

**BEEINTRÄCHTIGUNGEN
DER NEUROKOGNITION
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN
IM KONTEXT VON
LEBERTRANSPLANTATION**



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften
(Dr. sc. hum.)

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Beatrix Eder
aus
München

im Jahr
2020

**BEEINTRÄCHTIGUNGEN
DER NEUROKOGNITION
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN
IM KONTEXT VON
LEBERTRANSPLANTATION**



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaften
(Dr. sc. hum.)

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Beatrix Eder
aus
München

im Jahr
2020

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Betreuer: Prof. Dr. med. Michael Melter

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1 Einleitung	8
1.1 Entwicklung der pädiatrischen Lebertransplantation	9
1.2 Pädiatrische Lebertransplantation an der Kinder- und Jugenduniklinik Regensburg	10
1.3 Neurokognitive Entwicklung und Intelligenz.....	12
1.4 Bedeutung der Intelligenz.....	13
1.5 Forschungsstand von neurokognitiver Entwicklung im Kontext von pädiatrischer Lebertransplantation.....	14
1.6 Exkurs 1: Einflussfaktoren auf die neurokognitive Entwicklung in Längsschnittstudien	19
1.7 Ziele und Fragestellung	22
2 Methoden	24
2.1 Design der Langzeitstudie „PENNEL“	24
2.2 Studienkollektiv	26
2.3 Operationalisierung und Instrumente der Datenerhebung.....	28
2.4 Statistische Verfahren der Datenauswertung.....	39
3 Ergebnisse	45
3.1 Deskription des Studienkollektivs	45
3.2 Neurokognitive Entwicklung der Gesamtkohorte (n=36)	52
3.3 Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung.....	53
3.4 Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung.....	57
3.5 IQ-Test-Ergebnisse im WISC IV bei Kindern und Jugendlichen mit akutem Leberversagen und chronischer Grunderkrankung (n=31).....	62
3.6 Risikofaktoren für schlechtere IQ-Ergebnisse im WISC IV	64
4 Diskussion	66
4.1 Neurokognitive Entwicklung, Intelligenz und WISC IV Testergebnisse.....	66
4.2 Neurokognitive Entwicklung der Gesamtkohorte	67
4.3 Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung.....	69
4.4 Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung.....	75
4.5 IQ-Testergebnisse im WISC IV bei Kindern und Jugendlichen mit akuter und chronischer Grunderkrankung	79
4.6 Risikofaktoren für schlechtere IQ-Ergebnisse im WISC IV	81

4.7	Stärken und Limitationen der Studie	83
4.8	Ausblick.....	89
5	Zusammenfassung.....	90
6	Anhang	92
7	Abkürzungsverzeichnis.....	103
8	Literaturverzeichnis.....	105
9	Abbildungsverzeichnis	120
10	Tabellenverzeichnis.....	121

„Empfindungsweise und Seelenstärke der Menschen sind verschieden. Man muss daher ihre Wesensart gemäß auch auf verschiedenen Wegen zu ihrem Besten führen.“

Michel de Montaigne
Les Essais

Anmerkung

Berufs-, Gruppen-, und Personenbezeichnungen in dieser Arbeit beziehen sich stets ebenfalls auf die jeweils weibliche Form. Es wurde daher bewusst von einer genderneutralen Ausdrucksweise abgesehen.

1 EINLEITUNG

„Was bedeutet eine Lebertransplantation für die Entwicklung meines Kindes?“ Mit dieser Frage bin ich als klinische Psychologin in der Abteilung für Lebertransplantationen in der Kinder- und Jugendmedizin häufig konfrontiert.

Das Wissen über Prozedere und Folgen einer chronischen Lebererkrankung mit notwendiger Transplantation ist wenig publik und die Beeinträchtigungen sind äußerlich kaum sichtbar, wohingegen beispielsweise krebskranke Kinder mit ihren kahlen Köpfen sofort Schutzbedürftigkeit signalisieren und wegen der Sichtbarkeit ihres Leidens verstärkt gesellschaftliche Solidarität erfahren. Dabei sind die Beeinträchtigungen einer chronischen Lebererkrankung und einer Lebertransplantation nicht weniger drastisch: Chronisch kranke Kinder und Jugendliche müssen ihr Leben lang Medikamente einnehmen, sich jährlichen umfangreichen medizinischen Kontrollen unterziehen und leben mit der ständigen Gefahr einer erneuten Transplantation oder der Entwicklung eines Tumors. Hinzu kommt die ständige Immunsuppression und damit ein erhöhtes Risiko von Infektionen. Diese Beeinträchtigungen bleiben zudem für Kind und Familie ein Leben lang bestehen, während in vielen Fällen eine Krebserkrankung im Kindesalter nach einem Jahr ausgestanden sein kann.

Doch während der medizinische Fortschritt bei Lebertransplantationen in den letzten Jahrzehnten die Überlebenschancen signifikant steigen ließ, bleiben neurokognitive, emotionale und psychosoziale Folgen immer noch weitgehend unter dem Radar, obwohl sie massive Beeinträchtigungen für die Entwicklung des Kindes bedeuten können - ein unsichtbarer Malus für die Chancengleichheit.

In der bislang spärlichen Forschungsliteratur besteht Einigkeit darüber, dass lebertransplantierte Kinder in Intelligenztests niedrig bis unterdurchschnittlich abschneiden. Jedoch geben sie sehr wenig Aufschluss darüber, welche Parameter im Kontext der Lebertransplantation potenzielle Risikofaktoren für die spätere neurokognitive Entwicklung darstellen können. Eine wirkungsvolle psychologische und neurokognitive Nachsorge ist daher bislang leider kein Standard in der Versorgung von Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation.

In der vorliegenden Arbeit werden deshalb an der Kinder- und Jugendklinik Regensburg explorativ mögliche Einflussfaktoren von sozialen sowie leberassoziierten medizinischen Faktoren vor, während und nach der Transplantation auf die Neurokognition näher untersucht.

1.1 Entwicklung der pädiatrischen Lebertransplantation

Die pädiatrische Lebertransplantation ist heute ein etabliertes Standardverfahren in der Behandlung von irreversiblen, lebensbedrohlichen Lebererkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Allein in Deutschland werden jährlich etwa 100 Kinder und Jugendliche lebertransplantiert. Neben der Universitätsklinik Regensburg zählen die Universitätskliniken in Essen, Hamburg, Hannover und Tübingen zu den größten auf Kinderlebertransplantation spezialisierten Zentren. Die Überlebensrate nach Lebertransplantation liegt bei den betroffenen Kindern und Jugendlichen aktuell bei etwa 90%, die eines erkrankten Organs bei über 80% (1).

Initiationsmoment war die erste Lebertransplantation 1963 in Denver, USA. Dabei wurde einem dreijährigen Jungen mit Gallengangatresie (GGA) die Leber eines anderen Kindes transplantiert (2). In dieser Anfangsphase lag die Überlebensrate für Kinder nach der Lebertransplantation bei nur etwa 10%. Erst der medizinische Fortschritt erhöhte die Überlebenschancen nach einer Organtransplantation, wobei insbesondere die kontinuierliche Verbesserung der medikamentösen Versorgung, z. B. durch die Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin A (CSA), Anfang der 1980er Jahre einen erheblichen Beitrag leistete. Zudem ermöglichten neue Operationstechniken wie die sogenannte „Split-Leber-Transplantation“, dass mehr Kinder und Jugendliche mit einem passenden Organ versorgt werden konnten. Dabei werden nur Organteile von Erwachsenen auf Kinder übertragen. Zusammen mit den genannten Errungenschaften konnten durch die Fortschritte in der perioperativen Intensivmedizin der letzten 50 Jahre die 5-Jahres-Überlebensraten bei Lebertransplantationen im Kindesalter von etwa 50% auf aktuell 90% gesteigert werden. Dabei finden heutzutage etwa 27% der pädiatrischen Lebertransplantationen bei Kindern im Alter von unter einem Jahr statt (1). Wesentliche Faktoren für die Lebenserwartung nach Transplantation sind dabei die Grunderkrankung und der körperliche Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Transplantation, ebenso wie die langfristige und kontinuierliche Nachsorge in einem spezialisierten Zentrum (3). Im Vergleich zu den Anfängen in den 1960er Jahren, sind Lebertransplantationen inzwischen bei diversen Erkrankungen der Leber zur Therapie der Wahl geworden. Sie werden heute nicht mehr ausschließlich zu kurativen Zwecken eingesetzt, sondern auch um die Lebenserwartung und/oder die Lebensqualität von Betroffenen zu verbessern (1).

Aus diesem Grund wendet sich die Forschung seit den 1980er Jahren zunehmend auch Themen des langfristigen Überlebens von Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation zu, wie

z. B. der geistigen und körperlichen Entwicklung sowie den Auswirkungen auf die Neurokognition.

1.2 Pädiatrische Lebertransplantation an der Kinder- und Jugenduniklinik Regensburg

Seit Januar 2008 finden in der Kinder-Universitätsklinik Ostbayern jährlich etwa 15 bis 20 pädiatrische Lebertransplantationen statt. Insgesamt wurden 178 Lebertransplantationen bei 151 Patienten durchgeführt. Über 50% (n=76) der bislang behandelten Patienten litten an einer Gallengangatresie, bei 12% der Patienten lag ein akutes Leberversagen (ALV) vor (n=18) (Abbildung 1). Dies entspricht sowohl dem bundesweiten wie internationalen Diagnosespektrum von Kindern und Jugendlichen mit Lebertransplantation. Von den 178 bis 2018 durchgeführten Lebertransplantationen waren 83% (n=148) primäre Transplantationen, 22-mal erfolgte eine Retransplantation. Sieben Patienten wurden dreimal und ein Patient wurde viermal transplantiert. 40% (n=72) der durchgeführten Lebertransplantationen waren Leber-Lebendspenden (Abbildung 2). Das kumulative Überleben nach zehn Jahren zeigt ein 87%-iges Patientenüberleben und ein Organüberleben von 83% (Abbildung 3). 2017 wurden 17 Kinder und Jugendliche lebertransplantiert. Davon waren sieben Lebendspenden, sechs Patienten wurden High-Urgency (HU) gelistet. Ein Patient ist verstorben.

Abbildung 1: Indikationsspektrum an der KUNO Regensburg von 2008–2018

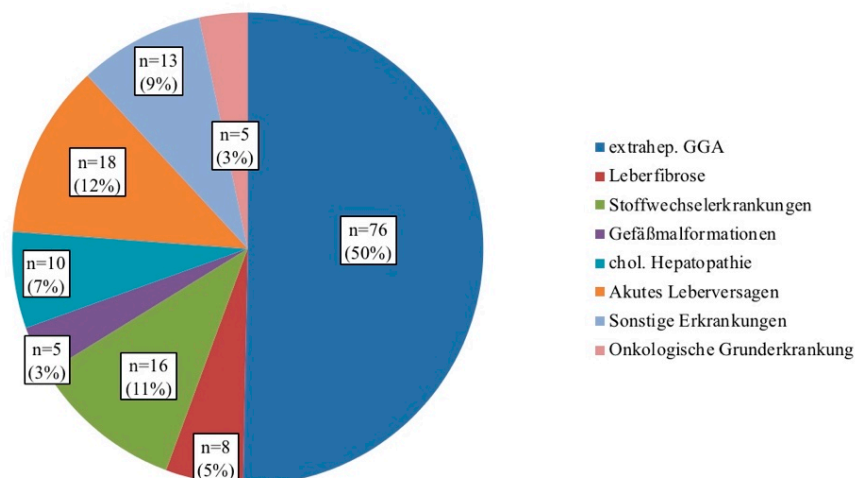


Abbildung 2: Verteilung der Lebend- und Verstorbenen Spenden an der KUNO Regensburg von 2008–2018

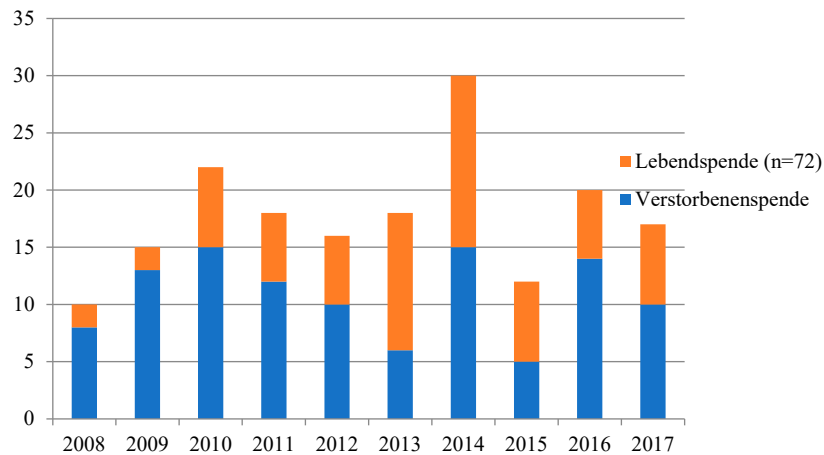
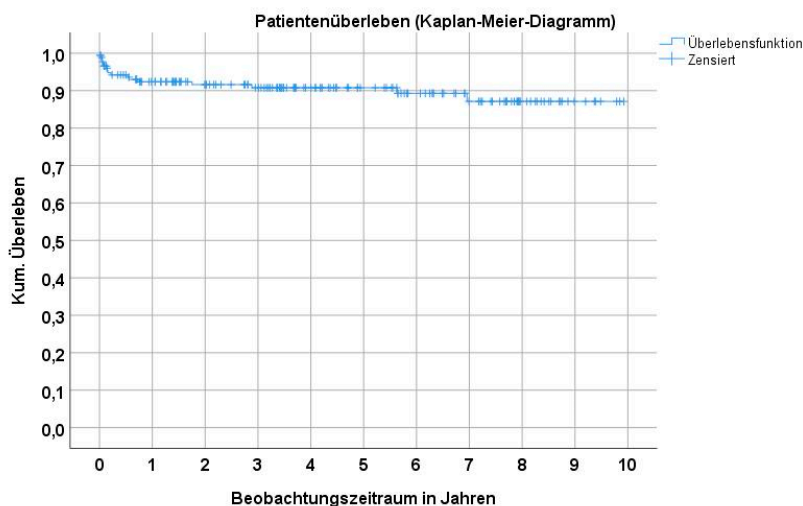


Abbildung 3: Kaplan Meier-Kurve des Regensburger Kollektivs von 2008–2018



Neben regelmäßiger medizinischer Behandlung und jährlichen Kontrollen nach Lebertransplantation findet ebenfalls eine regelmäßige psychologische Betreuung dieses speziellen Patientenkollektivs statt. Seit 2017 existiert auch eine standardisierte psychologische Testung und Nachsorge der Patienten, um einerseits die Versorgung kontinuierlich zu verbessern, aber auch Kindern und Jugendlichen und deren Eltern spezifischere Fördermöglichkeiten und eine objektive Beurteilung bezüglich ihrer Entwicklung anbieten zu können. 2017 begann darüber hinaus die Datenerhebung für die PENNEL-Studie (zu methodischen Details vgl. Kap. 2.1).

1.3 Neurokognitive Entwicklung und Intelligenz

Die neurokognitive Entwicklung eines Kindes bzw. eines Jugendlichen umfasst die Entwicklung derjenigen Fähigkeiten, die dem Denken, Wahrnehmen, Problemlösen, dem Gedächtnis und der Sprache zugeordnet werden. Dabei entwickelt sich das Denken von Kindern von einer zunächst sinnlich geprägten Wahrnehmung zunehmend zu immer differenzierteren Lösungsmöglichkeiten auf abstrakten Ebenen. Der Prozess dieser Entwicklung erfolgt aktiv und dynamisch in der Auseinandersetzung von altersspezifischen Entwicklungsaufgaben. Dementsprechend wird eine normale Entwicklung als positive Anpassung an alterstypische Aufgaben verstanden. Intelligenz (IQ) ist dafür eine messbare Größe. Die Erforschung der Intelligenz bei Kindern und Jugendlichen ist somit immer in Relation zu anderen Kindern und Jugendlichen in derselben Altersstufe zu sehen sowie zu denjenigen Prozessen und Komponenten, die zu Unterschieden in der Intelligenzentwicklung führen (4).

Erste Tests zur Messung der Intelligenz wurden Anfang des 19. Jahrhunderts von Binet im Auftrag des französischen Bildungsministeriums entwickelt. Ziel war es, kognitive beeinträchtigte Kinder identifizieren, die nicht vom normalen Schulunterricht profitierten und Förderschulen zugewiesen werden sollten. Ihr Vorgehen bestand darin, eine Testbatterie zu konstruieren, die von den meisten Kindern der jeweiligen Altersstufe gelöst werden konnte. Auf der Basis dieser Testleistungen wurde ein Intelligenzalter ermittelt und in Beziehung zum Lebensalter der Kinder gesetzt (5). Das heute wohl bedeutendste und am besten validierte Intelligenzmodell wurde von Catell, Horn und Carroll 1993 entwickelt (6). Es ist eine Weiterentwicklung der Vorläufer von Spearman und Thurstone, die von einem Faktor „g“ für die allgemeine Intelligenz ausgingen. In diesem laufen verschiedene Primärfaktoren zusammen. Carroll analysierte mit einem faktorenanalytischen Ansatz über 461 Datensätze aus den Jahren von 1925 bis 1987 mit insgesamt 131571 untersuchten Personen. Das daraus entstandene Drei-Ebenen-Strukturmodell unterscheidet die allgemeine Intelligenz (ehemals Faktor g) von kristalliner und fluider Intelligenz und Gedächtnisfunktion, der Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie visuellen und auditiven Wahrnehmungsleistungen. Als fluide Intelligenz wird dabei die Fähigkeit zum logischen Denken und Problemlösen bezeichnet. Sie wird in denjenigen Tests abgefragt, in denen es um das Ableiten von Regeln und Relationstermen sowie um das Lernen neuer Informationen geht. Die kristalline Intelligenz hingegen versteht sich in der Anwendung erworbenen Wissens in der Problemlösung. Es umfasst sowohl explizites (semantisches Wissen, Faktenwissen) als auch implizites (gelerntes Wissen z. B. Lesen, Rechnen, Laufen etc.) Wissen. Diese Sachkenntnis

bezieht sich demnach auf einen bestimmten Kulturkreis, der erworbenen Ausbildung, der mündlichen und schriftlichen Sprache sowie den Umgang mit mathematischen Symbolsystemen. Auf der ersten Ebene finden sich schließlich die spezifischen Aufgaben (5-7).

1.4 Bedeutung der Intelligenz

Intelligenz als Merkmal der mentalen Leistungsfähigkeit einer Person wird in unserer Gesellschaft eine große Bedeutung zugemessen - auch im Kontext einer chronischen Erkrankung. So zeigten Kinder und Jugendliche mit einer normalen kognitiven Entwicklung und durchschnittlicher Intelligenz ($IQ \geq 85$) eine bessere psychische und körperliche Gesundheit, hatten weniger Schwierigkeiten im Alltag und wiesen meist höhere Bildungserfolge auf (8,9). Dagegen benötigten Kinder und Jugendliche mit kognitiven Beeinträchtigungen (einer Intelligenzminderung $IQ < 70$) lebenslange Unterstützung und litten häufiger an psychischen Problemen (10,11). Diese Entwicklungsunterschiede wirkten sich dementsprechend auf den Umgang mit einer chronischen Erkrankung aus. So hatten Kinder und Jugendliche mit kognitiven Beeinträchtigungen Schwierigkeiten beim Übergang von der Kinder- in die Erwachsenenmedizin (Transition), zeigten schlechteres Krankheitsverständnis zur Steigerung des Wohlbefindens (Salutogenese) und konnten ihre Erkrankung (Medikamenteneinnahme, Beachtung von Nüchternzeiten etc.) schlechter managen (11-13).

In den Scottish Mental Surveys wurde ein signifikanter Zusammenhang des IQs im Alter von 11 Jahren mit der Mortalität im hohen Alter von 76 Jahren gezeigt (14). Die intelligenteren Kinder lebten in der Lebensspanne häufiger in sicheren Umwelten, führten ein gesünderes Leben, gehörten zu besseren sozialen Schichten und bekamen schon als Kinder mehr Zuwendung. Testpersonen mit höherem IQ litten so seltener an kardiovaskulären Erkrankungen und hatten weniger gewaltbedingte (z. B. suizidale) und alkoholbedingte Todesursachen. Die Forscher führten die Höhe des IQs auf verschiedene biologische und psychosoziale Einflussfaktoren zurück. Sie schlussfolgerten, dass Krankheiten in der Kindheit, prä-, peri- und postnatale Faktoren sowie Mangelernährung neben den Genen die messbare Intelligenz im Alter von 11 Jahren beeinflussten, die sich wiederum auf Verhalten und Umwelt auswirkten und somit auch auf das Todesalter.

1.5 Forschungsstand von neurokognitiver Entwicklung im Kontext von pädiatrischer Lebertransplantation

Die vorliegenden Studien zur kognitiven Entwicklung nach einer pädiatrischen Lebertransplantation zeigten, dass zwischen 4% und 14% der Testpatienten in einem Bereich der geminderten Intelligenz lagen (15, 16). In der Studie von Kennard aus dem Jahr 1999 waren es 18% im Vergleich zu 2,3% in der Durchschnittsbevölkerung (17). Gleichzeitig zeigten wesentlich weniger Kinder und Jugendliche überdurchschnittliche Testergebnisse (18, 19). Für Kinder und Jugendliche mit einem IQ zwischen 70 und 85 werden Prävalenzen von 25% unter lebertransplantierten Kindern berichtet. Diese Beeinträchtigungen konnten auch nicht durch die in Anspruch genommenen Fördermaßnahmen behoben werden (20).

Es besteht dabei Konkordanz, dass Kinder und Jugendliche nach Lebertransplantation im Durchschnitt niedrigere IQ-Testergebnisse erzielten als die Normbevölkerung, aber selten im auffälligen Bereich. Dies galt sowohl für den Gesamt-IQ als auch dessen Indices wie Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes-logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit (16, 21-25). Bereits die ersten Studien an Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen drei und fünf Jahren sowie acht bis 14 Jahren zeigten unterdurchschnittliche Testergebnisse (25-27). Diese Ergebnisse bestätigten auch Wayman (n=40) (28) und Zitelli (n=29) (29). Trotz eines generativen Verbesserungseffekts, dem sogenannten Flynn-Effekt, bleiben IQ-Testergebnisse in der Wechsler-Testbatterie oder dem Kaufman-ABC-Test bis heute niedrigdurchschnittlich: So wiesen Stevenson an 13 Kindern im Alter von vier Jahren niedrig- bis unterdurchschnittliche Ergebnisse, Haavisto an 18 Kindern im Alter zwischen acht und 15 Jahren niedrigdurchschnittliche Ergebnisse und auch Kaller an 68 Kindern zwischen sechs und 17 Jahren sowie Sorensen an 144 Kindern zwischen fünf und neun Jahren niedrigdurchschnittliche Testergebnisse nach der Lebertransplantation nach (20-24).

Weiterhin wurden Unterscheidungen bezüglich verschiedener IQ-Bereiche getroffen: So wurden niedrigere Werte in nonverbalen Tests (18, 23, 26), aber auch bei verbalen Fähigkeiten gefunden (22, 30). In einer australischen Studie mit einer Kontrollgruppe bestehend aus Geschwisterkindern (n=6) zeigten lebertransplantierte Kinder und Jugendliche auffällige Ergebnisse in ihren Exekutivfunktionen, bei Selbstregulation, Planungsverhalten, Problemlösen und visuell-räumlichem Sehen (19). Anhang 1 fasst die bisherigen Studienergebnisse zusammen.

1.5.1 Medizinische und soziale Einflussgrößen

In den ersten Studien aus den 1980er Jahren wurden Einflussgrößen vor der Lebertransplantation identifiziert. Dazu zählten Risikofaktoren wie Körpergröße und Gewicht, niedriger Albuminspiegel sowie Prednisolongaben aber auch positive Faktoren wie ein erhöhter Vitamin E Spiegel (25, 31). Wayman fand in seiner Studie an 40 Kindern und Jugendlichen zwischen 1,5 und 25 Jahren in einer prä-post Untersuchung Zusammenhänge mit Körpergewicht, niedrigem Albuminspiegel, längerem Krankenhausaufenthalt und jüngerem Alter bei der Lebertransplantation heraus (28). Andere Forschergruppen fanden weiterhin Laborparameter wie den Kalziumspiegel nach Lebertransplantation sowie Wachstumsverzögerungen vor der Lebertransplantation als signifikante Einflussgrößen und relevante Risikofaktoren für die neurokognitive Entwicklung (32).

In einer weiteren Studie wurden die Bilirubinwerte vor der Transplantation, aber auch die Anzahl der Tage auf Intensivstation und im Krankenhaus während des ersten Jahres identifiziert (30). Dabei wird vermutet, dass lange Krankenhausaufenthalte im Kleinkindalter (zwischen einem und drei Jahren) erhebliche Auswirkungen auf die Bearbeitung von Entwicklungsaufgaben dieses Alters haben, da die fremde Umgebung exploratorische Impulse zur Selbstständigkeitsentwicklung hemmt (33). Dies sei bei längeren Aufenthalten (mehr als sieben Tage) und gerade im Alter zwischen sechs Monaten und vier Jahren besonders kritisch für die neurokognitive Entwicklung (34).

Neuere Studien konnten Körpergröße und Gewicht zum Zeitpunkt der Transplantation als Einflussgrößen bestätigen, aber auch etwas spezifischere Parameter wie das Transfusionsvolumen während der Lebertransplantation (20-22). Weiterhin fand eine Studie aus Korea heraus, dass Kinder, die vor der Transplantation länger krank waren und eine Fremdspende erhielten, einen signifikant niedrigeren IQ-Wert aufwiesen (35). Ebenfalls wurde die Anzahl der Tage der Listung als Einflussgröße herangezogen, da davon ausgegangen wurde, dass sich der längerfristig erhöhte Ammoniakspiegel negativ auf die Hirnentwicklung auswirkt (22, 36). Sie schlussfolgerten, dass jüngere Kinder mit einer damit kürzeren Erkrankungsdauer, eine bessere Prognose hatten. Damit wurden Entwicklungsverzögerungen mit der Diagnose vor der Transplantation in Verbindung gebracht. Sowohl die Verhaltensweisen der Eltern und Geschwister als auch die des transplantierten Kindes, schienen sich nach der Lebertransplantation verbessert zu haben, wie andere Studien ebenfalls beobachteten (29, 37). Die Betroffenen waren laut Angaben ihrer Eltern in ihrem Verhalten spontaner und kooperativer, Verhaltensauffälligkeiten wie

Aggressionen oder Enuresis und Enkopresis, aber auch Ängste vor Infektionen und Medikamentennebenwirkungen traten seltener auf. Damit schlossen sich diese Forschungsgruppen der Annahme an, dass ein Entwicklungsrückstand nach einer frühen Schädigung leichter aufgeholt werden kann (38): Die Hirnentwicklung von Kindern sei noch weniger differenziert und damit bestünden mehr Möglichkeiten des Transfers von beschädigten zu gesunden Strukturen.

Andererseits zeigten weitere Untersuchungen, dass eine Transplantation in jungen Jahren mehr traumatische Spuren hinterlässt, da die neurokognitive Entwicklung zu diesem Zeitpunkt noch sehr vulnerabel sei (39). Dabei wurden motorische Fähigkeiten und räumliches Vorstellungsvermögen als besonders betroffen beschrieben. Es wurde eine kritische Altersgrenze bei etwa sieben Jahren festgestellt (siehe oben, (18)). Stewart wie auch andere Entwicklungsforscher vertraten die These, dass gerade im ersten Lebensjahr aufgrund von Myelinisierungsprozessen und glialer Proliferation das Gehirnwachstum am größten sei (25, 40). Je beeinträchtigt diese Prozesse unter einer organischen Erkrankung im Endstadium waren, umso kapitaler waren die Auswirkungen. Trotz einer Verbesserung des Gesundheitszustandes nach der Lebertransplantation blieben diese hirnorganischen Schäden zurück. In diesem Zusammenhang ist vor allem relevant, dass Kinder und Jugendliche mit Lebertransplantation im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen (Cystischer Fibrose, Nierentransplantation und Hämophilie A), die niedrigsten IQ-Testergebnisse erzielten (37).

Weitere Faktoren für eine normale neurokognitive Entwicklung liegen im Umfeld, in dem das Kind heranwächst (Details dazu in Kap. 1.6 Exkurs 1). So entwickeln sich Kinder als Teil eines sozialen Systems (vor allem der Familie), das einerseits die Qualität der Umgebung bestimmt, andererseits den Zugang zu Ressourcen und adäquater Förderung bietet. So werden soziale Kompetenzen innerhalb der Familie unterstützt und organisiert, bevor das Kind in die „Außenwelt“, erst in den Kindergarten, später in die Schule und weiterführende Ausbildung entlassen wird. Je älter die Heranwachsenden werden, desto sichtbarer werden dementsprechend auch soziale Unterschiede (41).

In einigen wenigen dieser Studien wurden ebenfalls diese sozialen Parameter in die Analyse miteinbezogen. Es wurde herausgefunden, dass die Schulbildung der Eltern und der sozioökonomische Hintergrund verbesserte verbale Fähigkeiten mit sich brachten (21, 22), dass aber auch das Haushaltseinkommen als positiver Effekt auf die neurokognitive Entwicklung bei lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen zu erfassen war (20). Eine andere Studie, in der ebenfalls der sozioökonomische Status der Familien erhoben wurde, konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen (32).

In der Mannheimer Risikostudie, einer deutschsprachigen Langzeitstudie zum Thema psychischer Entwicklung, konnten beispielsweise Eltern mit niedrigerem sozialen Status die Gesundheit ihrer Kinder und Jugendlichen schlechter einschätzen (42) (für Details vgl. Kap. 1.6 Exkurs 1). Das bedeutet, dass die Auswirkungen einer körperlichen und/oder geistigen Erkrankung in sozial benachteiligten Familien schwerer wiegen (39, 43). Darüber hinaus kommen Kinder und Jugendliche, die organische Risiken aufwiesen, häufiger aus bildungsfernen Milieus. Es wurde für „Risikokinder“ ein kumulativer, sich wechselseitig verstärkender Effekt festgestellt, der sich mit zunehmendem Alter der Kinder verschärft (44).

Nach Sichtung der vorliegenden Literatur lässt sich zusammenfassend konstatieren, dass die Auswirkungen einer Lebertransplantation, insbesondere spezifische Parameter vor, während und nach der Lebertransplantation, auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen nicht ausreichend untersucht wurden. Jedoch bestätigen die Ergebnisse der existierenden Studien einmütig, dass Kinder und Jugendliche nach einer Lebertransplantation in Intelligenztestungen Werte unterhalb der Normstichprobe erreichten, jedoch selten im auffälligen Bereich. Allerdings wurde das Gesamtbild an Einflussgrößen inkonsistent, partiell und widersprüchlich beschrieben.

Ein Grund dafür könnten die unterschiedlichen methodischen Ansätze sein. So wurden in den Studien Kinder und Jugendliche mit schwerer geistiger Beeinträchtigung größtenteils ausgeschlossen. Zweitens bezogen sich die Studien lediglich auf einzelne Teilaspekte und einzelne Parameter im Lebertransplantationsprozess. Auswirkungen von neurologischen und operativen Komplikationen vor, während und nach der Transplantation wurden bislang bei der Analyse ausgeklammert, ebenso wie die Entwicklung von Laborparametern, anhand derer sich die Leberfunktion insbesondere nach der Transplantation ablesen lassen. Aber auch Parameter wie der aktuelle Schweregrad der Erkrankung (z. B. Pediatric Risk and Mortality Score (PRISM III)) oder auch Infektionen (z. B. Systematic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Kriterien, C-Reaktives Protein (CRP)-Wert) am Tag der Transplantation sowie in den ersten postoperativen Tagen, wurden bisher nicht in diesem Kontext untersucht. Zudem gibt es bisher keine Aussage über den Einfluss von diversen Medikamenten auf die langfristige kognitive Entwicklung der Patienten, wie z. B. Sedativa und andere im Transplantationssetting angewandte Medikamente. Dabei stellen intra- und postoperative Komplikationen eine signifikante Quelle für Morbidität und Letalität dar. So kann es während der Transplantation neben Operationskomplikationen beim Verpflanzen des Organs zu Reanimationen oder Arrhythmien kommen. Bei 20-30% der Patienten ist sogar mit neurologischen Komplikationen, v.a. Krampfanfällen zu rechnen (45,

46). Ferner kann es zu respiratorischen und kardiovaskulären Problemen kommen, ebenso können Elektrolytentgleisungen auftreten. Zudem ist von einer höheren Wahrscheinlichkeit von nachfolgenden Operationen sowie einem erhöhten Risiko für Infektionen auszugehen. Damit gehen wiederum längere Krankenhauszeiten, aber auch eine niedrigere Lebenszufriedenheit einher (47). Zu den postoperativen Faktoren zählen weiterhin Immunsuppressiva und Sedativa, deren toxischer Effekt bei Lebertransplantierten ebenfalls postuliert wird (48). So ist das Phänomen des Zelltodes im Gehirn und einhergehender neurokognitiver Auffälligkeiten nach Sedativaeinsatz im Mausmodell gezeigt worden (49): Kinder, die im Alter von unter drei Jahren volatilen Anästhetika (Halothan, Isofluran, Enfluran) ausgesetzt waren, unterschieden sich bei einer Dauer von mehr als 35 Minuten im Alter von zehn Jahren signifikant im Intelligenztest von den Kindern, die keine Sedativa bekamen (50).

Organ- und Spendervariablen wurden bislang nicht in die Betrachtung eingeschlossen.

1.5.2 Unterschiedliche Grunderkrankungen

In der bisherigen Literatur wurde hauptsächlich das gesamte Indikationsspektrum einer Kohorte für eine Lebertransplantation betrachtet (16, 21, 22). Allerdings unterscheiden sich die Lebensläufe vor einer Lebertransplantation im Kindes- und Jugendalter deutlich. So lag bei der Majorität (etwa 40%) der Betroffenen eine chronische Grunderkrankung mit der Hauptindikation einer Gallengangatresie vor (1). Diese, wie auch andere cholestatische sowie metabolische Erkrankungen bilden sich meistens frühkindlich aus oder sind genetisch bedingt (z. B. Alagille-Syndrom). Sie werden hingegen nicht immer gleich erkannt und dementsprechend oft erst verzögert behandelt. Meist wird die Diagnose einer chronischen Lebererkrankung von Familien als Schicksalsschlag erlebt, der aufgrund der Hilflosigkeitserfahrung für viele auch traumatisch verarbeitet werden kann. Die Handlungskompetenzen von Eltern, ihre Kinder beschützen zu können, werden plötzlich und unvorhergesehen außer Kraft gesetzt und Gefühle von Erstarrung und Verzweiflung, Wut, Angst, Schuld und Trauer bringen die betroffenen Familien an ihre Grenzen.

Interindividuell gehen Familien sehr unterschiedlich mit einer chronischen Krankheitsdiagnose um und kommen aus der anfänglichen Verleugnung oder Verzweiflung hin zu einer Akzeptanz und Integration dieser „neuen“ Realität. Ihre Kinder wachsen dann in der Regel schon sehr jung damit auf, dass die Krankheitsentwicklung unklar bleibt, Körperfunktionen und Leistungsfunktionen beeinträchtigt sind, das körperliche Erscheinungsbild verändert ist, sie dauerhaft von

medizinischen Behandlungen, Spezialisten und technischen sowie medikamentösen Therapien abhängig sein werden und immer wieder mit potentiellen Krankenhausaufenthalten rechnen müssen (51).

Den chronischen Grunderkrankungen steht das akute Leberversagen gegenüber, das mit einer Prävalenz von etwa 10% der durchgeführten Lebertransplantationen altersunabhängig auftritt (1). Die Ursachen sind für diese Art der Lebererkrankung divers und reichen von infektiösen über metabolische und autoimmunologische bis hin zu malignen Erkrankungen und bleiben in etwa 50% der Fälle ungeklärt. Je nach Grunderkrankung liegt die Überlebensprognose für ein akutes Leberversagen nur zwischen 60% und 70%. Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen können demzufolge zuvor eine normale Entwicklung durchlaufen und Entwicklungsaufgaben ohne die Einbußen einer chronischen Krankheit mit den dazugehörigen Schmerzen, Sorgen und Ängsten lösen, bis die Krankheit eintritt (52, 53).

