicht vorhanden, wird viel mehr Futsch als gewöhnlich produziert. Das wiederum führt vermutlich zu einem in seiner Struktur abnormalen neuronalen Netzwerk, welches möglicherweise zumindest eine der Ursache für die Symptome des Fragile X- Syndroms ist. Durch eigene Experimente haben wir zudem Hinweise darauf, dass das Fehlen von FMRP zu einer Verschiebung der im normalen Gehirn fein ausbalancierten Gleichgewichte zwischen erregenden und hemmenden Botenstoffen führt. Eine solche Störung im "Konzert" der verschiedenen Botenstoffe könnte eine weitere Ursache für die typischen Lern- und Verhaltensauffälligkeiten des Fragile X- Syndroms sein.

**ABSCHLIEßEND** bleibt festzustellen, dass in der letzten Zeit eine Fülle von neuen Erkenntnissen, insbesondere auch aus dem tierexperimentellen Bereich, gewonnen werden konnten. Trotzdem aber bleiben noch viele Fragen ungelöst! Es ist zu hoffen, dass sich die neurowissenschaftlichen Forschungsrichtungen, die hierfür notwendige finanzielle Förderung z.B. nach dem amerikanischen Modell vorausgesetzt, diesen dringenden Fragen widmen werden, um dieses Wissen für neue, spezifischere Therapieansätze nutzen zu können.





## Elternbefragung zur schulischen und sozialen Entwicklung von Jungen mit Fragilem-X-Syndrom

*Dr. Klaus Sarimski, Kinderzentrum München, Zusammenfassung des Vortrages auf der Jahrestagung 2002*

Im Jahre 2001 wurde in Zusammenarbeit mit dem Bundesverband eine Befragung zur schulischen und sozialen Entwicklung von Jungen mit Fragilem-X-Syndrom durchgeführt, an der sich dankenswerterweise sehr viele Eltern beteiligten. Ausgewertet werden konnten 63 umfangreiche Fragebögen; von 53 Jungen lagen auch Einschätzungen von problematischen Verhaltensweisen durch die Lehrer vor.

47 Jungen besuchen eine Schule für Kinder mit geistiger Behinderung, 4 eine Schule für lernbehinderte Kinder. 11 Jungen nehmen am gemeinsamen Unterricht mit nicht-behinderten Teil. Die nachfolgenden Ergebnisse wurden teilweise getrennt für Schüler an Sonderschulen und Schüler in integrativen Klassen präsentiert; allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass die Form der Integration sehr unterschiedlich sein dürfte (und im Einzelnen aus den erfragten Informationen nicht zu erkennen), so dass es sich hier um eine sehr heterogene Gruppe handelt, so dass die Aussagen zu Unterschieden zwischen Schülern beider Schulformen nur sehr vorläufigen Charakter haben können.

Die häufigsten Gründe für die Schulwahl sind die Erwartung an die fachliche Kompetenz der Lehrer und die Abstimmung des Lehrplans auf die Bedürfnisse des Kindes. Bei den Kindern, die eine integrative Klasse besuchen, war den Eltern außerdem wichtig, dass sie dort mehr Gleichaltrige als Freunde finden können und die Entfernung zur Schule gering ist.

Etwa ein Drittel der Eltern äußert sich mit dem Verlauf des Schulaufnahmeverfahrens unzufrieden und sieht sich in den Ergebnissen in ihrer eigenen Einschätzung des Leistungsvermögens ihres Kindes nicht bestätigt. Ein sehr viel größerer Anteil – mehr als 60% - erleben aber die sozialen Beziehungen ihres Kindes als unbefriedigend. Etwa 70% der Kinder haben keine Freunde im häuslichen Umfeld. Dies gilt besonders für Kinder mit schwerer intellektueller Behinderung, die eine Sonderschule besuchen. Kinder, die am gemeinsamen Unterricht teilnehmen, haben auch im häuslichen Umfeld mehr feste soziale Beziehungen.

