UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie
des Zentrums für Psychosoziale Medizin
Direktor Prof. Dr. Dr. Martin Härter

Studie zum Zusammenhang klinischer Variablen mit der Aufmerksamkeitsleistung und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Anna Ustimenko

aus

Taschkent

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.02.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Karl-Heinz Schulz

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Björn Nashan

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS III

1. EINLEITUNG 6

2 LEBERERKRANKUNG UND TRANSPLANTATION BEI KINDERN 8

2.1 Funktion und Struktur der Leber 8

2.2 Leberfunktion und zentrales Nervensystem 9

2.3 Lebererkrankungen im Kindesalter 10

2.3.1 Erkrankungen der Gallenwege 10

2.3.2 Erkrankungen der Leber 12

2.4 Lebertransplantationen als Therapieoption 16

2.4.1 Die Reduced-Size-Technik 18

2.4.2 Splitlebertransplantationen 18

2.4.3 Leberlebendspende 19

2.5 Überleben von Kindern nach Lebertransplantation 20

3 IMMUNSUPPRESSION 21

3.1 Abstoßungstherapie 21

3.2 Glukokortikoide (Steroide) 22

3.3 Calcineurin-Inhibitoren 23

3.4 Mycofenolat Mofetil (Cellcept®) 25

3.5 mTOR- Inhibitoren 26

3.6 Antikörper-basierte Therapien 27

4 AUFMERKSAMKEIT 28

4.1 Kontrolle des Aufmerksamkeitsfokus 30

4.2 Doppelaufgaben und Aufgabenwechsel 31

4.3 Aufmerksamkeit und exekutive Kontrolle 32

4.4 Aufmerksamkeitsverarbeitung 34

4.5 Lokalisierung von Aufmerksamkeit 35

5 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN 37

6 METHODEN 39

6.1 Stichprobe 39

6.1.1 Patientenauswahl 39

6.1.2 Stichprobenbeschreibung 40

6.1.2.1 Allgemeine Daten 40

6.1.2.2 Krankheitsbezogene Daten 41

6.2 Durchführung der Untersuchung 46

6.3 Medizinische Diagnostik 47

6.4 Untersuchungsverfahren 48

6.4.1 Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) 49

6.4.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung bei Kindern (KITAP) 56

6.5 Statistische Verarbeitung der Daten 59

7 ERGEBNISSE 63

7.1 Überprüfung der Stichprobe auf Normalverteilung 63

7.2 Einfluss der medikamentösen immunsuppressiven Therapieform (Mono- oder Kombinationstherapie) auf die Leistungen der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen 64

7.3 Vergleich zwischen CSA und Tacrolimus 67

7.4 Einfluss der Talspiegelhöhe der Calcineurin-Inhibitoren auf Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen der untersuchten Kinder 69

7.5 Unterschiede der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen zwischen diagnostischen Kategorien 74

7.6 Zusammenhänge zwischen Laborparametern und Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen 76

7.7 Zusammenfassung der Ergebnisse 84

8 DISKUSSION 85

8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Aufmerksamkeitsleistungen und Art der immunsuppressiven Therapie nach LTX, Laborparametern und klinischen Variablen 85

8.2 Erklärungsansätze 88

8.2.1 Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf die Aufmerksamkeitsleistungen 88

8.2.2 Klinische Parameter und Aufmerksamkeitsleistungen 92

8.3 Limitationen und methodische Einschränkungen 97

8.4 Ausblick 99

9 ZUSAMMENFASSUNG 100

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 103

11 LITERATURVERZEICHNIS 105

12 DANKSAGUNG 119

13 LEBENSLAUF 120

14 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 122

15 ANHANG 123

15.1 Tabellenverzeichnis 123

15.2 Abbildungsverzeichnis 126

15.3 Studienergebnisse 127

1. Einleitung

Der rasante Fortschritt in der Medizin beschert uns bessere Behandlungspläne und höhere Überlebensraten sowie eine bessere Lebensqualität. Die ersten Schritte in der Versorgung von terminal Lebererkrankten wurden in den 60´er Jahren mit der ersten gelungenen Lebertransplantation gemacht und bereits 1983 konnte sich diese Methode als Regelversorgung bei Patienten mit lebensbedrohenden Lebererkrankungen etablieren (Ng et al., 2008). Bei Kindern ist die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation die Diagnose einer biliären Atresie, eines akuten Leberversagens oder metabolischer Krankheiten, z.T. auch Lebertumoren oder anderer seltenerer Ursachen. Die 5- Jahres- Überlebensrate liegt mittlerweile bei über 95% und verheißt gute Transplantatfunktionen (Kamath et al., 2010). Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die betroffenen Kinder und ihre Familien auch mit den z.T. unvorhersehbaren Folgen der Erkrankung umgehen müssen. Dazu zählen dauerhafte Medikamenteneinnahme und deren Nebenwirkungen, mögliche Komplikationen, ständige Kontrolluntersuchungen und Krankenhausaufenthalte. Neben den möglichen somatischen Folgen einer Lebertransplantation spielen auch die psychischen Folgen eine bedeutende Rolle. Lebertransplantierte Kinder haben öfter kognitive und emotionale Schwierigkeiten als gleichaltrige Gesunde (Adebäck et al., 2003; Sorensen et al., 2011). Für die Kinder bedeutet das eine Mehrbelastung im sozialen Bereich sowie im schulischen Werdegang und beeinflusst deren gesamte weitere Entwicklung (Adebäck et al., 2003). Des Weiteren ist bekannt, dass lebertransplantierte Kinder im Vergleich zur Norm Defizite in Aufmerksamkeits- und exekutiven Funktionen aufweisen (Kaller et al., 2010).

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, welche Faktoren die Aufmerksamkeitsleistungen beeinflussen und diese möglicherweise beeinträchtigen. Insbesondere wird hierbei der Schwerpunkt auf die Untersuchung der immunsuppressiven Medikamente als Einflussvariable gelegt. Darüber hinaus wird nach weiteren klinischen Einflussfaktoren gesucht. Die vorliegende Studie ist die erste, die die genannten Zusammenhänge untersucht.

Die theoretischen Grundlagen zur Anatomie und Funktion der Leber und ihrer Erkrankungsformen im Kindesalter sowie die Transplantation als Behandlungsform werden im zweiten Kapitel behandelt. Kapitel 3 beinhaltet die Basisinformationen zur immunsuppressiven Therapie. In Kapitel 4 werden die theoretischen Überlegungen zum Konstrukt der Aufmerksamkeit dargestellt. Kapitel 5 und 6 legen die Fragestellungen und das methodische Vorgehen der vorliegenden Untersuchung dar, gefolgt von der Darstellung der Ergebnisse in Kapitel 7. In Kapitel 8 schließt die Diskussion an und eine abschließende Zusammenfassung der Arbeit befindet sich in Kapitel 9.

Die vorliegende Arbeit kann wichtige Erkenntnisse zu den Nebenwirkungsprofilen gängiger Immunsuppressiva liefern. Sollten sich negative Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf die Aufmerksamkeitsleistungen herausstellen, könnten diese Erkenntnisse zu einem Umdenken in der postoperativen medikamentösen Behandlung lebertransplantierter Kinder führen. Hier könnte z.B. der vermehrte Einsatz neu entwickelter Medikamente mit nebenwirkungsärmeren Profilen ein Ansatzpunkt sein.

2 Lebererkrankung und Transplantation bei Kindern

2.1 Funktion und Struktur der Leber

Die Leber ist das zweitgrößte Organ des Menschen und macht 2 bis 5% des Körpergewichts aus.

Sie nimmt den Raum unter der rechten Zwerchfellkuppel ein und wird weitestgehend vom Rippenbogen überdeckt. Sie ist in vier Lappen gegliedert, funktionell wird sie jedoch am Gefäßbaum orientiert in acht Segmente eingeteilt. Diese sind mehr oder weniger unabhängig voneinander. So ist es möglich, operativ einzelne oder auch mehrere Segmente zu entfernen, ohne dass die Leber insgesamt Schaden nimmt. Darüber hinaus haben die verbleibenden Leberanteile ein hohes Regenerationspotential (Klinke et al., 2009).

Die Blutversorgung erfolgt einerseits venös über die Pfortader und andererseits arteriell über die Leberarterie. Dabei stammen 75% des Blutes, das in die Leber fließt aus der Pfortader, die nährstoffreiches Blut aus den Bauchorganen zuführt und 25% stammen aus der Leberarterie (Piper, 2013).

Die Leber hat vielfältige, z.T. sehr komplexe Funktionen. Eine der wichtigsten Aufgaben der Leber ist die metabolische Funktion, sie nimmt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel ein und wird daher als „biochemische Fabrik“ bezeichnet. Darüber hinaus ist die Leber eine exokrine Drüse, eine endokrine Drüse und sie ist für die Entgiftung von vielen exogenen und endogenen Substanzen verantwortlich (Biotransformation).

Zu den wichtigsten Leistungen der Leber gehören (Schmidt et al., 2011):

- Stoffwechsel der Kohlenhydrate, der Aminosäuren und Proteine und der Lipide;
- Biotransformation, Entgiftung, Inaktivierung und Umwandlung in wasserlösliche Verbindungen sowie Ausscheidung körpereigener (z.B. Steroidhormone) und körperfremder (z.B. Antibiotika) Substanzen;
- Abwehrfunktionen, Synthese von Komplementfaktoren und Beteiligung an unspezifischer Abwehr (Von-Kupffer-Sternzellen);

- Speicherung und kontrollierte Abgabe von Lipiden, Kohlenhydraten, fettlöslichen Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen (Eisen, Kupfer, Zink);
- Synthese von Hormonen, Mediatoren und ihrer Vorstufen (z.B. Thrombopoietin);
- Regulation des Säure-Basen-Haushaltes;
- Regulation der Eisenhomöostase (Speicherung von Eisen);
- Pränatale Blutbildung;
- Sekretion von Gallensäuren, die zur Resorption der Nahrungsfette dienen.

2.2 Leberfunktion und zentrales Nervensystem

Durch ihre zentrale Rolle im Stoffwechsel hat die Leber maßgeblichen Einfluss auf andere Organsysteme. Eine Leberschädigung hat weitreichende Folgen und kann sich vielfältig äußern, unter anderem in einer hepatischen Enzephalopathie. Hierunter versteht man eine potenziell reversible, metabolisch bedingte Funktionsstörung des Zentralnervensystems, die im Rahmen von Lebererkrankungen auftritt.

Es können akute oder chronische Lebererkrankungen ursächlich sein, die letztendlich dazu führen, dass potentiell toxische Substanzen (v.a. Ammoniak, Mangan, Mercaptan, Glutamin, kurzkettige Fettsäuren, Phenole, γ-Aminobuttersäure, endogene Benzodiazepine u.a.) von der Leber nicht ausreichend entgiftet werden und dadurch Nervenzellen schädigen (Piper, 2013).

Diese toxischen Substanzen (Rodeck & Zimmer, 2013):

- verursachen eine Zellschwellung (Astrozytenschwellung);
- greifen in die Zellfunktion ein (durch Vermehrung der GABA- Rezeptoren » γ-amino butyric acid«, inhibitorischer Neurotransmitter), dadurch kommt es zu einer postsynaptischen Aktivierungshemmung der Neuronen, welche zu neurologischen Veränderungen führt;
- stören die Blut-Liquor-Schranke-Funktion;
- sind direkt neurotoxisch.

Die Hepatische Enzephalopathie umfasst ein breites Spektrum neurologischer Symptome unterschiedlicher Ausprägung. Man unterscheidet eine akute und eine chronische Form, wobei die akute Form basierend auf ihrer Klinik in vier Stadien eingeteilt wird (Einteilung nach Trey). Die Symptome reichen von Bewusstseins- und Verhaltensstörungen, wie Tagesmüdigkeit und Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit, über Persönlichkeitsveränderungen bis hin zu manifestierten neurologischen Symptomen, wie „flapping tremor“, Ataxie und Koma (Piper, 2013).

2.3 Lebererkrankungen im Kindesalter

Im Folgenden sind die Leberleiden im Kindesalter dargestellt, die im Endstadium am häufigsten zu einer Leberzirrhose und folglich zur Dekompensation der Leber führen. In diesem Stadium der Krankheit bietet heute die Transplantation die einzige Möglichkeit zur Heilung.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten der Einteilung der Krankheiten, z.B. in intra- und extrahepatische oder cholestatische- oder nicht-cholestatische Leberleiden. Jedoch ist es schwierig eine einheitliche Einteilung zu finden, denn die verschiedenen Kategorien überlappen sich häufig und nicht alle Erkrankungen lassen sich eindeutig einer Kategorie zuordnen. Im folgenden Kapitel sind die Erkrankungen in Erkrankungen der Gallenwege und Erkrankungen der Leber geordnet, wobei sich bei Letzteren Untergruppen bilden lassen (Speer & Gahr, 2009; Muntau et al., 2011; Gortner et al., 2011; Kröner & Koletzko 2009).

2.3.1 Erkrankungen der Gallenwege

- **Biliäre Atresie**

Diese Erkrankung betrifft die extrahepatischen Gallenwege, wobei diese fehlen oder bindegewebig ersetzt sind. Im Verlauf sind auch die intrahepatischen Gallenwege betroffen. Die Atresie manifestiert sich nach der zweiten Lebenswoche mit Ikterus und Hepatomegalie. In Abhängigkeit von der Progredienz sind die Stühle acholisch, der Urin ist dunkel gefärbt. Mit zunehmender Cholestase tritt Juckreiz auf und es kommt zu einer chronischen Gedeihstörung mit Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen. Unbehandelt führt die Erkrankung zu Leberzirrhose und Tod im ersten Lebensjahr (Speer & Gahr, 2009).

Die Pathogenese ist nicht geklärt, die Häufigkeit ist mit 1:10.000 bis 1:15.000 relativ selten, aber doch die häufigste Ursache der extrahepatischen neonatalen Cholestase. Um das rasche Fortschreiten zur Zirrhose zu verhindern, besteht die Möglichkeit zur operativen Korrektur durch die sogenannte Kasai-Operation. Dabei erfolgen die Resektion des atretischen Abschnitts und die Anastomosierung der eröffneten Leberpforte mit dem Dünndarm, um den Galleabfluss zu sichern. In 30-50% der operativen Fälle tritt eine Besserung und Sistieren der Krankheitsprogredienz auf. Jedoch muss solch ein Eingriff vor der achten Lebenswoche erfolgen, danach ist die Prognose weniger günstig (Speer & Gahr, 2009). Bei 85 bis 90% der Kinder schreitet die Erkrankung so weit fort, dass sie bereits ein bis zwei Jahre nach der Operation ein neues Organ benötigen und zur Lebertransplantation vorgestellt werden. Damit ist die biliäre Atresie die häufigste Indikation, die bei Kindern zur Transplantation führt (Rodeck & Zimmer, 2013).