Darüber hinaus bedeutet die Transplantation eines fremden Organs eine Lebensveränderung auf der Ebene des Individuums, seiner Entwicklung und seines Familiensystems. Nicht nur akute Komplikationen im Verlauf der Lebertransplantation stellen dabei Risikofaktoren dar, sondern auch, wie oben angesprochen, eine lebenslang notwendige medizinische Behandlung. So müssen diese chronisch kranken Kinder und Jugendlichen ihr Leben lang Medikamente (z. B. Immunsuppressiva) einnehmen (3). Zudem müssen sie sich jährlichen, umfangreichen medizinischen Kontrollen unterziehen, um einerseits die Transplantatfunktion zu überprüfen, aber auch die möglichen langfristigen unerwünschten Nebenwirkungen der notwendigen Medikation. Die Betroffenen und ihre Familien müssen darüber hinaus mit der ständigen Angst leben, eine erneute Transplantation zu benötigen oder einen Tumor zu entwickeln (54).

1.6 Exkurs 1: Einflussfaktoren auf die neurokognitive Entwicklung in Längsschnittstudien

Ein Meilenstein in der Erforschung von Einflussfaktoren auf die Entwicklung war die bekannte Längsschnittstudie „Kinder von Kauai“ von Emmy Werner (55). Sie untersuchte die Entwicklung von allen Kindern, die im Jahr 1955 auf der hawaiianischen Insel Kauai geboren wurden (n=698) zu verschiedenen Testzeitpunkten von der Geburt bis ins Erwachsenenalter. Ihre Idee war es, den Verlauf sämtlicher Schwangerschaften aller Mitglieder einer Gemeinde und der daraus erwachsenen Kinder über den Lebenslauf zu dokumentieren und dabei die langfristigen

Folgen geburtlicher und krankheitsbedingter Komplikationen, aber auch von Armut und widrigen Entwicklungsbedingungen im sozialen Umfeld auf die individuellen Entwicklungsverläufe und auf die Lebensgestaltung zu verfolgen. Eines der Ergebnisse der Studie war, dass 129 Kinder, die mit zwei Jahren mehrere biologische und psychosoziale Risiken erlebt hatten, im Alter von zehn Jahren mit Lernschwierigkeiten auffielen. Essenz von Werners Forschung war es, dass auch Kinder, die sehr viele schlechte Bedingungen erlebten, mit ihrem sozialen und beruflichen Leben zurechtkommen konnten. Sie stellte daraufhin Schutz- und Risikofaktoren in unterschiedlichen Entwicklungsphasen gegenüber, dass beispielsweise Säuglinge in kleinen Familien besser mit Mehrfachrisiken zurechtkämen als in Familien mit mehr als vier Kindern.

Eine weitere großangelegte Längsschnittstudie mit dem Fokus auf psychische Gesundheit und Suizidalität ist die „Isle of Wight Study“ von Rutter und Kollegen (56). Dabei wurden als Risikofaktoren ein geschiedenes Elternhaus, hohe Kinderzahl, niedriger sozialer Status, psychische Erkrankungen bzw. Kriminalität der Eltern, sowie das Aufwachsen in einer Pflegefamilie identifiziert. Diese Faktoren prognostizierten in ihrer Kumulation ein erhöhtes Risiko für eine psychische Erkrankung.

In der „Rochester Longitudinal Study“ von Sameroff und Kollegen (57, 58) wurde der Einfluss diverser Parameter in ihrer Wirkung auf den IQ bei Kindern im Alter von vier und 13 Jahren untersucht. Sameroff und Kollegen gingen davon aus, dass nicht ein spezifisches kritisches Lebensereignis für einen geringeren IQ verantwortlich sei, sondern die Zahl der Ereignisse. Allerdings wurden die Folgen kritischer Lebensereignisse stark mit der subjektiven Bewertung (und in diesem Sinne auch der Anzahl der zur Verfügung stehenden Ressourcen) in Zusammenhang gebracht, nicht mit langfristigen psychischen oder kognitiven Beeinträchtigungen wie bei Rutter oder Werner (55, 56). Weiterhin zeigten sie ebenfalls einen Zusammenhang des IQs mit dem Bildungsniveau bzw. dem sozioökonomischen Status der Eltern, der Abwesenheit des Vaters (z. B. bei einer Trennung der Eltern), vier oder mehr Kindern in der Familie, einer psychischen Erkrankung der Mutter sowie den Arbeitszeiten der Eltern.

Eine weitere wichtige Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum ist die Mannheimer Risikokinderstudie (9, 42, 59). In dieser wurde der Frage nachgegangen, welche Kinder besonders entwicklungsgefährdet sind, welche Faktoren bedeutsam sind für die Prognose und wie diese zusammenwirken. Es wurde eine Kohorte von 362 Kindern und ihren Eltern seit 1986 von Geburt an begleitet. Die Kohorte wurde mit Kindern angereichert, die sowohl organische/medizinische als auch psychosoziale Risikofaktoren mitbrachten (n=210). Als schwere Risikofaktoren wurden einerseits sehr niedriges Geburtsgewicht, Asphyxie sowie neonatale Komplikationen wie

Krampfanfälle, Respiratortherapie und Sepsen klassifiziert, andererseits zählten zu den psychosozialen Belastungen u. a. ein niedriges Bildungsniveau, beengte Wohnverhältnisse, eheliche Disharmonie, Ein-Eltern-Familien sowie diagnostizierte psychische Störungen der Eltern.

Die Konsequenzen frühkindlicher Risikobelastungen waren bis ins Schulalter in allen Funktionsbereichen nachweisbar. Medizinische und organische Komplikationen beeinträchtigten dabei vor allem die motorische und kognitive Entwicklung. Ausgeprägte Defizite ($IQ < 70$) fanden sich hauptsächlich in der Gruppe der Kinder mit hohen Belastungen. Dies spiegelte sich ebenfalls in ihrem schulischen Leistungsniveau wider. So besuchten Kinder mit schweren organischen Belastungen signifikant häufiger eine Förderschule. Auch waren diese Kinder häufiger sozial belastet: Ihre Eltern waren häufiger alleinerziehend und kamen aus niedrigeren Bildungsmilieus. Als besonders gefährdet wurden Säuglinge mit sehr geringem Geburtsgewicht beschrieben. Allerdings wurden in dieser Studie Kinder mit einer chronischen Grunderkrankung ausgeschlossen. In Hinblick auf kritische Lebensereignisse konnte diese Studie feststellen, dass akute Veränderungen, wie die Erkrankung eines Kindes (inklusive der Anzahl an Krankenhausaufenthalten) oder auch die Veränderung der Betreuungssituation einen hochsignifikanten Einfluss auf den IQ der Kinder hatte und dabei die mit steigender Anzahl an kritischen Ereignissen die IQ-Werte abnahmen.

Erwähnt sei ebenfalls als deutschsprachige Studie die Bayerische Entwicklungsstudie (60). Die Forscher konzentrierten sich in ihrer Arbeit hauptsächlich auf die Entwicklung frühgeborener Kinder. Biologische Faktoren, wie die Geburtswoche, erwiesen sich dabei als maßgeblich. Unter den sozialen Einflussgrößen stach die soziale Schicht der Eltern besonders heraus.

Die Züricher Longitudinalstudien (1954-2005) des Schweizer Pädiaters Remo Largo leisteten ebenfalls einen prominenten Beitrag zur Entwicklungsforschung und seine zahlreichen populärwissenschaftlichen Bücher begleiten viele Eltern durch die Kindererziehung. Er kam zu dem Schluss, dass vor allem in den ersten Lebensjahren der Vollzug von Entwicklungsaufgaben bei Kindern asynchron verläuft, deshalb Prognosen zur Entwicklung (z. B. einer Behinderung) im Vorschulalter nur bei eindeutigen Befunden gestellt werden sollten. Ebenfalls propagierte er den sozial-ökonomischen Status der Eltern als wichtigsten Prädiktor für die postnatale Entwicklung (39,61).

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Erhebungen konstatieren, dass weder biologische noch psychosoziale Einzelfaktoren isoliert mit der Entwicklung von kognitiven sowie Verhaltensschwierigkeiten in Zusammenhang stehen, sondern multikausale Verflechtungen vermutet werden. Weiterhin wurde postuliert, dass sich biologische Faktoren mit zunehmendem Alter

abschwächen und psychosoziale eher zunehmen. Trat allerdings ein ausgeprägter biologischer Faktor auf (z. B. Frühgeburtlichkeit), dann war dieser dominant über den psychosozialen Faktor (60). Werner formulierte die These (62), dass eine stärkere Entwicklungsbeeinträchtigung bei einem kombinierten Zutreffen von biologischen und psychosozialen Faktoren vorliegt. Die Mannheimer Risikostudie ging ebenfalls von dieser These aus und definierte weiterhin, dass eine durch biologische Faktoren geschaffene Vulnerabilität im Rahmen von schwierigen psychosozialen Verhältnissen zum Tragen käme. Darüber hinaus wurden Kettenreaktionen vermutet, so dass das Vorliegen eines Faktors einen weiteren bedingt, z. B. sich durch einen Krankenhausaufenthalt eine unsichere oder desorganisierte Bindung und später psychische Störung, entwickeln können.

1.7 Ziele und Fragestellung

Im Unterschied zu bisherigen Studien mit lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen, die ihre Auswahl auf einige wenige soziodemographische und medizinische Basisdaten begrenzt hatten sowie Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung ausschlossen, sollte eine umfassendere und differenziertere Perspektive eingenommen werden:

Allgemeines Ziel war es, an der KUNO Regensburg Einflussgrößen im Rahmen des pädiatrischen Lebertransplantationsprozesses zu erheben und mit der kognitiven Entwicklung von Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren mehr als ein Jahr nach ihrer Lebertransplantation in Bezug zu setzen. Es sollten medizinische und soziale Risikofaktoren auf explorativer Basis identifiziert werden, die mit späterer kognitiver Beeinträchtigung in Zusammenhang stehen. Konkret standen dabei folgende Fragestellungen im Fokus:

Auxiologische Daten: Welche medizinischen und sozialen Größen beschreiben die folgenden Subgruppen: Kinder und Jugendliche mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen, Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen, Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Grunderkrankung.

Neurokognitive Entwicklung: Die bisherige Forschungsliteratur postulierte, dass lebertransplantierte Kinder und Jugendliche (ohne Einschluss von Kindern und Jugendlichen mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung) geringere intellektuelle Fähigkeiten besitzen als die altersentsprechende Normstichprobe ((Mittelwert=100; Standardabweichung=15)). Wie unterscheidet sich die neurokognitive Entwicklung der vorliegenden Patientenstichprobe (Kinder und

Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung eingeschlossen) von der Normstichprobe (M=100; SD=15)?

Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung (IQ<70) und unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung (IQ<85): Welche Faktoren vor, während und nach der Lebertransplantation stehen in Zusammenhang mit einer Intelligenzminderung bzw. einer unterdurchschnittlichen kognitiven Entwicklung?

Mittels exploratorischer logistischer Regression sollen Risikoparameter im Modell für die Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen IQ-Gruppen identifiziert werden. Dabei sollen Risikofaktoren während des Lebertransplantationsprozesses für Kinder und Jugendliche mit Intelligenzminderung (IQ<70) als auch mit einem unterdurchschnittlichem IQ-Wert (IQ<85) ermittelt werden. Weiterhin werden die Kinder und Jugendlichen mit einem chronischen Krankheitsverlauf getrennt untersucht, um Unterschiede feststellen zu können. Grundlage dieser Überlegung sind die meist unterschiedlichen Lebensläufe vor der Ltx sowie die Ltx als kritisches Lebensereignis (vgl. Kap. 1.5).

Daten der Wechsler-Intelligence-Scale (WISC IV) Testung: In der bisherigen Literatur wurden in den meisten Studien nur Kinder und Jugendliche mit testbaren Leistungen im WISC IV (64) eingeschlossen. Dabei wurde eine niedrigdurchschnittliche bis unterdurchschnittliche Intelligenzleistung im Vergleich zur Normstichprobe (M=100; SD=15) in den Gruppen festgestellt. Wie sieht das Ergebnis der testbaren Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Kohorte aus?

Weiterhin war es das Ziel der Studie herauszufinden, ob es signifikante Unterschiede bezüglich der Leistungsergebnisse im Intelligenztest WISC IV zwischen Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen (Patienten mit akutem Leberversagen versus chronischer Grunderkrankung) gibt, da sich diese Krankheitsentitäten grundlegend in ihrem Verlauf vor und nach der Lebertransplantation unterscheiden.

Risikofaktoren für unterschiedliche Testleistungen im WISC IV: Weiterhin war ein Ziel der Studie auch für die Subgruppe an testbaren Patienten festzustellen, welche Parameter zum Zeitpunkt der Lebertransplantation Einfluss auf die erhobenen Testwerte im WISC IV haben. Dabei wurde wiederum die Gruppe der chronisch kranken Kinder und Jugendlichen zusätzlich zur Gesamtkohorte untersucht.

2 Methoden

2.1 Design der Langzeitstudie „PENNEL“

Die Langzeitstudie für leberkranke Kinder und Jugendliche an der KUNO Regensburg untersucht deren psychosoziale, emotionale, neuropsychologische und neuropädiatrische Entwicklung sowie bei deren Familien (Akronym PENNEL-Studie). Zu verschiedenen Zeitpunkten im Prozess der Lebertransplantation sollen Kinder und Jugendliche getestet und auf diese Weise gleichzeitig nachgesorgt werden. So finden bei jeder Jahreskontrolle neben dem psychologischen Gespräch, in dem es hauptsächlich um das Wohlbefinden und die Krankheitsverarbeitung der Patienten und ihrer Familien geht, zusätzlich psychologische Testungen statt. Nach jeder Testung wird den Eltern und Kindern bzw. Jugendlichen Rückmeldung über die Ergebnisse gegeben und gegebenenfalls (bei Auffälligkeiten) im gemeinsamen Gespräch nach Möglichkeiten zur Förderung oder Verbesserung der Situation gesucht. Die Interventionen betreffen dabei sowohl Unterstützungsangebote durch Institutionen oder ambulante Angebote als auch Möglichkeiten, die die Familie selbst zur Verbesserung der Situation sowie zur Linderung der Auffälligkeiten tun kann. Der Schwerpunkt liegt dabei auf einem familiensystemisch-therapeutischen Ansatz, mit dessen Hilfe strukturelle Familienprobleme bearbeitet werden sollen. Sowohl die Perspektive des Patienten als auch seiner Familie inklusive Geschwister fließen darin ein.

Die Langzeitstudie gliederte sich in folgende Testphasen:

- Bei Schuleintritt und im Jugendalter vor der Transition Intelligenztestung mit dem Wechsler-Intelligence-Scale (WISC IV) (63). Die allererste Testperiode lief von 2016 bis 2018 und diente als Grundlage für diese Studie. Die Auswertung dieser Ergebnisse war ebenfalls der Ausgangspunkt für die Weiterentwicklung und Einführung der weiteren Testungen.
- Zwischen einem und sechs Jahren: Elternfragebogen zur kindlichen Entwicklung (64) sowie der spezifischere Entwicklungsfragebogen für Eltern des ET6-6-R (65). Das Verfahren bildet sechs Entwicklungsbereiche in einem Entwicklungsprofil ab: Körper- und Handmotorik, kognitive Entwicklung und Sprachentwicklung sowie Sozialentwicklung und emotionale Entwicklung. Als Ergebnis erhält man ein Entwicklungsprofil mit bereichsspezifischen Entwicklungsquotienten. Diese Erhebung läuft seit 2019.

-
- Ab dem fünften Jahr: Testung des motorischen Entwicklungsstandes mit der Zürcher Neuromotorik Testbatterie (66). Zusätzlich soll bei Patienten ab dem Alter von drei Jahren der „Timed Up & Go Test“ durchgeführt werden (67). Diese Erhebung ist in Planung.
 - Ab Einschulung bis zur Transition in die Erwachsenenmedizin: Testung der selektiven Aufmerksamkeit, der Daueraufmerksamkeit sowie des impulsiven Verhaltens der Kinder mit der deutschen Version des Continuous Performance Tests (CPT), einem computergestützten Verfahren (68) sowie eines Selbst- und Fremdeinschätzungsfragebogens (69). Zudem wird ein Fragebogen für Eltern und Jugendliche zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) (70, 71) erhoben. Diese Erhebung läuft ebenfalls seit 2019.
 - Ab einem Alter von sieben Jahre: Zur Erfassung möglicher Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung durch die Transplantation/Ereignisse im Krankenhaus und deren Schweregrad wird der Selbsteinschätzungsbogen Child Report of Posttraumatic Symptoms (CROPS) und der Fremdeinschätzungsbogen Parents Report of Posttraumatic Symptoms (PROPS) eingesetzt (72, 73). Diese Erhebung ist in Planung für 2020.
 - Ab einem Alter von sieben Jahren: Fragebogen zur Lebensqualität bzw. Krankheitsverarbeitung für Kinder und Jugendliche als Selbstauskunft sowie als Fremdbeurteilungsbogen mit dem KiddyKINDL Test (Alter 7-13 Jahre) bzw. KiddoKINDL-Test (Alter 14-17 Jahre) (74). Langfristiges Ziel ist es, dabei eine eigene Erweiterung speziell für lebertransplantierte Kinder und Jugendliche zu entwickeln. Diese Erhebung ist ebenfalls in Planung für 2020.
 - Standardisierter Fragebogen für Eltern zur aktueller Lebenssituation zum Zeitpunkt vor der Lebertransplantation sowie im Verlauf. Darin sollen einerseits demographische Daten der Familie (inklusive des Herkunftslandes und der psychischen Gesundheit der Eltern, Schwangerschaft und Geburt), andererseits die Familienbelastung als Selbstbeurteilung der Auswirkungen chronischer Erkrankungen im Kindesalter auf Familien (Grundlage ist der Familienbelastungsfragebogen) abgefragt werden (75). Im Zuge dessen soll auch die bestehende psychiatrische Medikation des Patienten ebenso wie die wahrgenommene Schmerzsymptomatik und bestehende Nebenwirkungen erfasst werden. Die Krankheitsverarbeitung und das Krankheitsmanagement sollen dabei ebenfalls berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollen die Zufriedenheit und wahrgenommene Unterstützung durch das betreuende Team erfasst werden. Die Einführung dieses Fragebogens soll tabletgestützt erfolgen und ist in Planung für 2020.

Die vorliegende Arbeit stellte dabei die Auswertung der allerersten Testphase dar und diente der Ausarbeitung und Weiterentwicklung der gesamten PENNEL-Studie. Es ist eine Querschnittsuntersuchung, die im Rahmen der Arbeitsgruppe zur PENNEL Untersuchung durchgeführt wird.

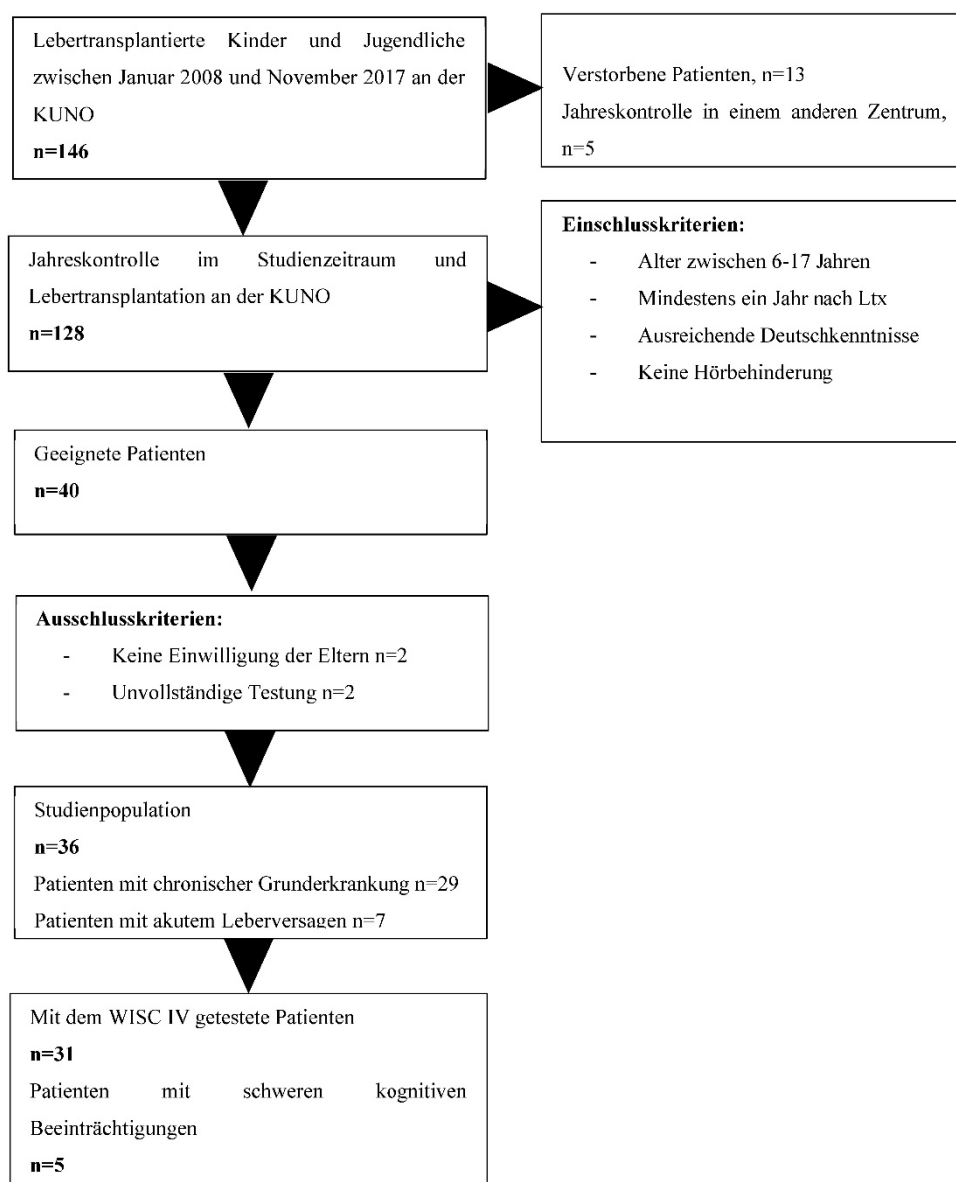
Damit ist diese Dissertation das erste Teilprojekt der Gesamtstudie und wurde im Rahmen der PENNEL-Studie von der Ethikkommission der Universität Regensburg begutachtet und genehmigt (17-738-101). Die Teilnahme war freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden.

2.2 Studienkollektiv

Zwischen Januar 2008 und November 2017 wurden 146 Kinder und Jugendliche an der Kinder Universitätsklinik Ostbayern lebertransplantiert. 13 Patienten sind verstorben und fünf Patienten wurden aus persönlichen Gründen an anderen Zentren nachgesorgt. Folglich wurden in der Studienperiode von Juli 2016 bis März 2018 insgesamt 128 Patienten nachgesorgt. 31% (n=40) kamen aufgrund der Einschlusskriterien für die Studie in Frage. Zwei Familien davon wollten nicht teilnehmen und zwei Kinder brachen den Test ab. So wurden 36 Kinder und Jugendliche, 28% aller an der KUNO lebertransplantierten Kinder und Jugendlichen, in die Studie inkludiert. Das waren 90% aller Kinder und Jugendlichen, die den Einschlusskriterien entsprachen.

Es schlossen insgesamt 31 Patienten die Testbatterie ab. 5 Patienten konnten aufgrund ihrer schweren geistigen und motorischen Beeinträchtigungen nicht an der Intelligenztestung teilnehmen. Sie wurden als Teil der Gruppe an Kindern und Jugendlichen mit geistigen Beeinträchtigungen ($IQ < 70$) in die Studie mit aufgenommen, um ein repräsentatives Bild der Gesamtkohorte zu erhalten. Abbildung 4 veranschaulicht die Zusammensetzung des Studienkollektivs.

Abbildung 4: Flussdiagramm zur Darstellung des Studienkollektivs



2.2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Stichprobe dieser Studie waren: Transplantation am Universitätsklinikum Regensburg, Intelligenztestung mindestens ein Jahr nach der Transplantation, keine akuten Erkrankungen, deutsche Sprache, vorstellig zur Jahreskontrolle im angegebenen Zeitfenster (Juli 2016 bis März 2018), Einwilligung der Eltern sowie der Kinder und Jugendlichen (sofern dies möglich war) in die Studie. Kinder, die aufgrund einer geistigen Behinderung nicht getestet werden konnten, wurden, wie bereits beschrieben, in die Gruppe $IQ < 70$ mitaufgenommen.

2.3 Operationalisierung und Instrumente der Datenerhebung

2.3.1 Operationalisierung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, mit welchen assoziierten Parametern vor, während und nach der Lebertransplantation ein Zusammenhang mit der neurokognitiven Entwicklung der Patienten besteht.

Mittels Akteneinsicht wurden retrospektiv detaillierte medizinische Daten zum Transplantationszeitpunkt der einzelnen Teilnehmer gewonnen. Die sozialen Faktoren wurden aus der Gesprächsdokumentation der Jahreskontrolle entnommen. Darüber hinaus wurde im Rahmen der jährlichen Jahreskontrolle die psychologische Testung mit dem WISC IV vorgenommen.

2.3.2 Instrumente zur Datenerhebung

2.3.2.1 Erfassung der kognitiven Leistungen

Zur Erfassung der kognitiven Leistungen wurde der Test „Wechsler Intelligence Scale“ (WISC IV) eingesetzt (63). Im Gegensatz zum K-ABC Intelligenztest erlaubt dieser Test nicht nur zwischen Verbal- und Handlungsteil zu unterscheiden, er differenziert des Weiteren Schwächen und Stärken der Kinder und Jugendlichen und gibt so Hinweise auf Teilleistungsstörungen. Darüber hinaus war der WISC IV zum Zeitpunkt der Erhebung die aktuellste Version der Testbatterie, während die Normierung des K-ABC aus den 1980er Jahren stammt, was die Aussagekraft einschränkt (76).

Der Test basiert auf einer grundlegenden Überarbeitung der amerikanischen Wechsler Intelligence Scale for Children Third Edition (WISC III) von Wechsler aus dem Jahr 1991, die wiederum Modell-theoretisch erstmalig auf der Catell-Horn-Carroll-Theorie beruht (vgl. Kap. 1.3) (63, 77).

2.3.3 Aufbau der Testbatterie

Der WISC-IV besteht insgesamt aus 15 Untertests, deren Einzelergebnisse in einem Leistungsprofil abgebildet werden. Es gibt dabei 10 Kerntests, die Fähigkeiten in unterschiedlichen

kognitiven Bereichen, den Indices (Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit) sowie das allgemeine kognitive Niveau (Gesamt-IQ) eines Kindes oder Jugendlichen messen. Da 5 Untertests als optional angesehen werden, wurden für die Testungen der Kinder und Jugendlichen die 10 Kerntests ausgewählt und im Rahmen der Jahreskontrolle erhoben. Entscheidend dafür war die zeitliche Komponente, da sich die Kinder und Jugendlichen mit 90 bis 120 Minuten schon sehr lange konzentrieren mussten. Zudem sind die Untertests nur optional und erhöhen nicht zwangsläufig die Aussagekraft. Abbildung 5 zeigt die Übersicht über die Kerntests des WISC IV sowie die operationalisierten Aufgaben (63).

Abbildung 5: Übersicht über die Kerntests des WISC IV



Die Testbatterie umfasste dabei folgende Aufgaben für die Patienten, die je nach Alter unterschiedliche Anforderungen im Hinblick auf Zeitbegrenzung und Schweregrad aufwiesen:

Mosaik-Test: Er trifft unter anderem Aussagen über die visuelle Wahrnehmung und Organisation abstrakter, visueller Stimuli. Dabei musste der Patient unter Zeitvorgabe Mustervorlagen unterschiedlichen Schweregrads mit entsprechenden ein- oder zweifarbigen Würfeln nachbauen. Dafür wurden dem Probanden zunächst die Anordnungen für die ersten Aufgaben vom Testleiter vorgebaut. Schwierigere Muster wurden nur noch auf einer Vorlage angezeigt.

Gemeinsamkeiten finden: Damit wurde das auditive Verständnis und die Fähigkeit zur Konzeptbildung gemessen. Dabei sollte der Patient die Gemeinsamkeit vom Testleiter genannter Begriffe (sowohl konkrete Gegenstände als auch abstrakte Begriffe) benennen.

Zahlen nachsprechen: Der Patient sollte die Zahlen, die vom Testleiter vorgelesen wurden, in gleicher, umgekehrter sowie aufsteigender Reihenfolge wiederholen. Dieser Test wird u. a. dazu verwendet, Werte zu Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zu erhalten.

Bildkonzepte: Dabei ging es darum, aus zwei bzw. drei vorgelegten Bilderreihen mit je zwei bis vier Bildern die verbindende Eigenschaft zu benennen. Der Untertest trifft Aussagen über die Fähigkeit des abstrakten kategorialen Denkens.

Zahlen-Symbol-Test: Er wird u. a. dazu verwendet, Werte zu Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit zu erhalten. Die Testperson musste dabei schriftlich in einem vorgedruckten Bogen bestimmte Symbole verschiedenen Zahlen oder geometrischen Formen zuschreiben.

Wortschatz-Test: Die Patienten mussten dabei vom Testleiter genannte Worte oder Bilder beschreiben bzw. umformulieren. Dieser Test trifft u. a. Aussagen über die Sprachentwicklung und das Wortwissen.

Buchstaben-Zahlen-Folgen: Die Patienten mussten vorgelesene Buchstaben- und Zahlenfolgen in eine bestimmte Reihe bringen (alphabetisch und aufsteigend) und wiederholen. Dieser Untertest misst u. a. das auditive Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit.

Matrizen-Test: In diesem ging es darum, ein dargestelltes, unvollständiges Muster sinnvoll zu vervollständigen und aus mehreren dargestellten Antwortmöglichkeiten die passende zu finden.

Allgemeines Wissen: In diesem Test musste der Patient gestellte Fragen zu sozialen und gesellschaftlichen Diskursen beantworten und das Verständnis auf allgemeingültige Regeln hin erwägen. Dieser maß u. a. die Fähigkeit des verbalen Schlussfolgerns, des sprachlichen Verständnisses und das Wissen um Verhaltenskodizes.

Symbol-Suche: Bei dieser hatte der Patient die Aufgabe, innerhalb einer festgesetzten Zeit vorgegebene Symbole in einem Symboltext zu suchen und schriftlich anzugeben, ob ein oder mehrere Symbole in der jeweiligen Gruppe vorhanden waren. Er traf u. a. Aussagen über die visuelle Konzentration und die visuo-motorische Koordination (63, 78).

Abbildung 6 zeigt exemplarisch die Aufgabenstellungen.

Abbildung 6: Beispiele für Testaufgaben aus dem WISC IV (78)

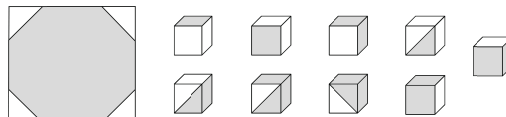
Typische Testfragen zum Sprachverständnis

Wortschatztest: „Was ist ein Helikopter?“

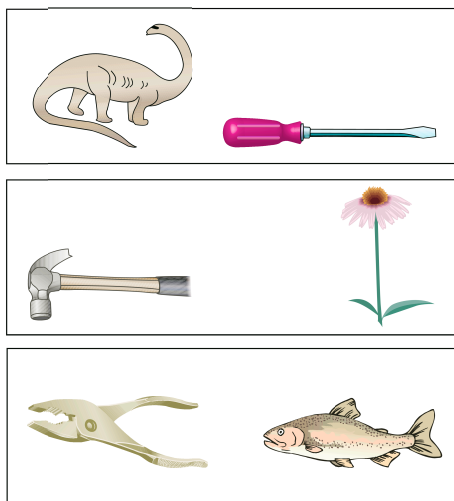
Gemeinsamkeitenfinden: „Was haben ein Berg und ein Fluss gemeinsam?“

Typische Testaufgaben zum wahrnehmungsbasierten logischen Denken

Mosaiktest: „Leg diese neun Klötzchen so, dass sie genau wie die Vorlage aussehen.“



Bildkonzepte: „Wähle aus jedem Kasten ein Ding aus und mach daraus eine Gruppe von zusammengehörigen Dingen.“



Typische Testaufgaben zum Arbeitsgedächtnis

Zahlennachsprechen: „Wiederhole die folgenden Zahlen in derselben Reihenfolge, wenn ich sie vorgelesen habe: 5, 3, 7, 4, 9.“

„Nun sag diese Zahlen von hinten nach vorn: 2, 9, 5, 7, 3.“

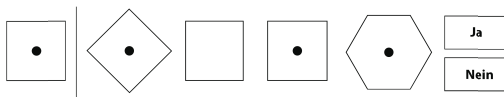
Buchstaben-Zahlen-Folgen: „Wiederhole die Zahlen und fang mit der kleinsten Zahl an, und wiederhole dann die Buchstaben und fang mit dem Buchstaben an, der im Alphabet am weitesten vorn steht: 4, D, 2, G, 7.“

Typische Testaufgaben zur Wahrnehmungsgeschwindigkeit

Codieren: „Schreib unter jedes Quadrat ein Pluszeichen, unter jeden Kreis ein Minuszeichen und unter jedes Dreieck ein X.“



Symbolsuche: „Erscheint die Figur, die du links von der Linie siehst, auch rechts von der Linie?“



2.3.4 Testauswertung

Die Testauswertung erfolgte in folgenden Schritten (63):

1. Bestimmung des Lebensalters des Patienten zum Testzeitpunkt im Abgleich mit den Vier-Monats-Intervallen der Normstichprobe.
2. Bewertung der Antworten in den einzelnen Tests mit Punkten zur Bestimmung der Punktwerte. Daraus werden die Rohwerte für jeden Untertest ermittelt.
3. Umrechnung dieser Rohwerte anhand Normskalen in der jeweiligen Altersklasse in Wertsummenpunkte für die vier Indizes. Die Normskalen basieren dabei auf den Leistungen von 1650 Kindern und Jugendlichen im deutschsprachigen Raum.
4. Berechnung der Wertpunktsummen für den Gesamt-IQ aus den Wertpunkten der Kerntests.
5. Umrechnung der Wertpunktsummen in den Gesamt-IQ auf Basis der Normalverteilungskurve. Dies spiegelt sich auch in den dazugehörigen Prozenträngen und Vertrauensintervalle wider.

2.3.5 Normstichprobe

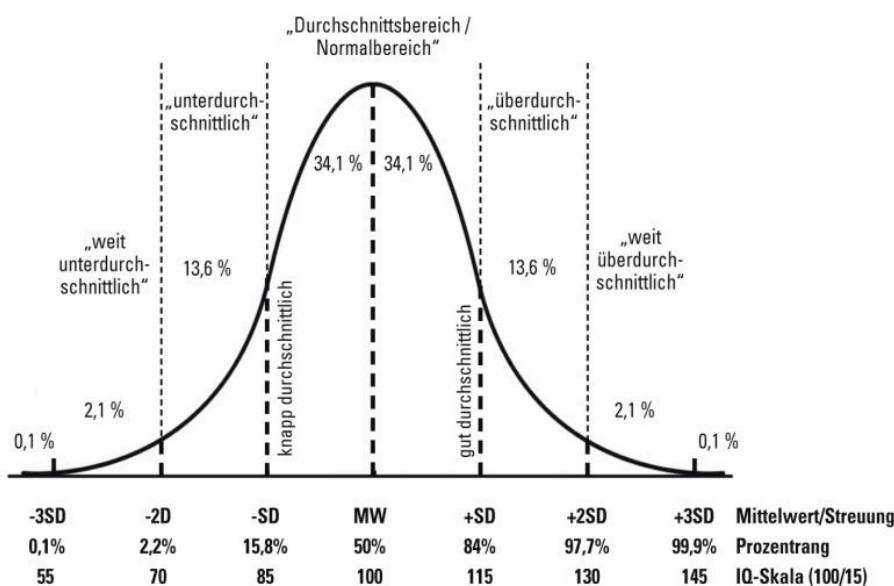
Als Normstichprobe diente die Normierungsstichprobe des WISC IV (63), nach der die IQ-Werte nach Altersskalen generiert und auf Basis der Normalverteilung eingeordnet wurden. In diesem Sinne wurde ein Vergleich mit der Altersgruppe bereits durch den Auswertungsprozess mit dem WISC IV hergestellt. Dieser Weg wurde wie in vielen anderen Studie gewählt (z. B. 18, 20, 21), bei denen es schwer möglich war eine adäquate Vergleichsstichprobe zu generieren (vgl. Methodische Limitationen Kap. 4.7).

