



Information für studieninteressierte Erwachsene, Eltern und/oder Betreuer

DECADE- Deciphering the *CACNA1E*- Developmental and epileptic encephalopathy – a natural history study

Sehr geehrte_r Interessent_in,

Diese Information wurde Ihnen ausgehändigt und erläutert, da bei Ihnen/ Ihrem Kind oder Betreuten eine als pathologisch oder wahrscheinlich pathologisch eingestufte genetische Veränderung im *CACNA1E*-Gen vorliegt, die zu einer neurologischen Entwicklungsstörung mit Epilepsie und/oder einer Bewegungsstörung führt.

Wissenschaftlicher Hintergrund:

Die *CACNA1E*-assoziierte Enzephalopathie wurde wissenschaftlich erstmalig 2018 in einer größeren Kohorte beschrieben. Die Erkrankung ist durch eine Veränderung der Erbinformation (DNS) bedingt und führt häufig zu schweren Einschränkungen der geistigen Entwicklung sowie zu Epilepsie und weiteren Bewegungsstörungen. Häufig fallen Patienten bereits nach der Geburt durch einen geringen Grundspannungszustand des Muskels (Muskeltonus) und bereits bei Geburt bestehende dauerhafte Bewegungs- und Funktionseinschränkungen von Gelenken (Kontrakturen) auf. Es sind in der Literatur jedoch auch Fälle beschrieben, bei denen nur eine geistige Behinderung, jedoch keine Epilepsie vorlag. Insgesamt sind in der Literatur derzeit 40 Patienten beschrieben. Die *CACNA1E*-Enzephalopathie ist damit als sehr seltene Erkrankung einzustufen.

Das Gen *CACNA1E* kodiert für $Ca_v2.3$, ein Eiweiß, das zur Familie der spannungsgesteuerten Calciumkanäle gehört. Diese Eiweiße sitzen unter anderem in der Zellmembran von Nervenzellen, wo sie wichtige Funktionen übernehmen um Nervenzellen elektrisch erregbar zu machen und elektrische in chemische Signale umzuwandeln indem sie die Zellmembran durchlässig für geladene Teilchen, so genannte Calcium-Ionen, machen.

Die meisten der bislang beschriebenen genetischen Veränderungen führen zu einem Funktionsgewinn dieses Eiweiß, sodass mehr Calcium-Ionen die Zellmembran passieren können. Es ist davon auszugehen, dass die Nervenzellen hierdurch übererregbar werden. Der vollständige Mechanismus der Krankheitsentstehung ist jedoch noch nicht verstanden. Eine spezifische Therapie der Erkrankung besteht derzeit nicht, wenn auch vereinzelt positive Effekte für das anfallssuppressive Medikament Topiramamat beschrieben sind.

Ziel der Untersuchung:

Diese Studie versucht, den natürlichen Verlauf der *CACNA1E*-Enzephalopathie besser zu verstehen. Zusätzlich wird im Rahmen der Studie auch untersucht werden, inwiefern der individuelle genetische Befund Einfluss auf die Erkrankung hat und ob es bestimmte Untergruppen von Patienten gibt, die z.B. bestimmte Symptome zeigen oder auf bestimmte Therapien ansprechen. Als weiteres Ziel sollen hierbei effektive bereits bestehende Behandlungsmöglichkeiten identifiziert werden. Darüber hinaus helfen die Ergebnisse der Studie bei der Planung von Studien zur Entwicklung von spezifischen Medikamenten zur Behandlung der Erkrankung.

Welchen Nutzen habe ich/mein Kind/mein Betreuer von der Studie?

Der direkte individuelle Nutzen, der für Sie / Ihr Kind aus der Studie entsteht, ist zunächst nicht vorhanden. Das Verständnis der Erkrankung kann jedoch zur Identifizierung von effektiven Therapien für die Erkrankung führen. Die Aufnahme in die Kohorte schafft eine indirekte Verbindung zum koordinierenden Studienzentrum in Tübingen, von wo aus in Zukunft weitere Behandlungsstudien geplant sind.

Welche Risiken entstehen?

In dieser Studie werden sensible Gesundheitsdaten verarbeitet. Die Verarbeitung erfolgt grundsätzlich pseudonymisiert und unter einem vom zuständigen Datenschutzbeauftragten genehmigten Datenschutzkonzept. Dennoch bestehen Restrisiken in Bezug auf die Vertraulichkeit dieser Daten, die vom Studienteam so weit wie möglich minimiert werden.

Stimmen sie der freiwilligen Aufnahme von Video-Aufnahmen (Details hierzu s. nächster Absatz) zu besteht ein Restrisiko, dass sie/ der Proband vom Studienteam wiedererkannt werden können.

Die einzelne Studienvisite birgt kein höheres Risiko als ein normaler Besuch bei Ihrem Arzt.