- **Gallengangshypoplasie (Alagille- Syndrom)**

Typisch für dieses Syndrom ist eine Hypoplasie der intralobulären portalen Gallengänge sowie Gesichtsdysmorphie, Skelettfehlbildungen, Augenfehlbildungen und Herzfehler. Zusätzlich können andere Symptome wie Hypogonadismus, geistige Retardierung und Nierenfehlbildungen bestehen (Koletzko, 2007). Die Manifestation der Symptome präsentiert sich unterschiedlich. Typisch ist die postnatale chronische Cholestase mit ausgeprägtem Juckreiz. Im späteren Verlauf kommt es zu einer schweren Hypercholesterinämie mit Cholesterinablagerungen und Xanthalomen. Bei dem Syndrom handelt es sich um eine autosomal- dominant vererbte Erkrankung. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 1:100.000 auf, wobei Mädchen und Jungen gleichermaßen betroffen sind (Rodeck & Zimmer, 2013).

2.3.2 Erkrankungen der Leber

1.) Metabolische Lebererkrankungen

Die Gruppe der Stoffwechselerkrankungen ist nach der Gallengangatresie die zweithäufigste Indikation zur Lebertransplantation (Esquivel et al., 1987). Im Folgenden sind Erkrankungen dieser Gruppe aufgeführt.

- **α1-Antitrypsinmangel**

Der α1-Antitrypsinmangel ist die häufigste genetisch bedingte Lebererkrankung im Kindesalter. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 1:2.000 auf. Ursächlich ist ein Defekt des Glykoproteins α1- Antitrypsin, welches für die Hemmung von extrazellulären Proteasen verantwortlich ist und zum größten Teil im Lebergewebe synthetisiert wird. Durch Mangel an α1- Antitrypsin wird zu viel Eiweiß abgebaut, was schwere Gewebeschädigungen zur Folge hat. Dabei kann es zu einer cholestatischen Lebererkrankung sowie zu einem Lungenemphysem kommen (Koletzko, 2013). Eine spezifische Therapie der Lebererkrankung existiert nicht. Supportiv können α1-Antitrypsin- Infusionen verabreicht werden. Bei Leberzirrhose oder einer progressiven Dekompensation bleibt nur die Lebertransplantation. Die α1- Antitrypsin-Serumkonzentration normalisiert sich durch die Enzymsynthese des neuen Organs (Kröner & Koletzko, 2009).

- **Morbus Wilson**

Diese Erkrankung wird autosomal- rezessiv vererbt und hat eine Häufigkeit von 1:30.000 -1:100.000 (Speer & Gahr, 2009). Sie beruht auf einer Störung des Kupferstoffwechsels, wobei es durch einen hepatobiliären Transportdefekt zur verminderten Ausschleusung des Kupfers kommt. Dies führt zu einer toxischen Kupferspeicherung, erst in der Leber, später auch in Hirn, Kornea und Nieren. Es kommt zu hepatologischen und neurologischen Störungen. Symptome treten ab dem 6. Lebensjahr auf (Koletzko, 2013).

Ein ähnlicher Pathomechanismus liegt bei der **Hämochromatose** vor: infolge hereditären oder erworbenen Mangels an Eisentransportproteinen im Plasma (Transferrin) oder übermäßiger Resorption von Eisen kommt es zu Eisenablagerungen im Gewebe, insbesondere in der Leber. Die Gendefekte treten homozygot in einer Häufigkeit von 1:400 auf, Erkrankungen in einer Häufigkeit von 1:5.000.

- **Morbus Byler (Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase 1)**

Der Morbus Byler ist eine genetisch vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von 1: 50-100.000, die auf einer Störung der Gallensäureexkretion beruht. Diese gestörte Gallensäureexkretion führt zu einer Gallestauung. Dementsprechend zeigen sich klinisch cholestatische Phasen mit ausgeprägtem Juckreiz. Die Symptome entwickeln sich zwischen dem zweiten und neunten Lebensmonat und treten schubweise auf. Laborchemisch fallen stark erhöhte Gallensäuren im Serum auf. Morbus Byler ist eine progrediente Erkrankung, die im Verlauf eine Lebertransplantation erfordert (Rodeck & Zimmer, 2013).

- **Hyperoxalurie**

Diese Erkrankung wird autosomal- dominant vererbt. Sie beruht auf einem Enzymdefekt der Leber und kennzeichnet sich durch Anstieg und vermehrte Ausscheidung der Oxalsäure im Urin. Es treten Calciumoxalatsteine auf, die sich vor allem in den Knochen und Nieren ablagern. Eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation verspricht am ehesten einen Therapieerfolg (Rodeck & Zimmer, 2013).

- **Tyrosinämie Typ I**

Ursache der Tyrosinämie ist ein Defekt im Abbauweg des Tyrosins, mit Bildung und Akkumulation von hochreaktiven und toxischen Metaboliten. Diese führen zu einem Leberversagen in der Säuglingszeit. Häufig entstehen schon im Kindesalter hepatozelluläre Karzinome. Nierenfunktionsstörungen manifestieren sich in einer Rachitis und können bis zum Nierenversagen fortschreiten. Neben medikamentösen Ansätzen kann auch eine erfolgreiche Lebertransplantation die Stoffwechsellage normalisieren (Rodeck & Zimmer, 2013).

- **Weitere Stoffwechselstörungen**

Eine weitere Indikation zur Transplantation können Stoffwechselerkrankungen sein, bei denen die Leber selbst nicht geschädigt ist, es aber aufgrund eines Leberenzymdefekts zur Schädigung anderer Organsysteme kommt. Ein Beispiel hierfür ist das **Crigler-Najjar-Syndrom**. Hierbei kommt es durch das vollständige Fehlen der Bilirubin-Glucoronyltransferase in den Hepatozyten zu extensiver Hyperbilirubinämie und folglich Kernikterus mit Zerebralschäden (Gortner et al., 2011).

Ein weiteres Beispiel stellt die Gruppe der Harnstoffzykluserkrankungen dar. Harnstoffzyklusdefekte sind genetisch bedingte Stoffwechselstörungen der Stickstoffentgiftung. Sie gehen mit dem Leitsymptom der Hyperammonämie einher. Die kumulative Häufigkeit aller Harnstoffzykluserkrankungen liegt bei 1:8.000. Der **OTC-Mangel** (Ornithin- Transkarbamylase- Mangel) ist mit 1:14.000 der häufigste Defekt dieser Gruppe, gefolgt von der **Citrullinämie** mit 1:60.000. Klinisch zeigen sich Harnstoffzyklusdefekte sehr unspezifisch mit Nahrungsverweigerung, Lethargie, Apathie bis hin zum Koma. Der einzig wegweisende Parameter für Harnstoffzyklusdefekte ist der Ammoniakspiegel. Da Ammoniak stark neurotoxisch ist, können Verläufe mit erhöhten Werten eine dramatische Entwicklung nehmen und binnen kurzer Zeit zu irreversiblen Hirnschäden oder Hirntod führen. Die Therapieverfahren erstrecken sich von Notfalltherapie mit extrakorporalen Entgiftungsverfahren, über medikamentöse Ansätze bis hin zur Lebertransplantation (Rodeck & Zimmer, 2013).

2.) Infektiöse Lebererkrankungen

- **Neonatale Hepatitis (Riesenzellhepatitis)**

Diese Erkrankung wird innerhalb der ersten Lebensmonate beobachtet. Die Ätiologie bleibt bei etwa 30-50% der Patienten ungeklärt. Eine Infektion wird in vielen Fällen als Ursache vermutet. Histologisch zeigt sich oft ein charakteristisches Bild mit Riesenzellen, einer gestörten Läppchenstruktur, Cholestase und entzündlichen Infiltrationen. Das klinische Bild ist geprägt von Ikterus, entfärbten Stühlen, dunklem Urin und Hepatosplenomegalie. Bei Fortschreiten der Erkrankung kommt es zum Juckreiz und einer Gedeihstörung. Der Verlauf ist variabel, es kann sowohl zur spontanen Heilung sowie zum Übergang in eine chronische Erkrankung mit Zirrhose kommen. Bei fulminanten Verläufen wird eine Lebertransplantation erforderlich (Speer & Gahr, 2009).

3.) Akut fulminantes Leberversagen

Das akut fulminante Leberversagen ist definiert als schwere Lebererkrankung, die bei einem vorher lebergesunden Kind innerhalb von 6 Monaten zu einer Einschränkung der Lebersyntheseleistung mit oder ohne hepatische Enzephalopathie führt. Akutes Leberversagen wird durch unterschiedliche Trigger ausgelöst (Rodeck & Zimmer, 2013):

- Infektionen (z.B. mit Hepatitis-, Herpes- oder Adenoviren)
- Intoxikationen (z.B. durch Paracetamol oder Knollenblätterpilz)
- unerkannte Stoffwechselerkrankungen (wie z.B. Morbus Wilson, Galaktosämie oder die hereditäre Fruktoseintoleranz)
- vaskuläre Ursachen (wie z.B. das Budd-Chiari-Syndrom, d.h. Thrombosierung der Lebervenen).

Klinisch kommt es zu einer raschen Lebersyntheseverschlechterung mit schwerer Blutungsneigung, Ikterus, Hepatomegalie, Aszites und Anorexie. Im weiteren Verlauf kommt es zur Enzephalopathie, Nierenversagen und schließlich Multiorganversagen (Gortner et al., 2011).

Unter rein supportiven Maßnahmen beträgt die Mortalität 85%. Durch Lebertransplantation lässt sich beim akuten Leberversagen eine Überlebensrate von 60 bis 80% erreichen (Muntau, 2011).

4.) Maligne Lebertumoren

- Das Hepatoblastom ist der häufigste maligne Lebertumor im Kindesalter. Es ist nicht mit dem Hepatitis B-Virus assoziiert und es tritt am häufigsten bei Kindern unter zwei Jahren auf.
- Das hepatozelluläre Karzinom hat dagegen enge Assoziation zum Hepatitis B-Virus und tritt gehäuft bei Patienten mit einer hereditären Tyrosinämie auf. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 25 Jahren.

Die wichtigste Behandlungsmethode ist die radikale Teilresektion. Lebertransplantationen die aufgrund eines nicht resezierbaren malignen Lebertumors durchgeführt werden, erzielen kurzfristig sehr gute Überlebensraten. Aufgrund eines Rezidivs der malignen Erkrankung im weiteren Verlauf sterben jedoch annährend 50% der Patienten (Starzl et al., 1986; Gortner et al., 2011).

2.4 Lebertransplantationen als Therapieoption

In den 60er Jahren wurde eine Reihe von Organen erstmals erfolgreich transplantiert, so z.B. die Lunge (1963), die Bauchspeicheldrüse (1966), das Herz (1967), die Leber (1963) und Nierentransplantationen wurden langsam klinische Routine (Pfitzmann et al., 2001).

Die erste Lebertransplantation wurde 1963 in Denver (Colorado/USA) durch den amerikanischen Chirurgen Thomas Starzl durchgeführt. Damals transplantierte er das Organ einem 3-jährigen Jungen, der an biliärer Atresie erkrankt war. Das Kind starb 22 Tage nach dem Eingriff an einer unstillbaren Blutung (Otte, 2002). Vier Jahre später gelang Starzl die erste erfolgreiche Lebertransplantation bei einem 18 Monate alten Kind mit hepatocellulärem Karzinom. Das Kind überlebte danach 400 Tage und verstarb schließlich an extrahepatisch gestreuten Metastasen (Geissler et al., 2009). Trotz der großen chirurgischen Erfolge, bestand noch immer das Problem der Abstoßung von Transplantaten. In den 1940er, 1950er und 1960er Jahren wurden

wesentliche Erkenntnisse über das Immunsystem gewonnen und somit die Grundlagen für die Immuntherapie geschaffen. Hierzu zählen vor allem die Entdeckung der Immuntoleranz und des HLA (Human Leucocyte Antigen)- Systems, womit Gewebeeigenschaften vom Spender und Empfänger verglichen werden konnten (Kocoshis et al., 1993).

Im Jahre 1970 gelang der Durchbruch mit der Entdeckung des Wirkstoffs Ciclosporin. Diese Substanz wird von Pilzen (Tolypocladium inflatum) produziert und hat selektive immunsuppressive Wirkung. Anfang der 1980er Jahre wurde das erste Medikament mit dem Wirkstoff Ciclosporin zugelassen und für Transplantationszwecke eingesetzt. Das neue Medikament führte aufgrund der nun steigenden Überlebensraten zu einer starken Zunahme von Transplantationen. Von 1967 bis 1979 lag die Zwei- Jahres Überlebensrate bei den lebertransplantierten Kindern bei 30% (Otte, 2002). Durch das Einsetzen von Ciclosporin konnte 1986 die Ein- Jahres Überlebensrate immerhin auf Werte zwischen 57% und 83% gesteigert werden (Otte, 2002).

Aufgrund dieser Fortschritte nahm die Nachfrage nach Spenderorganen zu. Demgegenüber stand ein niedriger Spenderpool für kindliche Empfänger, zudem gekennzeichnet durch ein Größenmissverhältnis zwischen Spender und Empfänger. Aus dieser Situation resultierte eine anfängliche Mortalität auf der Warteliste von etwa 25% (Malatack et al., 1987). Die Schwierigkeit gerade für Kinder in den ersten Lebensjahren ein größenkompatibles Organ zu bekommen, führte im Laufe der Zeit zur Entwicklung neuer Varianten der Lebertransplantation. Dazu gehören die Reduced-Size-Technik, die Splitlebertransplantation und die Leberlebendspende. Die chirurgischen Voraussetzungen für die Entwicklung dieser innovativen Techniken schuf Couinaud durch die Beschreibung der Lebersegmentanatomie (Walter et al., 2008).

2.4.1 Die Reduced-Size-Technik

Hierbei wird durch Resektion die Spenderleber auf das erforderliche Volumen hin verkleinert. Der resezierte Anteil wird dabei verworfen. Als Transplantat kann entweder der rechte Leberlappen, der linke Leberlappen oder die linkslateralen Lebersegmente II und III dienen. Bereits 1975 gelang es T.E. Starzl die Größe einer Spenderleber zu reduzieren, sodass sie einem Kind transplantiert werden konnte (Starzl & Demetris, 1990). Durch diese Technik konnten nun Transplantationen relativ unabhängig vom Größenverhältnis zwischen Spender und Empfänger durchgeführt werden. Es gelang die Wartelistenmortalität für Kinder durch die Reduced-Size-Technik deutlich zu reduzieren. Problematisch ist jedoch die gleichzeitige Interaktion mit dem Spenderpool für Erwachsene, die Reduced-Size-Technik führt hier zu einem Anstieg der Sterblichkeit auf der Warteliste.

2.4.2 Splitlebertransplantationen

R. Pichelmayr und H. Bismuth gelang durch die Einführung der Splitlebertransplantation ein Verfahren, das die Verwendung beider Leberlappen eines Spenderorgans möglich machte. Der größere rechte Leberlappen dient als Transplantat für einen erwachsenen Empfänger, während der kleinere linke Leberlappen einem kindlichen Empfänger implantiert werden kann (Rogiers et al., 2001). Die Teilung (Splittung) der Leber kann entweder ex-situ, d.h. an einer bereits explantierten Leber, oder in–situ, d.h. an einer Leber vor Explantation durchgeführt werden. Beide Verfahren erfordern präzise Kenntnisse der Leberanatomie, lange Erfahrung mit Techniken der Leberexplantation und Implantation eines Organs. Der hohe technische Aufwand bedingt auch ein höheres Risiko für Komplikationen. Nach stetiger Verbesserung der chirurgischen Techniken konnten die Erfolgschancen deutlich gesteigert werden: im Jahr 1990 lag die Überlebensrate bei 60% (Broelsch), im Jahr 1998 lag diese bereits bei 95% (Goss et al., 1998).