Dieser Test (WISC IV) bietet die Möglichkeit, von detaillierten Profilanalysen auf Leistungsstärken und -schwächen eines Kindes bzw. Jugendlichen zu schließen. Der Test wurde vielfach validiert und ist für die Altersstufen zwischen 6;0 und 16;11 Jahren normiert. Seine Durchführungsobjektivität wird durch eine Standardisierung hinsichtlich der detaillierten Abläufe und Angaben belegt. Die Reliabilität des Gesamt-IQs beträgt über die Altersstufen hinweg zwischen $r=0,96$ und $r=0,98$. Es liegen diverse Studien zur Validität vor, die im Manual publiziert wurden, z. B. Kinder mit Hochbegabung, Intelligenzminderung, Aufmerksamkeitsstörungen und Leserechtschreibstörungen. Ebenso wurde das Konstrukt mit Indices validiert. Der WISC IV war zum Zeitpunkt der Datenerhebung die aktuellste Version der Testbatterie und ist damit als sehr valide anzusehen (5, 63).

2.3.6 Verteilungsmerkmale der standardisierten IQ-Werte

Ein IQ von 100 Wertpunkten gilt als durchschnittlich. Der durchschnittliche Bereich liegt zwischen 85 und 115. Ab 120 Wertpunkten beginnt der Bereich einer überdurchschnittlichen Intelligenz und ab einem IQ von 130 spricht man von Hochbegabung. Zwischen 70 und 85 spricht man von einer unterdurchschnittlichen Intelligenz. Diese Kinder und Jugendlichen zeigen in der Regel einen erhöhten Förderbedarf und benötigen Lernhilfen. Bei einem IQ-Wert von unter 70 bis 50 wird von einer leichten Intelligenzminderung gesprochen (ICD 10-Kriterien). Nach dem Klassifikationsschema der ICD-10 wird der Zustand einer Intelligenzminderung definiert als „ein Zustand von verzögerter oder unvollständiger Entwicklung der geistigen Fähigkeiten; besonders beeinträchtigt sind Fertigkeiten, die sich in der Entwicklungsperiode manifestieren und zum Intelligenzniveau beitragen, wie Kognition, Sprache, motorische und soziale Fähigkeiten“ (80). Eine Intelligenzminderung kann allein oder zusammen mit jeder anderen psychischen und /- oder körperlichen Störung auftreten (81). Kinder und Jugendliche in dieser Kategorie brauchen ebenfalls Unterstützung und Förderung, können aber dabei teilweise noch eigenständig leben. Unter einem Wert von 50 beginnt die mittelgradige und schwere Intelligenzminderung (Abbildung 7) (82). Diese Gruppe hat eine so schwere Beeinträchtigung, dass sie ihr Leben lang intensive Unterstützung benötigen. Diese Kinder und Jugendlichen konnten aufgrund ihrer schweren mentalen Beeinträchtigung nicht an der Testung teilnehmen. Laut den Kriterien der amerikanischen Gesellschaft für Minderbegabung besteht eine Beeinträchtigung nicht nur aus einer IQ-Testleistung, sondern es bestehen auch Begrenzungen in Fähigkeiten der sozialen Anpassungsfähigkeit (Aktivität und Partizipation). Dabei sind präzisere Beschreibungen wichtig, in welchem Bereich die Betroffenen auf Hilfe angewiesen sind (83).

Abbildung 7: Kategoriale und prozentuale Verteilung der IQ-Werte nach Normierung an der Normstichprobe aus $n=1650$ (82)



2.3.7 Studienablauf der neurokognitiven Testung

Die Testungen zur Erfassung der neurokognitiven Leistung fanden im Rahmen der jährlich stattfindenden dreitägigen Transplantations-Nachsorgeuntersuchung mindestens ein Jahr nach erfolgter Lebertransplantation statt. Die Testergebnisse wurden mit Eltern und Kindern bzw. Jugendlichen besprochen und gemeinsam nach Möglichkeiten der Förderung gesucht. Die Muttersprache aller teilnehmenden Patienten war Deutsch. Es wurde jeweils der Ankunftstag zur Testung gewählt, an dem noch keine invasiven Untersuchungen (z. B. Blutabnahme, Narkoseuntersuchung für Bildgebung oder Leberbiopsie) erfolgt waren, um die körperliche Belastung möglichst gering zu halten. Die Testungen wurden stets im Büro des psychologischen Dienstes durchgeführt, um Störungen zu vermeiden und eine ruhige Atmosphäre zu bieten. Weiterhin sollten die Kinder und Jugendlichen den Test ohne ihre Eltern absolvieren, um Beeinflussung oder Hilfestellungen von außen zu vermeiden. Die Testbatterie mit den zehn Kerntests dauerte etwa 60 bis 90 Minuten für einen Teilnehmer. Es wurde darauf geachtet, dass die Instruktionen zur Bearbeitung der Untertests von den Kindern und Jugendlichen auch entsprechend verstanden wurden.

2.3.8 Erhebung sozialer Faktoren

Im Rahmen der Jahreskontrolle fand ebenfalls ein psychologisches Gespräch statt. In diesem wurde sich nach den familiären, beruflichen und schulischen Belangen erkundigt. Dabei wurde jeweils eine Anamnese der Familie vorgenommen. Für diese Studie wurden dafür aus der Gesprächsdokumentation wesentliche Einflussfaktoren (vgl. Kap. 1.6 Exkurs 1) extrahiert. Aufgrund der mehrjährig zurückliegenden Lebertransplantation konnten keine Angaben zum Transplantationszeitpunkt rekonstruiert werden. Deshalb wurde die folgende Auswahl an Parametern getroffen:

Der Einfluss des *elterlichen Bildungsstandes* sowie des damit zumeist einhergehenden sozio-ökonomischen Status wurde in der bisherigen Literatur propagiert (vgl. Kap. 1.5, Kap. 1.6 Exkurs 1). Dieser Parameter wurde erhoben, indem der Schulabschluss im Sinne der besuchten Schuljahre der Eltern abgefragt wurde. Da das Nettoeinkommen von Familien zwischen dem Transplantationszeitpunkt und dem der Testung vermutlich stark variierte, wurde dieser Parameter für diese Studie nicht herangezogen. Dies traf auch für die Arbeitszeit (halbtags oder ganztags) zu. Darüber hinaus sind die Definitionen und Einflussfaktoren zum sozio-ökonomischen Status uneinheitlich und divergieren in der Verwendung in unterschiedlichen Studien.

Weiterhin wurde die *Anzahl der Geschwisterkinder* und der *Familienstatus der Eltern* (zusammen oder getrennt) erhoben. Dieser Parameter diene als Indikator für das Familienklima und die Belastung, die unter Umständen durch die Lebertransplantation hervorgerufen wurde. Ferner wurde dieser Parameter als Einflussgröße in vorherigen Studien, wie beispielsweise der Mannheimer Risikostudie, identifiziert (vgl. Kap. 1.5, Kap. 1.6 Exkurs 1) (42).

Zudem wurde die *besuchte Schulart* der Kinder und Jugendlichen betrachtet, um festzustellen, in welchem Bezug die kognitive Entwicklung zur Schulwahl steht. Es wurden folgende Schultypen unterschieden: Förderschule, Grundschule, Mittelschule, Realschule, Gymnasium. Ebenfalls hat diese Frage einen sehr praktischen Bezug, da die psychologische Jahreskontrolle entsprechend dem Testergebnis und der Schulleistungsfähigkeit die Eltern über die Passung der Schulform beraten konnte. Ebenfalls wurde dieser Parameter bereits in der Literatur berücksichtigt (vgl. Kap. 1.6 Exkurs 1) (42, 59).

Darüber hinaus zeigten Interventionen, wie beispielsweise das „Carolina-Abecederian-Project“, dass Kinder, die von sechs Monaten bis zum Vorschulalter Ganztageseinrichtungen mit speziellen Förderungen für soziale, kognitive, motorische und sprachliche Entwicklung besuchten, deutlich höhere IQ-Werte aufwiesen. In diesem Unterstützungsprogramm wurden Kinder aus

sozialschwachen Familien (geringes Bildungsniveau, einkommensschwach, Abwesenheit des Vaters, Migrationshintergrund) aufgenommen. Das Programm umfasste verschiedene Bereiche wie soziale Kompetenzen, Differenzierungsfähigkeit, Kommunikation, Entdeckungsverhalten, Selbstwirksamkeit, Grenzen und Strukturen (84).

Im Zuge dessen wurde erfragt, ob die lebertransplantierten Kinder und Jugendlichen eine ambulante *Fördermaßnahme* in Form von Logopädie, Ergotherapie, Psychotherapie, Physiotherapie oder ähnliches bereits erhalten hatten. Da die Transplantation in den meisten Fällen schon mehrere Jahre zurücklag, konnten der genaue Umfang, die Spezifikation und zeitliche Dauer der Intervention von den Eltern nicht mehr konkretisiert werden.

2.3.9 Retrospektive Erhebung medizinischer Parameter

Retrospektiv wurden präoperative, intraoperative und postoperative Variablen ebenso wie neurologische Komplikationen, Sedativa (Art, Dauer, Absolutdosis) sowie Daten zum Transplantorgan und -spender mittels Akteneinsicht gewonnen. Bei allen Kindern und Jugendlichen wurden jeweils die entsprechenden medizinischen Parameter von der ersten Transplantation (auch bei mehrfach transplantierten) gewählt, da der Einfluss der ersten Lebertransplantation auf den gesamten weiteren Verlauf in dieser Studie im Vordergrund stand. Die Auswahl der Parameter orientierte sich an anamnestischen Daten zur genaueren Beschreibung der Stichprobe sowie auch an transplantationsrelevanten und medizinischen Faktoren, die im Verlauf einer Lebertransplantation auftreten. Es wurden ausschließlich Angaben der in Regensburg lebertransplantierten Kinder und Jugendlichen erhoben, um die Validität, Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit der Daten zu gewährleisten. Weiterhin wurde darauf verzichtet, die Krankheitsdauer bzw. den Beginn der Erkrankung als Parameter mitaufzunehmen, da gerade seltene und komplexe Erkrankungen sehr unterschiedliche Verläufe aufwiesen und die Diagnose oft erst nach dem Auftreten erster Symptome gestellt wurde. Dafür trafen wir in dieser Studie die Unterscheidung zwischen akutem Leberversagen und chronischer Grunderkrankung, da die Krankheitsverläufe hinsichtlich ihres Verlaufs vor der Transplantation stark differierten (vgl. Kap. 1.5). Zudem wurde die Art der Organspende berücksichtigt.

Prätransplant Faktoren

- Diagnose
- Geschlecht
- Alter bei Ltx, zum Zeitpunkt der Testung und der Zeit dazwischen in Jahren
- Gewicht in kg, Länge in cm, Body Mass Index (BMI) in kg/m^2 zum Zeitpunkt der Ltx
- Neurologische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Ltx
- Ausgeprägter Aszites zum Zeitpunkt der Ltx
- Bauch-OP vor Transplantation (ja/nein)
- Kasai-OP vor Transplantation (ja/nein)
- PRISM III Score zum Zeitpunkt der Ltx („Pediatric Risk of mortality score“ ist ein prognostisches Instrument, das in einem Punktesystem von 1 bis 5 eine Einschätzung über den Grad der Schwere der Erkrankung gibt) (Anhang 2)
- Infektion (Beginn oder Umstellung der antibiotischen Therapie) zum Zeitpunkt der Ltx (ja/nein)
- Enzephalopathie zum Zeitpunkt der Ltx (ja/nein)
- Insulintherapie zum Zeitpunkt der Ltx (ja/nein)
- Bilirubin in (mg/dl), Albumin in (g/l), International Normalized Ratio (INR), Faktor 5 in %, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Alpha-Fetoprotein (AFP) in (U/l) am Tag vor Ltx

Daten zum Spender und Organ

- Lebend- oder Verstorbenen spende
- Alter des Spenders in Jahren
- Geschlecht des Spenders
- Anzahl der Tage auf Intensivstation vor Explantation
- Hohe Vasopressorthherapie vor Explantation (ja/nein)
- Reanimation beim Spender (ja/nein)
- Split-Organ oder Vollorgan
- Qualität des Spenderorgans nach Einschätzung des Transplantationschirurgen
- Warme und kalte Ischämiezeiten
- Verwendete Konservierungslösung HTK oder UW

Intraoperative Faktoren

- Dauer der Operation (OP) in Minuten

-
- Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs) bzw. Freeze Frozen Plasma (FFPs) in (ml/kg)
 - Intraoperative Prednisolongabe (ja/nein)
 - Intraoperative Hypotension in (mm/Hg)
 - Transfusion von EKs in (ml/kg) Körpergewicht
 - Max. Laktatwert nach Reperfusion in (mg/dl)
 - Intraoperative Arrhythmien (ja/nein)

Postoperative Faktoren

- Reanimation nach Ltx (ja/nein)
- Dauer auf Intensivstation nach Ltx in Tagen
- Dauer in Klinik nach Ltx in Tagen
- Dauer der Intubation in Stunden
- Dauer inotroper Unterstützung (Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamine) in den ersten 10 Tagen nach Ltx in Stunden
- Anzahl der Folgeoperationen in den ersten 2 Wochen und ersten 6 Monaten nach Ltx
- Verabreichung einer Hochdosis an Prednisolontherapie (ja/nein)
- PRISM III Scores an den postoperativen Tagen 0 bis 10 (Anhang 2, (145))
- Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) an den postoperativen Tagen 0 bis 10. Die SIRS Kriterien beschreiben eine Entzündungsreaktion des Körpers, die anhand festgelegter Kriterien z. B. einer erhöhten Körpertemperatur über subfebrilen Temperaturen, Tachykardie, Tachypnoe oder Hyperventilation und Leukozytose oder Leukopenie ermittelt wurden (Anhang 3).
- Laborparameter: Bilirubin in mg/dl an postoperativen Tagen 0,1,3,5,10, maximaler AST-Wert (U/l) am postoperativen Tag 1, maximaler ALT-Wert (U/l) am postoperativen Tag 1, maximaler Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Wert am postoperativen Tag 1 und 7, maximaler AP-Wert am postoperativen Tag 1 und 7(U/l), maximaler C-Reaktives Protein (CRP)-Wert (mg/dl) im Verlauf der postoperativen Tage 1-10, Leukozytenanzahl am postoperativen Tag 0-10, maximaler Urea-Wert an den postoperativen Tagen 0-10, maximaler Natrium-Wert an den postoperativen Tag 0-10, minimaler pH-Wert an den postoperativen Tag 0-10, Faktor 5 und INR am postoperativen Tag 5 und 10
- Sepsis in den ersten 6 Monaten nach Ltx (ja/nein)
- Schwere Sepsis mit Notwendigkeit der Behandlung auf Intensivstation in den ersten 6 Monaten (ja/nein)
- Drainageverluste in (ml/kg) an den postoperativen Tagen 0-10

-
- Aszites post Ltx (ja/nein)
 - Andere Immunsuppression als CSA plus Prednisolon
 - Art der Immunsuppression 6 Monate nach Ltx

Sedativa

Dauer in Stunden und Dosis der Sedierung in mg/kg Körpergewicht in den ersten 30 Tagen nach der ersten Ltx von:

Midazolam, Sufentanyl, Ketamine, Clonidine und Levomepromazine

Organfunktion

- Initiale Nicht-Funktion
- Abstoßung innerhalb der ersten 6 Monate oder ersten 2 Jahre nach der ersten Transplantation und das Alter in Monaten
- Retransplantation innerhalb der ersten 6 Monate und ersten 2 Jahre nach der ersten Transplantation

Neurologische Komplikationen

Neurologische Komplikationen innerhalb der ersten zehn Tage und ersten sechs Monate nach der ersten Transplantation. Dabei wurden als neurologische Komplikationen erhoben: Zerebraler Krampfanfall und strukturelle Störungen (intrazerebraler Abszess und intrakranielle Blutung).

2.4 Statistische Verfahren der Datenauswertung

Im Folgenden wird zuerst die Strategie der Datenauswertung erklärt. Danach werden die einzelnen Schritte der Auswertungen analog zum Ergebnisteil beschrieben.

Strategie der Datenauswertung

Da die bestehende Forschungsliteratur zur kognitiven Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation noch spärlich ist und viele Annahmen aus den 1980er Jahren stammen, sollte mit dieser Fragestellung und der Erhebung zunächst eine umfassende Anzahl

an Parametern erhoben werden. Notwendigerweise ergibt sich daraus eine deskriptive Perspektive – eher Hypothesen generierend als Hypothesen prüfend (85-89).

In experimentellen Studien der Sozialwissenschaften ebenso wie der Medizin gilt das Hypothesen geleitete Vorgehen als Goldstandard für die interferenzstatistische Testung von Kausalität. Viele klinische Studien folgen aber keinem experimentellen Vorgehen: Das Generieren von vergleichbaren und randomisierten Kontrollgruppen ist nicht möglich oder wegen der vielen beteiligten Parameter extrem schwierig. Dies gilt auch für Patienten dieser Studie.

Daraus folgt jedoch keineswegs, dass man auf statistische Methoden und Erklärungen verzichtet. Die sorgfältige und umfassende Deskription der Daten, die Nutzung von Zusammenhangsanalysen (beispielsweise Korrelationen und Signifikanztests von Verteilungen), Regressionsanalysen und Modelltestungen werden benutzt, um die komplexen Daten zu beschreiben, Verläufe zu prognostizieren und um neue Theorien zu entwickeln (85, 87).

Statistisch wurde deshalb ein exploratives, ordnendes und erklärendes Vorgehen in mehreren Stufen gewählt. Zunächst kamen je nach Fragestellung Stichprobenvergleiche bzw. der Intelligenzparameter der Gesamtgruppe mit Chi-Quadrat zur Normstichprobe und zwischen den Unterstichproben zum Einsatz. Danach wurden univariate Korrelationen durchgeführt. Mit Regressionsanalysen wurde weiterhin jeweils versucht, welche Parameter am stärksten zu Gruppenunterschieden bzw. Vorhersagen beitragen (schrittweise Vorwärts-Regression). Damit konnte die Multikollinearität so gering wie möglich gehalten werden (zu Gunsten Typ I und II Fehlern).

In der letzten Stufe wurden die Daten an Modelle mit hoher Vorhersagekraft angepasst (mit dem Problem des Overfittings) und verglichen. Dies ermöglichte, neue Ansatzpunkte für zukünftige Forschungsfragen zu finden. Aufgrund der geringen Kohortengrößen der Unterstichproben wurde dieses statistische Verfahren nur bei der Unterscheidung eines unterdurchschnittlichen IQs angewendet, da hier die Gruppengrößen annähernd gleich groß waren.

1. Deskription der Gesamtkohorte sowie der Untergruppen

Mit der deskriptiven Statistik wurden die Häufigkeiten der medizinischen und sozialen Parameter mit Mittelwert und Standardabweichung bzw. Medianwert und minimalem und maximalem Wert sowie der prozentualen Verteilung angegeben. Diese Beschreibung wurde für die Gesamtkohorte vorgenommen, aber auch im Detail für die Kinder und Jugendlichen mit schwerer geistiger Beeinträchtigung, um von der Gesamtstichprobe abweichende Parameter sichtbar zu

machen. Ebenso wurden Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen und chronischer Lebererkrankung gegenübergestellt, um Unterschiede kenntlich zu machen.

2. Berechnung von IQ-Werten und Bildung von Intelligenzkategorien in der Gesamtkohorte und Vergleich mit der Normalverteilung

Um Intelligenzkategorien ($IQ < 70$, $70 \leq IQ < 85$, $IQ \geq 85$) bilden zu können, wurden zunächst die Rohwerte der Untertests der WISC IV bestimmt und gemäß der vorliegenden Normstichprobe in IQ-Werte transformiert, um die Leistungen über die verschiedenen Altersklassen hinweg vergleichbar zu machen (vgl. Kap. 2.3). Anschließend wurden Intelligenzkategorien ($IQ < 70$, $70 \leq IQ < 85$, $IQ \geq 85$) gebildet und die Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung in die Gruppe unter 70 mitaufgenommen. Die entsprechend eingeteilten Werte wurden dann mit dem Chi-Quadrat-Anpassungstest mit der Normalverteilung verglichen. Weiterhin wurden Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen und chronischer Lebererkrankung unterschieden und hinsichtlich ihrer Verteilungshäufigkeiten gegenübergestellt.

3. Identifikation von Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung in der Gesamtkohorte und der Subgruppe

Zur Identifikation von Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung wurde die Kohorte zuerst in zwei Gruppen aufgeteilt: $IQ < 70$ und $IQ \geq 70$. Mit Hilfe univariater Verfahren, dem Chi-Quadrat und dem Kruskal-Wallis-Test, wurde dann auf signifikante Gruppenunterschiede getestet ($p \leq 0,05$), um assoziierte Risikofaktoren für diesen schweren kognitiven Beeinträchtigungsgrad ausfindig zu machen. Für metrische medizinische Risikofaktoren wurden mittels ROC Kurven Cut-Off Werte unter Berücksichtigung der höchst möglichen Sensitivität und Spezifität ausgewählt. Ein AUC-Wert größer als 0,7 wurde berücksichtigt.

Anschließend wurden diese signifikant assoziierenden Faktoren gemeinsam in einer schrittweisen Vorwärts-Regression in SPSS betrachtet, um Interkorrelationen auszuschließen. Aufgrund der stark unterschiedlichen Gruppengrößen, zu der bereits bestehenden hoch explorativen Analysen an einem sehr kleinen Kollektiv, wurde diese Berechnung allerdings verworfen.

Dieses Vorgehen wurde für die Gesamtkohorte gewählt, ebenso wie für die homogenere Subgruppe an Kindern und Jugendlichen mit chronischer Erkrankung. Die zusätzliche Analyse der Subgruppe wurde mit dem Ziel verfolgt, Unterschiede festzustellen, die auf die unterschiedlichen Grunderkrankungen zurückgeführt werden könnten.

4. Identifikation von Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung in der Gesamtkohorte und der Subgruppe

Die gleiche Strategie wurde verwendet, um Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung zu identifizieren: Zuerst wurde die Kohorte in zwei Gruppen nach IQ Beeinträchtigungsgraden aufgeteilt ($IQ < 85$ und $IQ \geq 85$). Mittels Tests auf Gruppenunterschiede (Chi-Quadrat und Kruskal-Wallis-Test) wurden anschließend signifikant assoziierte soziale und medizinische Faktoren ($p \leq 0,05$) bestimmt. Um dann wiederum festzustellen, welcher dieser Faktoren am stärksten mit einer unterdurchschnittlichen kognitiven Beeinträchtigung in Zusammenhang steht sowie entsprechende Interkorrelationen der Parameter untereinander auszumergen, wurden diese Risikofaktoren gemeinsam in einer schrittweisen Vorwärts-Regression betrachtet. Da in diesem Fall die beiden Gruppengrößen annähernd gleich groß waren, war hier diese Analyse zielführend. Dieses Verfahren wurde ebenso für die homogenere Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Grunderkrankung analog durchgeführt.

Man kann annehmen, dass nicht einzelne Faktoren für ein höheres Risiko für eine unterdurchschnittliche Entwicklung in Frage kommen, sondern korrelierte Einflüsse, die in einem Modell beschrieben werden können. Deshalb wurde ein Algorithmus mit R Studio generiert, der zunächst univariate Analysen durchführte und dann die Faktoren für signifikante Gruppenunterschiede ($p \leq 0,05$) in logistischen Modellen berechnet (1 bis 6 Parameter). Es wurde aus den Modellen das mit der höchsten Sensitivität und Spezifität ausgewählt, um die stärkste Vorhersagekraft zu gewinnen. Mit diesem Vorgehen wurde eine zusätzliche explorative Methode der Datenanalyse mit einem prädiktiven Ansatz eingesetzt, weil aufgrund der geringen Fallzahlen ein Regressionsverfahren für die Prüfung von Kausalitäten problematisch war. Diese explorative Methode wurde ausdrücklich gewählt, um die komplexen Einflüsse auf die neurokognitive Entwicklung möglich umfassend zu beschreiben und für eine Theorie aufzubereiten, um für zukünftige Studien gezielter Hypothesen bilden zu können (85-87).

Für die Bestimmung der Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung bei der homogenen Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Grunderkrankung wurde analog dazu vorgegangen.

5. IQ-Werte und Vergleich mit Normalverteilung in beiden Diagnosekategorien

In einem weiteren Schritt wurden die IQ-Werte der testbaren Kinder und Jugendlichen betrachtet ($n=31$), ohne die Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit schweren kognitiven

Beeinträchtigungen. Ziel dieser Analyse war herauszufinden, ob die Kinder und Jugendliche ohne schwere kognitive Beeinträchtigungen sich aufgrund ihrer Grunderkrankung (akutes Leberversagen versus chronische Grunderkrankung) in den IQ-Mittelwerten von der Normalbevölkerung unterscheiden. Es wurden dazu zwei Gruppen gebildet (Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen versus Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung). Dann wurde analysiert, ob die Mittelwerte der IQ-Verteilung in den beiden Erkrankungsgruppen sowie der Gesamtkohorte von der Normstichprobe ($M=100$; $SD=15$) abweichen und somit zwischen beiden Gruppen unterschieden werden muss. Dabei wurden T-Tests bei einer Stichprobe berechnet (jeweils für Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen, mit chronischer Grunderkrankung und der Gesamtkohorte) und mit der Normstichprobe von einem Mittelwert von 100 und der Standardabweichung von 15 verglichen. Ein Signifikanzniveau von Alpha unter 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Effektstärken wurden mit Cohens d angegeben.

6. Identifikation von Risikofaktoren in der Gesamtgruppe der testbaren Kinder und Jugendlichen und in der Gruppe der testbaren Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Grunderkrankung

Schließlich wurden für diese Gruppe an testbaren Kindern und Jugendlichen die Zusammenhänge mit sozialen und medizinischen Risikofaktoren berechnet. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen: Da sich die IQ-Werte metrisch verteilen, wurden Korrelationen (Bravis-Pearson (metrisch-metrisch), Spearman-Rho (metrisch-ordinal) und Mann-Whitney-U-Tests (metrisch-nominal) berechnet. Die so gewonnenen assoziierten Risikofaktoren ($p \leq 0,05$) wurden dann wiederum gemeinsam in einer linearen schrittweisen Vorwärts-Regression betrachtet und so der Prädiktor, der am stärksten mit den IQ-Leistungen in Zusammenhang stand, identifiziert. Diese Analyse wurde für die Gesamtkohorte der testbaren Kinder und Jugendlichen sowie der Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Grunderkrankung vorgenommen, um wiederum festzustellen, ob sich zum einen die Ergebnisse mit den Analysen der Gruppenunterschiede decken, zum anderen ob sich die Risikofaktoren für die Subgruppe und Gesamtkohorte bei testbaren IQ-Werten unterscheiden.

7. Analysen mit geschätzten Werten

Es wurden darüber hinaus weitere Analysen analog mit geschätzten IQ-Werten für nicht-testbare Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung berechnet. Dies geschah

auf rein explorativer Basis, ob durch dieses Vorgehen IQ-Werte für Kinder generiert werden könnten, um eine genauere Analyse mittels der metrischen IQ-Werte durchführen zu können. Dabei wurden für die nicht-testbaren Kinder und Jugendlichen mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung fiktive IQ-Werte mit $IQ=39$, dem ersten Wert einer mittleren bis schweren kognitiven Beeinträchtigung, eingesetzt und damit die Korrelationsanalysen zur Identifikation der assoziierten Risikofaktoren berechnet. Im nächsten Schritt wurden dann eben diese Parameter gemeinsam in einer linearen Regression betrachtet. Da sich allerdings in der Veranschaulichung der errechneten linearen Regressionsanalyse im Streudiagramm zeigte, dass die geschätzten Werte zu einer Verzerrung führten und einen nur scheinbar vorhandenen Zusammenhang generierten, wurde von dieser zusätzlichen Analyse abgesehen und dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS (Statistical Package of Social Sciences Version 24.0, IBM; Armonk, NY) und R Studio (R Studio Inc., Version 1.2.1335, Boston, MA) (88, 89).

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskription des Studienkollektivs

3.1.1 Gesamtkohorte

36 Kinder und Jugendliche wurden in die Studie eingeschlossen; 19 Mädchen und 17 Jungen. Das Alter der Gesamtstichprobe lag im Median bei 9,6 Jahren (6-16,1 Jahre) zum Zeitpunkt der Testung. Die Zeit zwischen Transplantation und Testung betrug im Median 5,9 Jahre (1,8-8,2 Jahre). Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Lebertransplantation betrug im Median 2,7 Jahren (0-14,7 Jahre). Die meisten Kinder und Jugendlichen der Stichprobe wurden einmal transplantiert (n=30), vier wurden zweimal transplantiert und jeweils ein Patient wurde drei- bzw. viermal lebertransplantiert. 27 Patienten erhielten eine Verstorbemenspende. Hauptindikation für die Transplantation war bei 15 Patienten eine Gallengangatresie. Zweithäufigste Erkrankung war das akute Leberversagen bei sieben Patienten. Vier Patienten litten an einer metabolischen Erkrankung. Drei Patienten litten unter anderen cholestatischen Erkrankungen, zwei unter einer Mitochondriopathie, zwei an einer malignen Erkrankung und zwei an einer Abernethy-Malformation. Ein Patient war an einer PFIC erkrankt. 21 von 36 der Eltern hatten eine Schulbildung von unter zehn Jahren, 26 der 36 Patienten haben eine Förderung erhalten und 11 der Patienten besuchten eine Förderschule. Zwei der Patienten besuchten ein Gymnasium. Bei fast allen Kindern und Jugendlichen, in 32 Fällen, lebten die Eltern zum Testzeitpunkt zusammen. Vier Elternpaare waren getrennt. Die meisten Kinder und Jugendlichen (n=29) hatten mindestens ein Geschwisterkind.

Im Folgenden wurde die Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit schwerer geistiger Beeinträchtigung, die Gruppe an Patienten mit akutem Leberversagen und die Gruppe an Patienten mit chronischem Leberversagen genauer beschrieben, um Besonderheiten der jeweiligen Gruppen herauszustellen (vgl. Kap. 1.5). Dabei ergänzten sich die Gruppen der Kinder und Jugendlichen mit akutem Leberversagen (n=7) und chronischer Grunderkrankung (n=29) zur Gesamtkohorte (n=36). Die Kinder und Jugendlichen mit schwerer geistiger Beeinträchtigung konnten aufgrund ihrer schweren Behinderung nicht getestet werden (n=5). Unter ihnen sind sowohl Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen als auch chronischer Grunderkrankung

(Abbildung 8). Die wurden explizit beschrieben, da die Ausprägung vieler Parameter im Vergleich zur Gesamtkohorte stark divergiert.

Die Tabellen 1,2 und 3 fassen die Ergebnisse zusammen.

Abbildung 8: Übersicht über die Zusammensetzung der Gesamtkohorte mit den Anteilen an Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung, akutem Leberversagen sowie der Schnittmenge mit Kindern und Jugendlichen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen

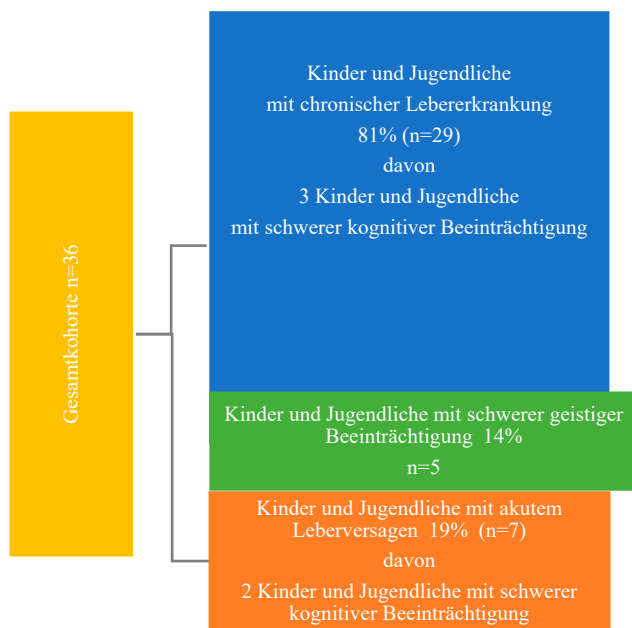


Tabelle 1: Beschreibung der sozialen Daten für Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, mit akutem Leberversagen, mit chronischer Grunderkrankung und der Gesamtkohorte

	Kinder mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung n=5	Kinder mit akutem Leberversagen n=7	Kinder mit chronischer Grunderkrankung n=29	Gesamtkohorte n=36
Schulbildung der Eltern unter 10 Jahren	3 (60%)	2 (28,6%)	19 (65,5%)	21 (58,3%)
Förderung	5 (100%)	5 (71,5%)	21 (72,4%)	26 (72,2%)
Art der besuchten Schule zum Testzeitpunkt	5 (100%)	2 (28,6%)	9 (31%)	11 (30,6%)
Förderschule	0	0	10 (34,5%)	10 (27,8%)
Grundschule	0	4 (57,2%)	9 (31%)	13 (36,1%)
Haupt-/Realschule	0	1 (14,3%)	1 (3,4%)	2 (5,6%)
Gymnasium	0	0	0	0
Anzahl der Geschwister				
0	0	0	7 (24,1%)	7 (19,4%)
1	3 (60%)	2 (28,6%)	15 (51,7%)	17 (47,2%)
2	1 (20%)	2 (28,6%)	5 (17,2%)	7 (19,4%)
3	0	1 (14,3%)	2 (6,9%)	3 (8,3%)
Eltern getrennt	1 (20%)	0	4 (13,8%)	4 (11,2%)

Tabelle 2: Beschreibung der auxiologischen Daten für Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, mit akutem Leberversagen, mit chronischer Grunderkrankung und der Gesamtkohorte

	Kinder mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung n=5	Kinder mit akutem Leberversagen n=7	Kinder mit chronischer Grunderkrankung n=29	Gesamtkohorte n=36
Testalter in Jahren (M (range))	9,0 (6-11,0)	11,3 (8,2-16,9)	9,1 (6-16,5)	9,6 (6-16,9)
Alter bei Ltx in Jahren (M (range))	2 (0,4-2,3)	8,16 (0-14,6)	2,4 (0-14,7)	2,7 (0-14,7)
Zeitl, Abstand zw. Ltx und Test in Jahren (M (range))	7 (3,8- 8,3)	5,1(2,2-8,2)	6 (1,8-7,9)	5,92 (1,8-8,2)
Geschlecht				
weiblich	4 (80%)	6 (85,8%)	13 (44,8%)	19 (52,8%)
männlich	1 (20%)	1 (14,3%)	16 (55,2%)	17 (47,2%)
Diagnose				
Gallengangatresie	2 (40%)	0	15 (51,7%)	15 (41,7%)
Akutes Leberversagen	2 (40%)	7 (100%)	0	7 (19,4%)
Metabol. Erkrankungen	0	0	4 (13,8%)	4 (11,2%)
Cholest. Erkrankungen	0	0	3 (10,3%)	3 (8,3%)
Maligne Erkrankungen	1 (20%)	0	2 (6,9%)	2 (5,6%)
Mitochondriopathie	0	0	2 (6,9%)	2 (5,6%)
Abernethy-Malformation	0	0	2 (6,9%)	2 (5,6%)
PFIC	0	0	1 (3,4%)	1 (2,8%)
Anzahl Ltx				
1	3 (60%)	6 (85,8%)	24 (82,8%)	30 (83,3%)
2	1	1 (14,3%)	3 (10,3%)	4 (11,2%)
≥3	1	0	2 (6,9%)	2 (5,6%)

	Kinder mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung n=5	Kinder mit akutem Leberversagen n=7	Kinder mit chronischer Grunderkrankung n=29	Gesamtkohorte n=36
Lebendspende	2 (40%)	1 (14,3%)	8 (27,6%)	9 (25%)
Fremdspende	3 (60%)	6 (85,8%)	21 (72,4%)	27 (75%)
HU-Listung	3 (60%)	7 (100%)	2 (6,9%)	9 (25%)
Schwerer Aszites	4 (80%)	5 (71,5%)	13 (44,8%)	18 (50%)
Immunsuppression CSA	4 (80%)	4 (57,2%)	22 (75,9%)	26 (72,2%)
BMI (kg/m ²) bei Ltx (M (range))	14,4 (12-16,2)	17,1 (12-24,4)	15,8 (13-25,7)	15,9 (12-25,7)
Enzephalopathie	0	2 (28,6%)	2 (6,9%)	4 (11,2%)

Tabelle 3: Krankheitsbezogene Parameter sowie Komplikationen im Transplantationsprozess für Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, mit akutem Leberversagen, mit chronischer Grunderkrankung und der Gesamtkohorte