Notwendige Daten & Untersuchungsmaterialien/Aufwand der Studie:

Die Studie besteht aus jährlichen Fragebögen, die sie gemeinsam mit dem einschließenden Arzt ausfüllen und optionalen Videoaufnahmen von Ihnen/Ihrem Kind/ Ihrem Betreuten zur Verlaufsbeobachtung der bei dieser Erkrankung bekannten Bewegungsstörung, die nur mit Ihrem expliziten Einverständnis vorgenommen werden. Eine Erfassung mit Videoaufnahmen ist vorgesehen, weil die komplexen Bewegungsstörungen sich im Laufe der üblichen motorischen Entwicklung verändern kann und gängige Fragebögen Details über die weite Altersspanne nur unzureichend erfassen können. Diese Videos werden nach Qualitätsbegutachtung durch den engen Personenkreis des Studienteams in Tübingen zentral durch einen Neuropädiater ausgewertet und können nur mit ihrem ausführlichen Einverständnis auch in wissenschaftliche Veröffentlichungen eingehen. Da die Bewegungsstörung auch im Gesicht auftreten kann, ist eine Verfremdung des Gesichtes im Rahmen der studieninternen Untersuchungen nicht vorgesehen, so dass eine Wiedererkennung durch das Studienteam nicht ausgeschlossen werden kann. Die unverfremdeten Videodateien werden nicht veröffentlicht. Sollten Sie der Veröffentlichung der Videos im Rahmen einer wissenschaftlichen Veröffentlichung explizit zugestimmt haben, werden die Videos hierfür anonymisiert.

Der Zeitaufwand der einzelne Studienvisiten beträgt zwischen 30 min und 1h einmal pro Jahr. Der Nachbefragungszeitraum ist aktuell für 5 Jahre vorgesehen. Zum Einschluss in die Studie wird der einschließende Arzt sie nach einer Kopie ihres genetischen Testbefundes fragen um die Einschlusskriterien zu überprüfen. Die Fragen beziehen sich auf die gesamte medizinische (Vor-)geschichte, die geistige und motorische Entwicklung im Verlauf der Erkrankung, die Epilepsie inklusive der Anfallstypen mit Häufigkeit, die Entwicklung der Bewegungsstörung, sowie die genaue medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlung der Erkrankung inklusive Wirkung und Nebenwirkungen. Zusätzlich ermöglichen freie Fragen die Mitteilung von wichtigen bislang unbekanntem Krankheitsaspekten.

Um fehlende Informationen zu ergänzen, kann es notwendig sein, dass wir bei anderen behandelnden Ärzten (Hausarzt, Fachärzten) Informationen einholen. Hierzu ist es notwendig, dass sie für diese Ärzte im Rahmen der Einwilligung eine Schweigepflichtentbindung erteilen.

Freiwilligkeit der Teilnahme:

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie haben jederzeit die Möglichkeit ihre Einwilligung zurückzuziehen und eine Löschung Ihrer Daten zu verlangen. Die Verweigerung der Studienteilnahme oder Rücknahme der Einwilligung führt zu keinen Nachteilen für den Teilnehmer und die weitere medizinische Versorgung.

Studienfinanzierung:

Die Studie wird zunächst aus Drittmitteln des BMBF-geförderten Forschungsverbundes „Treat-Ion“-unterstützt (Förderkennzeichen 01GM2210A). Darüber hinaus erfolgt eine spendenfinanzierte Unterstützung durch die Patientenorganisation CACNA1E International. Im weiteren Verlauf wird sie von Lario Therapeutics Ltd. finanziell unterstützt werden. Lario Therapeutics ist eine entstehende Pharmafirma, die eine spezifische Therapie für die CACNA1E-Enzephalopathie entwickelt.

Ansprechpartner:

Dr. med. Robert Lauerer-Braun

robert.lauerer@med.uni-tuebingen.de

Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Studienverantwortlich:

Prof. Dr. med. Holger Lerche

Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
Tel. (Sekretariat): 07071/29-80442

DECADE- Deciphering the CACNA1E-Developmental and epileptic encephalopathy – a natural history study

Exemplar für den Patienten/Probanden

(vom Probanden selbst oder dessen rechtlichen Vertreter auszufüllen und zu unterschreiben)

Hiermit bestätige ich...

1. ... dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt wurde,
2.dass darüber informiert wurde, dass die Teilnahme an der Untersuchung vollkommen freiwillig ist und dass das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden kann und ohne dass Nachteile in der medizinischen Versorgung entstehen.
3. ...dass zusätzliche Fragen zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden
4. ... dass ich sowohl der Teilnahme an der Studie als auch der Verwendung der in der Studie gewonnenen Daten zustimme.

Patient Vor- und Zuname

Ort, Datum

Unterschrift rechtlicher Vertreter

Unterschrift Patient

bei nicht einwilligungsfähigen Personen

Name des rechtlichen Vertreters (bei nicht einwilligungsfähigen Personen)

Ort, Datum

Name aufklärender Arzt

Unterschrift aufklärender Arzt