2.4.3 Leberlebendspende

Bereits 1988 wurden in Brasilien und Australien die beiden ersten Fälle von Transplantationen linkslateraler Lebersegmente lebender Spender in kindliche Empfänger beschrieben. Im Jahr 1990 legte Broelsch die erste Serie von 20 Leberlebendspenden in Chicago, USA, vor und führte diese Methode bereits ein Jahr später in Europa, am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland, ein. Die zunehmende Erfahrung und Weiterentwicklung des Verfahrens führte zu sehr guten Ergebnissen mit Patientenüberleben von über 90%. Zusammen mit der Splitlebertransplantation konnte die Sterblichkeit der Kinder auf der Warteliste nahezu eliminiert werden.

Ein großer Vorteil der Lebendspende liegt in der Planbarkeit der Transplantation (Talbot et al., 1996, Sterneck et al., 1996). Das Transplantat ist zum Zeitpunkt der medizinischen Indikationsstellung schnell verfügbar und es besteht die Möglichkeit einer optimalen Planung und Vorbereitung des operativen Eingriffs. Die Qualität des transplantierten Gewebes und der allgemeine Gesundheitszustand des Spenders können vor der Operation umfassend untersucht werden. Die durch den Transport bedingte längere Ischämiezeit - die Zeit, in der das Organ nicht mit Sauerstoff versorgt ist - wird minimiert und somit auch die Schädigung des Gewebes. Der Nachteil der Lebendspende gegenüber der Transplantation von Organen hirntoter Spender ist eindeutig die Spenderoperation selbst. Obwohl sich das Organ innerhalb weniger Wochen vollständig regeneriert (Broelsch & Lloyd, 1993) und das Auftreten einer chronischen Leberinsuffizienz höchst unwahrscheinlich ist, besteht für den Spender ein Risiko von 0,2% für tödliche Komplikationen (Darwish et al., 2006). Die Gesamtmorbidität bei Spendern liegt zwischen 9,8 bis 12,5% (UKE 2002-2008).

Ethische Betrachtungen, das potentielle Risiko für den Spender, aber auch die Vorteile dieses Verfahrens für den Empfänger wurden diskutiert und es resultierte ein Konzept, welches das freiwillige Einverständnis des Spenders als oberstes Gebot zugrunde legte. Die Leberlebendtransplantation erfordert eine sorgfältige medizinische und psychologische Evaluation der Spender und eine umfassende Aufklärung über die Risiken der Operation. Die Lebensqualität der Spender zeigt auch bis zu zwei Jahre nach der Operation keine Beeinträchtigung im Vergleich mit potentiellen Spendern (Kroencke et al., 2014). Postoperativ konnte sogar eine bessere Lebensqualität bei Spendern als bei potentiellen Spendern beobachtet werden (Schulz et al., 2009).

Die Leberlebendspende eröffnete die Ausweitung der Lebertransplantation für Kinder insbesondere in Ländern, in denen die Spende von Hirntoten mit der Religion nicht vereinbar ist. In Japan und anderen asiatischen Ländern wurden große Leberlebendspende-Transplantationsprogramme begonnen.

Hinsichtlich der Überlebensrate nach Lebendspende und Splitlebertransplantationen sind beide Verfahren als gleichwertig einzustufen (Walter et al., 2008).

2.5 Überleben von Kindern nach Lebertransplantation

Die Lebertransplantation hat seit ihren Anfängen große Fortschritte gemacht, was sich nicht nur in der Weiterentwicklung der medizinischen Verfahren wiederspiegelt, sondern vor allem in den enorm gestiegenen Überlebensraten der Kinder.

Im Jahr 1970 betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate bei lebertransplantierten Kindern lediglich 30% (Kocoshis et al., 1993). Bereits 1991 bis 1993 konnten Ein-Jahres-Überlebensraten von 70% erreicht werden und 1996 bis 1998 wurden Ein-Jahres-Überlebensraten von über 80% erreicht (Rogiers et al., 2001).

Diese Erfolge konnten ebenfalls in Langzeitstudien reproduziert werden, Wallot et al. (2002) fanden in einer Studie an 467 zwischen 1984 und 1998 transplantierten Kindern eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 91,4% und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 90,4%. Auch neuere Zahlen belegen den stetigen Erfolg, 2006 lässt sich eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 88% verzeichnen (Tiao, 2006) und aus einer Langzeitstudie wird eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 94,2% aus dem Jahr 2007 angegeben (Soltys et al., 2007).

3 Immunsuppression

Der Progress der Transplantationschirurgie der letzten 20 Jahre beruht zu einem Teil auf der Einführung der immunsuppressiven Therapie. Der Grundstein der immunsuppressiven Therapie wurde mit der Entdeckung von Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin) gelegt. Diese bilden noch heute die Basis der meisten Immunsuppressions-Therapieschemata (Feng, 2008).

Ziel der immunsuppressiven Therapie nach einer Organtransplantation ist es, Abstoßungsreaktionen zu unterdrücken, dabei jedoch die immunologische Reaktivität des Empfängerorganismus gegenüber Infektionserregern weitgehend zu erhalten. Es wird eine initiale Induktionstherapie-, eine permanente Erhaltungs- und eine Abstoßungstherapie unterschieden.

3.1 Abstoßungstherapie

Das Risiko eine Abstoßungsreaktion zu erleiden droht während der gesamten Überlebenszeit eines Transplantates, jedoch ist sie in den ersten Wochen nach einer Lebertransplantation deutlich erhöht und liegt bei 20% bis 50%. (Spada et al., 2009).

Zum klinischen Bild einer akuten Abstoßung gehören Fieber, Krankheitsgefühl, Erhöhung von Entzündungszeichen im Serum, Erhöhung von Serumbilirubin, Transaminasen und γ-Glutamyltranspeptidase. Der Verdacht auf eine Abstoßung wird durch eine Leberstanzbiopsie und anschließender histologischer Aufbereitung untersucht (Terminology for hepatic allograft rejection, 1995). Die Schwere einer akuten Abstoßung wird nach dem Banff-Schema, das sich an histologischen Merkmalen orientiert, klassifiziert und beinhaltet nach einem Punkteschema deskriptive Grade (intermediäre-, leichte-, mittlere- und schwere Abstoßung) (Banff schema, 1997).

Die Therapie der Abstoßung besteht aus einer dreitägigen Steroidbolus-Gabe. Diese führt in über 90% der Fälle zum Erfolg (Rogiers et al., 2001). Bei refraktären Verläufen oder wiederholtem Auftreten ist eine Umstellung der Immunsuppression (meist von Ciclosporin auf Tacrolimus) indiziert (Spada et al., 2000).

Um Abstoßungsreaktionen zu verhindern ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie erforderlich. Im Folgenden werden die gängigen Medikamente in der Behandlung lebertransplantierter Kinder dargestellt.

3.2 Glukokortikoide (Steroide)

Glukokortikoide waren die ersten Medikamente zur Abstoßungsbehandlung und sind nach wie vor essentieller Bestandteil der immunsuppressiven Therapie. Sie wirken über intrazelluläre Rezeptoren, die von allen Körperzellen produziert werden. Ihre immunsuppressive Wirkung wird erreicht durch:

- Suppression der Antikörper-Produktion,
- Hemmung der Synthese von Zytokinen (wie z.B. Interleukin-2 und Interferon-γ),
- Reduktion der Proliferation von T-Helfer-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und B-Zellen.

Glukokortikoide werden sowohl zur Prävention, als auch zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und sehr vielfältig (Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Osteoporose, Hautatrophie, Adipositas, etc.). In Anbetracht der Nebenwirkungen im Rahmen der Langzeittherapie mit Steroiden, wie dem erhöhten Risiko für Infektionen und für Entwicklung von Malignomen (Fryer et al., 1994), wird versucht bei Kindern die Steroide als Erhaltungstherapie rasch nach der Transplantation auszuschleichen. Beim Ausschleichen von Steroiden ist das Risiko für Abstoßungsreaktionen nicht signifikant erhöht (Spada et al., 2006). Studien zufolge liegt die Rate von Abstoßungsreaktionen zwischen 7% und 29% (Reding et al., 2000; McKee et al., 1997; Martin et al., 1998; Toyoki et al., 2004). Reding et al. verglich 2003 zwei Gruppen von lebertransplantierten Kindern, eine Gruppe erhielt Tacrolimus und Steroide, die andere Gruppe Tacrolimus und Basiliximab (ein Antikörper, der mit T-Zellen interagiert). Die Ergebnisse zeigten keine schädlichen Effekte der steroidfreien Therapie auf das Transplantatüberleben, denn beide Gruppen zeigten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der abstoßungsfreien Zeitspanne. Mögliche Indikationen für den Einsatz von Steroiden sind eine chronische Abstoßung, Primär sklerosierende Cholangitis, Primär biliäre Zirrhose, autoimmune Hepatitis und andere autoimmune Erkrankungen (Ng et al., 2012).

3.3 Calcineurin-Inhibitoren

Diese Gruppe wird vertreten durch Ciclosporin (Sandimmun®) und Tacrolimus (FK506, Prograf®). Calcineurin- Inhibitoren binden an intrazelluläre Proteine, bilden dadurch einen Komplex und hemmen anschließend die Phosphatase Calcineurin (Mukherjee et al., 2009). Darüber greifen sie in die Transkriptionskontrolle des Interleukin-2- Gens und weiterer Zytokine ein. Über diesen Mechanismus wird die T-Zell-Proliferation und –Antwort gehemmt (Liu et al., 1991). Calcineurin-Inhibitoren werden zur Induktions- und Erhaltungstherapie verwendet. Sie werden nach dem Körpergewicht dosiert und zweimal täglich verabreicht. Regelmäßige Blutspiegelkontrollen sind zur Dosisfindung bzw. -anpassung unerlässlich. Ciclosporin und Tacrolimus weisen einen nahezu identischen Wirkmechanismus auf. Tacrolimus besitzt jedoch eine ca. zehn- bis hundertmal höhere immunsuppressive Wirkung. Tabelle 1 stellt die empfohlenen Talspiegel dar (Spada et al., 2009).

Tabelle 1: Zielspiegel der Calcineurin-Inhibitoren nach pädiatrischer Lebertransplantation

Zeit nach Transplantationen (in Monaten)	**Zielspiegel (µg/l)**	
	Ciclosporin	**Tacrolimus**
0-3	200-250	10-15
4-12	150-200	8-10
> 12	50-100	5-8

(Quelle: nach Spada et al., 2009, eigene Darstellung)

Die Immunsuppressiva erfordern bei Kindern höhere Dosierungen, denn der hepatische Metabolismus ist bei Kindern - bezogen auf das niedrigere Körpergewicht und die höhere Gesamtkörperflüssigkeit als bei Erwachsenen - erhöht und hängt umgekehrt proportional mit dem Alter zusammen (Dhawan, 2011). Ein weiterer Grund für die erhöhte Dosierung ist die erniedrigte Bioverfügbarkeit von Ciclosporin bei Kindern, denn diese korreliert mit dem Alter (Cooney, 1997).

Tacrolimus und Ciclosporin sind Medikamente, die primär bei der immunsuppressiven Erhaltungstherapie zum Einsatz kommen. Jedoch hat die Verwendung von Tacrolimus in den letzten 20 Jahren zugenommen und mittlerweile wird Tacrolimus gegenüber Ciclosporin bevorzugt (Feng, 2008; Martin et al., 2004).

Bereits im Jahre 1995 zeigte der Vergleich von Tacrolimus und Ciclosporin in einer multizentrischen Studie, die 50 lebertransplantierte Kinder umfasste, dass sich die Ergebnisse bezüglich des Patienten- und Transplantatüberlebens nach einem Jahr zwischen den beiden Medikamenten nicht unterschieden. Jedoch zeigten sich unter Tacrolimus weniger akute Abstoßungen (McDiarmid et al., 1995). Eine andere große Langzeitstudie verglich in einer 9-jährigen Verlaufskontrolle eine Gruppe von 233 lebertransplantierten Kindern, die mit Tacrolimus behandelt wurden mit einer Gruppe von 120 Kindern, die Ciclosporin erhielten. Sie ergab nicht nur signifikant höhere Patienten- und Transplantatüberlebenden unter Tacrolimus, sondern auch weniger steroidresistente Abstoßungen (Jain et al., 2000). Diese Ergebnisse wurden 2004 (Kelly et al.) in einer multizentrischen europäischen Studie bestätigt. Es wurden zwei Behandlungskonzepte untersucht, einerseits die Triple-Therapie mit Ciclosporin, Steroiden und Azathioprin und andererseits die Dual-Therapie mit Tacrolimus und Steroiden. Die Rate an abstoßungsfreien und an steroidresistent-abstoßungsfreien Intervallen war unter Tacrolimus geringer (55,5% gegenüber 40,2%) Es gab keinen Unterschied bezüglich des Patienten- und Transplantatüberlebens. Dieselbe Kohorte wurde fünf Jahre nachverfolgt und ergab nach diesem Zeitraum höhere Raten an akuten und chronischen Abstoßungen in der Gruppe, die mit Ciclosporin behandelt wurde (Kelly et al., 2004).

Beide Vertreter der Calcineurininhibitoren weisen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil auf, dazu gehören Nephrotoxizität, Neurotoxizität, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Infektionen (Staatz et al., 2004). Es hat sich gezeigt, dass Tacrolimus weniger mit Hyperlipidämie und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist als Ciclosporin (Manzarbeitia et al., 2001). Außerdem konnte es nicht mit kosmetischen Nebenwirkungen, wie Hypertrichosis und Gingivahyperplasie in Zusammenhang gebracht werden. Diese werden unter Ciclosporin-Therapie beobachtet (Hasenbein et al., 2006). Was die Inzidenz von Diabetes mellitus,

arteriellem Hypertonus und Infektionen betrifft, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Ciclosporin und Tacrolimus aufgezeigt werden. Bezüglich der Inzidenz zur Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (das mit Lymphomen, u.a. mit der Post-Transplantations-lymphoproliferativen Erkrankung PTLD assoziiert ist), weist jedoch Tacrolimus die höhere Rate gegenüber Ciclosporin auf (26% gegenüber 11%; Kelly et al., 2004).

3.4 Mycofenolat Mofetil (Cellcept®)

Der aktive Metabolit von Mycofenolat Mofetil ist Mycofenolsäure, die eine spezifische Inhibition des Enzyms INMDH (Inositolmonophosphatdehydrogenase) und damit der Nukleotid-de-novo-Synthese bewirkt. Nukleotide sind als Bausteine der DNA und RNA in Zellen notwendig. Die Hemmung des Enzyms führt zu Replikationshemmung von B- und T-Lymphozyten, denn sie sind – im Gegensatz zu anderen Zellarten, die Nukleotide über einen Wiederverwertungsstoffwechsel nutzen können - auf die Nukleotid-de-novo-Synthese angewiesen. Damit besitzt Mycofenolat Mofetil eine bessere Selektivität für B- und T- Lymphozyten als gegenüber anderen proliferierenden Körperzellen. Die orale Bioverfügbarkeit von Mycofenolat Mofetil beträgt ca. 94%, da der Wirkstoff fast vollständig resorbiert wird. Über 90% der Substanz werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden, ein kleinerer Teil unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf (Hoffmann-La-Roche, 1995).