	Kinder mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung n=5	Kinder mit akutem Leberversagen n=7	Kinder mit chronischer Grunderkrankung n=29	Gesamtkohorte n=36
<u>Prätransplantfaktoren</u>				
PRISM III Score bei Ltx (M (range))	7 (0-24)	11 (4-24)	2 (0-15)	4 (0-24)
Bilirubinwert (mg/dl) bei Ltx (M (range))	3,08 (1,8-21,32)	16,76 (0,73-36,9)	1,6 (0,3-31,94)	2,86 (0,3-36,9)
INR-Wert vor Ltx (M (range))	2,1 (1-2,7)	2,53 (2,1-3,7)	1,3 (1-2,7)	1,40 (1,0-3,7)
ALT-Wert (U/l) vor Ltx (M (range))	72 (6-345)	380 (22-3450)	76 (6-1484)	77,5 (76-3450)
AST-Wert (U/l) vor Ltx (M (range))	129 (3544-555)	302 (75-5550)	129 (23-2100)	145,5 (23-5550)
Infektion bei Ltx	3 (60%)	2 (28,6%)	3 (10,3%)	5 (13,9%)
<u>Intraoperative Faktoren</u>				
Konservierungslösung HKT	3 (60%)	5 (71,5%)	24 (82,8%)	29 (80,6%)
Transfusion von EKs (ml/kg) (M (range))	32,6 (15-139)	17,5 (2-162)	17,6 (0-139)	17,60 (0-162)
Max. Laktatwert nach Organreperfusion (mg/dl) (M (range))	92 (39-162)	89 (26-162)	44 (16-83)	45 (16-162)
<u>Posttransplant Faktoren</u>				
Reanimation intra- und postoperativ	2 (40%)	1 (14,3%)	2 (6,9%)	3 (8,3%)
Folgeoperationen in den ersten 2 Wochen nach Ltx				
0	1 (20%)	1 (14,3%)	15 (51,7%)	16 (44,4%)
1	2 (40%)	2 (28,6%)	11 (37,9%)	13 (36,1%)
2	0	1 (14,3%)	2 (6,9%)	3 (8,3%)
3 oder mehr	2 (40%)	3 (42,9%)	1 (3,4%)	4 (11,2%)
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx				
0	0	0	11 (37,9%)	11 (30,6%)
1	1 (20%)	1 (14,3%)	11 (37,9%)	12 (33,3%)
2	1 (20%)	1 (14,3%)	1 (3,4%)	2 (5,6%)
3 oder mehr	2 (40%)	5 (71,5%)	6 (20,7%)	11 (30,6%)
Sepsis in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (60%)	1 (14,3%)	3 (10,3%)	4 (11,2%)
Schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht nach Ltx	3 (60%)	1 (14,3%)	2 (6,9%)	3 (8,3%)

	Kinder mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung n=5	Kinder mit akutem Leberversagen n=7	Kinder mit chronischer Grunderkrankung n=29	Gesamtkohorte n=36
Anzahl der SIRS Kriterien Tag 0 nach Ltx	2 (0-4)	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-4)
Anzahl der SIRS Kriterien Tag 1 nach Ltx (M (range))	2 (1-4)	2 (0-3)	2 (0-4)	2 (0-4)
Anzahl der SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx (M (range))	1 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)
PRISM III Score Tag 0 nach Ltx (M (range))	13 (8-20)	16 (9-20)	8 (2-19)	10 (2-20)
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx (M (range))	16 (11-25)	16 (10-25)	10 (4-24)	10 (4-25)
Aufenthalt auf Intensivstation (Tage) nach Ltx (M (range))	55 (11-223)	24 (12-6)	7 (2-223)	9,5 (2-223)
Krankenhausaufenthalt (Tage) nach Ltx (M (range))	133 (30-244)	71 (56-169)	44 (17-244)	55,5 (17-244)
Inotropische Unterstützung (Std) in den ersten 10 Tage nach Ltx (M (range))	131 (13-231)	19 (0-231)	35 (0-145)	25 (0-231)
<u>Posttransplant Faktoren: Laborparameter</u>				
Min. pH-Wert Tag 0 nach Ltx (M (range))	7,24 (7,19-7,34)	7,37 (7,19-7,51)	7,34 (7,19-7,43)	7,35 (7,19-7,51)
Max.AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	184 (131-343)	121 (42-229)	202 (52-478)	188 (42-478)
Max. AST-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	2244 (772-6010)	1500 (425-2979)	1256 (200-7735)	1298,5 (200-7735)
Max. CRP-Wert (mg/dl) innerhalb der ersten 10 Tage nach Ltx (M (range))	168,5 (73-297)	80 (37-170)	106 (2-297)	82,7 (32-297)
Drainageverlust (ml/kg) Tag 0 nach Ltx (M (range))	33 (22-81)	22 (3-74)	16 (0-81)	16,5 (0-81)
<u>Neurologische Komplikationen</u>				
Neurologische Komplikationen in den ersten 10 Tagen nach Ltx	2 (40%)	2 (28,6%)	0	2 (5,6%)
Neurologische Komplikationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (60%)	2 (28,6%)	2 (6,9%)	4 (11,2%)
<u>Sedativa</u>				
Absolutdosis Midazolam (mg/kg) 30 Tage nach Ltx (M (range))	91,9 (3-411)	18 (1-733)	5,2 (0-411)	8,35 (0-411)
Absolutdosis Sulfentanyl (mg/kg) 30 Tage nach Ltx (M (range))	623,1 (17,9-1139,4)	113,3 (35-175,5)	21,2 (0-1139,4)	34,3 (0-1139,4)
Absolutdosis Ketamin (mg/kg) 30 Tage nach Ltx (M (range))	924 (0-1214,7)	8 (0-678,1)	0 (0-1214,7)	0 (0-1214,7)
<u>Organfunktion</u>				
Abstoßungsreaktion in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (60%)	4 (57,2%)	13 (44,8%)	17 (47,2%)
Retransplantation in den ersten 6 Monaten nach Ltx	2 (40%)	2 (28,6%)	6 (20,7%)	8 (22,2%)

3.1.2 Kinder und Jugendliche mit schwerer geistiger Beeinträchtigung (n=5)

Unter den Kindern und Jugendlichen, die aufgrund ihrer körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen nicht getestet werden konnten, waren vier Mädchen und ein Junge. Folgende Medianwerte ergaben sich: Das Testalter lag bei 9 Jahren (6-11 Jahre), die Zeit zwischen Test und Transplantation betrug 7,0 Jahre (3,8- 8,3 Jahre) und das Transplantationsalter bei 2 Jahren (0,4-2,3 Jahre). Keiner der Patienten war vor der Transplantation neurologisch auffällig und keiner litt unter einer Enzephalopathie. Drei Patienten wurden einmal transplantiert, eine Patientin zweimal sowie eine Patientin viermal. Zwei Patienten litten an einem akutem Leberversagen, zwei Patienten an einer Gallengangatresie und ein Patient unter einer anderen cholestatischen Erkrankung. Drei Patienten erhielten eine Verstorbenen spende, zwei Patienten erhielten eine Lebendspende. Alle Transplantationen waren Teilleberspenden. Drei Patienten litten unter einer Infektion vor der Ltx. Zwei Patienten wurden postoperativ reanimiert. Drei Patienten litten unter einer schweren Sepsis mit Behandlung auf Intensivstation in den ersten sechs Monaten nach Ltx. Jeder Patient wurde innerhalb der ersten sechs Monate nach Ltx mindestens zweimal erneut operiert, ein Patient fünfmal, zwei Patienten siebenmal und ein Patient neunmal. Zwei Patienten erlitten neurologische Komplikationen innerhalb der ersten zehn Tage, insgesamt drei innerhalb der ersten sechs Monate nach Ltx. In einem Fall arbeitete das Primärorgan nicht, drei Patienten erlitten innerhalb der ersten sechs Monate eine Abstoßungsreaktion. Ein Patient musste innerhalb der ersten sechs Monate retransplantiert werden und ein Patient innerhalb der ersten zwei Jahre nach Ltx. Diese Kinder und Jugendlichen verbrachten fast fünf Mal mehr Tage auf Intensivstation (M=55;11-223) und fast drei Mal mehr Tage im Krankenhaus (M=133;20-244) nach der Ltx. Die mittlere Absolutdosis an Sedativa innerhalb der ersten 30 Tage war mehr als zehn Mal höher als in der Gesamtkohorte. Sie besuchten alle eine Förderschule und erhielten zusätzliche Förderungen (Physio-, Logo-, Ergo- oder Psychotherapie). Bei einem Kind waren die Eltern getrennt. Vier von fünf der Kinder hatten mindestens ein Geschwister.

3.1.3 Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen (n=7)

Unter den Kindern und Jugendlichen mit akutem Leberversagen waren sechs Mädchen und ein Junge. Zwei der Kinder mit akutem Leberversagen litten unter einer schweren geistigen Beeinträchtigung. Das Testalter lag im Median bei 11,3 Jahren (8,2-16,9 Jahre) und die Zeit zwischen Ltx und Test betrug im Median 5,1 Jahre (2,2-8,2 Jahre). Sechs Patienten erhielten eine Lebertransplantation, ein Patient wurde zweimal transplantiert. Im Mittel lag das Alter bei der ersten

Ltx bei einem Median von 8,2 Jahren (0-14,6 Jahre). Fünf Patienten litten unter einem schweren Aszites vor der Ltx, zwei unter Infektionen und zwei unter einer Enzephalopathie. Ein Patient erhielt eine Lebendspende, sechs eine Verstorbenenspende. Alle Patienten wurden High-Urgency gelistet. Vier Patienten litten unter einer Sepsis nach der Transplantation, ein Patient musste reanimiert werden, zwei erlitten neurologische Komplikationen innerhalb der ersten zehn Tage, sie waren schwer kognitiv eingeschränkt. Vier Patienten litten unter einer Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten sechs Monate, zwei Patienten erhielten eine Retransplantation innerhalb der ersten zwei Jahre. Innerhalb der ersten sechs Monate nach der Ltx wurde ein Patient einmal operiert, einer zweimal, ein Patient viermal, zwei Patienten fünfmal, und jeweils einer sieben- bzw. neunmal.

3.1.4 Kinder und Jugendliche mit chronischen Grunderkrankungen (n=29)

Unter den Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung waren 13 Mädchen und 16 Jungen. Das Testalter betrug im Median 9,1 Jahre (6-16,5 Jahre), die Zeit zwischen Transplantation und Test im Median 6,0 Jahre (1,8-7,9 Jahre). Das Transplantationsalter lag zwischen vier Monaten und 14,6 Jahren, im Median bei 2,4 Jahren. 24 Patienten erhielten eine Transplantation, drei wurden zweimal transplantiert, jeweils ein Patient vier- bzw. fünfmal. 13 Patienten litten unter einem schweren Aszites vor der Ltx, drei Patienten unter Infektionen und zwei Patienten unter einer Enzephalopathie. Acht Patienten erhielten eine Lebendspende, 21 eine Verstorbenenspende. Zwei Patienten wurden High-Urgency gelistet. Zwei Patienten litten unter einer Sepsis mit Behandlung auf Intensivstation nach der Transplantation, drei Patienten bekamen innerhalb der ersten sechs Monate eine Sepsis. Ein Patient musste reanimiert werden, zwei erlitten neurologische Komplikationen innerhalb der ersten zehn Tage, sie litten unter einer schweren kognitiven Beeinträchtigung. Innerhalb der ersten sechs Monate erhielten 11 Patienten keine Folgeoperation, 11 eine Folgeoperation, ein Patient zwei Folgeoperationen, drei Patienten drei Folgeoperationen und jeweils ein Patient wurde sechs-, sieben- und neunmal operiert. Zwei Patienten erlitten neurologische Komplikationen innerhalb der ersten sechs Monate, ein Patient eine initiale Nicht-Funktion. 13 Patienten hatten eine Abstoßung innerhalb der ersten sechs Monate nach der ersten Transplantation und sechs wurden innerhalb der ersten zwei Jahre retransplantiert. 21 Kinder und Jugendliche erhielten eine Förderung (Physio-, Logo-, Ergo- oder Psychotherapie) und neun Patienten besuchten eine Förderschule. Bei vier Patienten waren die Eltern zum Testzeitpunkt getrennt und sieben Patienten hatten keine Geschwister.

3.2 Neurokognitive Entwicklung der Gesamtkohorte (n=36)

Acht Kinder zeigten einen IQ<70, elf Kinder und Jugendliche einen unterdurchschnittlichen IQ zwischen 70 und 85, 18 Kinder und Jugendliche von den 36 zeigten eine durchschnittliche kognitive Entwicklung und ein Patient erreichte ein überdurchschnittliches Ergebnis. Im Vergleich zur Normstichprobe (M=100; SD=15; vgl. Kap. 2.3) gab es in der vorliegenden Kohorte lebertransplantierte Patienten mehr als 20% Kinder und Jugendliche mit Intelligenzminderung (IQ<70) und in der Normstichprobe 2,3%. Dabei unterscheidet sich die Verteilung in der vorliegenden Gesamtkohorte (n=36) signifikant von der Verteilung in der Normstichprobe ($\chi^2=62,64;p\leq 0,001$). Die Verteilungshäufigkeiten der Normstichprobe ebenso wie der Gesamtkohorte und der Subgruppen (akutes Leberversagen und chronische Grunderkrankung) finden sich in Tabelle 4. Abbildung 9 zeigt die Einteilung der IQ-Werte in die entsprechenden Kategorien. Kinder und Jugendliche mit schwerer geistiger Beeinträchtigung wurden in den IQ-Bereich unter 70 mit aufgenommen.

Abbildung 9: Verteilung der prozentualen Häufigkeiten der Kinder und Jugendliche mit akutem und chronischem Leberversagen über die IQ-Kategorien

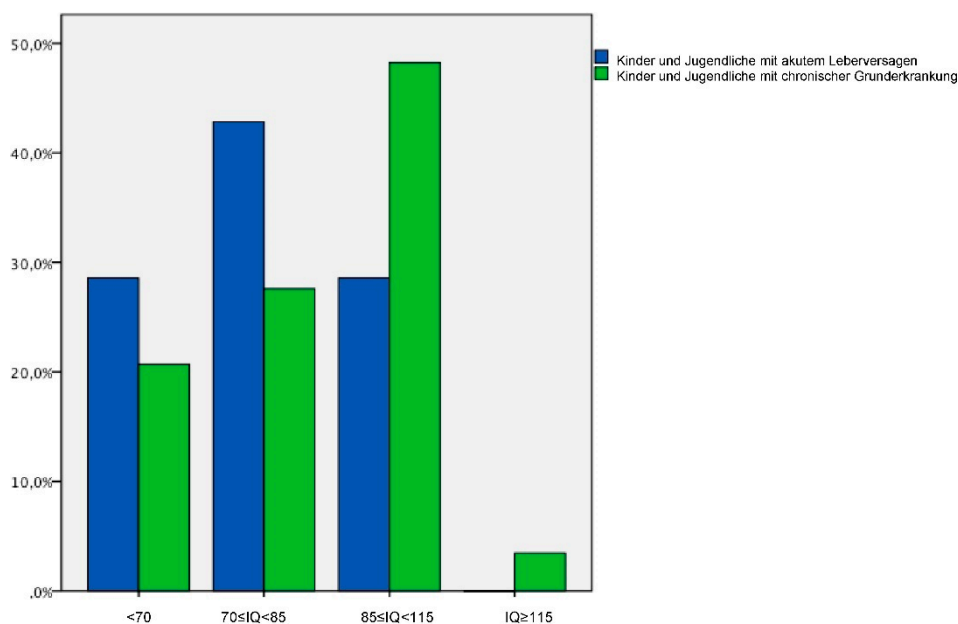


Tabelle 4: IQ Verteilungshäufigkeiten (inklusive Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung) von Kindern und Jugendlichen mit akutem Leberversagen, chronischer Grunderkrankung, der Gesamtkohorte und der Normstichprobe

IQ	Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen n=7	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung n=29	Gesamtkohorte n=36	Normstichprobe (Kontrollen)
<70	2 (28,5%)	6 (20,8%)	8 (22,2%)	1 (2,3%)
70≤IQ<85	2 (28,5%)	9 (31%)	11 (30,6%)	5 (13,6%)
85≤IQ<115	3 (43%)	15 (51,7%)	16 (44,4%)	25 (68,3%)
≥115	-	1(3,5%)	1(2,8%)	5 (15,9%)

3.3 Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung

3.3.1 Gesamtkohorte (n=36)

Von den 36 Kindern und Jugendlichen zeigten acht (22%) einen IQ unter 70 und hatten damit eine Intelligenzminderung. Fünf dieser Kinder (14%) waren schwer kognitiv beeinträchtigt. Der Altersmedian dieser Gruppe lag bei 2,1 Jahren (0,4-9,8 Jahre) zum Zeitpunkt der Lebertransplantation. Die Zeitspanne zwischen Testung und Transplantation betrug im Median 9,5 Jahre (6-14,3 Jahre). Sechs dieser Patienten waren Mädchen, zwei Patienten Jungen. Sieben Elternpaare waren zum Testzeitpunkt zusammen und alle Kinder und Jugendlichen hatten mindestens ein Geschwisterkind. Sechs der Elternpaare besuchten die Schule unter zehn Jahre. Alle Kinder und Jugendlichen dieser Gruppe erhielten eine spezielle Förderung. Drei Patienten wurden im Verlauf des Transplantationsprozesses reanimiert und drei entwickelten neurologische Komplikationen oder eine schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht. Ein Patient erlitt eine initiale Nicht-Funktion des Transplantats und bedurfte einer raschen Retransplantation. In Anhang 4 sind die Gruppencharakteristika zusammengefasst.

Die Gruppen unter und über IQ=70 wurden auf signifikante Unterscheidungsfaktoren mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Test untersucht. Als Risikofaktoren konnten die folgenden Variablen identifiziert werden (Tabelle 5): Hinsichtlich der sozialen Faktoren zeigten die Schulbildung der Eltern ebenso wie die Art der besuchten Schule einen signifikanten Unterschied zwischen beiden IQ-Gruppen in der Gesamtkohorte ($p \leq 0,05$). Es kam ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen mit kognitiver Beeinträchtigung zu einer Infektion zum Zeitpunkt der Transplantation (4/8), Reanimationen während oder nach der Ltx (3/8), schweren Sepsen

mit Behandlung auf Intensivstation (3/8) nach Ltx, neurologischen Komplikationen in den ersten 10 Tagen (2/8) ($p \leq 0,05$). Weiterhin zeigten das Vorliegen einer neurologischen Komplikation innerhalb der ersten sechs Monate (3/8), die Anzahl an Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate (mehr als 3) sowie die gewählte Konservierungslösung einen Einfluss. Als frühe postoperative Laborparameter erwiesen sich der minimale pH-Wert an Tag 0, die Menge an Drainageverlust an Tag 1 und der höchste CRP-Wert an Tag 1-10 als signifikant. Um die genauen Cut-Off-Werte zu bestimmen, wurden ROC Kurven berechnet sowie mit einem AUC höher 0,7 nach höchster Sensitivität und Spezifität ausgewählt (Tabelle 6).

Tabelle 5: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren für $IQ < 70$ in der Gesamtkohorte $n=36$

	IQ<70 n=8	IQ>70 n=28	Chi-Quadrat	p-Wert
<u>Soziale Faktoren</u>				
Schulbildung der Eltern unter 10 Jahren	6 (75%)	15 (53,6%)	3,87	0,05
Art der besuchten Schule zum Testzeitpunkt FS	6 (75%)	6 (21,4%)	9,67	0,02
<u>Prätransplant Faktoren</u>				
Infektion bei Ltx	4 (50%)	1 (3,6%)	11,22	0,001
<u>Organfaktoren</u>				
Konservierungslösung HKT	4 (50%)	25 (89,3%)		0,005
<u>Posttransplant Faktoren</u>				
Reanimation	3 (37,5%)	0	12,13	0,0
Sepsis in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (37,5%)	1 (3,6%)	7,25	0,01
Schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (37,5%)	0	11,46	0,001
Neurologische Komplikationen in den ersten 10 Tagen nach Ltx	2 (25%)	0	7,41	0,01
Neurologische Komplikationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (37,5%)	1 (3,6%)	6,68	0,01
	MR	MR	u-Test	
Min pH-Wert Tag 0 nach Ltx (M (range))	9,56	21,05	183,5	0,006
Max. CRP-Wert (mg/dl) innerhalb der ersten 10 Tage nach Ltx (M (range))	26,62	16,18	47	0,012
Drainageverlust (ml/kg) Tag 1 nach Ltx (M (range))	26,06	16,34	51,5	0,019
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	26	16,36	52	0,022

Tabelle 6: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert für $IQ < 70$ in der Gesamtkohorte $n=36$

	Cut-Off	AUC	95%CI	p-Wert
Min pH-Wert Tag 0 nach Ltx (M (range))	7,3	0,819	0,67–0,97	0,006
Max. CRP-Wert (mg/dl) innerhalb der ersten 10 Tage nach Ltx (M (range))	117,35	0,79	0,63-0,95	0,012
Drainageverlust (ml/kg) Tag 1 nach Ltx (M (range))	32,5	0,77	0,57–0,97	0,019
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3	0,77	0,57–0,97	0,022

Für die Gesamtkohorte zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse Reanimation und der minimale pH-Wert am Tag der Ltx als signifikanter Prädiktor für kognitive Beeinträchtigung nach Lebertransplantation. Aufgrund der stark unterschiedlichen Anzahl in den Gruppen (8 vs. 28) wurde die Analyse nicht weiter aufgegriffen. In Anhang 5 wurde das Ergebnis dieser Analyse dargestellt.

3.3.2 Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung (n=29)

Ebenfalls wurden die Einflussfaktoren auf die Entwicklungsunterschiede bei der Sub-Kohorte der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung betrachtet (n=29): Sechs Kinder und Jugendliche zeigten in dieser Gruppe einen IQ unter 70; drei Mädchen und drei Jungen. Drei Kinder und Jugendliche wiesen dabei eine schwere kognitive Beeinträchtigung auf. Der Altersmedian (in der Gruppe unter 70) lag bei 2,1 Jahren (0,4-9,8 Jahre). Das Testalter betrug im Median 10,7 Jahre (8,6-14,3 Jahre) und der Median des zeitlichen Abstandes dazwischen betrug 9,5 Jahre (6-14,3 Jahre). Neben der Gallengangatresie (n=3) litten zwei Patienten unter einer Abernethy-Malformation. Vier von fünf Elternpaaren waren zum Testzeitpunkt zusammen und alle Kinder und Jugendlichen hatten mindestens ein Geschwisterkind. Alle fünf Elternpaare besuchten die Schule unter zehn Jahre. Zwei Patienten wurden reanimiert und ein Patient entwickelte neurologische Komplikationen. Drei Betroffene entwickelten eine schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht. Ein Patient erlitt eine initiale Nicht-Funktion des Transplantats. In Anhang 6 sind die Gruppencharakteristika zusammengefasst.

Tabelle 7 fasste die signifikanten Risikofaktoren ($p \leq 0,05$) für eine Intelligenzminderung bei dieser spezifischen Gruppe zusammen: Schulbildung der Eltern, Infektion bei Ltx, Art der Konservierungslösung, Reanimation, Sepsis innerhalb der ersten sechs Monate, schwere Sepsis mit Behandlung auf Intensivstation innerhalb der ersten sechs Monate, Folgeoperationen innerhalb

der ersten sechs Monate, Funktionsfähigkeit des Primärorgans, ebenso wie der minimale pH-Wert unmittelbar nach der Ltx, sowie der maximale CRP-Wert an Tag 1-10 nach der Transplantation und die Menge an Drainageverlust am ersten postoperativen Tag. Darüber hinaus wurden für diese Laborparameter ebenfalls mittels der ROC Kurven mit einem AUC größer 0,7 Cut-Off-Werte mit der höchst möglichen Sensitivität und Spezifität bestimmt (Tabelle 8).

Tabelle 7: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren IQ<70 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29

	IQ<70 n=6	IQ>70 n=23	Chi- Quadrat	p-Wert
<u>Soziale Faktoren</u>				
Schulbildung der Eltern unter 10 Jahre	5 (83,3%)	14	2,883	0,09
<u>Prätransplant Faktoren</u>				
Infektion bei Ltx	2 (33,3%)	1	4,311	0,04
<u>Organ und Spender Faktoren</u>				
Konservierungslösung HKT	4 (66,7%)	21	4,084	0,04
<u>Posttransplant Faktoren</u>				
Reanimationen	2 (33,3%)	0	9,908	0,002
Sepsis in den ersten 6 Monaten nach Ltx	2 (33,3%)	1	4,311	0,02
Schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht in den ersten 6 Monaten nach Ltx	2 (33,3%)	0	1,311	0,001
Initiale Nicht-Funktion	1 (16,7%)	0	3,975	0,026
<u>Posttransplant Faktoren</u>				
	MR	MR	u-Test	
Folgeoperationen innerhalb der ersten 6 Monate nach Ltx	21,33	13,35	31	0,04
Min. pH-Wert Tag 0 nach Ltx (M (range))	8,5	16,7	108	0,04
Max. CRP (mg/dl) innerhalb der ersten 10 Tage nach Ltx (M (range))	21,67	13,26	29	0,03
Drainageverlust (ml/kg) Tag 1 nach Ltx (M (range))	21,75	13,24	28,5	0,03

Tabelle 8: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert für IQ<70 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29

<u>Posttransplant Faktoren: Laborparameter</u>	Cut-Off	AUC	95%CI	p-Wert
Folgeoperationen innerhalb der ersten 6 Monate nach Ltx	3	0,73	0,45-1,00	0,04
Min. pH-Wert Tag 0 nach Ltx (M (range))	7,28	0,77	0,55-0,99	0,04
Max. CRP (mg/dl) innerhalb der ersten 10 Tage nach Ltx (M (range))	160,75	0,74	0,54-0,94	0,03
Drainageverlust (ml/kg) Tag 1 nach Ltx (M (range))	49,5	0,77	0,47-1,00	0,03

Die signifikanten Parameter wurden ebenfalls in einem multivariaten Regressionsmodell betrachtet. Da die Gruppengrößen allerdings zu unterschiedlich waren, wurden die Berechnungen nicht weiterverfolgt (Darstellung in Anhang 7).

3.4 Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung

Um darüber hinaus differenzieren zu können, welche Faktoren mit einem durchschnittlichen IQ in Zusammenhang stehen, wurden ebenfalls Gruppen von $IQ < 85$ und $IQ \geq 85$ auf signifikante Unterschiede hin überprüft. Diese Gruppenvergleiche wurden sowohl für die Gesamtkohorte als auch für die Subkohorte an Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung vorgenommen. Weiterhin wurden diese signifikanten Assoziationen für eine schrittweise Vorwärts-Regression in SPSS verwendet. Darüber hinaus wurden ebenfalls die Modellrechnungen in R vorgenommen (vgl. Kap. 2.4).

3.4.1 Gesamtkohorte ($n=36$)

Von den 36 Kindern und Jugendlichen waren 19 unterdurchschnittlich entwickelt ($IQ < 85$), 17 aus der Kohorte waren durchschnittlich entwickelt. Der Altersmedian der Kinder und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher kognitiver Entwicklung lag bei 3,1 Jahre (0-14,7 Jahre) zum Zeitpunkt der Lebertransplantation. Die Zeitspanne zwischen Testung und Transplantation betrug im Median 6,3 Jahre (1,8-8,3 Jahre). Zum Testzeitpunkt lag der Altersmedian bei 10,3 Jahren (6-16,5 Jahre). 10 dieser Patienten waren Mädchen. 14 Kinder und Jugendliche litten unter einer chronischen Lebererkrankung, fünf an einem akuten Leberversagen. Drei Patienten erhielten eine Lebendspende. Zwei Elternpaare waren zum Testzeitpunkt getrennt und bis auf drei Kinder und Jugendliche hatten alle mindestens ein Geschwisterkind. 13 von 19 der Elternpaare besuchten die Schule unter zehn Jahre. 16 von 19 Kindern und Jugendlichen dieser Gruppe erhielten eine spezielle Förderung. In Anhang 8 sind die Gruppencharakteristika zusammengefasst.

Als Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung konnten die folgenden Variablen im Vergleich der Gruppen als signifikant identifiziert werden ($p \leq 0,05$) (Tabelle 9 und 10): Vorliegen von neurologischen Komplikationen innerhalb der ersten sechs Monate sowie die Anzahl an Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate (mehr als zwei Operationen). Als frühe postoperative Laborparameter konnten der minimale pH-Wert direkt nach der Transplantation (Cut-off $< 7,33$), die Anzahl an erfüllten SIRS Kriterien an Tag 3 und 5 (Cut-Off $> 1,5$), ebenso wie ein erhöhter AST-Wert (Cut-Off > 3458) und AP-Wert (Cut-Off > 203) an Tag 1 nach der Ltx identifiziert werden. Weiterhin spiegelte sich die Art der besuchten Schule in der Verteilung wider: 10 der 19 Kinder und Jugendlichen mit einem

unterdurchschnittlichen IQ besuchten eine Förderschule, zwei der Kinder und Jugendlichen mit durchschnittlichem IQ besuchten ein Gymnasium ($p \leq 0,05$).

Tabelle 9: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren für $IQ < 85$ in der Gesamtkohorte $n=36$

	IQ<85 n=19	IQ≥85 n=17	Chi-Quadrat	p-Wert
<u>Soziale Faktoren</u>				
Art der besuchten Schule zum Testzeitpunkt	10FS	2GY	1,73	0,013
<u>Posttransplant Faktoren</u>				
Neurologische Komplikationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3	1	4,03	0,045
	MR	MR	U-Test	
Min. pH-Wert Tag 0 nach Ltx (M (range))	9,56	21,05	205	0,01
Anzahl SIRS Kriterien Tag 3 nach Ltx (M (range))	15,6	22,1	218	0,05
Anzahl SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx (M (range))	14,3	23,75	244	0,007
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx (M (range))	22,2	13,88	86	0,02
Max. AST-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	21,93	14,22	91,5	0,03
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	19,68	12,90	73,5	0,04
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	23	12,88	70	0,003

Tabelle 10: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert für $IQ < 85$ in der Gesamtkohorte

<u>Posttransplant Faktoren: Laborparameter</u>	Cut-Off	AUC	95%CI	p-Wert
Min.pH-Wert Tag 0 nach Ltx (M (range))	7,33	0,64	0,46–0,82	0,01
Anzahl SIRS Kriterien Tag 3 nach Ltx (M (range))	1,5	0,68	0,5–0,86	0,05
Anzahl SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx (M (range))	1,5	0,76	0,59–0,93	0,007
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx (M (range))	15,5	0,73	0,56–0,9	0,02
Max. AST-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	3458	0,71	0,54–0,89	0,03
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	203	0,71	0,53–0,89	0,04
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	2	0,78	0,62–0,94	0,003

In der logistischen Vorwärts-Regression in SPSS zeigte sich die Anzahl der SIRS-Kriterien am postoperativen Tag 5 ($OR=0,82; p \leq 0,05$) als signifikant (Tabelle 11). Die Sensitivität betrug 53,3% und die Spezifität 80%, insgesamt konnten 66,7% der Fälle mit diesem Modell erklärt werden.

Tabelle 11: Logistische Regression: Risikofaktoren für IQ<85 in der Gesamtkohorte n=36

Variable	B	β OddsRatio	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Konstante	-1,83	0,16	0,92		0,05
Anzahl der SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx	1,04	0,82	0,45	1,15-6,87	0,02

Weiterhin wurden Modelle mit einem bis sechs Parametern nach den gleichen Regeln in R Studio berechnet, um die beste Vorhersagewahrscheinlichkeit zu bestimmen. Dabei wurde ein Modell mit vier Prädiktoren mit der Vorhersagewahrscheinlichkeit von 90,6% ausgewählt, mit einer Sensitivität von 88,2% und einer Spezifität von 93,3% (Tabelle 12). Dabei wurden folgende Parameter berücksichtigt: Die Anzahl an SIRS Kriterien an Tag 5 nach der Ltx, die Anzahl an Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate, der PRISM III Score an Tag 1 sowie der maximale AP-Wert an Tag 1 nach Ltx.

Tabelle 12: Multivariate logistische Regression: Risikofaktoren IQ<85 in der Gesamtkohorte n=36

Variable	Estimate	Standardfehler	p-Wert
Konstante	5,83	3,26	0,001
Anzahl SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx	0,58	0,58	0,001
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	-0,42	0,31	0,001
PRISM III score Tag 1 nach Ltx	-0,23	0,16	0,000
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx	-0,02	0,01	0,001

3.4.2 Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung (n=29)

Bei den Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung (n=29) waren 15 unterdurchschnittlich und 14 Patienten durchschnittlich entwickelt. Sie wurden im Median im Alter von 3,0 Jahren (0,4-14,7 Jahre) lebertransplantiert und im Medianalter von 10,7 Jahren (6-16,9 Jahre) getestet. Die vergangene Zeit zwischen Testung und Ltx betrug im Median 5,2 Jahre (1,8-7,8 Jahre). Sieben der 15 Patienten waren Mädchen. Zwei Patienten erhielten eine Lebendspende. Fünf Patienten erhielten eine Förderung. Dieser Faktor stand in signifikantem Zusammenhang wie auch schon in der Gesamtkohorte beobachtet wurde ($p \leq 0,05$) (vgl. Anhang 8).

Als medizinisch signifikante Prädiktoren für einen unterdurchschnittlichen IQ bei den Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung konnten signifikante Zusammenhänge ($p \leq 0,05$) identifiziert werden mit einer Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten sechs Monate sowie dem Bedarf einer Retransplantation. Eine Abstoßungsreaktion kam signifikant häufiger

vor bei Kindern und Jugendlichen mit einem durchschnittlichen IQ (n=9), während kein Kind oder Jugendlicher in dieser Gruppe eine Retransplantation benötigte. Dagegen benötigten vier Kinder und Jugendliche mit unterdurchschnittlicher Entwicklung eine Retransplantation. Auch die Anzahl an Folgeoperationen in den ersten zwei Wochen (mehr als eine) wie auch den ersten sechs Monaten (mehr als zwei), hatte einen signifikanten Einfluss auf die Gruppenzugehörigkeit. Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zusammen.

Weiterhin konnten Laborparameter wie der minimale pH-Wert direkt nach der Transplantation (Cut-Off <7,32), der maximale CRP-Wert in den ersten zehn postoperativen Tagen (Cut-Off >117,35 mg/dl), ebenso wie maximale AST- (Cut-Off >969 U/l) und AP- Werte (Cut-Off >295 U/l) am ersten postoperativen Tag erkannt werden. Ebenfalls zeigten der PRISM III Score (Cut-Off >9,5) und die Anzahl der SIRS Kriterien an Tag 1 (Cut-Off >3) nach der Ltx sowie die Anzahl der SIRS Kriterien an Tag 5 (Cut-Off >2) einen signifikant positiven Zusammenhang (Tabelle 14).

Tabelle 13: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren IQ<85 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29

	IQ<85 n=15	IQ≥85 n=14	Chi-Quadrat	p-Wert
<u>Soziale Faktoren</u>				
Förderung	10 (66,7%)	14 (100%)	3,86	0,05
<u>Posttransplant Faktoren</u>				
Abstoßung in den ersten 6 Monaten nach Ltx	4 (26,7%)	9 (64,3%)	4,14	0,04
Retransplantation in den ersten 6 Monaten nach Ltx	4 (26,7%)	0	4,33	0,04
	MR	MR	u-Test	
Min. pH-Wert Tag 0 nach Ltx nach Ltx (M (range))	9,56	21,05	141	0,02
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx (M (range))	18,67	11,07	50	0,02
Anzahl SIRS Kriterien Tag 1 nach Ltx (M (range))	17,97	11,82	60,5	0,05
Anzahl SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx (M (range))	11,2	19,7	162	0,01
Max. CRP-Wert (mg/dl) Tag 1-10 nach Ltx (M (range))	18,2	11,57	57	0,02
Max. AST-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	18,17	11,61	57,5	0,037
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	16,92	9,38	31	0,01
Folgeoperationen in den ersten 2 Wochen nach Ltx	18,07	11,71	59	0,049
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	19	1,71	45	0,008

Tabelle 14: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert

<u>Posttransplant Faktoren</u>	Cut-Off	AUC	95%CI	p-Wert
Min. pH-Wert Tag 0 nach Ltx nach Ltx (M (range))	7,32	0,67	0,47–0,87	0,02
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx (M (range))	9,5	0,76	0,59–0,94	0,02
Anzahl SIRS Kriterien Tag 1 nach Ltx (M (range))	3	0,71	0,52–0,90	0,05
Anzahl SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx (M (range))	2	0,77	0,59–0,96	0,01
Max. CRP-Wert (mg/dl) Tag 1-10 nach Ltx (M (range))	117,35	0,73	0,54–0,92	0,02
Max. AST-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	969	0,73	0,53–0,92	0,037
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx (M (range))	295	0,80	0,63–0,98	0,01
Folgeoperationen in den ersten 2 Wochen nach Ltx	1	0,72	0,53–0,91	0,049
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	2	0,79	0,62–0,96	0,008

Mit der binär logistischer schrittweiser Vorwärts-Regression wurden die Anzahl an Folgeoperationen innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation (OR=0,23;p≤0,05) und der maximale AP-Wert am Tag 1 (OR=0,98;p≤0,05) nach der Transplantation extrahiert. Damit konnte für 88% der Patienten (n=25) eine zutreffende Prognose gestellt werden, die Sensitivität betrug 83,3%, die Spezifität 92,3% (Tabelle 15).