In einem differenzierten Fragebogen (Heidelberger-Kompetenz-Inventar), zu dem Erfahrungswerte vorliegen, die an großen Stichproben von Kindern gesammelt wurden, die Schulen für Kinder mit geistiger Behinderung besuchen, wurden praktische, schulische und soziale Fertigkeiten erhoben. Die große Mehrheit der Kinder verfügt über fortgeschrittene praktische und sprachliche Kompetenzen (z.B. selbständiges Anziehen, Essen, Ausführen sprachlicher Anweisungen, Bildung von Sätzen). Die Kompetenzen variieren mit dem Alter der Kinder, nicht aber mit dem Schultyp, den sie besuchen; d.h. Kinder in integrativen Klassen haben danach nicht mehr und nicht weniger praktische, kognitive und soziale Kompetenzen als die anderen Kinder. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass es sich bei dieser Teilgruppe überwiegend um Kinder in den ersten Schulklassen handelt und solche, deren intellektuelle Behinderung weniger stark ausgeprägt ist.



Im Vergleich zu anderen Schülern an Schulen für Kinder mit geistiger Behinderung haben 14% überdurchschnittliche Fähigkeiten. Bei den schulischen Kompetenzen im eigentlichen Sinn ist der Anteil von Kindern mit über diesem Vergleichsmaßstab liegenden Fähigkeiten höher beim Lesen und in der Sprachentwicklung als im Rechnen. Letzteres scheint Jungen mit FraX besonders schwer zu fallen.

In einem Fragebogen zu problematischen Verhaltensformen bei behinderten Kindern, zu dem Vergleichserfahrungen aus einer amerikanischen Stichprobe vorliegen, werden fast 60% der Jungen mit FraX als überdurchschnittlich in der Skala "Hyperaktivität" geschildert. 30-40% erreichen aber auch überdurchschnittliche Werte hinsichtlich "zwanghaft-ritualistischem Verhalten" und "Überempfindlichkeit für Reize" sowie "sozialer Unsicherheit". Das macht deutlich, dass es sich um eine Gruppe von Kindern handelt, die eine besondere erzieherische Herausforderung darstellt. Die genannten Verhaltensmerkmale finden sich bei Kindern in beiden Schulformen; Kinder mit schwerer intellektueller Behinderung sind auch in ihrem Verhalten auffälliger.

Im Lehrerurteil steht das Merkmal "Hyperaktivität" deutlich im Vordergrund. Der Anteil von Jungen, die in dieser Hinsicht als überdurchschnittlich auffallend beurteilt werden, ist wesentlich höher als im Elternurteil. Lehrer sehen dagegen seltener Auffälligkeiten in den Skalen zu zwanghaftem oder stereotypem Verhalten. Zwischen dem Lehrerurteil und dem Alter der Kinder, dem Grad der Behinderung oder der besuchten Schulform findet sich kein systematischer Zusammenhang.

Als Schlussfolgerungen lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass Jungen mit Fragilem-X-Syndrom sowohl in Sonderschulen für Kinder mit geistiger Behinderung wie auch in integrativen Klassen gute praktische, kognitive und soziale Fortschritte machen können. Für Kinder, die integrative Klassen besuchen, ist es jedoch wesentlich einfacher, auch im häuslichen Rahmen (zumindest in den ersten Schuljahr) feste soziale Beziehungen aufrechtzuerhalten. Ein besonderer Bedarf besteht in einer Abstimmung der Förderung des Lesens und Schreibens, vor allem aber des Rechnens auf die syndromspezifischen Schwierigkeiten der Kinder sowie in einer systematischen Förderung sozialer Kompetenzen in der Interaktion mit anderen Kindern. Die Beteiligung am gemeinsamen Unterricht stellt dafür eine günstige, aber nicht hinreichende Bedingung dar.

Ebenfalls von Dr. Klaus Sarimski ist 2002 ein Artikel mit dem Titel *"Expressive Sprachentwicklung bei Kindern mit Fragilem-X-Syndrom im Vorschulalter"* in *"Sprache, Stimme, Gehör"*, Thieme Verlag, erschienen.

Sarimski untersuchte hier Sprachentwicklungsdaten aus Spontansprachproben und standardisierten Tests von 30 Kindern mit Fragilem-X. Er kann eine altersabhängige Zunahme des Anteils der Kinder beobachten, die sich mit Mehrwortverbindungen bzw. Sätzen äußern können. Aus den Erfahrungen werden Empfehlungen für die diagnostische und therapeutische Praxis in der Arbeit mit diesen Kindern abgeleitet.

Der Artikel kann bei Elsbet Lamp angefordert werden. (Goethering 42, 24576 Bad Bramstedt, Fon: 04192/4053)