Blutspiegelkontrollen des Medikaments können nützlich sein, um die Mycofenolat Mofetil-Therapie zu optimieren. Insbesondere im Hinblick auf Interaktionen mit anderen Medikamenten, wie z.B. Tacrolimus, das hochdosiert die Mycofenolat Mofetil-Konzentration reduziert (Brown et al., 2002; Kuypers et al., 2010). Mycofenolat Mofetil wird als Induktions-, Erhaltungs- und Abstoßungstherapeutikum eingesetzt. Es wird erfolgreich als alternatives Medikament bei Patienten mit chronischen Abstoßungen, rezidivierenden Abstoßungen oder schweren Calcineurin–induzierten Nebenwirkungen eingesetzt (Chardot et al., 2001; Evans et al., 2005). Es wurde auch schon erfolgreich in Calcineurin- und Steroidsparenden Leitlinien angewendet, ohne das Risiko für Abstoßungen zu steigern (Stegall et al., 1997; Eckhoff et al., 1998). Wichtige Nebenwirkungen von Mycofenolat Mofetil sind gastrointestinale Beschwerden (wie Übelkeit, Erbrechen, Gastritiden, Diarrhoen) und Knochenmarksuppression, insbesondere Thrombozytopenien (Fulton et al., 1996).

3.5 mTOR- Inhibitoren

Zu dieser Gruppe gehören Sirolimus (Rapamune®) und Everolimus (Certican®). Sirolimus ist ein in den 1970er Jahren entwickeltes Makrolid-Antibiotikum, das ursprünglich für die antimykotische Therapie eingesetzt werden sollte. Aufgrund seiner immunsuppressiven Eigenschaften wurde es jedoch nicht weiter als Antibiotikum verwendet. Es ist intrazellulär mit dem gleichen Bindungsprotein assoziiert wie Tacrolimus, wirkt aber über einen anderen Mechanismus. Durch Bindung an das Molekül mTOR (mammalian target of rapamycin) verursacht Sirolimus dessen Inhibition, dies führt wiederum zur Hemmung von zytokin - (Interleukin-2) - vermittelter T-Zell-Proliferation. Im Gegensatz zu Calcineurin-Inhibitoren, ist unter Sirolimus die T-Zell-Aktivierung noch möglich, jedoch kommt es nicht mehr zur Proliferation (Buck, 2006). Everolimus ist ein Sirolimus-Derivat und hat den gleichen Wirkmechanismus wie Sirolimus. Everolimus ist im Vergleich zu Sirolimus hydrophiler und weist eine höhere Bioverfügbarkeit auf. Die klinischen Erfahrungen mit Everolimus sind denen mit Sirolimus ähnlich (Coelho et al., 2012). Beide Substanzen sind bisher nicht für lebertransplantierte Patienten, sondern nur für Nieren- bzw. Herztransplantierte Patienten zugelassen. Ein Einsatz kann daher nur in Ausnahmefällen bzw. nach Genehmigung durch die Krankenkasse oder im Rahmen von klinischen Studien erfolgen (Geissler et al., 2009).

In Studien konnte gezeigt werden, dass in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren Sirolimus die Rate von akuten Abstoßungen reduziert und das frühe Ausschleichen von Steroiden ermöglicht (Pridöhl et al., 2001; Sindhi et al., 2002). Da Sirolimus eine sehr lange Halbwertszeit hat, ist eine engmaschige Kontrolle der Blutspiegel nicht sinnvoll, sondern allenfalls eine wöchentliche Kontrolle. Die Halbwertszeit von Everolimus ist kürzer als von Sirolimus, eine ein- bis zwei wöchentliche Spiegelbestimmung ist daher sinnvoll (Kaplan et al., 1998).

Der Vorteil von mTOR-Inhibitoren gegenüber den beiden Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin und Tacrolimus) ist insbesondere die sehr geringe Nephrotoxizität, sowie die fehlende Neurotoxizität (Fairbanks et al., 2003). Ein gravierender Nachteil in den durchgeführten Studien bei de-novo-Patienten war jedoch die erhöhte Inzidenz von Arteria hepatica Thrombosen, sowie Wundheilungsstörungen (Dean et al., 2004). Aus diesem Grund sollen mTOR-Inhibitoren nicht direkt postoperativ eingesetzt werden. Andere Nebenwirkungen, die mit Sirolimus und Everolimus assoziiert sind, sind Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und Blutbildveränderungen, insbesondere Anämie. Des Weiteren konnte ein erhöhtes Risiko für Stomatitis aphtosa (Mundulzera) mit mTOR-Inhibitoren in Assoziation gebracht werden (Fricain et al., 2008).

3.6 Antikörper-basierte Therapien

Wichtiger Vertreter dieser Gruppe sind die Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Basiliximab®, chimärer monoklonaler Antikörper). Diese Antikörper reagieren mit den Interleukin-2-Rezeptoren von aktivierten T-Lymphozyten. Sie reagieren nur mit Lymphozyten, die dieses Rezeptor-Molekül nach voriger Aktivierung exprimieren.

Interleukin-2-Antikörper sind derzeit nur zur Induktionstherapie zugelassen. Es konnte gezeigt werden, dass sie, bei Einsatz in der Induktionsphase, die Inzidenz von akuten Abstoßungen effektiv senken (Strassburg et al., 2002; Ganschow et al., 2005). Jedoch basieren die bisherigen Daten auf nicht-randomisierten Kurzzeit-Studien, sodass keine klaren Empfehlungen gegeben werden können.

4 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit wird definiert als ein psychischer Zustand konzentrierter Bewusstheit, der mit der wachen Bereitschaft einhergeht, auf äußere oder innere Reize zu reagieren. Aufmerksamkeitsfunktionen stellen Basisleistungen des kognitiven Systems dar. Sie gewährleisten eine effiziente Verarbeitung anderer kognitiver Funktionen und stellen somit effektives Handeln im Alltag sicher. Aufmerksamkeitsprozesse beeinflussen die Wahrnehmung und Handlungsplanung bzw. –ausführung und kontrollieren nahezu alle Funktionen und Abläufe des kognitiven Systems, soweit diese nicht erlernt sind. Nach Shiffrin und Schneider (1977) wird der Aufmerksamkeitsprozess in die automatisierte und die kontrollierte Informationsverarbeitung eingeteilt. Die automatisierte Verarbeitung legt zugrunde, dass Inhalte erlernt und ins Langzeitgedächtnis übernommen werden. Sie läuft ohne bewusste Aufmerksamkeit ab. Die kontrollierte Verarbeitung von Informationen erfordert bewusste Aufmerksamkeit.

Die Komplexität der Aufmerksamkeitsprozesse legt nahe, dass es sich nicht um eine einheitliche Funktion handelt. Vielmehr ist die Aufmerksamkeit ein Konstrukt mit vielfältigen Funktionen, die jeweils für die Kontrolle und Integration verschiedener Prozesse, welche die Wahrnehmung und das Verhalten beeinflussen, verantwortlich sind. Im Verlauf der Forschung hat sich die Annahme von mehreren Teilfunktionen durchgesetzt (Posner und Peterson, 1990; van Zoomeren und Brouwer, 1994; Mirsky, 1996).

Im Folgenden werden wichtige Aufmerksamkeitskonzepte mehrdimensionaler Aufmerksamkeit dargestellt.

Die Grundlage für das Mehrkomponentenmodell der Aufmerksamkeit geht auf die Arbeit von Posner und Boies (1971) zurück, ergänzt durch Posner und Rafal (1987). Sie beschrieben neben der Aufmerksamkeitskomponente Selektivität als weitere Komponenten Alertness und Vigilanz. *Alertness* umfasst einerseits den Zustand allgemeiner Wachheit und andererseits die Fähigkeit die Reaktionsbereitschaft in Erwartung eines Reizes kurzfristig zu steigern, wodurch schnellere Reaktionen möglich sind. *Selektivität bzw. fokussierte Aufmerksamkeit* ermöglicht aus der Vielzahl der inneren und äußeren Vorgänge die relevanten Aspekte zu fokussieren und zu verarbeiten, während andere Reize nicht beachtet werden. Die *Vigilanz* ist definiert als

die Fähigkeit zur willentlichen längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit. Des Weiteren beschrieben sie die räumliche Aufmerksamkeit, diese ermöglicht die verdeckte Verschiebung der Aufmerksamkeit, d.h. mental und ohne Augenbewegungen.

Von dieser Basis ausgehend stellten van Zoomeren und Brouwer (1994) ein erweitertes Modell dar, das zwischen dem Intensitäts- und dem Selektivitätsaspekt der Aufmerksamkeit unterscheidet.

Der Intensitätsaspekt umfasst die Komponenten „Alertness“ und „Vigilanz“. Unter dem Aspekt der Selektivität werden die Komponenten „fokussierte Aufmerksamkeit“ und „geteilte Aufmerksamkeit“ gefasst. *Geteilte Aufmerksamkeit* beschreibt die Fähigkeit zur Verteilung der Aufmerksamkeit auf mehrere simultan ablaufende Prozesse.

Auf der Grundlage der bisher genannten Überlegungen stellten Sturm und Zimmermann (2000) ihr mehrdimensionales Aufmerksamkeitsmodell vor, welches das Schema von van Zoomeren und Brouwer (1994) erweitert. Als weitere Aufmerksamkeitskomponente nennen sie den *Aufmerksamkeitswechsel*, der den schnellen Wechsel zwischen unterschiedlichen Aufgabenanforderungen ermöglicht. Dies ist z.B. bei einer Selektionsaufgabe gefragt, bei der sich die Zielreizklasse ändert. Des Weiteren definieren Sturm und Zimmermann Vigilanz als Fähigkeit zur Aufrechterhaltung selektiver Aufmerksamkeit unter monotonen Bedingungen und einer niedrigen Frequenz kritischer Reize, demgegenüber das Konzept der Daueraufmerksamkeit allgemeiner gefasst wird, da es auch kognitiv anspruchsvollere Anforderungen über eine längere Zeitspanne umfasst.

Tabelle 2: Aufmerksamkeitsdimensionen nach Sturm et al., 2000

Dimension	Aufmerksamkeitskomponente
Intensität	Alertness Daueraufmerksamkeit Vigilanz
Selektivität	Selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus Geteilte Aufmerksamkeit

(Quelle: nach Sturm et al., 2000, eigene Darstellung)

4.1 Kontrolle des Aufmerksamkeitsfokus

Die bisher beschriebenen Modelle behandeln weitgehend die Kontrollprozesse des sensorischen Inputs. Die Steuerungsprozesse, die der Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus zugrunde liegen, wurden bisher nicht thematisiert. Sie sind jedoch wesentlich, denn erst nach Fokussierung der Aufmerksamkeit können Kontrollprozesse des sensorischen Inputs ihre Funktion ausüben. Die Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus kann durch interne, d. h. kontrollierte Ausrichtung, als auch durch externe, d. h. reizgeleitete Steuerung erfolgen.

Die interne Steuerung des Aufmerksamkeitsfokus ist in Situationen, in denen es gilt ein Verhaltensziel umzusetzen oder zu verfolgen, gefragt. Sie dient nicht nur der Kontrolle eines Verhaltensplans, sondern ist wichtig bei der Konzentration auf eine mentale Aufgabe wie z. B. Sprechen, Zuhören u. Ä. Neben der willentlichen Einstellung der Aufmerksamkeit auf spezifische Sinneskanäle gehört zum Wirkbereich der internen Aufmerksamkeit auch die Ausrichtung des Fokus in Zeit, Raum und die tiefe Verarbeitung von Informationen, die wesentlich für die Merkfähigkeit sind. Ferner umfasst sie die Aufrechterhaltung der Reaktionsbereitschaft über kürzere Intervalle („intrinsische Alertness“ Sturm et al., 2000) und längere Zeitspannen im Sinne der Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz. Die interne Steuerung wird willentlich durch ein Individuum kontrolliert und bildet die Grundlage zur Ausführung mental anspruchsvoller Aufgaben.

Bei der externen Steuerung sind es Reize in der Umwelt, die die Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Es handelt sich hierbei nicht nur um Warnreize im Alltagsleben, die durch ihr Hervorstechen den Aufmerksamkeitsfokus auf sich lenken, sondern auch um Reize, die den Menschen emotional fesseln.

Die mentalen Anforderungen unterscheiden sich bei den beiden Formen der Aufmerksamkeitsausrichtung. Die interne Steuerung ist langsam und mit Anstrengung verbunden. Die externe Steuerung dagegen ist schnell, passiv und erfolgt reflexartig.

Störungen der internen Kontrolle über die Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus können sich in Perseverationen[1] ausdrücken. Ein Verlust der externen Steuerung zeigt sich in einer unkontrollierten Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus durch nahezu jede externe Stimulation, der Ablenkbarkeit.

4.2 Doppelaufgaben und Aufgabenwechsel

Die geteilte Aufmerksamkeit, die Fähigkeit mehrere Abläufe gleichzeitig zu beachten ist ein Aspekt der selektiven Aufmerksamkeit, es werden hierzu zwei Modelle diskutiert. Das Kapazitätsmodell auf der einen Seite vertritt die Ansicht, dass zur gleichzeitigen Bearbeitung zweier Aufgaben die Aufteilung der vorhandenen Kapazität (Moray, 1959; Kahneman, 1973) auf beide Aufgaben notwendig ist. Auf der anderen Seite wird angenommen, dass mehrere Aufgaben nur dann simultan bearbeitet werden können, wenn es gelingt, zwischen den konkurrierenden Aufgaben zu wechseln („switching“). Demnach wird die Leistung durch die Geschwindigkeit des Wechsels und nicht durch eine Kapazität begrenzt.

Ein zentraler Aspekt der Aufmerksamkeitsleistung ist die Fähigkeit zur Kontrolle über die Ausrichtung und den flexiblen Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus. Sie umfasst ein breites Spektrum von Leistungen, da sie in allen Situationen zum Einsatz kommt, die eine rasche Orientierung, die Verarbeitung von unterschiedlichen Informationen oder eine schnelle Neuausrichtung des Verhaltens an veränderte Umstände erfordern.

---

[1] Perseveration: Krankhaftes Verweilen bei ein und demselben Denkinhalt, Haftenbleiben an Vorstellungen bzw. beharrliches Wiederholen von sprachlichen Äußerungen oder von Bewegungen auch in inadäquatem Zusammenhang. ((Testbattery of Attentional Performance (TAP), Version 2.1; Zimmermann & Fimm, 2007)

Sowohl spezifische Aufmerksamkeitsleistungen als auch höhere kognitive Funktionen kommen hier zum Tragen.

Interessanterweise kommt es beim Umschalten zwischen zwei Aufgaben zu sogenannten „Wechselkosten“, d. h. dass Reaktionen nach einem Aufgabenwechsel auffällig langsam sind, auch dann wenn der Aufgabenwechsel vorhersehbar ist oder Pausen zwischen den Aufgaben eingefügt werden (Allport et al., 1994; Rogers und Maunsell, 1995).