Tabelle 15: Logistische Regression: Risikofaktoren IQ<85 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29

Variable	B	B OddsRatio	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Konstante	5,46	234,70	2,29		
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	-1,47	0,23	0,75	0,05-1,0	0,05
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx	-0,02	0,98	0,01	0,97-1,0	0,05

Weiterhin wurden ebenfalls multivariate für die beste Vorhersagekraft durchgeführt (vgl. Kap. 2.4). Dabei konnte ein Modell mit sechs Parametern die beste Vorhersage für 100% der Fälle richtig treffen. Die Spezifität betrug 100% und die Sensitivität ebenfalls 100%. Dabei wurden in die Modellgleichung neben der Anzahl an Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate und des maximalen AP-Wertes (U/l) einen Tag nach der Transplantation zusätzlich die Anzahl der SIRS Kriterien an Tag 1 und Tag 5 nach der Transplantation ebenso wie der PRISM III Score an Tag 1 und der Bedarf einer Retransplantation innerhalb der ersten sechs Monate als Prädiktoren zusätzlich aufgenommen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Multivariate Regression: Risikofaktoren IQ<85 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29

Variable	Estimate	Standardfehler	p-Wert
Konstante	1,26e+2	1,66e+5	0,001
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	-6,42e+1	5,08e+4	0,001
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx	4,11e-1	1,83e+3	0,001
Anzahl SIRS Kriterien Tag 5 nach Ltx	2,11e+1	2,05e+4	0,000
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx	1,20e	1,66e+4	0,001
Anzahl SIRS-Kriterien Tag 1 nach Ltx	-6,71e+1	6,85e+4	0,001
Retransplantation innerhalb der ersten 6 Monate nach Ltx	-1,46e+2	3,72e+5	0,000

3.5 IQ-Test-Ergebnisse im WISC IV bei Kindern und Jugendlichen mit akutem Leberversagen und chronischer Grunderkrankung (n=31)

In einem nächsten Schritt wurden die IQ-Leistungswerte (n=31) mit der Normstichprobe verglichen (Kap. 2.3, Abbildung 6). Zur Überprüfung wurde ein t-Test bei zwei Stichproben mit dem Testwert 100 der Normstichprobe für die Grundgesamtheit (n=36), aber auch die Gruppe mit akutem Leberversagen und der Gruppe mit chronischem Leberversagen (n=29) berechnet. Diese Sub-Kohorte erreichte einen Durchschnittswert von 87,00 (SD=16,51). Dieser Wert liegt im Durchschnittsbereich der IQ Skala. Grundsätzlich lagen die IQ-Werte signifikant unterhalb der Normstichprobe (M=100; SD=15) für die Gesamtkohorte (n=31; M=87; SD=16,5; $t(30)=-3,48; p \leq 0,001$). Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung (n=26) zeigten ein signifikant schlechteres Ergebnis als die Normstichprobe im WISC (n=26; M=86,85; SD=17,29; $t(25)=-3,88; p \leq 0,001$) ebenfalls im niedrigdurchschnittlichen Bereich. Dagegen unterschieden sich die durchschnittlichen IQ Werte der Patienten mit akutem Leberversagen (n=7) nicht signifikant von der Normstichprobe (Tabelle 17 a, b, c).

Bei der detaillierten Betrachtung der vier IQ- Indizes ergaben sich folgende Mittelwerte für Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen: Sprachverständnis 87,40 (SD=19,5), Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken 92,00 (SD=17,48), Arbeitsgedächtnis 91,60 (SD=17,89), Verarbeitungsgeschwindigkeit 90,40 (SD=17,08).

Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung zeigten dagegen folgende Ergebnisse: Sprachverständnis 92,46 (SD=17,79), wahrnehmungsgebundenes logisches Denken 84,54 (SD=17,51), Arbeitsgedächtnis 90,62 (SD=15,83), Verarbeitungsgeschwindigkeit 91,31 (SD=17,79) (Abbildung 10).

Tabelle 17a: Ergebnisse im T-Test: Mittelwertvergleich von Intelligenzleistung von Kindern und Jugendlichen mit akutem Leberversagen mit der Normstichprobe ($M=100$; $SD=15$)

Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen n=5	MW(SD)	t-Wert t(4)	p-Wert	Cohen's d
Sprachverständnis	87,40 (19,50)	-1,33	0,26	0,72
Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken	92,00 (17,48)	-2,39	0,08	0,49
Arbeitsgedächtnis	91,60 (17,89)	-2,38	0,08	0,51
Verarbeitungsgeschwindigkeit	90,40 (17,08)	-1,26	0,28	0,60
IQ gesamt	87,80 (12,24)	-2,06	0,11	0,89

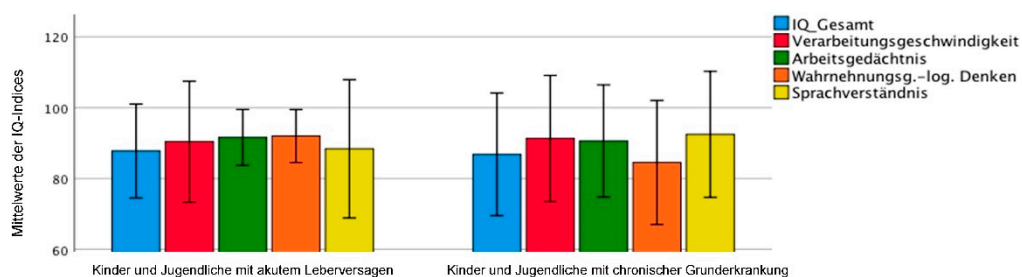
Tabelle 17b: Ergebnisse im T-Test: Mittelwertvergleich von Intelligenzleistung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung mit der Normstichprobe ($M=100$; $SD=15$)

Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung n=26	MW(SD)	t-Wert t(25)	p-Wert	Cohen's d
Sprachverständnis	92,46 (17,79)	-2,16	0,040	0,46
Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken	84,54 (17,51)	-4,50	0,001	0,95
Arbeitsgedächtnis	90,62 (15,83)	-3,02	0,006	0,61
Verarbeitungsgeschwindigkeit	91,31(17,79)	-2,49	0,020	0,53
IQ gesamt	86,85 (17,29)	-3,89	0,001	0,81

Tabelle 17c: Ergebnisse im T-Test: Mittelwertvergleich von Intelligenzleistung von Kindern und Jugendlichen der Gesamtkohorte mit der Normstichprobe ($M=100$; $SD=15$)

Gesamtkohorte n=31	MW(SD)	t-Wert t(30)	p-Wert	Cohen's d
Sprachverständnis	91,81 (17,79)	-2,56	0,016	0,50
Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken	85,74 (16,45)	-4,83	0,000	0,91
Arbeitsgedächtnis	90,77 (14,74)	-3,49	0,002	0,62
Verarbeitungsgeschwindigkeit	91,16 (17,39)	-2,83	0,008	0,54
IQ gesamt	87,00 (16,51)	-4,38	0,000	0,82

Abbildung 10: Mittelwerte der Indices des Gesamt-IQs $n=31$ bei Kindern und Jugendlichen mit akutem und chronischen Leberversagen. Bei einem Mittelwert von 100 liegt die Normstichprobe. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung



3.6 Risikofaktoren für schlechtere IQ-Ergebnisse im WISC IV

Zur Identifikation von Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die neurokognitive Entwicklung hatten, wurden zunächst Korrelationsanalysen für die einzelnen Variablen mit den IQ-Werten berechnet. Im Anschluss daran wurden wieder schrittweise Vorwärts-Regressionen berechnet, um den stärksten Zusammenhang zu identifizieren. Diese Analysen erfolgten sowohl für die Gesamtkohorte (n=31) als auch für die Kohorte der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung (n =26) (vgl. Kap. 2.4).

3.6.1 Gesamtkohorte - testbare Kinder und Jugendliche (n=31)

Für die Gesamtkohorte zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamt-IQ und folgenden Parametern ($p \leq 0,05$): Einer Abstoßungsreaktion in den ersten sechs Monaten sowie dem PRISM III Score an Tag 0 nach Ltx. Hinsichtlich sozialer Parameter sowie prä- und intraoperativer Faktoren ebenso wie Spender- und Organfaktoren konnte kein signifikanter Zusammenhang erkannt werden (Anhang 8).

Dann wurden beide Parameter in eine lineare schrittweise Vorwärts-Regression aufgenommen (Tabelle 18). Als positiver Prädiktor für die intellektuelle Testleistung in der Gesamtkohorte war eine Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation ($OR=0,41; p \leq 0,05$) in der linearen vorwärts Regression in SPSS extrahiert worden. Mit einem R-Quadrat von 0,17 konnten etwa 14% der Varianz der Daten erklärt werden.

Tabelle 18: Lineare Regression: Risikofaktoren Gesamt-IQ von testbaren Kindern und Jugendlichen n=31

Variable	B	β OddsRatio	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Konstante	80,94		3,71	73,35-88,54	0,00
Abstoßung in den ersten 6 Monaten nach Ltx	13,42	0,41	5,53	2,12-24,72	0,02
R ²	0,17				

3.6.2 *Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung - testbare Kinder und Jugendliche (n=26)*

In der Gruppe der testbaren Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung (n=26) bestand ein signifikanter Einfluss ($p \leq 0,05$) auf den Gesamt-IQ für die Art der Spende (Lebend- oder Verstorbenenspende), einer Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten 6 Monate nach Ltx sowie dem PRISM III Score am postoperativen Tag 0 und der Anzahl der SIRS Kriterien am postoperativen Tag 1. Weiterhin zeigten die postoperativen Laborparameter ALT Klärung am postoperativen Tag 7 und das AP Maximum am postoperativen Tag 1 einen Einfluss (Anhang 9).

In der multivariaten linearen Vorwärts-Regression ergaben sich Anzahl der SIRS-Kriterien am ersten postoperativen Tag als stärkster partieller Korrelationskoeffizient ($(OR = -0,60; p \leq 0,005)$). R-Quadrat ($R^2 = 0,35$) erklärte 31,4% der Varianz. Tabelle 19 veranschaulicht das Ergebnis.

Tabelle 19: Lineare Regression: Risikofaktoren für Testergebnisse bei Kindern mit chronischer Grunderkrankung n=26 (ohne Kinder mit schwerer geistiger Beeinträchtigung)

Variable n=26	B	β OddsRatio	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Konstante	110,66		7,15	95,74-125,58	0,00
Anzahl SIRS Kriterien Tag 1 nach Ltx	-10,57	-0,60	3,24	-17,33- -3,80	0,004
R^2	0,35				

4 DISKUSSION

4.1 Neurokognitive Entwicklung, Intelligenz und WISC IV Testergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde neurokognitive Entwicklung als Intelligenz psychometrisch operationalisiert. Dabei wurde ein Test gewählt, der auf einem Intelligenzmodell beruht, das sich aus kristalliner und fluider Intelligenz zusammensetzt und sowohl aus einem Verbal- als auch einem Handlungsteil besteht (vgl. Kap. 1.3, Kap. 2.3). Benutzt wurde die aktuelle Testversion.

Zunächst soll diskutiert werden, ob diese Operationalisierung der Intelligenz der Frage nach der neurokognitiven Entwicklung gerecht wird, denn dieser Test (WISC IV) beschränkt sich auf bestimmte Bereiche der Kognition im Sinne fluider und kristalliner Intelligenz. Er verdichtet die komplexen mentalen Fähigkeiten auf Normwerte. Es muss auch betont werden, dass der Test sprachgebunden ist. Vertreter alternativer Intelligenzmodelle empfinden diesen Ansatz als unterkomplex oder unvollständig. Im Gegensatz zu diesem hochgradig formalisierten Messmodell beziehen sie ihre Definition der Intelligenz auf Persönlichkeitsaspekte wie Kreativität oder soziales Verstehen. Einer dieser Vertreter, Gardner, postulierte demnach eine Theorie multipler Intelligenzen, in denen neben den fluiden und kristallinen Fähigkeiten sprachlicher, logisch-mathematischer und räumlicher Kompetenz auch musikalische, naturalistische, kinästhetische, intra- und interpersonale Fähigkeiten berücksichtigt wurden (90). Gardner argumentierte dabei mit Inselbegabungen, die zwar in manchen Bereichen eine Hochbegabung aufwiesen, in anderen Bereichen aber nicht herausragten. Er nannte beispielhaft Mozart als Musiker und Einstein als berühmten Physiker (wobei zu erwähnen ist, dass Einstein durchaus ein begabter Musiker war). Auch bezog er sich auf Menschen mit bestimmten Hirnschädigungen, die in praktischen Funktionsbereichen keine Beeinträchtigungen aufwiesen, aber in sozialen Belangen nicht die Perspektive anderer Menschen einnehmen konnten. Insofern sollten bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchung die Grenzen der Intelligenzmessung reflektiert werden. Die Stärken eines einzelnen Kindes bzw. Jugendlichen beziehen sich nicht ausschließlich auf den kognitiven Bereich, der innerhalb eines Tests abgefragt wurde. Hinzu kommt die Testsituation, die ebenfalls eine Beeinträchtigung für die Abrufbarkeit einer kognitiven Leistung darstellt. So können Kinder und Jugendliche während einer Testung aufgrund von Unkonzentriertheit, der

Krankenhaussituation oder mangelnder Motivation nicht unbedingt ihre tatsächliche kognitive Intelligenz abrufen.

Vorsicht ist auch geboten, wenn man die Ergebnisse in einem Leistungstest prognostisch für den weiteren Lebensweg heranzieht, auch wenn dazu entsprechende Studien in diese Richtung argumentieren (vgl. Kap. 1.3). Psychometrische Intelligenztests erfassen Wissen und Kompetenzen in Bereichen wie Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnis, und geben Auskunft über Schwächen und Stärken von Kindern und Jugendlichen hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten gefordert werden, wie beispielsweise im schulischen oder beruflichen Kontext. Aus hohen Testergebnissen und damit einer hohen Intelligenz in diesen Bereichen ergibt sich eine günstige Voraussetzung, aber noch lange keine Garantie für eine erfolgreiche Lebensgestaltung (91).

4.2 Neurokognitive Entwicklung der Gesamtkohorte

In dieser Studie wurden erstmals Patienten mit schwerer geistiger Beeinträchtigung eingeschlossen und Einflussfaktoren auf kognitive Entwicklungsunterschiede betrachtet.

Während bisherige Studien von Prävalenzen bei Intelligenzminderung zwischen 4% (18) bis etwa 14% (16) berichten, waren in dieser Studie etwa 22% (8/36) der Patienten intelligenzgemindert. Etwa ein Drittel (30,5%) der Patienten hatte einen unterdurchschnittlichen IQ (erwartet 13,6%) und somit lagen weniger als die Hälfte 47,2%, (erwartet 68,3%) im Durchschnittsbereich. Ein Betroffener erreichte eine Testleistung von über 115. Damit bestand eine signifikante Differenz zur Durchschnittsbevölkerung ($M=100$; $SD=15$). Ablesbar war dieser Sachverhalt ebenfalls an der Art der besuchten Schule. So hatten etwa ein Drittel der Patienten (im Vergleich zu 7% in der Normalbevölkerung laut statistischem Bundesamt (92)) zum Testzeitpunkt eine Förderschule besucht, dagegen waren nur zwei Patienten auf dem Gymnasium. Über 70% erhielten eine Art der Förderung (Physio-, Logo-, Ergo- oder Psychotherapie). Kinder und Jugendliche mit leichter und schwerer Beeinträchtigung waren gleichermaßen betroffen. Allerdings zeigten Kinder und Jugendliche mit schwerer geistiger Beeinträchtigung deutlich mehr körperliche Behinderungen, hatten Schwierigkeiten sich zu artikulieren sowie zu kommunizieren, hatten motorische sowie soziale Beeinträchtigungen und waren dauerhaft auf eine Betreuung angewiesen. Währenddessen konnten sich in den vorliegenden Fällen die Kinder und

Jugendlichen mit leichter geistiger Beeinträchtigung gut verständigen, besaßen soziale Fähigkeiten, hatten ein kognitives Verständnis (auch von ihrer Erkrankung) und konnten teilweise ihre Medikamente selbstständig einnehmen. Zudem zeigten sie weniger sozial auffälliges Verhalten.

Als Begründung für die hohe Prävalenz in der vorliegenden Kohorte liegt nahe, dass bislang in anderen Studien an lebertransplantierten Kindern, Kinder und Jugendliche mit schwerer geistiger Beeinträchtigung fast nicht inkludiert worden sind oder diese Gruppe nicht näher besprochen wurde (z. B. 21, 22, 36). Dazu wurden in bisherigen Studien oft jüngere Kinder (unter sechs Jahren) getestet, die Beeinträchtigungen noch nicht manifest zeigten (21, 36). Weiterhin könnte es auch an der Selektion der Kohorte gelegen haben sowie der geringen Größe. So zeigte die Gesamtbevölkerung laut statistischem Bundesamt einen höheren Anteil an Eltern mit höherem Bildungsniveau (92) als die Eltern dieser Studie (etwa 40 % mehr als zehn Jahre Schulbildung). Das könnte folglich auch darauf hinweisen, dass Kinder und Jugendliche mit kognitiven Beeinträchtigungen und einer chronischen Erkrankung häufiger in Familien mit geringer Schulbildung vorkommen. Die Mannheimer Risikostudie hatte in diesem Zusammenhang bereits in ihrer Kohorte einen kumulativen Effekt von organischen und sozialen Risiken festgestellt und den Einfluss der Schulbildung der Eltern auf die neurokognitive Entwicklung postuliert (9). Zudem wurde auch in anderen Studien an lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen (20, 21, 22) das Bildungsniveau der Eltern als einflussreich auf die kognitive Entwicklung festgestellt. In der vorliegenden Erhebung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der elterlichen Schulbildung bei einem IQ unter 70, während die elterliche Schulbildung bei der Unterscheidung zwischen normaler und unterdurchschnittlicher Entwicklung (Cut-off 85) keinen assoziierten Effekt aufwies. Es könnte dabei allerdings sein, dass bei einem größeren Kollektiv dieser Zusammenhang nachweisbar gewesen wäre.

Sorensen (20) zeigte darüber hinaus an einem amerikanischen Kollektiv, dass rund ein Fünftel der Familien, in denen ein Kind lebertransplantiert war, alleinerziehend war und dieser Faktor sich erheblich auf die Entwicklung auswirkte. In der vorliegenden Kohorte waren dagegen fast keine Elternpaare zum Testzeitpunkt getrennt. Diese Tatsache ließe eher den Schluss zu, dass im Krankheitsprozess innerhalb der Familie eine Reifung stattfindet. Dafür spricht auch, dass fast alle lebertransplantierten Kinder und Jugendlichen Geschwisterkinder hatten. Diese zeigten ebenso keinen Effekt auf die neurokognitive Entwicklung der Betroffenen. Allerdings lag die Anzahl in einem Bereich unter vier Geschwistern. Höhere Geschwisterzahlen wurden bereits in einer Längsschnittstudie von Rutter (56) als negative Auswirkung beschrieben.

Weiterhin konnte nicht nur der Erhalt einer Förderung ausschlaggebend gewesen sein, sondern die Art, Dauer und das Entwicklungsfenster der Förderung. So zeigten die erhaltenen Förderungen bei einer Intelligenzminderung keinen signifikanten Zusammenhang in dem vorliegenden Kollektiv, sehr wohl aber für eine normale kognitive Entwicklung. Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Grunderkrankungen erhielten alle mit einer durchschnittlichen Entwicklung eine Förderung, während bei den unterdurchschnittlichen ein Drittel keine Förderung erhielten. In einer Studie an lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen zeigte Lernförderung keinen Effekt (20), allerdings fehlen hier weitere Langzeitbetrachtungen mit detaillierten Interventionen. Aus dem Tenor der Studien zur Effektivität sonderpädagogischer Interventionen ging hervor, dass Förderungen eine wirksame Unterstützung bieten und zu mehr Selbstständigkeit beitragen konnten, wenn sie bestimmte Voraussetzungen erfüllten. So spielten die Art und Weise der Förderung die entscheidende Rolle, nicht die Art der Störung. Feedbackorientiertheit, Aufbau und das strategisch ausgerichtete, zentrierte Vorgehen waren entscheidende Faktoren. Der Fokus lag auf der Schulung noch nicht erlernter Strategien und der Ausprägung von Strukturen, die mit der Häufigkeit ihrer Wiederholung an Effektivität gewannen. Interventionen mit offenem Charakter schnitten dagegen schlechter ab. Allerdings fanden diese theoretischen Erkenntnisse bislang nur unzureichende Umsetzung in der Praxis (93). Folglich könnten an dieser Stelle eine gezielte Analyse und entsprechende Beratung entscheidendes Potenzial für einen Fortschritt in den Fördermöglichkeiten mit sich bringen. Gerade in Zeiten, wo Eltern geneigt sind ihren Kindern eine Vielzahl an Unterstützungsangeboten zu Teil werden zu lassen, wäre es folglich sinnvoll, den Parameter „erhaltene Förderungen“ in einer detaillierten Vorher-Nachher-Testung unter Betrachtung spezifischer Unterstützungsmaßnahmen (anerkannt und nicht anerkannt, Physio- bis Psychotherapie), deren Dauer und deren Anwendung in speziellen Entwicklungsstufen an einem größeren Kollektiv zu evaluieren.

4.3 Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung

Wenige Studien haben sich bislang mit der Ätiologie von unterschiedlicher neurokognitiver Entwicklung nach Lebertransplantation im Kindes- und Jugendalter beschäftigt. Die bisherigen Studien befassten sich zwar mit Einflussfaktoren auf die Intelligenz als Verlaufsparameter (22-29), aber nur einige wenige klassifizierten zwischen normaler und unterdurchschnittlicher Entwicklung (20) und bislang hat keine Studie zwischen dem Vorliegen und Nichtvorliegen einer Intelligenzminderung unterschieden. Ebenso wenig wurde diese Gruppe in diesen Erhebungen

berücksichtigt, wie bereits angesprochen. In der vorliegenden Arbeit zeigten 8 von 36 Patienten eine kognitive Beeinträchtigung mit einem IQ unter 70. Darunter waren 5 Kinder mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen.

Komplikationen waren bei Kindern und Jugendlichen mit einer Intelligenzminderung deutlich häufiger. Über 10% der Patienten in der Kohorte und in der Sub-Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung zeigten eine Infektion zum Zeitpunkt der Lebertransplantation und waren intelligenzgemindert. Fast 10% dieser Patientengruppe bekamen eine Sepsis oder eine schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht innerhalb der ersten sechs Monaten nach Ltx. Auch die assoziierten erhöhten CRP-Werte in dieser Gruppe deuten in diese Richtung. Über die langfristigen Auswirkungen von Entzündungen, Infektionen und Sepsen ist bekannt, dass in Folge die kognitiven Funktionen wie auch Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeitsleistung vermindert sein können (94, 95). Bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenproblemen (COPD) wurde ebenfalls beobachtet, dass Entzündungen auch mit geistigen Beeinträchtigungen in Zusammenhang stehen können (96), allerdings an einem erwachsenen Kollektiv. Während eine Studie an Frühgeborenen Entzündungen als Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen im Alter von zehn Jahren festgestellt hatte (97), ist diese Assoziation eine Neuentdeckung bei lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen im Schulalter. So ließe sich vermuten, dass dieser Risikofaktor ebenfalls an größeren Kollektiven reproduzierbar sein könnte, da eine andere Forschungsgruppe diesen Parameter an lebertransplantierten Kindergartenkindern identifiziert hatte (36).

In der Subkohorte bei intelligenzgeminderten Patienten mit chronischer Grunderkrankung waren Entzündungen in der vorliegenden Kohorte nicht stärker ausgeprägt als in der Gesamtkohorte. Vertiefende Studien auf biochemischer Ebene könnten in diesem Zusammenhang einen Beitrag leisten, inwiefern Entzündungen bei chronischen Grunderkrankungen schwerer wirken. Der Mechanismus, wie Entzündung und Kognition zusammenhängen, ist wenig erforscht und stellt darüber hinaus neue Fragen für die zukünftige Forschung. So ist bekannt, dass psychische und soziale Faktoren das Immunsystem beeinflussen können (98). Ferner gibt es die Hypothese, dass aufgrund von Stresssituationen für den Körper bei schweren Entzündungsreaktionen Abbauprozesse in der hippocampalen Hirnregion stattfinden (99, 100).

Das Vorliegen einer Reanimation als signifikanter Risikofaktor für Intelligenzminderung erscheint nachvollziehbar, da die Hypoxämie im Gehirn zu oxidativem Stress und damit einer Veränderung bzw. einem Absterben an Zellen im Gehirn führt (101). Darüber hinaus wurde in einer Studie an Patienten mit chronisch-obstruktivem Lungensyndrom (COPD) berichtet, dass

es nach Reanimationen vermehrt zu Depressionssymptomen käme und ebenso Entzündungen begünstigt seien (100, 102). Studien an anderen Patientenkollektiven bestätigten, dass nach Reanimation die neurokognitive Leistung bei 11% bis 28% der Patienten beeinträchtigt waren (103). Auch bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung lag der Prozentsatz bei 24% nach einer Reanimation (104). Die quantitative Untersuchung von psychischen Symptomen könnte demnach ein weiterer Ansatzpunkt für weiterführende Forschungsfragen an größeren Kollektiven sein.

Neurologische Komplikationen traten häufiger bei kognitiv beeinträchtigten Kindern und Jugendlichen mit einem IQ unter 70 auf. Auch dieser Zusammenhang erscheint nachvollziehbar. Darüber hinaus waren diese Kinder zum Transplantationszeitpunkt in einem Alter von unter zwei Jahren. Aus Studien von Anderson und Kollegen geht hervor, dass gerade kleine Kinder mit einer neurologischen Schädigung im Alter von unter zwei Jahren besonders schwere Beeinträchtigungen zeigen (105, 106). Weiterhin postulierten Lee und Kollegen, dass neurologische Komplikationen vermehrt bei anderen Diagnosen als Gallengangatresien vorkommen (107). In der vorliegenden Stichprobe ließ sich lediglich beobachten, dass diese Vorkommnisse bei Patienten mit schweren kognitiven Defiziten auftraten, v.a. bei Betroffenen mit der Diagnose akutes Leberversagen im Alter von unter zwei Jahren. In der Kohorte der chronischen Grunderkrankungen zeigten dagegen neurologische Komplikationen keine Assoziation. In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen neurologischen Komplikationen und der Dauer an inotropischen Substanzen gezeigt (45) und auch eine Studie an lebertransplantierten Kindergartenkindern berichtete von Zusammenhängen mit inotropischen Substanzen (36). Dieser Parameter war auch in der vorliegenden Kohorte in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen um ein Vielfaches erhöht, auch wenn er keinen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen einer Intelligenzminderung zeigte. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist hier jedoch wieder eingeschränkt. Zudem ist die neurokognitive Entwicklung im Testalter von drei Jahren noch sehr volatil.

Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate nach Ltx wurden bei fast 70% der Patienten durchgeführt, deutlich mehr an Kindern und Jugendlichen mit geistigen Beeinträchtigungen. Diese wurden häufiger mehr als dreimal nach der Ltx operiert. Dieser Parameter wurde ebenfalls schon von Kaller und Kollegen (22) als Risikofaktor für die kognitive Entwicklung bei lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen vermutet, in dieser Studie allerdings weder quantifiziert noch detailliert erhoben. Damit verbundene Intubationszeiten, aber auch Dosis und Dauer an Sedativa war in diesem Zusammenhang besonders bei Kindern und Jugendlichen mit

schweren kognitiven Beeinträchtigungen deutlich (wenn auch nicht signifikant) erhöht. Im Gegensatz zu älteren Studien (108, 109) bestätigen neuere Studie, dass der Einsatz von Sedierungen bei Kindern unter zwei Jahren zu keinen nennenswerten Schäden führt (110). Es wäre an einem größeren Kollektiv an lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen demnach weiterhin zu überprüfen, ob Sedativa einen signifikanten Zusammenhang zeigen würden.

Ein negativer Effekt von der Einnahme von Immunsuppressiva (Cyclosporin A), wie ihn bisherige Forschergruppen vermuteten, konnte in dem vorliegenden Kollektiv nicht bestätigt werden (111). Auch hier kann diese wiederum an der Stichprobenanzahl gelegen haben.

Auffällig war an der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit kognitiven Beeinträchtigungen, dass darunter sechs Mädchen und zwei Jungen waren, vier Mädchen davon sogar schwere kognitive Beeinträchtigungen hatten. Bisher gab es in der Literatur keinen Anhaltspunkt für das Geschlecht als Einflussfaktor für Komplikationen und zeigte ebenfalls keine Signifikanz für Intelligenzminderung in der Stichprobe. Allerdings könnte diese Hypothese weiterverfolgt werden, da in einer Studie an schwer nierenerkrankten Kindern sowohl Alter als auch Geschlecht eine Rolle bei der Ausprägung eines posterioren reversiblen Enzephalopathie Syndroms spielten (112). Weiterhin spielte das Geschlecht an einem Kollektiv nach hypoxischem Hirnschaden ebenfalls eine Rolle bei der Wiederherstellung kognitiver Funktionen (113).

Der ebenfalls assoziierte Parameter der verwendeten Konservierungslösung HTK trat deutlich häufiger bei Kindern und Jugendlichen mit einem höheren IQ auf. Dieser Zusammenhang zeigte sich sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung: Das könnte auf einen protektiven Effekt der Konservierungslösung des Organs gegen neurokognitive Einbußen schließen lassen. Es ist ein bislang unerforschter Parameter, der unbedingt in größeren Kollektiven als Einflussgröße in Betracht gezogen werden sollte, um auszuschließen, dass es sich hier um ein Zufallsergebnis gehandelt hat. Als intraoperative Größe wurde bislang lediglich das Transfusionsvolumen als Risikofaktor prognostiziert (20). Dieser Parameter war auch in dieser Kohorte unter den Kindern und Jugendlichen mit schwerer geistiger Beeinträchtigung deutlich erhöht. Möglicherweise wäre dieser Faktor als Einflussgröße in einer größeren Kohorte ebenfalls signifikant. Darüber hinaus wies kein anderer Parameter in dieser Kategorie auf einen Zusammenhang hin.

Einflussgrößen, die den Spender betreffen, zeigten in der Gesamtkohorte wie auch in der Sub-Kohorte der Patienten mit chronischer Grunderkrankung keinen Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Intelligenzminderung. Das ist insofern eine neue Erkenntnis, da diese Parameter

bislang in der Literatur vernachlässigt wurden. Dies sollte in größerer Stichprobe untersucht werden, da diese Faktoren bislang noch nie erhoben wurden.

Dagegen zeigten Organvariablen, vor allem Lebendspenden, in verschiedenen Studien einen positiven Effekt auf die neurokognitive Entwicklung (22, 32, 35). Sowohl das Risiko für neurologische Komplikationen wird für geringer vermutet (114) als auch eine bessere Aufmerksamkeitsleistung der Kinder und Jugendlichen mit einer Lebendspende (35). Weiterhin kann in spontanen Verschlechterungen des Gesundheitszustandes vor der Ltx durch die schnellere Verfügbarkeit eines Lebendspenderorgans die Dauer einer schädlichen Vorerkrankung verkürzt werden (22, 115). In der vorliegenden Arbeit zeigte dieser Faktor keinen Effekt. Dabei erscheint es wichtig zu erwähnen, dass in diesem Transplantationszentrum deutlich weniger Kinder und Jugendliche mit einer Lebendspende transplantiert wurden, was neben der geringen Kohortengröße vermutlich ebenfalls zu dem Ergebnis beigetragen hat. Zudem konnte in der Analyse der testbaren Kinder und Jugendlichen mit chronischer Erkrankung diese Tendenz erkannt werden (siehe Kap. 4.4.).

Lee und Kollegen fanden in ihrer Studie nicht nur heraus, dass Kinder und Jugendliche mit schlechterer kognitiver Entwicklung vor der Lebertransplantation deutlich länger krank waren und eine Fremdspende erhielten, sondern dementsprechend älter waren bei Ltx (35). Diese Größen wurde auch von anderen Forschergruppen bestätigt (116-118). Dieser Aspekt schien auch in dieser Studie von Bedeutung zu sein. So wurden Kinder und Jugendliche mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen sehr jung, im Alter von unter zwei Jahren, transplantiert und auch der Altersmedian lag bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Grunderkrankungen bei 29 Monaten. Unter entwicklungspsychologischen Gesichtspunkten ist das ein fragiles Zeitfenster, da zwischen 0 und drei Jahren viele Meilensteile für die spätere Entwicklung gelegt werden (119). So lernt der Säugling, Körpersysteme zu regulieren, externe Reize mit seinen Sinnesorganen zu verarbeiten und unangenehme Reize zu vermeiden. Motorische (z. B. Sitzen, Krabbeln und Laufen), aber auch feinmotorische Entwicklungsschritte (z. B. Greifen, Werfen, Fangen) werden vollzogen. Schlaf- und Fütterrhythmen entstehen, die zuerst von außen durch die Eltern, dann später selbstständig ausgeführt werden. Bindungen (an spezifische Personen) und Sozialverhalten ebenso wie Selbstwirksamkeit (etwas selbst bewirken zu können, wie einen Turm bauen) werden gelernt. Dazu zählt auch die Fähigkeit zur Selbstberuhigung in Trennungs-, Angst- und Stresssituationen. Auch wenn eine Lebertransplantation gerade bei metabolischen Erkrankungen in sehr jungem Alter propagiert wurde, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern (24), erscheinen gerade in der frühen Entwicklung Komplikationen besonders

gravierend (25). Welche Phasen genau als besonders kritisch für Komplikationen anzusehen sind und welche Wechselwirkungsprozesse dabei vollzogen werden, bleibt ein überaus interessanter Forschungsaspekt. Lange Krankenhausaufenthalte in frühen Lebensjahren können sich damit doppelt negativ auf die neurokognitive Entwicklung auswirken (33), wie bereits eine andere Studie an lebertransplantierten Kindern zeigte (30): Ein Grund dafür könnte die eingeschränkte Mobilisation aufgrund der Bettlägerigkeit sein, die zu verzögerten bzw. nicht ausführbaren Entwicklungsschritten führen kann (120, 121). Auch in der vorliegenden Kohorte konnten sehr viel längere Aufenthalte im Krankenhaus und auf der Intensivstation bei Kindern und Jugendlichen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen beobachtet werden, die jedoch als Unterscheidungskriterium für Intelligenzminderung oder normale kognitive Entwicklung keinen signifikanten Zusammenhang aufwiesen. Auch hier bleibt darauf hinzuweisen, dass unter Umständen in einer größeren Stichprobe der Zusammenhang mit diesem Parameter gezeigt werden könnte. Kommt es zudem in dieser fragilen Phase zu traumatischem Stress (Operationen, Eingriffe auf Intensivstation, Zeit im Krankenhaus), existiert darüber hinaus die Hypothese, dass Stresshormone wie Cortisol die Nervenzellen möglicherweise schädigen können (120, 122). So beobachteten nämlich Eltern die Entwicklung ihres Kindes mit hoher Anspannung und zeigten sich bei Entwicklungsverzögerungen oder einer sich abzeichnenden Beeinträchtigung erschrocken, was sich negativ auf die Interaktion auswirken kann. Brisch und Kollegen fand dabei heraus, dass eine Beeinträchtigung in der neurologischen Entwicklung mit Beeinträchtigung bei Frühgeborenen signifikant häufiger mit einer unsicheren Bindungsentwicklung des Kindes zusammenhing, wohingegen Kinder mit einer gesunden neurokognitiven und neurologischen Entwicklung eher eine sichere Bindung zeigten (123). Gleichzeitig hatten Kinder mit kognitiver Beeinträchtigung oft eine verringerte Fähigkeit zur Nachahmung und einen geringeren Antrieb. Auch war die Kommunikation oft beeinträchtigt aufgrund der körperlichen und geistigen Beeinträchtigungen, aber auch durch Eingriffe und Zeiten im Krankenhaus. Daraus könnte ein direkter Interaktionsstil resultieren, der wiederum Impulse des Kindes hemmen könnte. Je bindungssicherer die Eltern waren und je eher es ihnen gelang, die Signale ihres Kindes zu lesen, desto größere Entwicklungsfortschritte waren potenziell möglich (124, 125). In diesem Zusammenhang bewies eine Studie, dass eine unmittelbare Elternberatung in der Klinik bei Kindern mit Down-Syndrom bessere emotionale Anpassung und Mobilisierung sozialer Unterstützung förderte als in der Kontrollgruppe. Weiterhin konnte der stabilisierende Effekt von Elterngruppen belegt werden. Der Austausch über Wissen und Erfahrung mit der Beeinträchtigung des Kindes ermöglicht den Zugang zu geeigneten Unterstützungsmöglichkeiten und schafft Entlastung (126).

4.4 Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung

In der vorliegenden Gesamtkohorte hatten mehr als die Hälfte der Kinder und Jugendlichen (n=19) eine unterdurchschnittliche Entwicklung. Bislang wählte nur eine Studie ebenfalls den Vergleich von Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlichem (IQ<85) und durchschnittlichem IQ (IQ≥85), allerdings wurden darin Kinder und Jugendliche mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen ausgeschlossen (20).

Die Hälfte der Kinder und Jugendlichen mit unterdurchschnittlichem IQ in dieser Untersuchung besuchte zum Testzeitpunkt eine Förderschule, weshalb dieser Faktor auch mit einem unterdurchschnittlichen IQ in der Kohorte assoziiert war. Es bleibt die Frage offen, ob eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung bereits vor der Lebertransplantation vorgelegen hat oder die Erkrankung und konsekutive Lebertransplantation diese beeinflusst haben könnte. In diesem Zusammenhang erscheint es interessant, dass Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen nicht intelligenzgemindert waren, wenn sie in höherem Alter transplantiert wurden, aber dennoch einen unterdurchschnittlichen IQ zeigten. Das könnte als Hinweis betrachtet werden, dass in diesen Fällen eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung bereits vor Ltx vorlag. Da sich die Anzahl der Fälle allerdings auf 3 Jugendliche beschränkt, könnte es sich ebenfalls um ein Zufallsergebnis gehandelt haben. Hier wäre es für zukünftige Erhebungen hilfreich zu wissen, ob die Kinder und Jugendlichen bereits zum Zeitpunkt der Transplantation eine Förderschule besuchten oder Förderungen erhielten.

In der Sub-Kohorte der Kinder und Jugendlichen mit chronischen Grunderkrankungen erschien ein Zusammenhang mit dem Erhalt einer Förderung zu bestehen. Hier wurden alle Kinder und Jugendlichen mit einer normalen Entwicklung gefördert, wie auch 10 der 14 Kinder und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher Entwicklung. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass Förderung sehr wohl einen Einfluss haben könnte, wenn der Beeinträchtigungsgrad durch einen medizinischen Faktor nicht zu hoch ist. Allerdings wäre auch möglich, dass den Eltern von Kindern und Jugendlichen mit einer chronischen Grunderkrankung, die in den meisten Fällen schon längere Zeit vor der Ltx bekannt war, geraten wurde, sich entsprechende Unterstützungen zu suchen oder diese aufgrund der schon länger andauernden Belastung selbst entsprechende Institutionen (SPZ etc.) aufgesucht haben. In der Erhebung aus Chicago an lebertransplantierten Kindern zeigten die erhaltenen Förderungen keinen Einfluss bzw. keine Verbesserung. Allerdings wurden im Vergleich zur vorliegenden Arbeit in dieser Studie nur testbare Kinder im Alter von fünf bis sechs Jahren vor Schuleintritt evaluiert (20).

Es bleibt unklar, inwieweit eine richtig eingesetzte Förderung in frühen Entwicklungsstufen und direkt nach der Lebertransplantation wirken würde. Eine Studie an frühgeborenen Kindern konnte zeigen, dass Kinder im Alter von fünf Jahren bessere IQ-Ergebnisse aufwiesen als die Kontrollgruppe, nachdem die Eltern an einem speziellen Interventionsprogramm teilnahmen. Dieses bestand sowohl aus psychologischen Entlastungsgesprächen als auch Anleitungen zur altersgerechten Entwicklungsförderung (127). Besondere Verbesserungen konnten bei chronisch kranken Kindern und pulmonarer Dysplasie erkannt werden (128). An dieser Stelle wäre es demnach essenziell, dass von Anfang an Aufklärungsarbeit sowohl auf Seiten der Betroffenen als auch auf Seiten des Behandlungsteams geleistet wird sowie Interventionen noch in der Klinik initialisiert werden, um Langzeitprognosen zu verbessern (129).

Weitere soziale Faktoren zeigten in dieser Studie keinen Zusammenhang mit der Unterscheidung zwischen normaler und unterdurchschnittlicher kognitiver Entwicklung. Sorensen (21) konnte im Gegensatz dazu darlegen, dass niedrigerer sozioökonomischer Status und alleinerziehende Eltern einen negativen Einfluss haben. Auch hier ist wieder anzumerken, dass eine Vergleichbarkeit aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien eingeschränkt bleibt. Da auch in der bestehenden entwicklungspsychologischen Literatur der Einfluss von sozialen Faktoren durchweg propagiert wurde (vgl. Kap.1.5), liegt die Vermutung nahe, dass dies auch bei lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen der Fall sein könnte. Dieser Effekt konnte allerdings in der kleinen Kohorte nicht nachgewiesen. Das könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass medizinische Faktoren deutlich stärker wirken. Diese Dominanz von medizinischen Faktoren über sozialen Faktoren haben bereits andere Forschergruppen vermutet (42, 59).

Während bei Kindern und Jugendlichen mit einer Intelligenzminderung deutlich manifeste medizinische Komplikationen assoziiert waren, schienen bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlichem IQ Laborparameter der frühen postoperativen Phase stärker zu assoziieren, die einerseits auf eine Sepsis, eine schwerere Erkrankung und somit einen schwereren Verlaufs hindeuten (PRISM III Score, SIRS Kriterien), andererseits auf eine schlechtere Stoffwechsellistung der Leber hinweisen und mit der Lebertransplantation in Verbindung stehen können (Minimaler pH-Wert, maximale Asparat-Aminotransferase-Wert und Alkalische Phosphatase). Diese Parameter sollten deshalb in größer angelegten Studien in der Zukunft berücksichtigt werden, um darüber eine eindeutige Aussage treffen zu können.

So ließe sich vermuten, dass bei stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen, dass die Schwere der Erkrankung sowie des frühen postoperativen Verlaufs mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung in Verbindung steht.

Dieser Zusammenhang (v.a. mit den leberassoziierten Parametern) zeigte sich in der vorliegenden Studie verstärkt bei der homogeneren Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung. Insofern ließe sich interpretieren, dass diese Risikofaktoren vor allem bei chronischen Grunderkrankungen (einhergehend mit einem zumeist längeren Krankheitsverlauf vor der Ltx) mit einer unterdurchschnittlichen kognitiven Entwicklung in Zusammenhang stehen. Allerdings lassen sich die Effekte in dieser kleinen Kohortengröße schwer generalisieren.

Deutlich häufiger kamen Abstoßungen bei Kindern und Jugendlichen mit durchschnittlicher Entwicklung vor. Das ist insofern ein neues Ergebnis, da eine Abstoßungsreaktion des Spenderorgans eine Abwehrreaktion im Sinne eines aktivierten Immunsystems bedeutet. Somit stellte diese eine potenzielle Gefahr des Organverlusts dar, die bei etwa einem Viertel der Gesamtpopulation der Kinder und Jugendlichen nach Lebertransplantationen vorkommt und in der Regel erfolgreich medikamentös mit einer Prednisolontherapie behandelt wird. Es ließe sich in diesem Zusammenhang vermuten, dass der anti-inflammatorische Nebeneffekt dieser Therapie eine positive Wirkung haben könnte, was sich in einer größeren Kohorte konkreter fokussieren ließe. So könnte es auch darauf zurückzuführen sein, dass eine Abstoßung grundsätzlich eine häufige Reaktion auf eine Lebertransplantation sein könnte, da diese in sehr vielen Fällen vorkam.

Der Bedarf einer Retransplantation als Risikofaktor für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung erscheint nachvollziehbar, ebenso wie die Anzahl an Folgeoperationen. Dahingehend ist auch das Ergebnis stimmig, dass Kinder und Jugendliche mit einer Intelligenzminde rung nochmals deutlich mehr Folgeoperationen erhielten als Kinder und Jugendliche mit unterdurchschnittlichem IQ im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit normalem IQ. Jeder zusätzliche Eingriff ist Ausdruck einer Komplikation bzw. einer Nicht-Funktion der Leber. Jede zusätzliche Operation bedeutet weitere Dosen an Sedativa, weitere Aufenthalte auf Intensivstation und letztendlich einen prolongierten Krankenhausaufenthalt. Die besondere Bedeutung dieser Einflussgrößen auf die neurokognitive Entwicklung wurden bereits an anderer Stelle deutlich gemacht. Zudem stellte jeder unvorhersehbare Eingriff für den Betroffenen ebenso wie für seine Familie erheblichen Stress und Ängste dar, die aufgrund der kumulierten Häufigkeit zu einer traumatischen Belastung mit den diesbezüglichen Folgen führen können (130). In diesem Zusammenhang könnte zusätzlich die Stresshypothese wieder herangezogen werden, da sich vermehrter, im Sinne eines „chronisch“ traumatischen Stresses, in Studien auf den

Hippocampus und damit auf die neurokognitive Entwicklung auswirken könnten (131). Es ließe sich daraus ableiten, dass bei chronischen Grunderkrankungen auch „chronisch“ traumatischer Stress stattfinden könnte, der schwerer wirkt als die akute Lebensbedrohung der Lebertransplantation. Die psychische Belastung könnte so auch Lern- und Konzentrationsschwierigkeiten zur Folge haben, die auch in der Testsituation auf die Leistung des Patienten Wirkung zeigten. Allerdings ließe sich diese Hypothese entsprechend deutlicher konkretisieren, wenn entsprechende Parameter wie Konzentration und psychische Belastung noch erfasst und an einem größeren Kollektiv geprüft werden würden.

Neurologische Komplikationen innerhalb der ersten sechs Monate nach der Ltx traten in der Gesamtkohorte bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher Entwicklung in drei Fällen auf und assoziierten mit einer schlechteren Entwicklung. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit chronischen Grunderkrankungen konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden. Auch hier, wie zuvor bei Kindern und Jugendlichen mit kognitiven Beeinträchtigungen, ließe sich vermuten, dass die Diagnose (ein akutes Leberversagen) in Zusammenhang stehen könnte. Allerdings reichte die sehr geringe Fallzahl nicht aus, um eine konkrete Aussage machen zu können.

4.4.1 Ergebnisse der logistischen Vorwärts-Regression und der Modellrechnung

Betrachtet man die assoziierten Parameter der Gesamtkohorte gemeinsam, sowohl in einer schrittweisen Vorwärts-Regression als auch in einer komplexeren Modellberechnung, fällt auf, dass die Methode der schrittweisen Regression die Interkollinearitäten ausmerzt und die Analyse auf einen Parameter, die Anzahl der SIRS-Kriterien an Tag 5, kondensiert. Im Vergleich dazu eröffnet das Modell mit der höheren Vorhersagekraft die Möglichkeit einer komplexeren Betrachtung, eben gerade durch den Einbezug von bestehenden Verbindungen der Parameter untereinander. Die Prädiktoren des Modells mit der höchsten Vorhersagekraft (SIRS Kriterien an Tag 5 nach der Ltx, die Anzahl der Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate, PRISM III Score an Tag 1 nach der Ltx, maximale AP-Wert an Tag 1 nach der Ltx) zeigen auf, dass sowohl operative Folgeeingriffe als auch Entzündungsparameter, ebenso wie Parameter, die auf eine schlechtere Stoffwechsellistung der Leber hinweisen können, als Konstrukt in dieser Studie eine unterdurchschnittlichen kognitiven Entwicklung vorhersagen und nicht ein Parameter alleine im Zusammenhang steht.

In der Subgruppe der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung wurden in der logistischen schrittweisen Vorwärts-Regression die Parameter Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate nach Ltx sowie der maximale AP-Wert an Tag 1 nach der Ltx destilliert. In der Modellbetrachtung mit der höchsten Vorhersagekraft wurden zusätzlich die Parameter SIRS Kriterien an Tag 1 und 5 sowie der PRISM III Score als auch der Bedarf einer Retransplantation berücksichtigt. Analog entsteht auch in der Analyse in der homogeneren Gruppe ein Modell, in dem verschiedene Aspekte ineinandergreifen, die auf einen schwereren Verlauf in der frühen postoperativen Phase der Transplantation hindeuten.

Es lässt sich aus diesen Analysen vermuten, dass Kinder und Jugendliche mit einer unterdurchschnittlichen Entwicklung in dieser Kohorte schwerer erkrankt waren und schwierige Verläufe in der frühen postoperativen Phase aufwiesen. Dies war besonders bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung der Fall.

Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich diese Ergebnisse somit als Hypothesen für eine Testung an einer größeren Stichprobe betrachten.

4.5 IQ-Testergebnisse im WISC IV bei Kindern und Jugendlichen mit akuter und chronischer Grunderkrankung

Darüber hinaus wurden in dieser Studie die Testleistungen im WISC IV von testbaren Kindern und Jugendlichen (n=31) betrachtet. Diese Gruppe erzielte einen Mittelwert im unteren Durchschnittsbereich in allen WISC Indizes. Diese Ergebnisse bestätigen somit die bisherige Forschungsliteratur, die davon ausgeht, dass Kinder und Jugendliche schlechtere Testleistungen aufweisen als die Normstichprobe, aber noch innerhalb des durchschnittlichen Bereichs (20-29).

Allerdings konnte dabei ein neuer Aspekt herausgearbeitet werden: Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen unterschieden sich nicht signifikant von der Normstichprobe. Im Gegensatz dazu wichen Kindern und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung signifikant ab. Das bedeutet, dass nicht nur unterschiedliche Grunderkrankungen (akut versus chronisch) eine Rolle spielten, sondern eben auch die Entwicklungszeit vor der Lebertransplantation.

Dieser Zusammenhang wird von den Ergebnissen einer Studie an Kindern ausschließlich mit akutem Leberversagen gestützt (132). Auch hier lagen die neurokognitiven Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen mit akuten Leberversagen im Vergleich zur Normstichprobe im

durchschnittlichen Bereich. Allerdings wurden die Ergebnisse nicht zu Kindern und Jugendlichen mit einer chronischem Grunderkrankung in Bezug gesetzt.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass nicht die Lebertransplantation an sich sowie das akut lebensbedrohliche traumatische Erlebnis im Sinne eines Monotraumas zu einem schlechteren neurokognitiven Ergebnis führen könnten, sondern die Grunderkrankungen und die Dauer der Erkrankung vor der Ltx einen Einfluss haben könnten (133). Somit ließe sich von einem Stabilisierungseffekt der kognitiven Entwicklung nach der Ltx ausgehen. Eine Wiederherstellung der Vitalfunktionen der Patienten nach akutem Leberversagen und damit auch der neurokognitiven Leistung wurde ebenfalls in einer anderen Studie anhand von MRT Aufnahmen und neurokognitiver Testung dargestellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass zwar innerhalb von drei Monaten nach der Lebertransplantation die neurokognitiven Leistungen signifikant schlechter waren, sich vier bis sieben Monate danach allerdings eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit einstellte (134). Die vergangene Zeit zwischen Transplantation und Testzeitpunkt erschien in der vorliegenden Studie allerdings nicht relevant. Jedoch lag der Zeitpunkt der Lebertransplantation mehr als ein Jahr zurück. Es wäre demnach interessant, anhand von bildgebenden Verfahren vorher und im Verlauf des ersten Jahres neurologische Korrelate zu überprüfen.

Das Alter der Kinder mit akutem Leberversagen, die an der WISC IV Testung teilnahmen, lag deutlich in einem Bereich, in dem die fragilen Phasen (unter sieben Jahren) bereits abgeschlossen und somit bereits ein hohes Maß an Selbstständigkeit und Krankheitsverständnis der Betroffenen erreicht war. Dagegen zeigten diejenigen Kinder und Jugendlichen mit akutem Leberversagen, die schwere kognitive Beeinträchtigungen hatten, ein Transplantationsalter von unter zwei Jahren und einen sehr komplikationsreichen Transplantationsverlauf. Diese Resultate unterstützten die bereits postulierte These der fragilen Entwicklungsphasen, v.a. im Alter von unter drei Jahren (25, 119). Eine zukünftige Erhebung mit größerer Stichprobenzahl, die speziell drauf stärker fokussiert, wäre aufschlussreich.

Das Ergebnis, dass Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung signifikant schlechtere intellektuelle Leistungen (im niedrigdurchschnittlichen Bereich) im WISC IV aufwiesen, stützt außerdem die Beobachtung einer Studie, die ausschließlich Kinder und Jugendliche mit genetisch metabolischen Erkrankungen untersuchte (24). Ebenso kam eine andere Studie zu diesem Ergebnis, die ausschließlich Kinder und Jugendliche mit Gallengangatresien (der Hauptindikation unter chronischen Grunderkrankungen) untersuchte (135). Trotz eines generativen Effekts, da viele Studien bereits mehr als zehn Jahre her sind, lässt sich dieses Ergebnis

weiterhin erklären. Es ist anzunehmen, dass die vorliegende Grunderkrankung, die in den meisten Fällen schon länger vorlag, schwer wiegt und sich damit einhergehende veränderte Stoffwechselprozesse auf die intellektuelle Entwicklung auswirkten. Diese Vermutung hatte darüber hinaus auch die Forschungsgruppe von Susan Caudle, die in ihrer Studie an Kindern und Jugendlichen mit Gallengangatresie vor Ltx feststellte, dass kognitive Defizite schon vor der Lebertransplantation vorlagen (136). Dagegen zeigten Wayman und Kollegen, dass es zwar unmittelbar nach der Ltx zu einer Verschlechterung käme, ein Jahr danach sich allerdings die Werte deutlich verbesserten (28). Kritikpunkt an diesen Erhebungen blieb, dass sie Kinder in sehr jungem Alter (unter sechs Jahren) testeten und in diesem Zeitfenster noch ein sehr großer Entwicklungsspielraum besteht.

In Bezug auf die WISC Indizes konnte festgestellt werden, dass die niedrigsten Werte im Bereich „wahrnehmungsgebundenes-logisches Denken“ an der Grenze zur Unterdurchschnittlichkeit lagen. Dies war vor allem in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung der Fall. Als Repräsentant für Wahrnehmungsorganisation, logisches Denken, räumlich-konstruktive Leistung sowie visuo-motorische Integration, deuteten diese Ergebnisse vor allem auf neurologische, insbesondere motorische Beeinträchtigungen hin. Weiterführende Erhebungen, die die neurologische, insbesondere die motorische Entwicklung beobachten, wären an dieser Stelle von Interesse, da Defizite für Exekutivfunktionen auch in anderen Studien beschrieben wurden (19, 22, 23). Eine frühzeitige Intervention mit physiotherapeutischen Maßnahmen und Anleitung der Eltern zur Förderung der Grob- und Feinmotorik noch während des Klinikaufenthaltes wären dabei ein Ansatzpunkt (120, 121). Parallel dazu sollte in regelmäßigen Abständen die motorische Entwicklung neuropädiatrisch evaluiert werden.

4.6 Risikofaktoren für schlechtere IQ-Ergebnisse im WISC IV

Bislang wurden in der Literatur als Hauptfaktoren für eine schlechtere, mit IQ-Tests messbare Entwicklung präoperative Parameter herangezogen, wie früherer Krankheitsbeginn, längere Erkrankungsdauer und niedrigeres Gewicht und Größe (20, 22, 31, 115). Aber auch Laborparameter wie niedrigere Albumin- und Bilirubinwerte wie auch höhere Dosen an Prednisolon wurden erwogen (22, 28). In der vorliegenden Studie konnte keiner dieser bereits beschriebenen Prätransplantationsfaktoren als Assoziation festgestellt werden. Das könnte einerseits damit zusammenhängen, dass viele dieser Studien schon einige Jahre zurückliegen und sich die

entsprechende medizinische Versorgung verbessert hat, andererseits aber auch daran, in welchem Alter die Patienten getestet wurden, welche Grunderkrankungen sie vor der Lebertransplantation hatten und wie ihre Transplantationen hinsichtlich anderer nicht berücksichtigter Parameter (z. B. Komplikationen) verlief.

Allerdings konnte als Risikofaktor für schlechtere Testleistungen im WISC IV bei Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation die Schwere der Erkrankung wie ein möglicher schwerer postoperativer Verlauf identifiziert werden: Neben der Abstoßungsreaktion war nämlich ebenfalls der PRISM Score an Tag 0 assoziiert. Dies war bereits in der Analyse der Risikofaktoren für unterdurchschnittliche Entwicklung der Fall (vgl. Kap. 4.2).

Der positive Zusammenhang einer Abstoßungsreaktion mit der kognitiven Funktion zeigte, dass Kinder und Jugendliche, die eine Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten sechs Monate bekamen, unabhängig von ihrer Grunderkrankung höhere IQ Werte im Test erzielten.

Darüber hinaus belegen die vorliegenden Daten, dass Spenderfaktoren, die zuvor in keiner Studie untersucht worden waren, ebenso wenig einen signifikanten Zusammenhang mit der intellektuellen Leistung im Intelligenztest zeigten, wie auf kognitive Entwicklungsunterschiede.

Lebendspenden wurden bereits in einigen Studien als positive Einflussvariablen auf die kognitive Funktion postuliert - an Kollektiven ohne Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung (22, 35), was in dieser Studie bei testbaren Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung in der kleinen testbaren Kohorte in Assoziationen bestätigt werden konnte. Bezüglich der Art der Spende ist bekannt, dass bei Lebendspenden sowohl das Risiko für neurologische Komplikationen geringer (112) als auch die Aufmerksamkeitsleistung dieser Kinder besser sein soll (35). Selbst die Krankheitsverarbeitung ebenso wie das Selbstwirksamkeitserleben für Angehörige zeigte eine Verbesserung. So schien es in einer anderen Erhebung für Eltern erleichternd zu sein, durch die Spende das Gefühl zu haben etwas tun zu können, nicht nur „hilflos“ der Situation gegenüber zu stehen (138). Weiterhin könnte unter Umständen durch die schnellere Verfügbarkeit eines Lebendspenderorgans die Dauer einer schädlichen Vorerkrankung verkürzt werden (22, 115). Schlussfolgernd könnte dieser Aspekt gerade bei testbaren Kindern und Jugendlichen mit chronischen Grunderkrankungen mit einer besseren Testleistung zusammenzuhängen. Diese Beobachtung würde auch insofern Sinn ergeben, da Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Grunderkrankung häufiger länger vor der Ltx erkrankt waren und eine Lebendspende diesen Zeitraum verkürzt haben könnte. Da allerdings in der vorliegenden Kohorte deutlich mehr Fremdorgane transplantiert wurden, muss dieser Aspekt in einer größeren Kohorte nochmals geprüft werden (vgl. Kap. 4.2).

Weiterhin zeigten auch die Testleistung der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung Assoziationen mit möglicherweise leberbetreffenden Parametern wie ALT-Klärung und AP-Wert.

Aus den Ergebnissen der WISC Testung könnte man spekulativ schlussfolgern, dass nicht die Lebertransplantation an sich mit den Testergebnissen in Zusammenhang stand, sondern die Grunderkrankung, damit einhergehende unterschiedliche Entwicklungsstände der Kinder und Jugendlichen beim Alter der Lebertransplantation und der frühe postoperative Verlauf. Diese Überlegung stützt wiederum die Hypothese der fragilen Phasen v.a. für Komplikationen während des Lebertransplantationsprozesses (119).

Es ist davon auszugehen, dass es sich um ein komplexes interagierendes Modell an Komplikationen im frühen postoperativen Verlauf sowie der Schwere der Grunderkrankung handelt, welches in dieser explorativen Studie einen Einfluss auf die Intelligenzleistung zeigte. Diese Ergebnisse könnten größeren Studien als zu überprüfende Ansatzpunkte dienen.

4.7 Stärken und Limitationen der Studie

Eine Stärke dieser Studie ist die umfassende Inklusion von Kindern und Jugendlichen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen im Kontext einer Lebertransplantation sowie der Differenzierung unterschiedlicher Grunderkrankungen (akut versus chronisch). Eine zweite Stärke ist die komplexe Datenanalyse mit einer abgestuften und konsekutiven Kaskade unterschiedlicher statistischer Verfahren. Es wurden medizinische und psychosoziale Faktoren der chronischen Lebererkrankung und dem akutem Leberversagen von Kindern und Jugendlichen im zeitlichen Umfeld einer pädiatrischen Lebertransplantation operationalisiert gemessen. Das ist die dritte Stärke der Studie.

Somit konnten erstmals in dieser Single-Center-Studie uni- und multivariate Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung und einen unterdurchschnittlichen IQ im Rahmen einer pädiatrischen Lebertransplantation in einem explorativen Ansatz mit Modellbildung beschrieben werden.

4.7.1 Limitationen der Feldforschung

Kritisch anzusehen ist die geringe Fallzahl. Insofern erfüllt diese Studie zur pädiatrischen Lebertransplantation eher die Merkmale einer Pilotstudie als eine statistische Analyse von

Kausalannahmen. Sie kann als Richtungsgeber für größer angelegte Studien dienen. Betrachtet man kindliche Patientengruppen, die bislang und meist weniger umfangreich untersucht wurden, liegen die Fallzahlen (zwischen 8 und 40 (23, 35), (vgl. Anhang 1)). Der Anspruch von Randomisierung einer solchen Kohorte kann kaum erfüllt werden, weil die Grunderkrankungen vielfältig sind und Lebertransplantationen nicht nach dem Zufallsprinzip durchgeführt werden, sondern weil sie immer lebensnotwendig sind. Daraus ergibt sich entsprechend auch ein möglicher Selektionsbias.

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt. Da zudem jedes Transplantationszentrum seine eigenen Rahmenbedingungen und Behandlungsstandards für Eltern und Kinder bzw. Jugendliche festlegt, ergeben sich dementsprechend viele nicht kontrollierbare Störfaktoren. Aus diesem Grund wurde auch ein exploratorischer Ansatz gewählt, um möglichst detailliert wesentliche Einflussgrößen auf den Transplantationsprozess abzubilden und herauszufiltern. Über die Bedeutsamkeit der erfassten Parameter besteht ein klinischer Konsens.

Eine Prä-Post-Studie mit Randomisierung hätte die Interpretierbarkeit und den methodischen Anspruch erhöht und wurde beim Studiendesign auch in Erwägung gezogen. Unter anderem, weil eine Studie, die Kinder und Jugendliche vor unterschiedlichen Organtransplantationen (Herz, Leber, Niere) untersuchte, etwa 10% Probanden mit einem IQ unter 70 enthielt (138). Allerdings war ein Prä-Post-Design in der vorliegenden Kohorte nur sehr limitiert möglich, waren doch die Probanden vor der Lebertransplantation in der Regel Kleinkinder, in den meisten Fällen sogar Babys. In diesem Alter ist die Intelligenz sehr schwer feststellbar und verändert sich noch stark. Zudem war eine Testung unter den Rahmenbedingungen einer schwerwiegenden Erkrankung ebenso wie einer akut lebensbedrohlichen Situation im Krankenhaus nicht durchzuführen.

Tatsächlich ist eine weitere Prä-Post-Studie mit einem Vorher-Nachher-Design im Rahmen der PENNEL-Studie an älteren Kindern und Jugendlichen geplant, die auf der Warteliste für eine Lebertransplantation stehen bzw. auf diese Liste aufgenommen werden. Diesen Ansatz wählten auch O'Carroll und Kollegen (139) in ihrer Studie an einem Kollektiv vor Ltx. Dem Einwand, dass Kinder und Jugendliche, die auf der Warteliste stehen, zum Teil schon sehr schwer erkrankt sind oder aber im Falle eines akuten Leberversagens meistens nicht in der Lage zu einem kognitiven Test sind, ist bei einem solchen Design schwer zu begegnen.

Auch von einer möglichen Kontrollgruppe mit einem anderen Patientenkollektiv wurde in dieser Studie abgesehen (vgl. Kap. 2.2). Grund dafür war, dass Wechselwirkungen der Erkrankung mit neurophysiologischen Prozessen ebenso wie die sehr individuellen Hintergründe der

Patienten keine Analogie zulassen. Es wurde diskutiert, ob eine andere Gruppe an chronisch erkrankten Kindern und Jugendlichen wie etwa Kinder und Jugendliche mit Nierentransplantation, eine Option für eine Kontrollgruppe gewesen wäre. Schließlich wurde sich dagegen entschieden, da einerseits keine ausreichend große Gruppe an anderen organtransplantierten Kindern und Jugendlichen zur Verfügung stand, es andererseits schwierig gewesen wäre, vergleichbare Parameter in dieser Zahl und Detailliertheit zu erheben und zu vergleichen. Moser und Mitarbeiter (37) verglichen in ihrer Studie Betroffene verschiedener chronischer Erkrankungen hinsichtlich ihrer intellektuellen Leistung in einer Metastudie, in der Kinder und Jugendliche mit Lebertransplantation die niedrigsten IQ-Mittelwerte zeigten. Allerdings bleibt unklar, inwieweit die untersuchten Erkrankungen überhaupt mit der neurokognitiven Entwicklung auf Ebene der Stoffwechselfvorgänge interagieren.

Parallelisierte Kontrollgruppen mit gesunden Kindern und Jugendlichen hätten allerdings die Möglichkeit gegeben, einen möglicherweise auftretenden säkularen Trend auszugleichen, der dazu führt, dass kognitive Beeinträchtigungen vieler Kinder und Jugendlicher nicht erkannt werden (140). Die Nutzung der Standardwerte aus einer Normstichprobe für die Intelligenzmessung stellte eine fruchtbare Alternative dar, denn der WISC IV besitzt eine hohe Aktualität, da die Normen darin re-evaluiert wurden. Dieses Vorgehen ist eine gangbare Alternative zur Kontrollgruppe, das auch in anderen Studien gewählt wurde (vgl. Kap. 2.3.5).

Ein anderer Ansatz, der auch in dieser Studie interessant gewesen wäre, ist eine Kontrollgruppe bestehend aus Geschwisterkindern, da die meisten unserer Patienten auch Geschwister hatten. Ee und Mitarbeiter (19) verfolgten diesen Ansatz in ihrer Studie, jedoch in sehr kleiner Stichprobe. Auch wäre hier die Vergleichbarkeit zu diskutieren, da in diesem Fall ein frappanter Unterschied hinsichtlich der Krankheitsbelastung herrscht. Zudem wirkte sich die Lebererkrankung bzw. Transplantation des einen Geschwisters auf das Familiensystem und damit auch auf das andere Geschwister aus, was wiederum einen potenziellen Einfluss auf dessen kognitive Entwicklung birgt (141). Für weiterführende Studien wäre zu randomisierten oder gematchten Kontrollgruppen zu raten.

4.7.2 Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen ist aber auch durch andere Merkmale begrenzt. Die Stichprobenszusammensetzung und Auswahl an medizinischen Parametern ebenso wie deren differenzierte Erhebung variierten dabei stark. Wurden beispielsweise Patienten mit

unterschiedlichen Grunderkrankungen untersucht, so divergierte mit hoher Wahrscheinlichkeit das Alter bei der Transplantation, da ein akutes Leberversagen in jedem Alter eintreten kann, ein chronisches Leberversagen dagegen meist in den ersten Lebensmonaten diagnostiziert und behandelt wurde. Deshalb wurde in dieser Studie zwischen einer akuten und einer chronischen Indikation zur Lebertransplantation unterschieden, um ein homogeneres Krankheitsspektrum herzustellen. Auf diesem Weg stellten wir darüber hinaus die Erkrankungsdauer vor Transplantation dar. In anderen Studien wurde dieser Parameter der „Dauer der Erkrankung“ als signifikant für die neurokognitive Leistung angesehen, jedoch blieb methodisch unklar, welcher Zeitpunkt für den Ausbruch der Erkrankung angesetzt wurde (20, 22, 31, 35, 115). Dabei ist der Zeitpunkt der Diagnose nicht zwingend der Ausbruch der Erkrankung, wie im Methodenteil (Kap. 2.3) bereits angesprochen wurde.

Weiterhin sollte auch an dieser Stelle nochmals explizit erwähnt werden, dass in vielen anderen Studien an lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen wenig bis gar nicht auf eine kognitive Beeinträchtigung der Betroffenen eingegangen wurde. Damit ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Studie mit den anderen Studien ebenfalls eingeschränkt.

4.7.3 Statistische Verfahren der Auswertung

In dieser Studie wurde eine große Vielfalt medizinischer Parameter erhoben. Damit wurde das Ziel eines hypothesengenerierenden Ansatzes und der multivariaten Modellierung verfolgt. Bei korrelierten Parametern und univariaten Testungen besteht das Risiko der Kumulierung von Alphafehlern, nämlich Assoziationen zu finden, die keine sind oder nur scheinbar nachgewiesen werden. Deshalb soll an dieser Stelle nochmals darauf verwiesen werden, dass es in diesem hoch explorativen Ansatz darum ging, dem herkömmlichen, hypothesengeleitenden Ansatz mit einer Auswahl von maximal 10 Parametern eine andere Herangehensweise entgegenzusetzen (86). Es ging nicht darum eine bereits bestehende Theorie erneut zu bestätigen und zu erklären. Es ging eher darum ein neues Modell an möglichen Zusammenhängen zu explorieren. Die medizinischen Parameter dieser Studie wurden aus der klinischen Erfahrung im pädiatrischen Lebertransplantationsbereich als wesentlich bewertet. Solche exploratorischen Ansätze (big data) mit sehr vielen Parametern sind heutzutage in vielen wissenschaftlichen Feldern populär und werden zunehmend in der Medizin genutzt (85, 87). Im Gegensatz zu hypothesengeleitetem Vorgehen bergen sie immer die Gefahr einer starken Abhängigkeit von den Besonderheiten einer Stichprobe und handeln sich einen Mangel an Generalisierbarkeit ein. Eine Validierung

solcher Ergebnisse kann meist nur so erfolgen, dass ein gefundenes Modell an einer neuen und unabhängigen Stichprobe überprüft wird oder die Stichprobe so groß ist, dass unabhängige Teilstichproben gebildet werden können. Das war nicht das Ziel dieser Studie und würde über den vorgesehenen Rahmen einer Dissertation hinausgehen.

Dennoch ist die Notwendigkeit einer Weiterentwicklung auf Grundlage dieser Studienergebnisse in größerer Stichprobe nicht wegzudiskutieren. Gerade Parameter wie Komplikationen oder Hinweise für eine Infektion, wie die SIRS Kriterien, wurden bisher nicht beachtet. Ebenso wenig wurden Spenderdaten berücksichtigt.

Interkorrelationen medizinischer, sozialer und neurokognitiver Variablen, ebenso der zeitliche Ausschnitt an erhobenen Daten stellten weiterhin ein grundsätzliches Problem der Analysen dar. Die Regressionsanalysen sollten diesem Problem entgegenwirken, schafften durch das Ausschlussprinzip aber auch neue Ungenauigkeiten. Die differenzierte Rechnung mittels logistischer multivariater Modellregression stellt zusätzlich eine Möglichkeit dar, Alpha- und Beta-Fehler gering zu halten, jedoch bleibt bei der Interpretation dieser Ergebnisse zusätzlich das Problem, dass Parameter des „Overfittings“ verdächtig sein konnten, da schließlich das Modell mit der besten Vorhersagekraft ausgewählt wurde (85, 87). So hat jedes Verfahren seine Vor- und Nachteile und sollte daher eher als ergänzend füreinander betrachtet werden.

Über diese Art der Analyse hinaus, hätte man ebenfalls grundsätzlich ein anderes Vorgehen wählen können. Dabei hätte man nach einer Bonferroni-Korrektur mit Faktorenanalysen die Parameter zu verschiedenen Gruppen zusammenfassen können, um so die Anzahl der Einflussgrößen zunächst zu kondensieren, um dann in einem weiteren Schritt hypothesengeleitet zu testen (88).

Weiterhin ließen sich die herausgefundenen Risikofaktoren nach Schweregraden klassifizieren und zu Risiko-Scores zusammenfassen, in denen sowohl medizinische als auch soziale Parameter Berücksichtigung finden.