Dieses Phänomen darf jedoch nicht mit pathologisch verminderter Flexibilität verwechselt werden. Diese führt zu auffälligen Störungen, die sowohl praktische als auch intellektuelle Leistungen beeinträchtigen. Sie äußern sich in einer Schwerfälligkeit des Verstehens und Unangepasstheit des Verhaltens.

4.3 Aufmerksamkeit und exekutive Kontrolle

Unter exekutiver Kontrolle versteht man kognitive Prozesse, die bei fast jeder Alltagssituation zum Tragen kommen, jedoch den automatischen Prozessen gegenübergestellt werden. Exekutive Kontrollmechanismen beeinflussen die Handlungssteuerung in komplexen Situationen, in denen z.B. besonders schwierige Aufgaben auszuführen sind, Fehler vermieden werden sollen, mehrere Handlungen auf einander abgestimmt werden müssen oder der Kontext für die Handlungen neuartig ist. Diese Prozesse benötigen mehr Aufmerksamkeitskapazität und sind flexibel einsetzbar.

Zum Verständnis der Funktionen von Aufmerksamkeit und exekutiver Mechanismen bei der Handlungssteuerung wurde das Supervisory Attentional System (SAS) beschrieben (Norman und Shallice, 1986). Danach werden Verhaltensakte durch unterschiedliche Mechanismen gelenkt, dazu gehören:

- Aktivierung gelernter Handlungsschemata,
- Teilweise automatische Handlungskontrolle („contention scheduling“),
- Übergeordnete Aufmerksamkeitskontrolle (Supervisory Attentional System (SAS).

- Aktivierung gelernter Handlungsschemata: diese Schemata sind durch Lernen erworben und im Langzeitgedächtnis gespeichert. Im vorliegenden Modell enthalten sie die Input- und Outputbedingungen. Sie werden dann aktiviert, d. h. es kommt zum Ausüben einer Handlung oder komplexer Handlungsabläufe, wenn ihre Aktivationsschwelle überschritten wird.

- Automatische Handlungskontrolle: hierunter versteht man die Koordination mehrerer komplexer Handlungsschemata, die durch laterale Hemmung ausgeführt werden kann („contention scheduling“). Dieser Mechanismus ermöglicht, dass konkurrierende Handlungen nicht gleichzeitig stattfinden, ohne dabei zusätzliche zentrale Aufmerksamkeit zu beanspruchen.

- Übergeordnete Aufmerksamkeitskontrolle (Supervisory Attentional System (SAS): Die bisher dargestellten Systeme beruhen auf Routine- Situationen, nach Norman und Schallice (1986) bedarf es jedoch eines Mechanismus, der flexibel auf neuartige Gegebenheiten reagiert. Das SAS ermöglicht zielgerichtete Handlungen für Situationen, in denen auf kein geeignetes Schema zurückgegriffen werden kann, erhöhte Gefahr oder Schwierigkeit vorliegt oder ein aktiviertes Schema zu inadäquatem Verhalten führen würde.

Der Bedarf einer übergeordneten Aufmerksamkeitskontrolle wird anhand von fehlerhaften Handlungen deutlich, vor allem in Situationen mit „capture errors“, die dadurch geprägt sind, dass durch unzureichende Kontrolle nicht adäquate Schemata auf eine Situation angewendet werden.

Zu diskutieren wäre die Existenz einer exekutiven Instanz oder mehrerer exekutiver Teilfunktionen. Die Annahme einer zentralen Exekutive war überwiegend am Anfang (1980er Jahre) der Erforschung dieser Fragestellung vorherrschend. Demnach beschrieb Kahnemann 1973 seine Theorie einer zentralen Instanz, deren Kapazität auf unterschiedliche Funktionen aufteilbar wäre. Wohingegen heute die Überlegung verschiedener exekutiver Teilfunktionen Vorrang hat, wobei diese teilweise auf gemeinsame kognitive und neuronale Strukturen zurückgreifen (Spering und Schmidt, 2008).

4.4 Aufmerksamkeitsverarbeitung

Die Komplexität der Aufmerksamkeitsteilleistungen legt nahe, dass diese in einem Zusammenwirken unterschiedlicher Hirnstrukturen verarbeitet werden. Nach dem Modell der neuronalen Netzwerke liegen die beteiligten Strukturen in verschiedenen kortikalen und subkortikalen Arealen und sind über Neurotransmitter miteinander vernetzt. Das Zusammenspiel der neuronalen Strukturen ist derart komplex, dass sich für das Konstrukt der Aufmerksamkeit keine eindeutige Lokalisation zuordnen lässt (Mesulam, 1990).

Die Aufmerksamkeitsverarbeitung impliziert jedoch nicht nur die Reiz-Reaktions-Kette, sondern erfordert höhere Funktionen. Die Informationsverarbeitungstheorie definiert ein energetisches System, das der Reizreaktionskette übergeordnet ist (Mulder, 1983; van der Meere, 1996). Demnach besteht die Reizreaktionskette aus der Reizaufnahme, Reizanalyse, Antwortselektion und der motorischen Reaktion.

Das Konstrukt des energetischen Systems (ergänzt durch Sander, 1986) umfasst folgende Attribute:

- „State“, der Wachheitszustand des zentralen Nervensystems. Dieser wird weiter unterteilt in „arousal“ und „activation“, wobei „arousal“ eine auf einen Reiz gerichtete Reaktion bezeichnet und „activation“ den Wachheitszustand beschreibt, der unabhängig von Reizen gleich bleibt.
- „Effort“- System, dieses System ist dem „state“ übergeordnet. Es beinhaltet die motivationale Komponente, die die Aktivierungsniveaus von „arousal“ und „activation“ beeinflusst.

Die „Evaluationsebene“ dient schließlich der Überprüfung und Bewertung sowohl der energetischen Wachheitszustände als auch der motorischen Reizreaktionen.

4.5 Lokalisierung von Aufmerksamkeit

Anhand von anatomischen und neurophysiologischen Untersuchungen konnten lokalisatorische Zusammenhänge zwischen Aufmerksamkeitsleistungen und den beteiligten Hirnstrukturen gezeigt werden. Das Aufmerksamkeitssystem wird durch ein komplexes Netz aus kortikalen und subkortikalen Strukturen repräsentiert. Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die funktionelle Kernspintomographie (fMRI), das Elektroenzephalogramm (EEG) und die Ableitung ereigniskorrelierter Potenziale können als Untersuchungsmethoden zur Erfassung der Lokalisation von Aufmerksamkeitsprozessen herangezogen werden. Es gibt Hinweise auf die Beteiligung der bereits beschriebenen kortikalen und subkortikalen Hirnstrukturen (Sturm und Willmes, 2001; Sturm et al., 1997). In einer fMRI-Studie konnte ein Bezug zwischen Aufmerksamkeitstests zur Alertness, Orientierung, exekutiven Funktionen und unterschiedlichen Hirnregionen gezeigt werden (Fan et al., 2005).

Im Wesentlichen zählen der präfrontale und der parietale Kortex zu den wichtigsten kortikalen Arealen, die bei komplexen kognitiven Leistungen wie der Aufmerksamkeit aktiviert werden (Dudel et al., 1996). Der präfrontale Kortex ist der vordere Bereich des Frontalhirns, er kann anatomisch in mehrere Anteile unterschieden werden, wobei der dorsolaterale präfrontale Kortex besonders an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt ist (Prosiegel und Paulig, 2002). Die Prozesse im Frontalhirn spielen bei exekutiven Funktionen eine wichtige Rolle (Konrad et al., 2005). Des Weiteren ist der präfrontale Kortex bei der Verarbeitung der Komponenten des Selektivitätsaspekt der Aufmerksamkeit beteiligt, dazu gehört die selektive Aufmerksamkeit, die geteilte Aufmerksamkeit, sowie die Prozesse des Arbeitsgedächtnisses (Corbetta et al., 1993; Kolb und Whishaw, 1996; Dannhauser et al., 2005). Im Hinblick auf die Funktion der geteilten Aufmerksamkeit kommt zusätzlich dem Gyrus cinguli eine essentielle Rolle zu.

Der Parietalkortex bzw. der Scheitellappen, liegt hinter dem Frontalkortex und ist von diesem durch die Zentralfurche getrennt. In der linken Hemisphäre ist der Parietalkortex für das Erkennen und den Umgang mit Sprache und Rechnen zuständig, wobei in der rechten Hemisphäre die visuell-räumliche Aufmerksamkeit verarbeitet wird (Birbaumer und Schmidt, 1996; Dudel et al., 1996). Bei Aufgaben zur selektiven Aufmerksamkeit konnte im rechten Parietallappen eine höhere Aktivität als

im linken beobachtet werden (Beauchamp et al., 2001). Zusätzlich zu präfrontaler gehen auch visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisleistungen mit rechtshemisphärischer Aktivität im parietalen Kortex einher (Smith und Jonides, 1997).

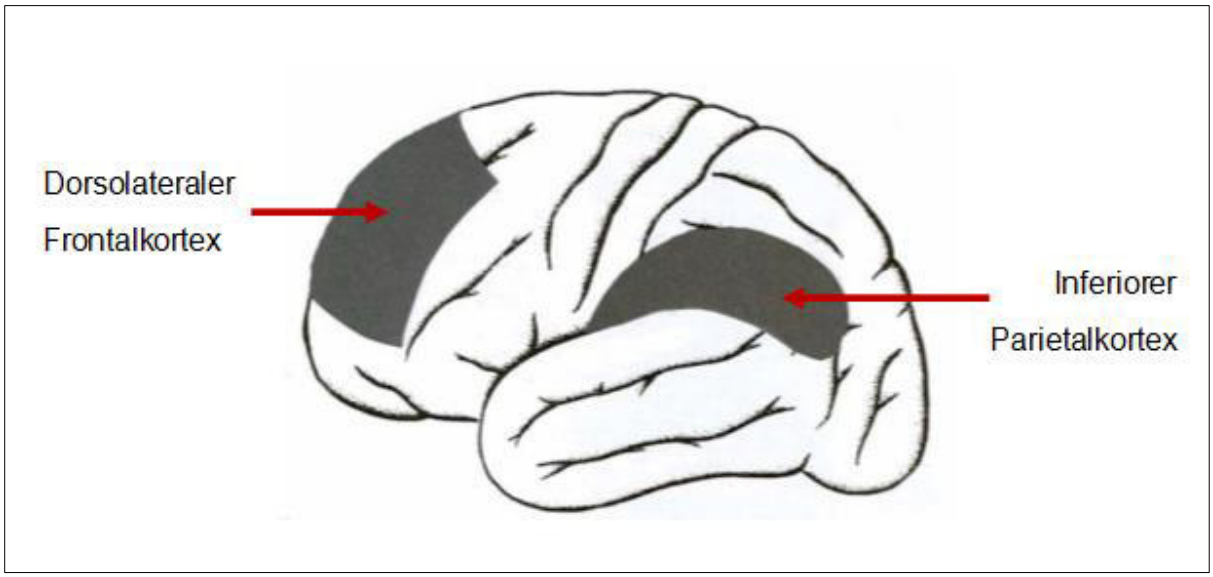

Abbildung 1: Lage des dorsolateralen Frontalkortex und des inferioren Parietalkortex (Lateralansicht, in Anlehnung an Kolb & Whishaw, 1995)

(Quelle: nach Kolb & Whishaw, 1995, eigene Darstellung)

Des Weiteren spielen subkortikale Gebiete für verschiedene Aufmerksamkeitsfunktionen eine wichtige Rolle. Dazu gehören das limbische System, Teile der Basalkerne, thalamische Kerngebiete und die Formatio retukularis. Bei ausreichender Motivation findet zunächst eine unbewusste Reizanalyse im Neokortex statt (Birbaumer und Schmidt, 1996). In Abhängigkeit des Wachheitszustandes kommt es weiter zu einer Reizfilterung. Der Hirnstammanteil der Formatio retikularis dient dazu als unspezifisches Aktivierungssystem. Prozesse der tonischen Aufmerksamkeitskomponente „Alertness“ führen zu rechtshemisphärischer Erregung im frontalen und parietalen Kortex, sowie im Thalamus (Sturm und Willmes, 2001). Phasische Aufmerksamkeitsaktivierung führt zusätzlich zur Erregung in der linken Hemisphäre. Zur weiteren Reizfilterung spielt der retikuläre Thalamuskern mit seiner „Gating-Funktion“ eine essentielle Rolle, er dient als Verteilungsstelle von Informationen zu den jeweiligen Sinnesmodalitäten. Die primären Assoziationsareale führen schließlich zur Lenkung des Aufmerksamkeitsfokus auf die ausgewählten Reize.

5 Fragestellungen und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Aufmerksamkeitsleistung von Kindern, die sich aufgrund einer schweren Lebererkrankung einer Lebertransplantation unterzogen haben, auf Zusammenhänge mit klinischen und immunsuppressiven Variablen zu untersuchen.

Es wird erwartet, dass die Mittelwerte von Aufmerksamkeitsleistungen der betroffenen Kinder der untersuchten Stichprobe signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit medikamentöser Monotherapie und Kombinationstherapie zeigen. Des Weiteren wird vermutet, dass sich die Mittelwerte hinsichtlich des eingenommenen Hauptimmunsuppressivums unterscheiden. Überprüft werden soll darüber hinaus, ob die Leistungen von der Dosierung der immunsuppressiven Medikation abhängen. Ferner soll der Frage nachgegangen werden, ob Kinder mit einem niedrigeren Spiegel der Calcineurininhibitoren bessere Leistungen erzielen, als Kinder mit einem höheren Medikamenten-Spiegel.

Nach in der Literatur berichteten Ergebnissen erreichen lebertransplantierte Kinder in Aufmerksamkeitsleistungen, die mittels TAP und KITAP erfasst wurden, Werte im unteren Normbereich, aber deutlich unter dem Durchschnitt der Normpopulation in den meisten Untertests (Kaller et al., 2010). Weiterhin wurde gezeigt, dass die Dauer der Erkrankung, das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation und die Art der Spende als Prädiktoren zu Aufmerksamkeitsleistungen definiert werden konnten (Kaller et al., 2010).

Zwar sind die neurotoxischen Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapie bekannt, dazu gehören Kopfschmerzen, Rastlosigkeit, Schlafstörungen und Angst, sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie u.a. kognitive Beeinträchtigungen bis hin zu Krampfanfällen (Bechstein et al., 2000; Zivkovic et al., 2010). Jedoch sind bisher die Ergebnisse in der Literatur zum Zusammenhang immunsuppressiver Therapie mit der Aufmerksamkeitsleistung und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder

unzureichend, so dass durch die vorliegende Arbeit mehr Erkenntnisse dazu gewonnen werden sollen.

Darüber hinaus sollen Zusammenhänge zwischen weiteren medizinischen Variablen und den Ergebnissen zur Aufmerksamkeitsleistung untersucht werden. Hierzu wird eine explorative Analyse durchgeführt.

Aus den aufgeführten Fragestellungen lassen sich folgende vier Hypothesen ableiten:

H_1 (1): Die Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder, die eine immunsuppressive Monotherapie (CSA[2] oder Tac[3]) erhalten, unterscheiden sich signifikant von den Leistungen derjenigen Kinder, die eine immunsuppressive Kombinationstherapie (CSA+ Steroide oder Tac+ Steroide) erhalten.