4.7.4 Erhebung weiterer Parameter

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die die neurokognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen negativ beeinflussen können. Davon wurden in der vorliegenden Arbeit nur die aussagekräftigsten sozialen ausgewählt und eine große Anzahl von medizinischen Parametern berücksichtigt. Nicht erfasst werden konnten beispielsweise Faktoren wie die Eltern-Kind-

Beziehung sowie die Erziehung oder aber eine psychische Erkrankung der Eltern zum Zeitpunkt der Lebertransplantation, da die Erhebung dieser Daten retrospektiv stattfand und zudem diese Faktoren oft nicht diagnostiziert werden (psychische Erkrankungen oder Belastungsstörungen wie Wochenbettdepressionen werden oft nicht festgestellt). Diese Faktoren können ebenfalls einen Einfluss auf die kognitive Entwicklung haben (vgl. Kap. 1.6, 142). Da gerade an diesem Lebertransplantationszentrum die meisten Kinder im Alter von unter zwei Jahren transplantiert werden, ist der Bindungsaspekt nicht unwichtig. Schließlich findet in diesen ersten Jahren die Ausprägung der Bindungssicherheit statt. Wird diese durch für das Kind unerwartete Trennungen (z. B. durch Untersuchungen, Eingriffe etc.) unterbrochen oder aber kann die Mutter aufgrund einer psychischen Erkrankung (z. B. Depression, Ängste, Persönlichkeitsstörungen) die Signale des Kindes nicht oder nicht richtig lesen, kann sich eine unsichere bzw. desorganisierte Bindungsstruktur herausbilden, die traumatisch wirken und zu kognitiven und psychischen Auffälligkeiten führen kann (55, 120, 133). Ebenso wurde der Einflussfaktor eines Migrationshintergrundes oder Fluchthintergrundes eines oder beider Elternteile bei den neutransplantierten Kindern gehäuft beobachtet und wird auch in der Literatur als relevant für die kognitive Entwicklung betrachtet (vgl. Kap. 1.5). Faktoren, die in den genannten Entwicklungsstudien (vgl. Kap. 1.6 Exkurs 1) noch keine wesentliche Rolle spielten, aber in unserem Zeitalter immer mehr an Bedeutung gewinnen, ist beispielsweise das veränderte Freizeit- und Lernverhalten von Kindern und Jugendlichen durch die Digitalisierung. So ist von einem positiven Zusammenhang zwischen motorischer und kognitiver Entwicklung auszugehen (143). Allerdings sind laut eigener Beobachtung eher passive Freizeitaktivitäten auf dem Vormarsch.

Ebenfalls ließe sich für weitere Erhebungen zusätzlich zum höchsten Schulabschluss beider Eltern nach der Hauptbetreuungsperson und dem zum Lebertransplantationszeitpunkt zur Verfügung stehende Nettoeinkommen für die Familie differenzieren. Auch Art, Dauer und Zeitpunkt der in Anspruch genommenen Fördermaßnahmen ab dem Zeitpunkt der Lebertransplantation ließe sich noch konkreter und im Verlauf erheben. Dies war im Rahmen einer retrospektiven Erhebung nicht zu berücksichtigen. Da sich vermuten lässt, dass in Anspruch genommene Fördermaßnahmen sowie das Erziehungsverhalten, die Eltern-Kind-Bindung ebenso wie die Geschlechterspezifitäten vom sozialen Status der Eltern beeinflusst werden können, sollten diese Faktoren im Rahmen der Evaluation kognitiver Entwicklung stärker beleuchtet werden. Für die weiterführenden Erhebungen der PENNEL-Studie werden diese Erkenntnis verarbeitet und können ebenfalls als Anregung für weitere Studien stehen.

So lassen sich die Ergebnisse als Tendenzen ansehen und als Motivation für weitere Studien an größeren Kollektiven interpretieren.

4.8 Ausblick

Die Replikation der Ergebnisse sowie die Erweiterung der Analysen auf andere Altersspektren stellen wichtige Forschungsperspektiven dar. Standardisierte Langzeiterhebungen kognitiver und psychologischer Faktoren wie die PENNEL-Studie sollten verstärkt bei den indizierten Risikogruppen während vulnerabler Entwicklungsphasen erhoben und Betroffene beim Übertritt in die Erwachsenenmedizin (Transition) begleitet werden. Dabei können sowohl gezielt Interventionen als auch medizinische und soziale Faktoren innerhalb bestimmter Zeitfenster untersucht werden. Neurologische (z. B. auch durch den Einsatz bildgebender Verfahren) und psychologische Testungen der kognitiven Entwicklung vor- und nach der Lebertransplantation können zukünftig einen genaueren Einblick bieten, inwieweit die Lebertransplantation oder deren Verlauf die kognitive Entwicklung beeinflussen oder ob die Unterschiede schon vor der Transplantation bestanden haben und auf andere Faktoren zurückzuführen sind.

Standardisierte Programme könnten Jugendlichen mit unterdurchschnittlichen kognitiven Fähigkeiten sowie leichten kognitiven Beeinträchtigungen helfen, gerade in der Pubertät einen selbstständigeren Umgang mit der Erkrankung und damit einhergehenden Problemstellungen (Medikamenteneinnahme, Peergroups, Alkoholkonsum, Ablösungsprozess vom Elternhaus) zu erleichtern (144).

Durch die kontinuierliche psychologische Nachsorge könnte für Eltern ein Bewusstsein für diese Zusammenhänge geschaffen und frühzeitig gezielte und spezifische Interventionen zur Förderung der Entwicklung angeboten werden, um der Gefahr einer „Überförderung“ zu entgehen. Insofern können objektivierbare Daten Eltern Sicherheit im Umgang mit ihren Kindern geben sowie das Vertrauen in die behandelnde Klinik stärken. Schwächen und Stärken der Kinder und Jugendlichen können spezifischer identifiziert und die Passung zwischen Möglichkeiten und Betroffenen verbessert werden.

Langfristiges Forschungsziel könnte die Entwicklung eines internationalen Risiko-Scores sein, der Vorhersagen für neurokognitive Entwicklung und daraus ableitbare Interventionen ermöglicht. Sowohl die psychische Konstitution der Betroffenen als auch soziale und medizinische Parameter sollten in diesem Rating berücksichtigt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Kinder und Jugendliche mit einer Lebererkrankung und einer dadurch notwendigen Lebertransplantation leiden neben den somatischen Folgen der Erkrankung häufig unter Beeinträchtigungen ihrer neurokognitiven Entwicklung. Die Datenlage zur kognitiven Entwicklung nach einer pädiatrischen Lebertransplantation ist bislang noch spärlich und dieses unzureichende Wissen erschwert die psychologische und neurokognitive Nachsorge bei Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation. Vor allem fehlen empirische Kenntnisse zu Kindern und Jugendlichen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen, Entwicklungsunterschieden bei unterschiedlichen Grunderkrankungen (akutes Leberversagen versus chronische Grunderkrankung) sowie über den Einfluss medizinischer und sozialer Parameter auf den Verlauf der neurokognitiven Entwicklung.

Untersuchungsdesign: In dieser Promotionsarbeit an der KUNO Regensburg wurden auf explorativer Basis prä-, intra- und postoperative Variablen, Spender- und Organ-Parameter der ersten Lebertransplantation sowie soziale Faktoren mit der neurokognitiven Entwicklung von 36 Kindern und Jugendlichen (zwischen 6 und 17 Jahren) in einen Zusammenhang gestellt. Zentrale Operationalisierung der neurokognitiven Entwicklung war der Intelligenztest WISC IV. Kinder und Jugendliche mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen, die nicht getestet werden konnten, wurden in die Gruppe mit $IQ < 70$ mitaufgenommen.

Relevante IQ-Gruppen wie eine Intelligenzminderung ($IQ < 70$ vs. $IQ \geq 70$) und unterdurchschnittliche Entwicklungen ($IQ < 85$ vs. $IQ \geq 85$) wurden mittels univariater Analysen systematisch verglichen und anschließend gemeinsam auf signifikante Zusammenhänge hin in multivariaten Regressionen (Modell- und Ausschlussverfahren) untersucht. Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Grunderkrankung bildeten eine wesentliche Unterstichprobe.

Wesentliche Ergebnisse: Im mittleren Alter von 9,58 Jahren (6-16,9 Jahre) hatten sich 17 der 36 Patienten kognitiv durchschnittlich entwickelt ($IQ \geq 85$), 11 zeigten eine Beeinträchtigung ($70 \leq IQ < 85$) und 8 von 36 Patienten (22%) hatten eine Intelligenzminderung ($IQ < 70$), 5 davon hatten schwere kognitive Beeinträchtigungen.

Assoziierte Risikofaktoren für eine Intelligenzminderung ($IQ < 70$) waren in der Gesamtkohorte insbesondere Komplikationen ($p \leq 0,05$): Infektionen zum Zeitpunkt der Ltx, Reanimationen während und nach der Ltx, schwere Sepsen mit Behandlung auf Intensivstation nach der Ltx, erhöhte CRP-Werte innerhalb der ersten 10 Tage nach Ltx sowie neurologische Komplikationen und

Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate. Frühe postoperative Laborparameter wie ein niedriger pH-Wert an Tag 0 sowie die erhöhte Menge an Drainageverlust an Tag 1 nach Ltx zeigten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang. Bei Patienten mit chronischer Grunderkrankung konnten keine Zusammenhänge mit neurologischen Komplikationen gezeigt werden.

Potenzielle Risikofaktoren für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung ($IQ < 85$) waren in der Gesamtkohorte leichtere Komplikationen ($p \leq 0,05$), v.a. frühe postoperative Entzündungsindikatoren (SIRS-Kriterien, pH-Wert), aber auch eine höhere Anzahl Folgeoperationen innerhalb der ersten sechs Monate nach Ltx. Bei Patienten mit chronischer Grunderkrankung zeigten darüber hinaus eine notwendige Retransplantation sowie Laborparameter, die mit der Lebererkrankung in Verbindung stehen können, wie der AP-Wert, einen signifikanten Zusammenhang. Spender- und Organvariablen zeigten in diesen Analysen keine signifikanten Assoziationen.

Bei der Betrachtung der Gruppe von Kindern und Jugendlichen ohne schwere kognitive Beeinträchtigung zeigten Kinder und Jugendliche mit akutem Leberversagen höhere IQ-Durchschnittswerte als Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung oder die Gesamtkohorte. Deren Mittelwert wich im Vergleich nicht signifikant von der Normstichprobe ab. Während in der Gesamtkohorte mittels schrittweiser Vorwärtsregression eine Abstoßungsreaktion signifikant assoziierte, war es in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung die Anzahl der SIRS Kriterien an Tag 1 nach der Ltx - ein Wert, der auf eine Entzündungsreaktion hindeutet.

Interpretation: Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen dieser single-center Studie folgern, dass vermutlich ein komplexes Zusammenwirken unterschiedlicher Parameter im Verlauf der Lebertransplantation, nicht die Lebertransplantation per se, mit einem höheren Risiko für eine beeinträchtigte kognitive Entwicklung in Zusammenhang steht. In zukünftigen Studien mit größerer Fallzahl sollten deshalb verstärkt medizinische Komplikationen der frühen postoperativen Phase (vor allem in einem sehr jungen Alter) nach der Ltx sowie die Chronifizierung und damit die Schwere der bestehenden Vorerkrankung berücksichtigt werden. Zusätzlich sollte ein Vorher-Nachher-Design gewählt werden.

Fazit: In der klinischen Praxis sollte die Aufmerksamkeit insbesondere auf die Reduktion von Komplikationen im frühen post-operativen Verlauf gerichtet, ebenso auf die Bedeutung der Grunderkrankung stärker eingegangen werden. Risikogruppen sollten entsprechend engmaschig neurologisch und psychologisch nachgesorgt und Fördermaßnahmen sowie soziale Unterstützung frühzeitig eingeleitet und begleitet werden.

6 ANHANG

Anhang 1

Tabelle 20: Übersicht über die bisherigen Studienergebnisse im Bereich kognitiver Entwicklung nach pädiatrischer Lebertransplantation

Autor Jahr	N	Alter	Design	IQ	Medizinische Parameter
Stewart et al. (1987)	41	<5	prä	unterdurchschnittlich	Körpergröße Körpergewicht Vitamin E Spiegel Bilirubin und Albumin
Zitelli et al. (1988)	29	3,6-21,3	prä-post	niedrigdurchschnittlich	
Stewart et al. (1988)	36	8+-3 11+-5	prä	unterdurchschnittlich	Früher Krankheitsausbruch längere Krankheitsdauer schlechter Ernährungszustand Vitamin E Mangel vor Ltx
Stewart et al. (1989)	29	4,7	prä-post	unterdurchschnittlich	Krankheitsausbruch im ersten Lebensjahr
Stewart et al. (1991)	28,18	4,5-13	post	Schwierigkeiten im abstrakten Denken	
Stewart et al. (1992)	43	10,9+-2,8	prä	Unterdurchschnittlich	Längere Krankheitsdauer Früherer Krankheitsausbruch
Wayman et al. (1997)	40	1,5-24,8	prä-post	Kein Unterschied, niedrig-durchschnittlich, Entwicklungsverzögerungen	Vor Ltx Körpergewicht Niedriger Albuminspiegel Längerer Krankenhausaufenthalt Jüngerer Alter
Hattori et al. (1998)	8	0,2-15,9	post	durchschnittlich	
Kennard et al. (1999)	50	6-23	prä-post	Kein Unterschied Niedrig-durchschnittlich 26% Lernschwierigkeiten 18% <70	
Gritti et al. (2001)	18	4,4-10,8	Post Kontroll	niedrigdurchschnittlich	
Schulz et al. (2003)	29	8,4+-1,7	post	niedrigdurchschnittlich	längere Erkrankungsdauer
Adebäck, et al. (2003)	21	4,0-16,9	post	Niedrigdurchschnittlich	Kein Zusammenhang mit Diagnose
Krull et al. (2003)	15	6,8+-1,7	post Kontroll	Schlechter Verbalteil Kein Unterschied im räumlichen Denken	Vergleich mit Mucoviszidose Krankenhausaufenthalt

Autor Jahr	N	Alter	Design	IQ	Medizinische Parameter
Gilmour et al. (2009)	30	1,5	post	Unterdurchschnittlich; 46% durchschnittlicher IQ 27% unterdurchschnittlich 17% <70	Wachstumsverzögerungen vor Ltx Erhöhter Kalzineurininhibitorspiegel
Yssaad- Fesselier et al. (2009)	13	10,5	post	Durchschnittlicher IQ Arbeitsgedächtnis unterdurchschnittlich	
Stevenson et al. (2010)	22,15	4,1+-4,11	prä-post Kontroll	Niedrig bis unterdurchschnittlich Niedriger als bei biliärer Atresie	Metabolische Erkrankungen
Sorensen et al. (2011)	144	5-7	post	Exekutive Defizite 4% <70 26% unterdurchschnittlich 25% Lernbehinderung	
Haavisto et al. (2011)	18	11,8+-3,1	post	niedrig-durchschnittlich Handlungs-IQ unterdurchschnittlich Visuell-räumliche und visuell-konstruktive Defizite	
Kaller et al. (2013)	64	6,3-16,11	post	Unterdurchschnittlich Schlechter im Verbalteil Schlechter im Wahrnehmungsgebundenen -logischen Denken Schlechter im Arbeitsgedächtnis	Stoffwechselerkrankungen schlechter Körpergröße bei Ltx Lebenspende Schulbildung der Eltern
Robertson et al. (2013)	33	<3	post	niedrigdurchschnittlich	Inotropische Beatmung
Sorensen et al. (2014)	144	5-6 7-9	post Follow-Up	unterdurchschnittlich 29% unterdurchschnittlicher IQ 7% <70	Haushaltsstatus Schulbildung der Eltern Gewicht, Ammoniakspiegel, früherer Krankheitsbeginn Transfusionsvolumen
Reed-Knight et al. (2014)	195	6-19	prä	Schlechterer Outcome im Lesen Schreiben, Rechnen, Buchstabieren	Lebererkrankungen Nierenerkrankungen Herzerkrankung
Lee at al. (2014)	43	3,4-18,4	post	Niedrig-durchschnittlicher IQ	Lebertransplantation Nierentransplantation Längere Krankheitsdauer, spätere Ltx
Ee et al. (2014)	13	6,5-16,99	post Kontroll	Keine signifikanten Unterschiede Schwierigkeiten bei Exekutivfunktionen Selbstregulation, Planungsverhalten. Problemlösen und visueller-räumlichen Sehen	IQ im Vergleich zu ihren Geschwistern
Moser et al. (2015)			post Kontroll	Kognitive Beeinträchtigung Post Tx Verbesserung	CF Lebertransplantation

Autor Jahr	N	Alter	Design	IQ	Medizinische Parameter
					Nierentransplantation Hemophilie A
Sorensen et al. (2016)	36	6+-16	post	Schlechtere motorische Fähigkeiten Schlechtere Exekutivfunktionen Schlechtere Aufmerksamkeit Gesamt-IQ durchschnittlich	Akutes Leberversagen
Sorensen et al. (2018)	25	3,5-15	post Langzeit Längsschnitt	Gesamt-IQ durchschnittlich Motorische Fähigkeiten unterdurchschnittlich Exekutivfunktionen unterdurchschnittlich	Akutes Leberversagen
Sorensen et al. (2018)	148		Langzeitstudie Multicenter	Motorische Fähigkeiten unterdurchschnittlich	Ascites Geringe Größe Geringes Gewicht

Anhang 2

Tabelle 21: Definition des PRISM III-Score (145)

Variable	Alter				Score
	Neugeborenes	Säugling	Kind	Jugendlicher	
Systolischer RR (mm/Hg)	40-55	45-65	55-75	65-85	3
	<40	<45	<55	<65	7
Temperatur	Alle Altersstufen	<33°C	oder	>40°C	3
Mentaler Status	Alle Altersstufen	Stupor o.	Koma	(GCS<8)	5
Herzfrequenz	NG	Säugling	Kind	Jugendlicher	
	215-225	215-225	185-205	145-155	3
	>225	>225	>205	>155	4
Pupillenreflexe	Alle Altersstufen	Fixierte	Pupille	Einseitig>3mm	7
	Alle Altersstufen	Fixierte	Pupille	Beidseits>3mm	11
Azidose (pH)/Total CO2 (mmol/L)	Alle Altersstufen	pH 7,0-7,28	Oder CO2	5-16,9	2
	Alle Altersstufen	pH<7,0	Oder CO2	<5	6
pH	Alle Altersstufen	7,48-7,55			2
	Alle Altersstufen	>7,55			3
Arterieller PCO2 (mm/Hg)	Alle Altersstufen	50,0-75,0			1
	Alle Altersstufen	>75,0			3
Total CO2	Alle Altersstufen	>34			4
Arterieller PO2 (mm/Hg)	Alle Altersstufen	42,0-49,9			3
	Alle Altersstufen	<42,0			6
Glucose	Alle Altersstufen	>11,0	mmol/L		2
Kalium	Alle Altersstufen	>6,9	mmol/L		3
Kreatinin	NG	Säugling	Kind	Jugendlicher	
(μ mol/L)	>75	>80	>80	>115	2
Harnstoff	NG	Alle	anderen	Altersstufen	
(mmol/L)	>4,3		>5,4		3
Leukozyten	Alle Altersstufen	<3000	Zellen/mm ³		4
INR	Alle Altersstufen	>1,6			3
Thrombozyten (Zellen/mm³)	Alle Altersstufen	100 000 bis	200 000		2
	Alle Altersstufen	50 000 bis	99 999		4
	Alle Altersstufen	<50 000			5
Gesamtwert					

Anhang 3

Tabelle 22: Definition der SIRS-Kriterien

Temperatur	>38°C oder	<36°C	
Herzfrequenz	>190/ Minute bei Neugeborenen	>120/Minute bei Schulkind	>80/Minute >15 Jahren
Atemfrequenz	>60/Minute bei Neugeborenen	>30/Minute bei Schulkind	>20/Minute >15 Jahren
Leukozyten	>12 000/ μ l oder	<4000/ μ l	

Anhang 4

Tabelle 23: Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit IQ<70 der Gesamtkohorte sowie der Kinder mit chronischer Lebererkrankung

	Kinder und Jugendliche IQ<70 n=8	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<70 n=5
Schulbildung der Eltern unter 10 Jahren	6 (75%)	5 (100%)
Förderung nach Ltx	8 (100%)	4 (80%)
Art der besuchten Schule zum Testzeitpunkt	6 (75%)	4 (80%)
Förderschule	0	1 (20%)
Grundschule	0	0
Haupt-/Realschule	0	0
Gymnasium	0	0
Anzahl der Geschwister		
0	0	0
≥1	8(100%)	5
Eltern getrennt	1 (12,5%)	1 (20%)

	Kinder und Jugendliche IQ<70 n=8	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<70 n=5
Testalter in Jahren (M(range))	10,66 (8,58-14,25)	10,66 (8,58-14,25)
Alter bei Ltx in Jahren (M(range))	2,083 (0,416-9,83)	2,083 (0,42-9,83)
Zeitl. Abstand zwischen Ltx und Test (M(range))	9,5 (6-14,25)	9,5 (6-14,25)
Geschlecht weiblich	6 (75%)	3 (60%)

	Kinder und Jugendliche IQ<70 n=8	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<70 n=5
männlich	2 (25%)	2 (40%)
Diagnose		
Gallengangatresie	3 (37,5%)	3 (60%)
Akutes Leberversagen	2 (25%)	0
Cholestatische Erkrankung	0	0
Metabolische Erkrankung	0	0
Maligne Erkrankung	0	0
Mitochondriopathie	0	2 (40%)
Abernethy Malformation	3 (37,5%)	0
PFIC	0	0
Anzahl an Transplantationen nach 1.Ltx		
1	6 (75%)	3 (60%)
2	2 (25%)	1 (20%)
≥3	0	1 (20%)
Lebendspende	2 (25%)	2 (40%)
Verstorbenenpende	6 (75%)	3 (60%)
High-Urgency-Transplantation	3 (37,5%)	2 (40%)
Schwerer Aszitis vor Ltx	5 (62,5%)	5
Enzephalopathie	1 (12,5%)	1 (20%)
Immunsuppression CSA	7 (87,5%)	5
BMI kg/m² bei Ltx (M(range))	15,1 (12-17,4)	14,4 (13-16,6)
Initiale Nicht-funktion	1 (12,5%)	1 (20%)

	Kinder und Jugendliche IQ<70 n=8	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<70 n=5
<u>Prätransplant Faktoren</u>		
PRISM III Score bei Ltx (M(range))	4.5 (0-24)	2 (0-7)
Bilirubin bei Ltx (mg/dl) (M(range))	3,035 (1,0-21,32)	2,99 (1,0-21,32)
INR bei Ltx (M(range))	1,76 (1,0-2,7)	1,3 (1,0-2,7)
Infektion bei Ltx	4 (50%)	3 (60%)
<u>Intraoperative Faktoren</u>		
Transfusion von EKs (ml/kg) (M(range))	30 (0-139)	33,6 (0-139)
<u>Posttransplant Faktoren</u>		
Kardiopulmonale Reanimation	3 (37,5%)	2 (40%)
Folgeoperationen in den ersten 6 Monate nach Ltx		
keine	0	1 (20%)
1	1 (12,5%)	1 (20%)
1	1 (12,5%)	1 (20%)

	Kinder und Jugendliche IQ<70 n=8	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<70 n=5
2 ≥3	5 (62,5%)	2 (40%)
Sepsis in den ersten 6 Monate nach Ltx	3 (37,5%)	3 (60%)
Schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht in den ersten 6 Monate nach Ltx	3 (37,5%)	3 (60%)
Neurologische Komplikationen in den ersten 10 Tagen nach Ltx	2	0
Neurologische Komplikationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (37,5%)	1 (20%)
Aufenthalt auf Intensivstation (Tage) nach Ltx (M(range))	27,5 (5-223)	27,5 (5-223)
Aufenthalt im Krankenhaus (Tage) nach Ltx (M(range))	68 (21-244)	30 (23-244)
Dauer an inotropischer Unterstützung (Std) in den ersten 10 Tagen nach Ltx (M(range))	83 (9-231)	36 (13-145)
PRISM III Score Tag 0 nach Ltx (M(range))	13 (7-20)	13 (7-19)
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx (M(range))	12,5 (6-25)	12 (8-16)
PRISM III Score Tag 5 nach Ltx (M(range))	6 (0-19)	6 (0-19)
SIRS Kriterien Tag 0 nach Ltx (M(range))	2,5 (1-4)	3 (2-4)
SIRS Kriterien Tag 1 nach Ltx (M(range))	2 (1-4)	2 (2-4)
Min. pH Tag 0 nach Ltx (M(range))	7,28 (7,19-7,36)	7,27(7,22-7,36)
Max. AST (U/l) Tag 1 nach Ltx (M(range))	2200,50 (761-6010)	1528 (761-6010)
Max. CRP (mg/dl) innerhalb der ersten 10 Tage nach Ltx (M(range))	145,25 (73-297)	122 (84-297)
Drainageverlust (ml/kg) Tag 0 nach Ltx (M(range))	30,00 (4-81)	33 (4-81)
<u>Sedativa</u>		
Absolutdosis an Midazolam (mg/kg) 30 Tage nach Ltx (M(range))	48,3 (1,6-411)	3 (1,6-411)
Absolutdosis an Sulfentanyl (mg/kg) 30 Tage nach Ltx (M(range))	202,85 (4,6-1139,4)	17,9 (4,6-1139,4)
Absolutdosis an Ketamin (mg/kg) 30 Tage nach Ltx (M(range))	54,85 (0-1214,7)	0,3 (0-1214,7)
<u>Organfunktion</u>		
Abstoßung in den ersten 6 Monaten nach Ltx (M(range))	3 (37,5%)	3 (60%)
Retransplantation in den ersten 6 Monaten nach Ltx (M(range))	1 (12,5%)	1(20%)

Anhang 5

Tabelle 24: Multivariate Regression: Risikofaktoren für IQ<70 der Gesamtkohorte (n=36)

Variable	B	β OddsRatio	SD	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Konstante	-313,42		23846,26		
Kardiopulmonale Reanimation	23,74	2,041 E+10	19,71	0	0,99
Min pH-Wert Tag 0	39,85	2,016E+17	23846,70	3,36-1,21E+34	0,04

Anhang 6

Tabelle 25: Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit IQ<85 der Gesamtkohorte und der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Lebererkrankung

	Kinder und Jugendliche IQ<85 n=19	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<85 n=15
<u>Soziale Faktoren</u>		
Schulbildung der Eltern unter 10 Jahren	13 (68,4%)	11 (73,3%)
Förderung nach Ltx	16 (84,2%)	13 (86,7%)
Art der besuchten Schule zum Testzeitpunkt		
Förderschule	10 (52,6%)	8 (53,3%)
Grundschule	3 (15,8%)	3 (20%)
Haupt-/Realschule	6 (31,6%)	4 (26,7%)
Gymnasium	0	0
Anzahl der Geschwister		
0	3 (15,8%)	3 (20%)
≥1	16 (84,2%)	12 (80%)
Eltern getrennt	2 (10,5%)	2 (13,3%)

	Kinder und Jugendliche IQ<85 n=19	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<85 n=15
Testalter in Jahren (M(range))	10,3 (6-16,5)	10,66 (6-16,9)
Alter bei Ltx in Jahren (M(range))	3,12 (0-14,67)	3,04 (0,4-14,67)
Zeit. Abstand zwischen Ltx und Test (M(range))	6,25 (1,83-8,25)	5,21 (1,83-7,83)

	Kinder und Jugendliche IQ<85 n=19	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<85 n=15
Geschlecht		
weiblich	10 (52,6%)	7 (46,7%)
männlich	9 (47,4%)	8 (53,3%)
Diagnose		
Gallengangatresie	6 (31,6%)	6 (40%)
Akutes Leberversagen	5 (26,3%)	0
Cholestatische Erkrankung	1 (5,2%)	2 (13,3%)
Metabolische Erkrankung	2 (10,5%)	1 (6,7%)
Maligne Erkrankung	2 (10,5%)	2 (13,3%)
Mitochondriopathie	2 (10,5%)	1 (6,7%)
Abernethy Malformation	1(5,2%)	2 (13,3%)
PFIC		1(6,7%)
Anzahl an Transplantationen		
1	0	10 (66,7%)
2	13 (68,4%)	3 (20%)
≥3	6 (31,6%)	2 (13,3%)
Lebendspende	3 (15,8%)	2 (13,3%)
Verstorbenen spende	16 (84,2%)	13 (86,7%)
High-Urgency-Transplantation	7 (36,8%)	2 (13,3%)
Schwerer Aszitis vor Ltx	10 (52,6%)	6 (40%)
Enzephalopathie vor Ltx	2 (10,5%)	1 (6,7%)
Immunsuppression CSA	19	15
BMI kg/m² bei Ltx M(range)	15,9 (12-25,7)	15,86 (13-25,7)
Initiale Nicht-funktion	1 (5,2%)	1 (6,7%)

	Kinder und Jugendliche IQ<85 n=19	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<85 n=15
<u>Prätransplant Faktoren</u>		
PRISM III Score bei Ltx (M(range))	4 (0-24)	2,5 (0-9)
Bilirubin bei Ltx (mg/dl) (M(range))	3,04 (0,40-36,90)	1,8 (0,4-21,41)
INR bei Ltx (M(range))	1,41 (1,0-3,7)	1,3 (1,0-2,7)
Infektion bei Ltx	4 (21%)	3 (20%)
<u>Intraoperative Faktoren</u>		
Transfusion von EKs (ml/kg) (M(range))	20 (0-162)	19,60 (0-139)
<u>Postoperative Faktoren</u>		
Kardiopulmonale Reanimation intra- und postoperativ	3 (15,8%)	2 (13,3%)
Folgeoperationen in den ersten 6 Monaten nach Ltx		

	Kinder und Jugendliche IQ<85 n=19	Kinder und Jugendliche mit chronischer Grunderkrankung IQ<85 n=15
keine	2 (10,5%)	3 (20%)
1	5 (26,3%)	5 (33,3%)
2	2 (10,5%)	1 (7%)
≥ 3	10 (52,6%)	6 (40%)
Sepsis in den ersten 6 Monaten nach Ltx	4 (21%)	2 (13,3%)
Schwere Sepsis mit Intensivstationspflicht in den ersten 6 Monaten nach Ltx	3 (15,8%)	2 (13,3%)
Neurologische Komplikationen in den ers- ten 10 Tagen nach Ltx	2 (10,5%)	0
Neurologische Komplikationen in den ers- ten 6 Monaten nach Ltx	4 (21%)	2 (13,3%)
Aufenthalt auf Intensivstation (Tage) nach Ltx (M(range))	10,5 (2-223)	8 (2-223)
Aufenthalt im Krankenhaus (Tage) nach Ltx (M(range))	61 (21-244)	55 (21-244)
Inotropische Unterstützung (Std) in den ersten 10 Tage nach Ltx (M(range))	26,5 (2-231)	28 (9-145)
PRISM III Score Tag 0 nach Ltx (M(range))	10,50 (5-20)	10 (5-19)
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx (M(range))	11 (6-25)	10 (6-24)
PRISM III Score Tag 5 nach Ltx (M(range))	5,5 (0-19)	5 (0-12)
SIRS Kriterien Tag 0 nach Ltx (M(range))	2 (0-4)	2 (1-4)
SIRS Kriterien Tag 1 nach Ltx (M(range))	2 (0-4)	2 (1-4)
Min. pH Tag 0 nach Ltx (M(range))	7,34 (7,19-7,51)	7,32 (7,19-7,41)
Max. AST (U/l) Tag 1 nach Ltx (M(range))	1125 (404-5732)	1988 (382-7735)
Max. CRP (mg/dl) in den ersten 10 Tagen nach Ltx (M(range))	112,35 (37-297)	122 (40-297)
<u>Sedativa</u>		
Absolutdosis an Midazolam (mg/kg) in den ersten 30 Tagen nach Ltx (M(range))	8,55 (0-411)	5,2 (0-411)
Absolutdosis an Sulfentanyl (mg/kg) in den ersten 30 Tagen nach Ltx (M(range))	42,45 (0-1139,4)	33,5 (0-1139,4)
Absolutdosis an Ketamin (mg/kg) in den ersten 30 Tagen nach Ltx (M(range))	0,15 (0-1214,7)	0 (0-1214,7)
<u>Organfunktion</u>		
Abstoßung in den ersten 6 Monaten nach Ltx	7 (36,8%)	4 (26,7%)
Retransplantation in den ersten 6 Mona- ten nach Ltx	5 (26,3%)	4 (26,7%)

Anhang 7

Tabelle 26: Multivariate Regression: Risikofaktoren für IQ<70 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung (n=29)

Variable	B	B OddsRatio	SD	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Konstante	-313,42		23846,26		
Kardiopulmonale Reanimation	23,74	2,04 E+10	19,71	0	0,99

Anhang 8

Tabelle 27: Werte der Korrelationsanalysen: Risikofaktoren für IQ-Werte in der Gesamtkohorte n=31; r=Korrelationskoeffizient; *p≤0,05

	r
<u>Posttransplant Faktoren</u>	
PRISM III Score Tag 0 nach Ltx	-0,37*
<u>Organfunktion</u>	
Abstoßung in den ersten 6 Monaten nach Ltx	2,15*

Anhang 9

Tabelle 28: Werte der Korrelationsanalysen: Risikofaktoren für IQ-Werte der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=26; r =Korrelationskoeffizient, *p≤0,05, **p≤0,005

	r
<u>Spenderdaten</u>	
Art der Spende (Lebend-oder Fremdspende)	-2,10*
<u>Posttransplant Faktoren</u>	
ALT Klärung (U/l) Tag 7 nach Ltx	-0,391*
Max. AP-Wert (U/l) Tag 1 nach Ltx	-0,45*
Anzahl SIRS Kriterien Tag 1 nach Ltx	-0,53**
PRISM III Score Tag 0 nach Ltx	-0,44*
PRISM III Score Tag 1 nach Ltx	-0,42*
<u>Organfunktion</u>	
Abstoßung in den ersten 6 Monaten nach Ltx	1,88*

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AFP	Alpha-Fetoprotein
AG	Arbeitsgedächtnis
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALV	Akutes Leberversagen
AUC	Area under the curve
AST	Aspartat-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CsA	Cyclosporin A
CRP	C-Reaktives Protein
EK	Erythrozytenkonzentrat
GGA	Gallengangatresie
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
INR	International Normalized Ratio
IQ	Intelligenzquotient
KUNO	Kinder Universitätsklinik Ostbayern
Ltx	Lebertransplantation
M	Median
MW	Mittelwert
PENNEL	Langzeituntersuchung der Psychosozialen, Emotionalen, Neuropsychologischen und Neuropädiatrischen Entwicklung bei lebertransplantierten Kindern und Jugendlichen und deren Familien
PFIC	Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase
PRISM III Score	Pediatric Risk of Mortality Score

SD	Standardabweichung
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom
SV	Sprachverständnis
VG	Verarbeitungsgeschwindigkeit
WISC IV	Wechsler-Intelligence-Scale IV
WLD	Wahrnehmungsgebundenes-logisches Denken

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, et al. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(11):1509-152. doi:10.4254/wjh.v7.i11.1509.
2. Starzl TE. *In the puzzle people.* Pittsburgh: University of Pittsburgh Press; 1993.
3. Melter M, Vermehren J, Knoppke B, Grothues D. Die pädiatrische Lebertransplantation. *Monatssch Kinderheilkd.* 2012;160(4):343-357. doi:10.1007/s00112-011-2561-9.
4. Bjorklund DF, Schneider W. Ursprung, Veränderung und Stabilität der Intelligenz im Kindesalter: Entwicklungspsychologische Perspektiven. In Schneider W, Sodian S (Eds.): *Enzyklopädie der Psychologie, Entwicklungspsychologie, Band 2: Kognitive Entwicklung.* Göttingen: Hogrefe; 2012. p. 770–821.
5. Stern E, Grabner R. Die Erforschung menschlicher Intelligenz. In Ahnert L (Eds.): *Theorien in der Entwicklungspsychologie.* Berlin: Springer; 2014. p. 174–196. doi:10.1007/978-3-642-34805-1.
6. Carroll, J. *Human cognitive abilities. A survey of factor-analytic studies.* Cambridge. Cambridge University Press; 1993. doi: 10.1017/CBO9780511571312.
7. McGrew KS. The Cattell-Horn-Carroll Theory of Cognitive Abilities: Past, present, and future. In Flanagan D, Harrison P (Eds.): *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues.* New York: Guilford; 2005. p. 136–181.
8. Ryland HK, Lundervold AJ, Elgen I, et al. Is there a protective effect of normal to high intellectual function on mental health in children with chronic illness? *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2010;4:3. doi:10.1186/1753-2000-4-3.
9. Laucht M. Vulnerabilität und Resilienz in der Entwicklung von Kindern. In Brisch KH (Eds.): *Bindung und Trauma.* Stuttgart: Klett Cotta; 2003. p. 53–71.
10. Goodman R, Scott S. *Child psychiatry.* Oxford: Blakewell; 2005. p. 229–292.
11. Kilian M, Schuman D, Mayersohn G, Triplett K. Psychosocial predictors of medication non-adherence in pediatric organ transplantation: A systematic review. *Pediatr Transplant.* 2018;22(4):1-15. doi:10.1111/petr.13188.