H_1 (2): Die Aufmerksamkeitsleistungen und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder unterscheiden sich hinsichtlich des eingenommenen Calcineurininhibitors (CSA oder Tac).

H_1 (3): Kinder mit einem niedrigeren Talspiegel der Calcineurin-Inhibitoren erzielen signifikant bessere Ergebnisse als Kinder mit einem höheren Calcineurin- Inhibitoren-Talspiegel. Die erhobenen Talspiegel der Gesamtgruppe werden zur Untersuchung dieser Hypothese am Median geteilt.

H_1 (4): Diagnosen der Kinder, die eine Lebertransplantation notwendig machten, haben einen signifikanten Zusammenhang mit der Aufmerksamkeitsleistung und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder.

---

[2] Ciclosporin = CSA

[3] Tacrolimus = Tac

6 Methoden

Im folgenden Kapitel wird zunächst die untersuchte Stichprobe vorgestellt. Des Weiteren werden der Ablauf der Untersuchung und die verwendeten Verfahren beschrieben. Das Kapitel schließt mit einer Beschreibung der statistischen Verarbeitung der erhobenen Daten.

6.1 Stichprobe

Die vorliegende Stichprobe setzt sich aus 134 Kindern zusammen, die im Zeitraum zwischen 2007 und 2010 untersucht wurden. Ziel bei der Erhebung des Datensatzes war es, Daten einer insgesamt großen Stichprobe auszuwerten und damit aussagekräftige und reliable Ergebnisse zu erhalten.

6.1.1 Patientenauswahl

Für die Untersuchung wurden zunächst anhand einer Liste diejenigen Kinder ermittelt, die bisher am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) transplantiert wurden.

Für die Studie kamen Kinder in Frage, die zum Testzeitpunkt zwischen 6 und 18 Jahre alt waren. Die Altersgrenzen ergaben sich durch die gewählten Testverfahren, die Untergrenze durch die Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (KITAP), die für Kinder ab 6 Jahren normiert ist und die Höchstgrenze durch die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), die für Kinder bis 18 Jahre normiert ist.

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war weiterhin ein Wohnsitz in Deutschland und die Kinder mussten die deutsche Sprache beherrschen, um die Testanforderungen ausreichend verstehen zu können. Eine weitere Voraussetzung für die Teilnahme war die Zustimmung der Eltern. Zusätzlich galt für die Kinder ein postoperativer Zeitraum von mindestens einem Jahr. Ein Ausschlusskriterium waren akute körperliche Beschwerden oder Krankheiten, die die Teilnahme an der Untersuchung erschweren oder zu einer Minderung der Konzentration führen könnten.

6.1.2 Stichprobenbeschreibung

Die Auswahlkriterien für den Zeitraum von 2007 bis 2010 am UKE wurden von 187 Kindern erfüllt, wovon 134 mit der TAP bzw. KITAP getestet wurden. Nachfolgend mussten fünf Kinder ausgeschlossen werden, da ihre medizinischen Daten aufgrund fehlender stationärer Akten nicht zu eruieren waren. Demnach besteht die untersuchte Stichprobe aus 129 Kindern.

Die Gründe für die Nichtteilnahme sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Gründe für das Nicht-Zustandekommen der Untersuchung im Untersuchungszeitraum

Grund	N
Haben keine Jahreskontrolle wahrgenommen	34
Ablehnung	15
Organisatorische Gründe	3
Verstorben	1
Fehlende medizinische Daten	5
Gesamt	58

6.1.2.1 Allgemeine Daten

Tabelle 4 stellt die wichtigsten Merkmale der Stichprobe dar.

Tabelle 4: Soziodemographische Variablen der untersuchten Kinder

Variable	
Alter zum Testzeitpunkt in Jahren *J (SD)*	10,7 *(3,4)*
Range	5-18
In Monaten *M (SD)*	128 (40)
Postoperativer Zeitraum bis zum Testzeitpunkt in Jahren *J (SD)*	7,4 (3,7)
Range	1-16
In Monaten *M (SD)*	88 (44)
	N
Geschlecht	
Weiblich	66
Männlich	63

6.1.2.2 Krankheitsbezogene Daten

Die folgende Tabelle stellt die krankheitsbezogenen Angaben der untersuchten Kinder und Jugendlichen dar. Es zeigt sich eine große Altersspanne zum Zeitpunkt der Transplantation, was unter anderem mit der Art der Grunderkrankung zusammenhängt.

Obwohl die Leber-Lebendspende den großen Vorteil bietet, unabhängig von der Warteliste transplantieren zu können, stellt die Post-mortem-Spende die häufigste Spendenart dar. Dies beruht unter anderem darauf, dass vom Spender bestimmte Voraussetzungen für eine Lebendspende erfüllt werden müssen: genetische oder emotionale Beziehung zum Empfänger, kompatible Blutgruppe, keine schwerwiegenden Vorerkrankungen und kein erhöhtes Risiko für Komplikationen während und nach der Operation.

Als Transplantat wurde ein Split-Organ um ein vielfaches häufiger transplantiert, als ein ganzes Organ. Das liegt unter anderem daran, dass bei kleinen Kindern oftmals aufgrund der geringeren Körpergröße nur der linke bzw. linkslaterale Leberlappen eines erwachsenen Spenders transplantiert (Split-Technik-> Trennung der Leber in zwei transplantierbare Teile) wird.

Tabelle 5: Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der LTX und zum Testzeitpunkt, Art der Spende, Art der Immunsuppression und Nebenwirkungen zum Testzeitpunkt

Variable	
Alter zum Zeitpunkt der LTX in Monaten *M (SD)*	40 *(46)*
Range	0-183
In Jahren *J (SD)*	3,3 (3,8)
Größe zum Zeitpunkt der LTX in Größenperzentilen	
<3er	25
3er-25er	63
26er-50er	12
51er- 75er	6
76er- 97er	8
>97er	4
Gewicht zum Zeitpunkt der LTX in Gewichtsperzentilen	
<3er	10
3er-25er	68
26er-50er	20
51er- 75er	11
76er- 97er	5
>97er	6
Art der Spende	
Post-mortem- Spende	85
Lebendspende	41
Transplantat	
Ganzes Organ	14
Split-Organ	113
Spender	
Fremdspende	91
Mutter	24
Vater	13
Onkel	1
Art der Immunsuppression	
Cyclosporin A	70
Tacrolimus	58
Steroide	12
Mycofenolat Mofetil	21

mTOR- Inhibitoren	5
Monotherapie	97
Kombinationstherapie	32
Nebenwirkungen	
Hirsutismus/ Hypertrichose	16
Gingivahyperplasie	27
Blutdrucksteigerung	9
Nierenfunktionsstörung	7
Haarausfall	1
Allergien	3
Post-Transplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)	0
Magnesiumsubstitution notwendig	44
Andere[4]	5

Diejenigen Kinder, die eine Lebendspende erhielten, waren zum Zeitpunkt der Transplantation deutlich jünger (M= 18 Monate; SD= 23) als die Kinder, die eine Fremdspende (M= 51 Monate; SD= 50) erhielten.

Die Variablen Art der Spende und Alter zum Transplantationszeitpunkt (in Monaten) korrelieren zu r= 0,415 (p= 0,001).

Die mit Abstand am häufigsten diagnostizierte Erkrankung, die eine Transplantation notwendig machte, war die biliäre Atresie.

[4] „Andere“: Therapieinduzierte Adipositas, Ekzem, Gynäkomastie, Cushing- Syndrom, Thrombozytopenie

Tabelle 6 zeigt die verschiedenen Diagnosen, die bei den untersuchten Kindern zur Transplantation führten:

Tabelle 6: Diagnosen der untersuchten Kinder, die zur Transplantation führten

Art der Diagnose	Kinder (N=129)	Anteil in %
Biliäre Atresie	68	52,4
Cholestatische Erkrankungen		
- Alagille Syndrom	10	7,9
- PFIC/M.Byler	10	8,7
- Neonatale Hepatitis	2	1,6
- PSC	2	1,6
- Autoimmunhepatitis	5	
Metabolische Erkrankungen		
- α1-Antitrypsinmangel	2	1,6
- M. Wilson	2	1,6
- Hyperoxalurie	1	0,8
- Tyrosinämie	2	1,6
- Crigler- Najjar-Syndrom	5	3,2
- OTC- Mangel	2	1,6
- Citrullinämie	1	0,8
Akutes Leberversagen	6	9,5
Tumore	2	1,6
Sonstige		
- Hämangiomatose	1	1,6
- Hepatopathie unklarer Genese	8	7,1

Anmerkung: Die letzte Spalte gibt den Anteil der Kinder mit der jeweiligen Diagnose an der Gesamtstichprobe wieder.

Die folgende Tabelle zeigt die aufgetretenen Komplikationen, die innerhalb des ersten postoperativen Jahres auftraten.

Tabelle 7: Komplikationen post- LTX

	Kinder (N=129)
Retransplantationen	25
- 1 Retransplantation	17
- 2 Retransplantationen	6
- 3 Retransplantationen	1
- 4 Retransplantationen	1
Abstoßungen	
- Akute Abstoßungen	65
- Chronische Abstoßungen	5
Virusinfektionen	65
Bakterielle Infektionen	33
Andere Komplikationen[5]	66

Von den 25 retransplantierten Kindern, wurden 17 Kinder einmalig retransplantiert, 6 Kinder mussten zweimal und jeweils ein Kind weitere drei- und viermal retransplantiert werden.

Die häufigste Komplikation war eine postoperative Abstoßungsreaktion. Sie kam bei 70 Kindern vor. Weitere Komplikationen kamen einzeln oder kombiniert vor:

- Zu den viralen Infektionen zählen Infektionen mit dem Cytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes-, Adeno-, Rota- und Polyomavirus. Vorherrschend waren mit 40 Fällen, Infektionen mit dem Cytomegalie- Virus.
- Als bakterielle Infektionen wurden Meningitis, Pneumonien, Sepsis, Adenoide, Infektionen der oberen Luftwege und des Gastrointestinaltrankes erfasst.

[5] Gallengangsstenose, Cholestase, Pfortaderhochdruck,Transaminasenanstieg, intestinale Blutung, Minderperfusion des Transplantats, Darmperforation, Aszites, Biliom, Leberverfettung, Anämie, Abszeß

Andere Komplikationen umfassten unter anderem Cholangitiden, Blutbildveränderungen, Biliome, Fieber unklarer Genese, Aszites und intestinale Blutungen.

Neben ihrer Lebererkrankung hatten 76 der untersuchten Kinder unterschiedliche zusätzliche Erkrankungen. Diese Zweiterkrankungen sind zum Teil nicht klar von Erkrankungen abzugrenzen, die in Zusammenhang mit der Leberschädigung stehen. Da jedoch davon auszugehen ist, dass in beiden Fällen mit erhöhten Belastungen für die Kinder zu rechnen ist, wurden alle als weitere Erkrankungen aufgenommen.

Aus praktischen Gründen wurden die erfassten Erkrankungen zum Teil in Gruppen zusammengefasst:

- Minderwuchs, allgemeine Entwicklungsverzögerung
- Herzvitien, gehäuft Atriumseptumdefekt
- Nierenfunktionsstörungen und Nierenfehlbildungen
- Gefäßfehlbildungen, u.a. Pulmonalarterienstenose (bei Alagille-Syndrom)
- Hämatologische Erkrankungen
- Epilepsie
- Hypersplenismus
- Arterieller Hypertonus
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- Neurodermitis
- Sehfehler
- Vitamin-Mangelzustände, insbesondere Vit. D-Mangel mit begleitender Rachitis

6.2 Durchführung der Untersuchung

Die psychologische Diagnostik wurde im Wesentlichen im Rahmen der jährlich stattfindenden dreitägigen medizinischen Jahreskontrolle nach Lebertransplantation durchgeführt. Hierfür werden die Kinder mit einem Elternteil in der Regel für drei Tage stationär aufgenommen und kamen innerhalb dieser Zeit an einem Termin zur psychologischen Diagnostik in das Institut für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE).

6.3 Medizinische Diagnostik

Um Aussagen darüber machen zu können, wie die immunsuppressive Therapie der Kinder eingestellt ist, wurden folgende Parameter aufgenommen:

- Blutspiegel der jeweiligen immunsuppressiven Therapeutika: Cyclosporin A-Spiegel µg/l; Tacrolimus-Spiegel µg/l
- Dosierung der eingesetzten Immunsuppressiva: Cyclosporin A, Tacrolimus, Steroide, Mycophenolat Mofetil, Sirolimus/Everolimus und andere Immunsuppressiva in mg/Tag
- Unerwünschte Wirkungen unter der immunsuppressiven Therapie: Hirsutismus/Hypertrichose, Gingivahyperplasie, Blutdrucksteigerung, Nierenfunktionsstörung, Haarausfall, Allergien, Post- Transplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Magnesiumsubstitutionsbedarf und andere

Diese wurden jeweils zu zwei Erhebungszeitpunkten erhoben:

- Ein Jahr nach der Transplantation (1 post-LTX)
- Zum Zeitpunkt der psychologischen Testung (TAP/KITAP)

Darüber hinaus wurden weitere Parameter jeweils zum Transplantationszeitpunkt, ein Jahr nach Transplantation und zum Testzeitpunkt der TAP/KITAP aufgenommen, um weitere Informationen darüber zu erhalten, welche medizinischen Variablen für die Aufmerksamkeitsleistung der Kinder und Jugendlichen nach der Transplantation relevant sind.

Damit ergeben sich insgesamt drei Messzeitpunkte:

T1: zum Transplantationszeitpunkt

T2: 1 Jahr post –LTX

T3: bei Testdurchführung mit TAP/KITAP

Folgende Parameter wurden erfasst:

1.) **Krankheitsverlauf:**

Grunderkrankung; Alter zum Zeitpunkt der LTX; Art der Spende; Komplikationen

2.) **Laborparameter:**

Bilirubin mg/dl; Quick in % bzw. INR; Albumin g/l; Kreatininspiegel mg/dl; GOT U/l; GPT U/l; γGT U/l; CHE KU/l

3.) **Körpermaße in Perzentilen:**

Größe; Gewicht

Die medizinischen Parameter wurden von der Autorin der vorliegenden Arbeit durch Aktenrecherche erhoben. Fehlende Werte in den Berechnungen sind durch fehlende Angaben in den Akten bedingt.

6.4 Untersuchungsverfahren

Folgende Verfahren wurden in der vorliegenden Untersuchung eingesetzt:

1. **Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung** [Testbattery of Attentional Performance (TAP)], Version 2.1; Zimmermann & Fimm, 2007;
2. **Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung bei Kindern** [Testbattery of Attentional Performance for Children (KITAP)] Zimmermann, Gondan, & Fimm, 2004.

Das Alter der zu untersuchenden Kinder und Jugendlichen und die vorhandenen Normen der Verfahren waren maßgeblich für die Entscheidung für TAP oder KITAP. So wurden Aufmerksamkeitsleistungen von Kindern im Alter von sechs bis zehn Jahren mit der KITAP, bei Kindern und Jugendlichen zwischen 11 und 18 Jahren mit der TAP untersucht.

6.4.1 Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

- **Aufbau und Durchführung**

Die TAP ist ein computerbasiertes Diagnoseverfahren, das die Aufmerksamkeitsleistung mittels verschiedener Einzeltests zur Aufmerksamkeitsprüfung misst. Die Testbatterie wurde im Jahr 1992 zum ersten Mal veröffentlicht und hat seitdem eine breite Resonanz sowohl in der Forschung wie auch in der klinischen Praxis, Diagnose und Therapie gefunden.

Die TAP hat sich zunächst an der neuropsychologischen Diagnostik orientiert. Ursprünglich bestand das Ziel darin, spezifische Ausfälle nach traumatischen Hirnschädigungen oder sonstigen Funktionsstörungen zu untersuchen. Um umschriebene Teilleistungen zu überprüfen sind in der TAP wenig komplexe Aufgaben ausgewählt, in denen leicht diskriminierbare Reize mit einem Tastendruck zu beantworten sind. Die Batterie besteht aus zwölf Untertests, wobei vor jeder Testdurchführung eine standardisierte Instruktion auf dem Bildschirm erscheint. Die Anweisung lautet möglichst schnell und fehlerfrei zu reagieren. Um das Verstehen der Aufgabe sicherzustellen, beginnt jeder Untertest mit einer Beispielaufgabe.

Die Leistung eines Probanden wird anhand folgender Parameter beurteilt:

Ermittlung der Leistungsgeschwindigkeit:

- Median der Reaktionszeiten
- Standardabweichung der Reaktionszeiten (als Maß für Variabilität der Antworten)

Ermittlung der Leistungsgüte:

- Anzahl der richtigen Reaktionen
- Anzahl der falschen Reaktionen (Zeichen einer mangelnden Reaktionshemmung)
- Anzahl der ausgelassenen Reaktionen (Indikator für Unaufmerksamkeit)

In der vorliegenden Studie wurden zur Operationalisierung der Aufmerksamkeitsleistungen fünf Untertests der TAP (Alertness, Arbeitsgedächtnis, Geteilte Aufmerksamkeit, GoNoGo, Inkompatibilität) eingesetzt. Diese fünf Untertests der TAP haben eine Entsprechung zu sechs Untertests in der KITAP (Ablenkbarkeit, Alertness, Daueraufmerksamkeit, Flexibilität, Geteilte Aufmerksamkeit, GoNoGo). Die Auswahl der durchzuführenden Untertests richtete sich zum einen danach, ob für die jeweiligen Untertests Normierungen vorliegen. Zum anderen sollten beide Dimensionen der Aufmerksamkeit erfasst werden. Dabei dienen die Untertests Alertness und Daueraufmerksamkeit zur Erfassung der Intensität, die übrigen Untertests Ablenkbarkeit, Flexibilität, geteilte Aufmerksamkeit und GoNoGo prüfen die Selektivität.

Folgende Untertests wurden durchgeführt:

- **Alertness**

Unter Alertness versteht man den allgemeinen Wachzustand, der es einer Person erlaubt schnell und angemessen auf konkrete Anforderungen zu reagieren. Sie ist die Basis für jede Aufmerksamkeitsleistung und somit Voraussetzung für angemessenes Handeln. Alertness lässt sich in drei Komponenten einteilen. Das „tonische Arousal“ bezeichnet den allgemeinen Wachzustand, unter „intrinsischen Arousal“ versteht man die Aufrechterhaltung der erhöhten Reaktionsbereitschaft über eine längere Zeitspanne und unter dem „phasischen Arousal“ versteht man die erhöhte Reaktionsbereitschaft in Erwartung eines Reizes.

Aufgabe:

Der Test bietet die Möglichkeit, die tonische und phasische Alertness zu untersuchen. Durch Verkürzung der Reaktionszeit auf einen angekündigten im Vergleich zu einem unangekündigten Reiz wird die phasische Alertness untersucht. Der Test besteht aus vier Durchgängen. Das Erscheinen eines Kreuzes auf dem Monitor stellt den visuellen Reiz im ersten Durchgang dar. Auf den soll der Proband so schnell wie möglich durch Tastendruck reagieren. Die Reaktionszeit gibt Auskunft über die tonische Alertness. Um die phasische Alertness zu untersuchen wird im zweiten und dritten Durchgang

durch einen Warnton das Erscheinen des Kreuzes angekündigt. Der vierte Durchgang ist identisch mit dem ersten. Der Test besteht also aus vier Serien nach einem ABBA-Schema (A = ohne Warnton; B = mit Warnton: das Zeitintervall zwischen Warnton und Reiz ist zufällig). Pro Serie werden 20 Reize angeboten.

- **Arbeitsgedächtnis**

Das Arbeitsgedächtnis ist ein System, das dazu dient Informationen für die Bearbeitung von mehrstufigen Aufgaben, komplexen Arbeitsabläufen oder Anpassung an eine Situation zu verarbeiten. Eine kontinuierliche Aktualisierung bei der Verarbeitung ist wesentlich. Defizite des Arbeitsgedächtnisses wirken sich in Problemen eben jener Arbeitsabläufe aus. Es ist unabhängig von Gedächtnisproblemen in Form von Lern-, Merk- und Abrufstörungen. Eine wichtige Rolle kommt dem Arbeitsgedächtnis bei der Kontrolle des Aufmerksamkeitsfokus zu, denn es ist eine wichtige Instanz für viele aufmerksamkeitsgesteuerte Prozesse.

Aufgabe:

Auf dem Bildschirm wird dem Probanden eine Abfolge von Zahlen dargestellt, es gilt jede Zahl auf Übereinstimmung mit der vorangegangenen oder der vorletzten Zahl zu vergleichen. Hier ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeitskontrolle gefragt. Der Test prüft den Informationsfluss und die Aktualisierung der Information.

Es kann zwischen drei Schwierigkeitsgraden gewählt werden:

1.) Erkennen einer direkt aufeinanderfolgenden Wiederholung von zwei zweistelligen Zahlen.

2.) Erkennen einer Wiederholung von zwei zweistelligen Zahlen, wobei die kommende Zahl mit der vorletzten identisch sein muss.

3.) Erkennen einer Wiederholung von zwei einstelligen Zahlen, wobei die kommende Zahl mit der vorletzten identisch sein muss.

Der Test wurde bei der vorliegenden Untersuchung auf dem Schwierigkeitsniveau 3 durchgeführt.

Der Umfang beträgt 100 Reize, die mit einer Frequenz von drei Sekunden präsentiert werden. Davon sind 15 Reize kritisch.

Die Anzahl der Auslassungen und Fehler stellen die Leistungsparameter dar. Sie geben Aufschluss über eine mangelnde Kontrolle des Informationsflusses. Die Reaktionszeiten sind bei diesem Untertest weniger relevant.

- **Geteilte Aufmerksamkeit**

Geteilte Aufmerksamkeit bezeichnet die Fähigkeit die Aufmerksamkeit auf mehrere simultane Prozesse zu verteilen. Sie hat im Alltag hohe Relevanz. Nach Schädigungen müssen Aktivitäten, die vorher weitgehend automatisch ausgeführt werden konnten, oft bewusst kontrolliert werden.

Aufgabe:

Die hier gestellte „dual-task“ Aufgabe prüft die Reaktion auf zwei gleichzeitig dargebotene Reize. Ein Reiz ist akustisch, der andere visuell.

Der visuelle Reiz besteht darin, auf eine bestimmte Konstellation von aufleuchtenden Kreuzen zu reagieren, nämlich dann, wenn in einem Feld von vier mal vier Punkten diese aufleuchtenden Kreuze kleine Quadrate bilden. Sobald ein kleines Quadrat gebildet wird, muss der Proband so schnell wie möglich durch Tastendruck reagieren. Simultan dazu, muss auf den akustischen Reiz geachtet werden, dieser besteht aus einem Wechsel von hohen und tiefen Tönen und ist kritisch sobald zwei gleiche Töne hintereinander Folgen. Neben der Doppelaufgabe gibt es auch die einfachen Bedingungen, bei denen jeweils nur die visuelle oder auditive Aufgabe bearbeitet wird.

Es werden 100 (davon 17 kritisch) visuelle und 200 (davon 16 kritisch) akustische Reize dargeboten.

Zur Ermittlung der Leistung des Probanden sind die Reaktionszeiten von untergeordneter Bedeutung, hier ist die Anzahl der verpassten Signale das entscheidende Kriterium für eine erfolgreiche Aufmerksamkeitsteilung.

- **GoNoGo**

Mit diesem Untertest lässt sich die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion bei gleichzeitigem Ausführen einer angemessenen Reaktion überprüfen.

Es ist ein wichtiger Test zur Verhaltenskontrolle. Insbesondere bei Patienten mit einer frontalen Symptomatik lässt sich eine Störung dieser Form von Verhaltenskontrolle beobachten.

Aufgabe:

Dem Probanden werden visuelle Reize in Form von fünf Quadraten mit unterschiedlichen Füllmustern dargeboten, wobei nur zwei dieser Quadrate als Zielreiz definiert sind und bei deren Erscheinen so schnell wie möglich per Tastendruck zu reagieren ist.

Die Fähigkeit zur Reizkontrolle wird insbesondere durch die Anzahl der Fehlreaktionen beurteilt. Bei der Beurteilung ist der Median der Reaktionszeit ebenfalls bedeutsam, denn er ist ein Parameter für die Schnelligkeit der Entscheidungsprozesse.

- **Inkompatibilität**

Die Inkompatibilität ist die Fähigkeit zur Fokussierung der Aufmerksamkeit, d.h. inwieweit irrelevante Reizaspekte unterdrückt werden können. Inkompatibilität tritt in einer Konfliktsituation auf, in der verschiedene Reizinformationen parallel verarbeitet werden und dabei eine Überlagerung zwischen verschiedenen Reaktionstendenzen ausgelöst wird.

Aufgabe:

Dem Probanden werden links oder rechts vom Fixationspunkt nach links oder rechts gerichtete Pfeile dargeboten. Die Aufgabe besteht darin, auf die Pfeilrichtung unabhängig davon, auf welcher Seite des Bildschirms die Pfeile präsentiert werden, zu reagieren. Eine Bedingung ist kompatibel, wenn Pfeilrichtung und Seite des Reizes übereinstimmen.

In einer erhöhten Anzahl von Fehlern für die kompatiblen Bedingungen im Vergleich zu den inkompatiblen, sowie in der Wechselwirkung zwischen Gesichtsfeld und Hand, wird der Inkompatibilitätseffekt deutlich.

Normierung

Bei der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) liegen Normierungen für Erwachsene, Kinder und Jugendliche für die meisten Untertests vor. Sie ist in zwei Altersstufen unterteilt, 6-18 Jahre und 19-89 Jahre. Jedoch wurden die Tests nicht im gleichen Umfang für Erwachsene und Kinder und Jugendliche normiert, d.h. die Normierung liegt vor allem für die Erwachsenen-Gruppe vor, bei den Kindern gibt es noch viele Lücken. Des Weiteren unterscheiden sich die Untertests bezüglich der Größe der Normstichproben.

Die Zusammensetzung der Normstichproben wurde nach den Merkmalen Geschlecht, Alter und Schulbildung (letzteres nur bei Erwachsenen) aufgeschlüsselt.

Normstichproben für Kinder und Jugendliche liegen für die Untertests Alertness, Arbeitsgedächtnis, Crossmodale Integration, Flexibilität, geteilte Aufmerksamkeit, GoNoGo, Inkompatibilität und visuelles Scanning vor. Für den Untertest Daueraufmerksamkeit gibt es bisher keine Normierung.

Bei der Interpretation der Normwerte entsprechen Prozentränge von unter 25 einer unterdurchschnittlichen Leistung. Der Prozentrang zwischen 25 und 75 entspricht einer durchschnittlichen Leistung und Prozentränge über 75 einer überdurchschnittlichen Leistung.

Gütekriterien

1.) **Objektivität:** Aufgrund der standardisierten Bildschirm-Instruktionen dürfte eine hinreichende Objektivität gegeben sein. Jedoch könnte man es auch als eingeschränkt erfüllt werten, denn zur Sicherstellung des Instruktionsverständnisses soll der Versuchsleiter die am Bildschirm dargebotene Instruktion dem Probanden laut vorlesen bzw. mündlich vermitteln. Des Weiteren wird zusätzlich ein Vortest durchgeführt, der bei Bedarf mehrfach wiederholt werden kann. Hierdurch können Versuchsleiter- und Übungseffekte entstehen. Die Auswertungsobjektivität ist durch die automatische Auswertung gegeben.

2.) **Reliabilität:** Die Split-Half-Reliabilität liegt für die Reaktionszeitmediane überwiegend oberhalb .90, sie ist demnach zufriedenstellend bis sehr gut. Die Reliabilitäten der Fehlermaße und Auslassungen hingegen sind deutlich niedriger und damit häufig unzureichend Bei der Retest-Reliabilität zeigen sich bei den Untertests Alertness, Inkompatibilität und Arbeitsgedächtnis hohe Koeffizienten von .60 bis .83 bezüglich der Geschwindigkeitsmaße auf. Bei den Fehlern und Auslassungen sind die Koeffizienten bei den Tests geteilte Aufmerksamkeit, GoNoGo sowie Inkompatibilität ebenso hoch. Demgegenüber zeigten sich für den Test phasische Alertness niedrige Koeffizienten, ebenso wie für die Auslassungen bei dem Test GoNoGo. Kritisch anzumerken ist, dass die Retest- Reliabilität bisher nur bei einer relativ kleinen Stichprobe berechnet wurde. Die Testautoren führen die geringe Reliabilität auf Funktionsschwankungen oder auf Varianzeinschränkung der kleinen und homogenen Stichprobe zurück.

3.) **Validität:** Eine vollständige Validitätsbestimmung der Untertests war angesichts der großen Zahl an Untertests und möglichen Testbedingungen nicht möglich. Die Normierungsdaten kommen aus verschiedenen Studien, wobei in diesen wiederum jeweils unterschiedliche Teilmengen von Untertests genutzt wurden. Für die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung wurde die Validität anhand von Faktorenanalyse bestimmt. Mittels der Faktorenanalyse konnte die Mehrdimensionalität der Testbatterie bestätigt werden.

6.4.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung bei Kindern (KITAP)

Aufbau und Durchführung

Die KITAP wurde auf Basis der theoretischen Annahmen der TAP 2002 von Zimmermann, Gondan und Fimm entwickelt. Sie dient zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen bei Kindern im Alter von sechs bis zehn Jahren mittels verschiedener Testverfahren. Nach faktorenanalytischen Berechnungen wurden für die Entwicklung der KITAP fünf Untertests der TAP ausgewählt und durch drei weitere Untertests ersetzt.

Die Leistung eines Probanden wird anhand folgender Parameter beurteilt:

- Mediane der Reaktionszeiten
- Standardabweichung der Reaktionszeiten
- Anzahl an Fehlern und Auslassungen

In den einzelnen Untertests haben die Kriterien unterschiedliche Relevanz.

Die „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder“ ist in das thematische Konzept „Das Schloss der Geister“ eingebettet. In dieser Studie wurden folgende sechs Untertests eingesetzt: Ablenkbarkeit, Alertness, Daueraufmerksamkeit, Flexibilität, Geteilte Aufmerksamkeit, GoNoGo.