12. Hames A, Matcham F, Joshi D, Heneghan M, et al. Liver Transplantation and adolescence: The role of mental health. *Liver Transplant*. 2016;22(11):1544-1553. doi:10.1002/lt.24629.
13. Medved V, Medved S, Stocic Hanzek M. Transplantation Psychiatry: An overview. *Psychiatria Danubina*. 2018;31(1):18-25. doi:10.24869/psyd.2019.18.
14. Deary I, Whiteman M, Starr J, Whalley L. The impact of childhood intelligence on later life: Following up the Scottish Mental Surveys of 1932 and 1947. *J Pers Soc Psychol*. 2004;86:130-147. doi:10.1037/0022-3514.86.1.130.
15. Sorensen LG. Neuropsychological functioning and health-related quality of life in pediatric liver disease: the sum of our perspectives is greater than each alone. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(5):644-652. doi:10.1097/MOP.0000000000000405.
16. Adebäck P, Nemeth A, Fischler B. Cognitive and emotional outcome after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2003;7(5):385–389. doi:10.1034/j.1399-3046.
17. Kennard B, Stewart S, Phelan-McAulife D, et al. Academic outcome in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *J Dev Behav Pediatr*. 1999;20(1):17–23. doi:10.1097/00004703-199902000-00003.
18. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, et al. Cognitive and academic outcomes group (FOG) results. *Am J Transplantation*. 2011;11(2):303-311. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03363.x.
19. Ee LC, Lloyd O, Beale K, et al. Academic potential and cognitive functioning of long-term survivors after childhood liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014;18(1): 272-279. doi:10.1111/petr.12246.
20. Sorensen LG, Neighbors K, Martz K, et al. Longitudinal study of cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation. *Pediatr Int*. 2014;165(1):65-72. doi:10.1016/j.jpeds.2014.03.032.
21. Sorensen LG, Alonso EM, et al. Neurodevelopmental Outcome of Young Children with Biliary Atresia and Native Liver: Results from the ChiLDRen Study. *Pediatr Int*. 2018;196:139-147.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2017.12.048.

22. Kaller T, Langguth N, Petermann F, et al. Cognitive Performance in Liver transplantation recipients. *Am J Transplantation*. 2013;13:2956-2965. doi: 10.1111/ajt.12408.
23. Haavisto A, Korkman M, Törmänen J, et al. Visuospatial impairment in children and adolescents after liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011;15(2):184–192. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01451.x.
24. Stevenson T, Millan MT, Wayman KI, et al. Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. *Pediatr Transplant*. 2010;14(2):268-275. doi:10.1111/j.1399-3046.2009.01228.x.
25. Stewart SM, Uauy R, Waller DA, et al. Mental and motor development correlates in patients with end-stage biliary atresia awaiting liver transplantation. *Pediatr Int*. 1987;79(6):882–888.
26. Stewart SM, Hildebeitel C, Nici J, Waller DA, et al. Neuropsychological outcome of pediatric liver transplantation. *Pediatr Int*. 1991;87(3):367-376.
27. Stewart, SM, Kennard BD, Waller DA, et al. Cognitive function in children who receive organ transplantation. *Health Psychol*. 1994;13(5):3-13. doi:10.1037/0278-6133.13.1.3.
28. Wayman KI, Cox KL, Esquivel C. Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation. *Pediatr Int*. 1997;131(6):894–898. doi:10.1016/S0022-3476(97)70039-8.
29. Zitelli BJ, Miller JW, Gartner JC, et al. Changes in life-style after liver transplantation. *Pediatr Int*. 1988;82(2):173–180.
30. Krull K, Fuchs C, Yurk H, Boone P, et al. Neurocognitive outcome in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003;7(2):111-118. doi:10.1034/j.1399-3046.2003.00026.x.
31. Stewart SM, Uauy R, Waller DA, et al. Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation *Pediatr Int*. 1989;114(4pt1):574–581. doi:10.1016/s0022-3476(89)80696-1.

32. Gilmour S, Adkins R, Liddell GA, et al. Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. *Am J Transplantation*. 2009;9:294-30. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02480.x.
33. Lewandowski LA. Psychosocial aspects of pediatric critical care. In: Hazinski MF (Eds.): *Nursing care of the critically ill child*. St. Louis: CV Mosby; 1984. p. 12–77.
34. Douglas JWB. Early Hospital Admissions and Later Disturbances of Behaviour and Learning. *Dev Med Child Neurol*. 1975;17(4):456-48. doi:10.1111/j.1469-8749.1975.tb03497.x.
35. Lee J, Yung Y, Bae Y, Yoon S, Kim J, et al. Delayed transplantation may affect intellectual ability in children. *Pediatr Int*. 2017;59(10):1080-1086. doi:10.1111/ped.13369.
36. Robertson CH, Dinu I, Joffe A, et al. Neurocognitive outcomes at kindergarten entry after liver transplantation at under 3 years of age. *Pediatr Transplant*. 2013;17(7):621-63. doi:10.1111/petr.12134.
37. Moser J, Veale P, McAllister D, Archer D. A systematic review and quantitative analysis of neurocognitive outcomes in children with four chronic illnesses. *Pediatr Anesth*. 2013;23(11):1084-1096. doi:10.1111/pan.12255.
38. Teuber D. Recovery of function after lesions of the central nervous system: History and prospects. *Neurosci Res Program Bull*. 1974;12(2):197-211.
39. Taylor HG, Alden J. Age-related differences in outcomes following childhood brain insults: An introduction and overview. *J Int Neuropsych Soc*. 1997;3(6):555-567.
40. Largo R. Frühkindliche Hirnschäden: Zumeist nicht intrapartal. Zur Ätiologie geistiger und neurologischer Behinderungen. *Arch Gynecol Obstet*. 1995;256: 71-78. Available from (20.08.2020): www.remo-largo.ch/assets/uea_44_remolargo.pdf.
41. Root A, Hastings P, Maxwell K. Environmental contributions to the development of social competence: Focus on parents. In Anderson V, Beauchamp M (Eds.): *Developmental Social Neuroscience*. New York: Guilford Press; 2012. p. 91–118.

42. Laucht M, Schmidt M, Esser, G. Motorische, kognitive und sozialemotionale Entwicklung von 11-jährigen mit frühkindlichen Risikobelastungen: Späte Folgen. *Z Kinder- und Jug-Psych.* 2002;30(1):5-19. doi:10.1024//1422-4917.30.1.5.
43. Breslau, N. Does brain dysfunction increase children's vulnerability to environmental stress? *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(1):15-20. doi:10.1001/arch-psyc.1990.01810130017003.
44. Anderson V, Gomes A, Greenham M, Hearps S, et al. Social competence following pediatric stroke: Contributions of brain insult and family environment. *Soc Neurosci.* 2014;9(5):471-483. doi:10.1080/17470919.2014.932308.
45. Ameres M, Melter M, Zant R, et al. Liver transplantation during infancy: No increased rate of neurological complications. *Pediatr Transplant.* 2018;22(8):e13304. doi:10.1111/ptr.13304.
46. Erol I, Alehan F, Ozcay F, et al. Neurological complications of liver transplantation in pediatric patients: A single center experience. *Pediatr Transplant.* 2007;11(2):152-159. doi:10.1111/j.1399-3046.2006.00620.x.
47. Tannuri U, Tannuri AC. Postoperative care in pediatric liver transplantation. *Clinics.* 2014;69(1):42-46. doi:10.6061/clinics/2014(Sup01)08.
48. Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, et al. Neurocognitive-neurological complications of liver transplantation: A review. *Metab Brain Dis.* 2010;25(1):115-124. doi:10.1007/s11011-010-9183-0.
49. Loebke A. Developmental neurotoxicity of sedatives and anaesthetics. A concern for neonatal and pediatric critical care medicine? *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(2):217-226. doi:10.1097/PCC.0b013e3181b80383.
50. Ing C, Hegarty MK, Perkins JW, et al: Duration of general anaesthetic exposure in early childhood and long-term language and cognitive ability. *Br J Anaesth.* 2017;119(3):532–540. doi.org/10.1093/bja/aew413.

51. Petermann F, Kroll T. Psychische Bewältigung chronischer Krankheiten des Kindes- und Jugendalters. In Kolip P, Hurrelmann K, Schnabel PE (Eds.): *Jugend und Gesundheit. Interventionsfelder und Präventionsbereiche*. Weinheim: Juventa; 1995. p. 213–233.
52. Melter, M. Akutes Leberversagen. In Rodeck B, Zimmer KP (Eds.): *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Heidelberg: Springer; 2013. p. 426–432.
53. Melter M, Nashan B, Strassburg A, et al. Die pädiatrische Lebertransplantation–Indikation und Ergebnisse. *TransplantLinc*. 2002;4:54-62.
54. McDiarmid SV. Liver Transplantation. The pediatric challenge. *Clin Liver Dis*. 2000; 4: 879-927.
55. Werner, E. Risk, resilience, and recovery: Perspectives from the Kauai Longitudinal Study. *Dev Psychopathol*. 1993;5(1):503-515. doi.org/10.1017/S095457940000612X.
56. Pickles A, Aglan A, Collishaw S, Messer J, Rutter M. Predictors of suicidality across the life span: The Isle of Wight study. *Psychol Med*. 2010;40(9):1453-1466. doi:10.1017/S0033291709991905.
57. Sameroff A. Environmental risk factors in infancy. *Pediatr Int*. 1998;102(E1):1287-1292.
58. Sameroff A, Seifer R, Barocas R, et al. Intelligence Quotient scores of 4-year-old children: Social-environmental risk factors. *Pediatr Int*. 1997;79(3):343-350.
59. Esser G, Schmidt M, Ihle W. Risikokinder: Zur Bedeutung biologischer und psychosozialer Risiken für die kindliche Entwicklung in den beiden ersten Lebensjahren. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*. 1992;41(8):275-285. Available from (06.08.2020): http://psydok.psycharchives.de/jspui/bitstream/20.500.11780/1963/1/41.19928_1_35773.pdf_new.pdf.
60. Wolke D, Meyer R. Ergebnisse der Bayerischen Entwicklungsstudie: Implikationen für Theorie und Praxis. *Kindh Entwickl*. 1999;8(1):23-35. doi:10.1026//0942-5403.8.1.23.

61. Siebenthal K, Largo R. Frühkindliche Risikofaktoren: Ihre Auswirkungen und Bedeutung für die spätere Entwicklung. *Kindh Entwickl.* 1996;5: 36-44. Available from (18.08.2020): www.remo-largo.ch/studien.html.
62. Werner, E. Vulnerable but invincible: High risk children from birth to adulthood. *Euro Child Adoles Psy.* 1996; 5(1):47–51. doi.org/10.1007/BF00538544.
63. Petermann F, Petermann U. Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition (WISC-IV). Frankfurt: Pearson Assessment; 2011.
64. Michaelis R, Haas G. Grenzsteine der Entwicklung. 1994. Available from (21.08.2020): www.lgl.bayern.de/gesundheit/praevention/kindergesundheit/kindliche_entwicklung.htm.
65. Petermann F, Macha T. Der Entwicklungstest für Kinder von sechs Monaten bis sechs Jahren. Frankfurt: Person Assessment; 2013.
66. Largo RH, Fischer JE, Caflisch, J (Eds.). Züricher Neuromotorik Assessment. Zürich: AWE Verlag; 2007.
67. Nicolini-Panisson RD, Donadio MV. Timed "Up & Go" test in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr.* 2013;31(3):377-383. [doi:10.1590/S0103-05822013000300016](https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000300016).
68. Knye M, Roth N, Westhus W, Heine A. Continuous Performance Test (CPT). Göttingen: Hogrefe; 2003.
69. Döpfner M, Görtz-Dorten A, Lehmkuhl G. DISYPS-II. Diagnostiksystem für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche - II. Bern: Huber; 2008.
70. Goodman R, Ford T, Simmons H, Gatward R, Meltzer H. Using the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) to screen for child psychiatric disorders in a community sample. *Br J Psychiatry.* 2000;177:534-539.
71. Strengths and Difficulties Questionnaire German Version. Available from (20.08.2020): www.sdqinfo.org.

-
72. Greenwald R, Rubin A. Brief assessment of children's post-traumatic symptoms: Development and preliminary validation of parent and child scales. *Res Soc Work Pract.* 1999;9:61-75. doi:10.1177/104973159900900105.
 73. Child report of posttraumatic events. German Version. Available from (20.08.2020): www.kindertraumainstitut.de/de/Materialien.
 74. Ravens-Sieberer U. Der Kindl-R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - Revidierte Form. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. 2000. Available from (20.08.2020): www.kindl.org.
 75. Ravens-Sieberer U, Morfeld M. Der Familien-Belastungs-Fragebogen (FaBel-Fragebogen) - Testung und Validierung der deutschen Version der „Impact on Family Scale“ bei Familien mit behinderten Kindern. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2001;51(9):384-393. doi:10.1055/s-2001-16899.
 76. Kaufman AS, Kaufman N. K-ABC. Circle Pines: American Guidance Service; 1983.
 77. Daseking M, Petermann F. Intelligenzdiagnostik mit dem HAWIK IV. *Kindh Entwickl.* 2007;16(4):250–259.
 78. Siegler R, Eisenberg N, Deloache J, Saffran J. Entwicklungspsychologie im Kindes- und Jugendalter. Berlin: Springer; 2016. p. 279–294. doi: 10.1007/978-3-662-47028-2.
 79. Petermann F. Intelligenzdiagnostik. *Kindh Entwickl.* 2006;15(2):71-75. doi:10.1026/0942-5403.15.2.71.
 80. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (Eds.): ICD-10. Internationale Klassifikation psychischer Störungen (2., korr. und erg. Aufl.). Bern: Huber; 2000. p. 273–279.
 81. Gontard A. Genetische und biologische Faktoren. In Neuhäuser G, Steinhausen H (Eds.): *Geistige Behinderung*. Stuttgart: Kohlhammer; 2003. p. 24–31.
 82. Macha T, Petermann F. Entwicklungsdiagnostik. In Petermann F (Eds.): *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie*. Göttingen: Hogrefe; 2008. p. 117–148.

-
83. Foreman P. American Association on Mental Retardation (AAMR) 1992 Mental Retardation: Definition, Classification, and Systems of Support. American Association on Mental Retardation, Washington, DC. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2003;28(3):310-311. doi: 10.1080/13668250305761.
 84. Ramey C, Campbell F, Burchinal, et al. Persistent effects of early childhood education on high-risk children and their mothers. *Appl Dev Sci.* 2000;4:2-14. doi:10.1007/0-387-32931-5_23.
 85. Shumeli G. To explain or to predict? *Stat Sci.* 2010;25(3):289-331. doi:10.1214/10-STS330.
 86. Vittinghoff W, McCulloch C. Relaxing the rule of 10 events per variable in logistic and cox regression. *Epidemiol.* 2007;165(6):710-718. doi:10.1093/aje/kwk052.
 87. Shumeli G. To explain or to predict? New England Statistic Symposium. 2010. Available from (10.08.2000): www.youtube.com/watch?v=vWH_HNfQVRI.
 88. Bortz J, Schuster, C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler.* Heidelberg: Springer; 2010.
 89. De Vries A. *R für Dummies.* Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
 90. Gardner H. *Abschied vom IQ: Die Rahmentheorie der vielfachen Intelligenzen.* Stuttgart: Klett-Cotta; 1991.
 91. Largo R. Unsere Individualität solidarisch leben. In *Denkmal 2018!* Frankfurt: Fischer; 2018. p. 83–91.
 92. *Bildung und Kultur. Allgemeinbildende Schulen. Schuljahr 2017/2018.* Statistisches Bundesamt 2019. Artikelnummer: 2110100187004. Available from (10.08.2020): www.destatis.de.
 93. Grünke M. Zur Effektivität von Fördermethoden bei Kindern und Jugendlichen mit Lernstörungen. *Kindh Entwickl.* 2006;15(4):239-254. doi:10.1026/0942-5403.15.4.239.

-
94. Als L, Nadel S, Cooper S, et al. Neuropsychological functioning three to six months following admission to PICU with meningoencephalitis, sepsis and other disorders. *Crit Care Med.* 2013; 41(4):1094-1103. doi:10.1097/CCM.0b013e318275d032.
 95. Widmann C, Heneka M. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):630-636. doi:10.1016/S1474-4422(14)70017-1.
 96. Pelgrim C, Peterson J, Gosker H, et al. Psychological comorbidities in COPD: Targeting systematic inflammation, a benefit for both? *Eur J Pharmacol.* 2019;842:99-110. doi:10.1016/j.ejphar.2018.10.001.
 97. Kuban K, Joseph R, O'Shea T, et al. Circulation inflammatory-associated proteins in the first months of life and cognitive impairment at age 10 years in children born extremely preterm. *Pediatr Int.* 2017;180:116-123. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.054.
 98. Tracey, K. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420(6917):853-859. doi:10.1038/nature01321.
 99. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med.* 1996;24(8):1408-1416. doi:10.1097/00003246-199608000-00022.
 100. Semmler A, Okulla T, Sastre M, et al. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chem Neuroanat.* 2005;30(2-3):144-157. doi:10.1016/j.jchemneu.2005.07.003.
 101. Levenson J. Pediatric issues in pulmonary disease. *Primary Psychiatry.* 2007;14:25-28.
 102. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, et al. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nord J Psychiatry.* 2004;58(1):65-70. doi:10.1080/08039480310000824.
 103. Van Alem AP, et al. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J.* 2004;148(3):416-431. doi:10.1016/j.ahj.2004.01.031.

104. Guerra G, Zorzela L, Robertson CMT, Alton GY, Joffe AR, et al. Western Canadian Complex Pediatric Therapies Follow-up Group. Survival and neurocognitive outcomes in pediatric extracorporeal-cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2015;96:208-213. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.034.
105. Anderson V, Spencer-Smith M, Leventer R, Coleman L, et al. Childhood brain insult: Can age at insult help us predict outcome? *Brain*. 2009;132(1):45-56. doi:10.1093/brain/awn293.
106. Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*. 2011;134(8):2197-2221. doi:10.1093/brain/awr103.
107. Lee YJ, Yum M-S, Kim E-H, et al. Risk factors for neurological complications and their correlation with survival following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2014;18(2):177-184. doi:10.1111/petr.12218.
108. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatr Int*. 2011;128(5):1053–1061. doi:10.1542/peds.2011-0351.
109. Duerden E, et al. Midazolam dose correlates with Abnormal Hippocampal Growth and Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. *Ann Neurol*. 2016;79(4):548-559. doi:10.1002/ana.24601.
110. Graham MR. Clinical update regarding general anaesthetics-associated neurotoxicity in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(6):682-687. doi:10.1111/petr.13304.
111. Gijtenbeek J, van den Bent M, Vecht CH. Cyclosporin neurotoxicity: A review. *J Neurol*. 1999; 246(5): 339-346. doi:10.1007/s004150050360.
112. Yamada A, Ueda N. Age and gender may affect posterior reversible encephalopathy syndrome in renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;27(2):277-283. doi:10.1007/s00467-011-1974-y.

113. Yager J, Wright S, Armstrong E, Jahraus C, et al. A new model for determining the influence of age and sex on functional recovery following hypoxic-ischemic brain damage. *Dev Neurosci.* 2005; 27(2-4):112-120. doi:10.1159/000085982.
114. Saner F, Gu Y, Minouchehr S, et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol.* 2006;253(5):612-617. doi:10.1007/s00415-006-0069-3.
115. Schulz KH, Wein C, Boeck A, et al. Cognitive performance of children who have undergone liver transplantation. *Am J Transplantation.* 2003;75(8):1236–124. doi:10.1097/01.TP.0000062843.10397.32.
116. Alonso EM, Sorensen LG, et al. Cognitive development following pediatric solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(5):522-525. doi:10.1097/MOT.0b013e3283307a62.
117. Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: Analysis of 20-year survivors. *Ann Surg.* 2010;252(4):652-661.
118. Kaller T, Schulz KH, Sander K, Boeck A, et al. Cognitive abilities in children after liver transplantation. *Transplantation.* 2005;79(9):1252-1256.
119. Herschkowitz N. Neurological base of behavioral development in infancy. *Brain Dev.* 2000;22(7):411-416. doi:10.1016/s0387-7604(00)00185-6.
120. Brisch KH. Bindungsstörungen und Trauma-Grundlagen für eine gesunde Bindungsentwicklung. In Brisch KH (Eds.): *Bindung und Trauma.* Stuttgart: Klett-Cotta; 2003. p. 105–135.
121. Cuello-Garcia C, Mai SH, Simpson R, et al. Early mobilization in critically ill children: a systematic review. *Pediatr Int.* 2018;203:25-33. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.037.
122. Hüther G. Die Auswirkungen traumatischer Erfahrungen im Kindesalter auf die Hirnentwicklung. In Brisch KH (Eds.): *Bindung und Trauma.* Stuttgart: Klett-Cotta; 2003. p. 94–104.

123. Brisch KH, Bechinger D, Betzler S. Early preventive attachment-oriented psychotherapeutic intervention program with parents of a very low birthweight premature infant: Results of attachment and neurological development. *Attach Human Dev.* 2003;5(2):120-135. doi:10.1080/1461673031000108504.
124. Retzlaff R. Behinderte und chronisch kranke Kinder. In Cierpka M. (Eds.). *Frühe Kindheit 0-3 Jahre. Beratung und Psychotherapie für Eltern mit Säuglingen und Kleinkindern.* Berlin: Springer; 2012. p. 373–383.
125. Sarimski, K. Frühförderung. In Petermann F (Eds.): *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie.* Göttingen: Hogrefe; 2008. p. 661–666.
126. Pelchat D, Bisson J, Ricard N, Perreault M, et al. Longitudinal effects of an early family intervention programme on the adaption of parents of children with a disability. *Int J Nurs.* 2000;36(6):465-77. doi:10.1016/S0020-7489(99)00047-4.
127. Nordhov SM, Rønning JA, Dahl LB, et al. Early intervention improves cognitive outcomes for preterm infants: randomized controlled trial. *Pediatr Int.* 2010;126(5):1088–94. doi:10.1542/peds.2011-024.
128. Van Hus J, Jeukens-Visser M, Koldewijn K, et al. Early intervention leads to long-term developmental improvements in very preterm infants, especially infants with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2016;105(7):773–781. doi:10.1111/apa.13387.
129. Brisch, KH. Prävention von emotionalen und Bindungsstörungen. In von Suchodoletz (Eds.): *Prävention von Entwicklungsstörungen.* Göttingen: Hogrefe; 2007. p. 167–181.
130. Odgers C, Jaffee S, et al. Routine versus catastrophic influences on the developing child. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:29-48. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114447.
131. Conrad C. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: The glucocorticoid-vulnerability-hypothesis. *Rev Neurosci.* 2008;19(6):395-411. doi:10.1515/REVNEURO.2008.19.6.395.

132. Sorensen LG, Neighbors K, Hardison RM, et al. Health related quality of life and neurocognitive outcomes on the first year after pediatric acute liver failure. *Pediatr Int.* 2018;196:129-138.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2018.01.030.
133. Riedesser P. Entwicklungspsychopathologie von Kindern mit traumatischen Erfahrungen. In Brisch KH (Eds.): *Bindung und Trauma*. Stuttgart: Klett-Cotta; 2003. p. 160–171.
134. Srivastava A, Yadav SK, Borkar V, et al. Serial evaluation of children with ALF with advanced MRI, serum proinflammatory cytokines, thiamine, and cognition assessment. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2012;55(5):580–586. doi:10.1097/MPG.0b013e31825f4c3e.
135. Yssaad-Fesselier R, Lion-François L, Herbillon V, et al. Intellectual and visuo-spatial assessment in long-term pediatric liver transplantation for biliary atresia. *Transplantation.* 2009;87(9):1427–1428. doi:10.1097/TP.0b013e3181a27b58.
136. Caudle SE, Katzenstein JM, et al. Language and motor skills are impaired in infants with biliary atresia before transplantation. *J Pediatr.* 2010;156: 936–940. doi:10.1016/j.jpeds.2009.12.014.
137. Thys K, Schering KL, Siebelink M, Dobbels F, et al. Psychosocial impact of pediatric living-donor kidney and liver transplantation on recipients, donors, and the family: A systematic review. *Transpl Int.* 2013;28(3):270-280. doi:10.1111/tri.12481.
138. Reed-Knight B, Lee J, Cousins L, et al. Intellectual and academic performance in children undergoing solid organ pretransplant evaluation. *Pediatr Transplant.* 2014;19(2):229-234. doi:10.1111/petr.12389.
139. O’Carroll RE, Turner F, Flatley K, McGregor LM, Hayes PC. Functional outcome following liver transplantation - A pilot study. *Psychol Health Med.* 2008;13(2):239-248. doi:10.1080/13548500701403363.
140. Wolke D, Söhne B. Wenn der Schein trügt: Zur kritischen Interpretation von Entwicklungsstudien. *Monatssch Kinderheilkd.* 1997;145:444–456. doi:10.1007/s001120050139.

141. Lewandowski LA. Needs of children during the critical illness of a parent or sibling. In: Hazinski MF (Eds.). *Nursing care of the critically ill child*. St. Louis: CV Mosby; 1984. p. 573–585.
142. Brisch KH, Bechinger D, Betzler S, Heinemann H, et al. Attachment quality in very low-birthweight premature infants in relation to maternal attachment representations and neurological development. *Parent Sci Pract*. 2005;5(4):311-331. doi:10.1207/s15327922par0504_1.
143. Voelcker-Rehage C. Der Zusammenhang zwischen motorischer und kognitiver Entwicklung im frühen Kindesalter – Ein Teilergebnis der MODALIS-Studie. *Zeitschrift für Sportmedizin*. 2005;56(10):358-363. Available from (06.08.2020): <https://www.germanjournalsportsmedicine.com/fileadmin/content/archiv2005/heft10/358-363.pdf>.
144. Ullrich G, Meyke A, Haase H, Erzfeld C, et al. Psychological support of children undergoing liver transplantation and their parents: A single-centre experience. *J Pediatr Rehabil Med*. 1997;1(1):19-24. doi:10.3109/17518429709060938.
145. Tan GH, Tan TH, Goh DYT, et al. Risk factors for predicting mortality in a paediatric intensive care unit. *Ann Acad Med Singap*. 1998;27: 813–818.

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Indikationsspektrum an der KUNO Regensburg von 2008–2018	10
Abbildung 2: Verteilung der Lebend- und Verstorbenenspenden an der KUNO Regensburg von 2008–2018	11
Abbildung 3: Kaplan Meier-Kurve des Regensburger Kollektivs von 2008–2018	11
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Darstellung des Studienkollektivs	27
Abbildung 5: Übersicht über die Kerntests des WISC IV	29
Abbildung 6: Beispiele für Testaufgaben aus dem WISC IV (78).....	31
Abbildung 7: Kategoriale und prozentuale Verteilung der IQ-Werte nach Normierung an der Normstichprobe aus n=1650 (82).....	34
Abbildung 8: Übersicht über die Zusammensetzung der Gesamtkohorte mit den Anteilen an Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung, akutem Leberversagen sowie der Schnittmenge mit Kindern und Jugendlichen mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen	46
Abbildung 9: Verteilung der prozentualen Häufigkeiten der Kinder und Jugendliche mit akutem und chronischem Leberversagen über die IQ-Kategorien.....	52
Abbildung 10: Mittelwerte der Indices des Gesamt-IQs n=31 bei Kindern und Jugendlichen mit akutem und chronischen Leberversagen. Bei einem Mittelwert von 100 liegt die Normstichprobe. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardabweichung.....	63

10 TABELLENVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Beschreibung der sozialen Daten für Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, mit akutem Leberversagen, mit chronischer Grunderkrankung und der Gesamtkohorte.....	47
Tabelle 2: Beschreibung der auxiologischen Daten für Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, mit akutem Leberversagen, mit chronischer Grunderkrankung und der Gesamtkohorte.....	47
Tabelle 3: Krankheitsbezogene Parameter sowie Komplikationen im Transplantationsprozess für Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, mit akutem Leberversagen, mit chronischer Grunderkrankung und der Gesamtkohorte.....	48
Tabelle 4: IQ Verteilungshäufigkeiten (inklusive Kinder und Jugendliche mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung) von Kindern und Jugendlichen mit akutem Leberversagen, chronischer Grunderkrankung, der Gesamtkohorte und der Normstichprobe.....	53
Tabelle 5: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren für IQ<70 in der Gesamtkohorte n=36.....	54
Tabelle 6: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert für IQ<70 in der Gesamtkohorte n=36	55
Tabelle 7: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren IQ<70 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29.....	56
Tabelle 8: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert für IQ<70 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29.....	56
Tabelle 9: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren für IQ<85 in der Gesamtkohorte n=36.....	58

Tabelle 10: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert für IQ<85 in der Gesamtkohorte.....	58
Tabelle 11: Logistische Regression: Risikofaktoren für IQ<85 in der Gesamtkohorte n=36	59
Tabelle 12: Multivariate logistische Regression: Risikofaktoren IQ<85 in der Gesamtkohorte n=36.....	59
Tabelle 13: Signifikante Gruppenunterschiede: Risikofaktoren IQ<85 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29.....	60
Tabelle 14: Ergebnisse der Analysen der ROC Kurve mit den gewählten Cut-Off-Werten, der AUC (area under the curve) als Effektgröße, dem Konfidenzintervall (CI) und dem p-Wert.....	61
Tabelle 15: Logistische Regression: Risikofaktoren IQ<85 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29.....	61
Tabelle 16: Multivariate Regression: Risikofaktoren IQ<85 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=29.....	62
Tabelle 17a: Ergebnisse im T-Test: Mittelwertvergleich von Intelligenzleistung von Kindern und Jugendlichen mit akutem Leberversagen mit der Normstichprobe (M=100; SD=15).....	63
Tabelle 17b: Ergebnisse im T-Test: Mittelwertvergleich von Intelligenzleistung von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung mit der Normstichprobe (M=100; SD=15).....	63
Tabelle 17c: Ergebnisse im T-Test: Mittelwertvergleich von Intelligenzleistung von Kindern und Jugendlichen der Gesamtkohorte mit der Normstichprobe (M=100; SD=15).....	63
Tabelle 18: Lineare Regression: Risikofaktoren Gesamt-IQ von testbaren Kindern und Jugendlichen n=31	64
Tabelle 19: Lineare Regression: Risikofaktoren für Testergebnisse bei Kindern mit chronischer Grunderkrankung n=26 (ohne Kinder mit schwerer geistiger Beeinträchtigung).....	65

Tabelle 20: Übersicht über die bisherigen Studienergebnisse im Bereich kognitiver Entwicklung nach pädiatrischer Lebertransplantation.....	92
Tabelle 21: Definition des PRISM III-Score (145).....	95
Tabelle 22: Definition der SIRS-Kriterien.....	96
Tabelle 23: Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit IQ<70 der Gesamtkohorte sowie der Kinder mit chronischer Lebererkrankung.....	96
Tabelle 24: Multivariate Regression: Risikofaktoren für IQ<70 der Gesamtkohorte (n=36).....	99
Tabelle 25: Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit IQ<85 der Gesamtkohorte und der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Lebererkrankung.....	99
Tabelle 26: Multivariate Regression: Risikofaktoren für IQ<70 bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung (n=29)	102
Tabelle 27: Werte der Korrelationsanalysen: Risikofaktoren für IQ-Werte in der Gesamtkohorte n=31; r=Korrelationskoeffizient; *p≤0,05.....	102
Tabelle 28: Werte der Korrelationsanalysen: Risikofaktoren für IQ-Werte der Kinder und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung n=26; r =Korrelationskoeffizient, *p≤0,05, **p≤0,005.....	102

DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen, dem gesamten Team der Station 84, ohne deren sehr gute Zusammenarbeit die Durchführung der Jahreskontrollen und dazugehörigen Testungen nicht möglich wären. Den Kindern und Jugendlichen sowie deren Familien zolle ich darüber hinaus den größten Respekt, wie unprätentiös und heldenhaft sie mit der Erkrankung umgehen, die ihnen trotz allem tagtäglich viele Einschränkungen abringt.

Besonderer Dank gilt meinem Mentorat: Treffsichere und wegweisende Kommentare meines Doktorvaters, Herrn Prof. Dr.med. Michael Melter, ebenso wie die wertvollen Hinweise zur Versorgungsforschung von Frau Prof. Dr. med. Julika Loss, als auch das statistisch geschulte Auge von Herrn Prof. Dr.med. Michael Kabesch halfen meine Arbeit zu schärfen.

Herzlichsten Dank weiterhin an meine Ansprechpartnerin in medizinischen Fragen und Koautorin der Veröffentlichung Frau Dr. med. Birgit Knoppke sowie der Arbeitsgruppe der PENNEL-Studie, die mit mir zusammen das Projekt aus der Wiege gehoben haben. Vielen Dank für Eure Zeit und Eure Ideen!

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. Gregor Volberg und Michael Pfaller von der Psychologischen Fakultät für die Diskussion der statistischen Methoden.

In allen Phasen meiner Arbeit wusste ich überaus anspornende und liebevolle Unterstützung meiner Familie an meiner Seite. Mein herzlicher Dank!

Meinen lieben Freunden und Kollegen danke ich sehr, dass sie mit mir treu durchgehalten und mich in allen Phasen unterstützt haben. Dafür bin ich sehr dankbar. Meiner treuen Hündin, die mir die Füße wärmte, wenn es abends kalt wurde und ich noch am Schreibtisch saß, und meinem Partner, der zu allen Zeiten an meiner Seite war und ist.

LEBENS LAUF

AUSBILDUNG

- 10/2016 – heute Promotion Universität Regensburg
- 10/2012 – 09/2017 Approbation zur psychologischen Psychotherapeutin AVM, München
Kinder/Jugend/Erwachsene/Gruppe
Schwerpunkt: Verhaltenstherapie, Traumatherapie
- 10/2006 – 04/2010 Psychologie (Diplom: sehr gut) Universität Regensburg
Schwerpunkt: Organisationspsychologie, Klinische Psychologie
- 09/2008 – 09/2009 Ausbildung zum Coach und Tutor COBECE, Regensburg
- 10/2005 – 07/2008 VWL (Bachelor: gut) Universität Regensburg
Schwerpunkt: Sozial- und Umweltökonomie
- 09/1995 – 07/2004 Abitur (Bayerische Hochschulreife: 1.6), Gymnasium Tutzing

BERUFSERFAHRUNG

- 01/2018 – heute Praxisniederlassung
- 02/2015 – heute Psychologische Psychotherapeutin KUNO Regensburg Station 81 und 84
- 08/2018 – 07/2019 Lehrauftrag OTH Regensburg: Allgemeine Psychologie
- 09/2015– 12/2016 Psychologische Psychotherapeutin Bezirksklinikum Regensburg
- 09/2015 – 03/2016 Lehrauftrag Universität Regensburg: PTBS
- 05/2014 – 12/2014 Psychologin TU München Kinderklinik Schwabing Onkologie
- 01/2013 – 05/2016 ACT! - Academy of Competence Training, Regensburg/ München
- 04/2013 – 12/2013 Psychologin Caritas Krankenhaus St.Josef Regensburg Onkologie
- 05/2012 – 10/2012 Kinder- und Jugendzentrum Uniklinikum Heidelberg Neonatologie

PROJEKTE

- 05/2014 – heute Seminar- und Vortragstätigkeit
- 02/2015 – 2019 Vorstand Alveno Regensburg e.V. psychosoziale Anlaufstelle für Flüchtlinge
- 10/2012 – 2015 ACT! -Akademie der sozialen Kompetenzen Wettbewerbsgewinn
Bayer.Eliteakademie

- 04/2010 – 12/2010 Dokumentation und psychotraumatologische Workshops mit Migranten/Geflüchteten in prekären Lebenssituationen EU-Projekt (Life in Flux)
- 08 – 10/ 2008 Verfilmung und Vertiefung meiner Bachelorarbeit über Konservierung von Erdölreserven in Ecuador in Kooperation mit der Gesellschaft für internationale Zusammenarbeit
- 04 – 08/2007 Gestaltungskonzept für die Universität Regensburg mit erneuerbaren Energien: Wettbewerbsgewinn Stiftung der dt. Wirtschaft
- 10/2006 - 11/2007 Kurzfilm “Ben und Hanna”: Wettbewerbsgewinn Kurzfilmwoche Regensburg

AUSLANDSERFAHRUNG

- 08/2016 Projektarbeit in Odessa, Ukraine
- 09/2010 Projektarbeit Kinderheim, Phom Penh, Cambodia
- 08 - 10/2008 Projektarbeit bei der Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit in Quito, Ecuador
- 2004/2005 Weltreise
- 06 - 09/2001 Schüleraustausch nach Ballarat, Australien
- 05/2001 Schüleraustausch nach Toulouse, Frankreich

SPRACHEN

Englisch, Französisch, Spanisch

MITGLIEDSCHAFTEN

Psychotherapeutenkammer, Alveno e.V., THZO, QZ KJP, QZ EMDR, DPTV, AVM e.V.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich, Beatrix Eder, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Regensburg mit dem Thema:

**BEEINTRÄCHTIGUNGEN
DER NEUROKOGNITION
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN
IM KONTEXT VON
LEBERTRANSPLANTATION**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit ist ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter entstanden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Regensburg, den 14.09.2020