Die Untertests im Einzelnen:

1.) **Ablenkbarkeit („Das fröhliche und das traurige Gespenst“):** Dieser Untertest misst die Fähigkeit, den Fokus auch in komplexen Situationen und unter ablenkenden Bedingungen willentlich unter Kontrolle zu halten. Defizite äußern sich u. a. in häufigem Abschweifen, Unstetigkeit des Denkens und Sprechens und Sprunghaftigkeit des Handelns. Die Aufgabe besteht darin, eine Entscheidungsaufgabe zu bearbeiten. Es handelt sich um eine GoNoGo-Aufgabe mit Ablenkern. Die Probanden sollen so schnell wie möglich auf einen traurigen Geist per Tastendruck reagieren, jedoch nicht auf andere Geistererscheinungen, die als Ablenkung präsentiert werden.

2.) **Alertness („Die Hexe“):** Es handelt sich um eine einfache Reaktionsaufgabe, wobei der Proband möglichst schnell mit einem Tastendruck auf eine im Schloss auftauchende Hexe reagieren soll. Gemessen wird die intrinsische Alertness.

3.) **Daueraufmerksamkeit („Der Tanz der Geister“):** Dieser Untertest prüft die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit über eine längere Zeitspanne aufrecht zu erhalten. Sie ist eine Voraussetzung für das Behalten von aufgenommen Informationen, da hier nicht nur das Verstehen des Aufgenommenen, sondern auch die Tiefe der Verarbeitung wesentlich ist (Craik und Lockhart, 1972). Bei der Aufgabe gilt es jeden Reiz mit dem nächsten zu vergleichen. Bei den Reizen handelt es sich um Gespenster, die nacheinander in unterschiedlichen Fenstern einer Burgruine erscheinen. Kritische Reize auf die reagiert werden muss, sind aufeinanderfolgende Gespenster, die in der Farbe übereinstimmen. Bei diesem Untertest ist die Anzahl der Auslassungen der entscheidende Faktor für die kontinuierliche Aufmerksamkeitsleistung.

4.) **Flexibilität („Das Haus der Drachen“):** Bei der Flexibilität handelt es sich um die Fähigkeit zur Neuausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus. Defizite führen zu starken Einschränkungen im Alltag, denn die Betroffenen können ihren Aufmerksamkeitsfokus nicht adäquat an aktuelle Anforderungen anpassen und zeigen oft stereotypes Verhalten. Dieser Test erfasst die Reaktion auf stetig wechselnde Zielreize, um damit auf die Fähigkeit sich schnell auf neue Bedingungen einstellen zu können rückzuschließen. Es erscheinen zwei konkurrierende Reize in Form von zwei Drachen unterschiedlicher Farbe (grün und blau), diese sollen von dem Probanden durch Tastendruck abwechselnd ins Haus gelassen werden. Dabei wechselt ihre Position zufällig.

5.) **Geteilte Aufmerksamkeit („Die Eulen“):** Die Fähigkeit zur Teilung der Aufmerksamkeit wird mithilfe von „Dual-Task“-Aufgaben geprüft. Hierbei müssen zwei Ereignisabläufe simultan bearbeitet werden. Die optische Aufgabe stellt eine Eule dar, die durch Tastendruck „geweckt“ werden soll, wenn ihr die Augen zufallen. Die auditive Aufgabe besteht darin, die Taste zu drücken, sobald in der Abfolge einer wechselnden Tonfolge (gegenseitige

Zurufen zweier Eulen) ein Ton zweimal hintereinander zu hören ist (eine Eule setzt einen Ruf aus).

6.) **GoNoGo („Die Fledermaus“):** Die Fähigkeit inadäquate impulsive Reaktionen zurückzuhalten wird anhand einer Entscheidungsaufgabe geprüft. Es werden zwei Reize (Fledermaus und Katze) in zufälliger Reihenfolge präsentiert, dabei soll der Proband nur auf den Reiz Fledermaus so schnell wie möglich per Tastendruck reagieren.

Normierung

Bei der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder (KITAP) liegen Normierungen anhand von Daten normalgesunder, unauffälliger Kinder vor. Die Zusammensetzung der Normstichproben wurde nach den Merkmalen Geschlecht und Alter aufgeschlüsselt.

Da bei den meisten Tests und Parametern eine deutliche Veränderung im Altersverlauf ersichtlich war, wurde eine Trendbereinigung vorgenommen. Unter der Annahme, dass es zu Verzerrungen bei den Normwerten kommen würde, wurde eine entsprechende Korrektur durchgeführt. Die Normen wurden für zwei Altersstufen berechnet, 6 bis 7 Jahre und 8 bis 10 Jahre, wobei das Alter in Tagen berücksichtigt wurde. Es wird darauf hingewiesen, dass z.T. Geschlechtsunterschiede und nicht lineare Alterstrends vorliegen.

Gütekriterien

1.) **Objektivität:** Da auf eine schriftliche oder Standard-Testinstruktion verzichtet wurde, ist die Durchführungsobjektivität als eingeschränkt zu bewerten. Laut Manual ist es die Aufgabe des Testleiters die Kinder durch eine Geschichte zu motivieren.

2.) **Reliabilität:** Die Splithalf-Reliabilitäten liegen für die beiden Altersgruppen von 6 bis 7 Jahren und von 8 bis 10 Jahren mit Werten von .55 bis .97 vor. Die Testautoren begründen die niedrigen Reliabilitätswerte durch Artefakte aufgrund geringer Zahlen von Fehlern und Auslassungen bei den meisten Untertests.

3.) **Validität:** Für die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder wurde Validität anhand von Faktorenanalyse bestimmt, wobei getrennte Analysen für die Altersklasse der 6 bis 7 Jährigen und der 8 bis 10 Jährigen gerechnet wurden. Mittels der Faktorenanalyse konnte die Mehrdimensionalität der Testbatterie bestätigt werden.

6.5 Statistische Verarbeitung der Daten

Die Datenanalyse erfolgt mit dem Statistikprogramm PASW Statistics 18 für Windows, hierbei handelt sich um eine explorative Studie.

Die Normalität der Verteilung der Parameter der Immunsuppressiva und der Laborparameter in der untersuchten Stichprobe wird mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft und zeigt, dass die Annahme einer Normalverteilung abgelehnt werden kann.

Die statistischen Verfahren, die im Folgenden zum Einsatz kommen, erfordern im Allgemeinen, dass die untersuchten Variablen normalverteilt sind. Um eine Normalverteilung zu erhalten wurden die Werte der Stichprobe logarithmiert.

Da die TAP und die KITAP- Variablen in den Bereichen

- Alertness (Reaktionsgeschwindigkeit)
- Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen)
- Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)
- GoNoGo (Fehler)
- GoNoGo (Auslassungen)
- GoNoGo (Reaktionsgeschwindigkeit)

die gleichen kognitiven Leistungen von den Probanden erfordern, wurden diejenigen Probanden, die entweder die TAP oder die KITAP durchgeführt haben, zusammen ausgewertet, d.h. trotz der unterschiedlichen Tests als eine Gruppe betrachtet.

Im Folgenden bildet diese Gruppe der Probanden die Grundlage der Berechnungen.

Dies beruht darauf, dass sich die Untertests in der TAP und KITAP entsprechen. Nach Zimmermann et al. (2002) messen die Parameter dieser Untertests dieselben Dimensionen der Aufmerksamkeit und können demnach kongruent behandelt werden.

Daraus ergeben sich höhere Fallzahlen in diesen Variablen gegenüber den übrigen Variablen.

Für den Mittelwertsvergleich zwischen zwei nach Monotherapie (CSA oder Tac) und Kombinationstherapie (CSA+ Steroide oder Tac+ Steroide) gebildeten Untergruppen hinsichtlich ihrer Leistung in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen, wird eine einfaktorielle Varianzanalyse berechnet.

Der Mittelwertsvergleich zwischen den zwei nach dem eingenommenen Calcineurininhibitor (CSA oder Tacrolimus) gebildeten Untergruppen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen wird mit t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Hier wird der Frage nachgegangen, ob Kinder, die CSA einnehmen signifikant bessere Ergebnisse in Skalen der Aufmerksamkeitsleistungen und exekutiven Funktionen erzielen als Kinder, die Tacrolimus einnehmen.

Der Vergleich zweier Untergruppen aus der untersuchten Gesamtstichprobe (CNI-Talspiegel) hinsichtlich ihres Einfluss auf die Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen wird mit t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Zur Untersuchung des Unterschieds der Diagnosegruppen, die eine Lebertransplantation notwendig machten und der Aufmerksamkeitsleistung und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder, wird eine einfaktorielle Varianzanalyse berechnet.

Sowohl t-Test als auch Varianzanalyse können als gegenüber Voraussetzungsverletzungen sehr robuste interferenzstatistische Verfahren angesehen werden (Bortz, 1993). Zur Prüfung der Homogenität der Varianzen wird der Levene-Test eingesetzt, bei Varianzenungleichheit wird das Ergebnis des t-Tests für nicht gleiche Varianzen angegeben.

Um die potentielle Vorhersagekraft von erhobenen medizinischen Parametern für die Leistung in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder zu überprüfen, wird neben einer Varianzanalyse, eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt.

Der Durban-Watson-Test wurde eingesetzt, um die Verteilung und Korrelation der Residuen zu kontrollieren. Die Multikollinearität wird über die Toleranzen überprüft.

Alle Signifikanzprüfungen wurden zweiseitig durchgeführt, das Signifikanzniveau wurde bei $p= 0.05$ festgelegt. Zum Aufspüren von Trends wurde ein Niveau von $p< 0.10$ akzeptiert.

Bei der Darstellung der Ergebnisse werden die folgenden Abkürzungen statistischer Symbole und Prüfgrößen verwendet:

M	Mittelwert
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Mdn	Median
df	Freiheitsgrade
SS	Quadratsumme
MS	mittleres Abweichungsquadrat
p	Signifikanzniveau

Unterschiede in der Anzahl der Personen in den verschiedenen Variablen sind auf „missing values“ zurückzuführen.

7 Ergebnisse

Im folgenden Teil werden zunächst die Ergebnisse der Überprüfung der vier Haupthypothesen (vgl. Kapitel 3: Fragestellung) dargestellt. Im Anschluss werden Ergebnisse der durchgeführten exploratorischen Analysen aufgeführt.

In den in diesem Kapitel dargestellten Tabellen werden zusätzlich zu den jeweiligen Stichprobengrößen die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) sowie die Ergebnisse der Signifikanztests dargestellt.

7.1 Überprüfung der Stichprobe auf Normalverteilung

Zur Überprüfung der Stichprobe wird der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. In folgender Tabelle sind die Ergebnisse abzulesen:

Tabelle 8: Überprüfung der Variablen auf Normalverteilung[6]

	W	df	p
CSA 1 post- LTX	0,722	88	0,000
Tac 1 post- LTX	0,907	41	0,003
Steroide 1 post- LTX	0,402	72	0,000
Prolif.hemmer 1 post- LTX	0,862	11	0,061
CSA TAP/KITAP	0,917	70	0,000
Tac TAP/KITAP	0,875	58	0,000
Steroide TAP/KITAP	0,843	12	0,030
Prolif.hemmer TAP/KITAP	0,870	21	0,010
mTOR TAP/KITAP	0,676	5	0,005

[6] mTOR- Inhibitoren ein Jahr nach der Transplantation wurde aufgrund von geringer Fallzahl (n= 2) aus der Berechnung ausgeschlossen.

Angabe der Immunsuppressiva in mg/Tag ein Jahr nach Transplantation (1 post- LTX) und zum Testzeitpunkt (TAP/KITAP).

Anmerkung: $$W = \frac{\left(\sum_{i=l}^{n} a_i x_{(i)}\right)^2}{\sum_{i=l}^{n} (x_i - \bar{x})^2}$$

$X_{(i)}$: geordnete Beobachtungen der Stichprobe; ai: Konstanten, die aus der Ordnungsstatistik zu normalverteilten Stichproben mit gleichem Umfang erzeugt werden

Tab. 8 zeigt, dass die Annahme einer Normalverteilung der erhobenen Medikamentendosen der untersuchten Stichprobe abgelehnt werden muss.

Die statistischen Verfahren, die im Folgenden zum Einsatz kommen, erfordern im Allgemeinen, dass die untersuchten Variablen normalverteilt sind. Um eine Normalverteilung zu erhalten, wurden die Werte der Stichprobe deshalb logarithmiert.

7.2 Einfluss der medikamentösen immunsuppressiven Therapieform (Mono- oder Kombinationstherapie) auf die Leistungen der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen

Ein Teil der untersuchten Stichprobe erhielt eine medikamentöse Monotherapie (CSA oder Tacrolimus), ein anderer Teil erhielt eine Kombinationstherapie (CSA+ Steroide oder Tac+ Steroide). Hypothese 1 postuliert, dass sich die Mittelwerte der Skalen von Aufmerksamkeitsleistungen und exekutiven Funktionen lebertransplantierter Kinder mit medikamentöser immunsuppressiver Monotherapie signifikant von denen mit medikamentöser immunsuppressiver Kombinationstherapie unterscheiden. In einer varianzanalytischen Untersuchung sollen die Gruppen der medikamentösen immunsuppressiven Therapieform zum Zeitpunkt T2[7] verglichen werden. Dieser Zeitpunkt (ein Jahr post-LTX) wurde gewählt, da Steroide vor allem im ersten Jahr

[7] T1= zum Zeitpunkt der Transplantation,
T2= ein Jahr nach Transplantation
T3= zum Testzeitpunkt der TAP/KITAP

nach der Transplantation eingesetzt und wenn möglich als Erhaltungstherapie rasch nach der Transplantation ausgeschlichen werden. Hierbei werden Steroide als möglicher Einflussfaktor gesehen, obwohl diese bereits ein Jahr nach Transplantation ausgeschlichen werden. Obwohl bei einem Teil der Probanden mehrere Jahre zwischen der Transplantation und der psychologischen Testung liegen, kann ein Einfluss der Therapie auf die Aufmerksamkeitsleistung angenommen werden. Es wurden zwei Gruppen gebildet, die zwischen Mono- und Kombinationstherapie unterscheiden.

Die Gruppen wurden wie folgt eingeteilt:

- Gruppe 1: Monotherapie mit CSA oder Tacrolimus
- Gruppe 2: Kombinationstherapie mit CSA oder Tacrolimus und Steroiden

In diese Analyse fließen die Variablen der TAP und KITAP ein und die Medikation für den Erhebungszeitraum ein Jahr post-LTX (T2). Die Beurteilbarkeit der Varianzanalyse mit den übrigen Variablen der TAP und KITAP sowie der Medikation für den Erhebungszeitraum zum Zeitpunkt der TAP/KITAP (T3) ist eingeschränkt. Einerseits beruht dies auf zu geringen Fallzahlen seitens der Medikation (Tacrolimus n=5), weshalb diese nicht in die Berechnung einbezogen wird. Andererseits erhalten zu einem späteren Zeitpunkt (T3) nur noch 15 Kinder eine Kombinationstherapie, somit sind die Fallzahlen für eine aussagekräftige Auswertung zu gering. Die angegebenen Parameter für diese Tests befinden sich in einer Tabelle im Anhang.

Tabelle 9: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen Kindern, mit unterschiedlicher Therapieform ein Jahr nach LTX (unterteilt in die Gruppen Mono- vs. Kombinationstherapie) in den Skalen der TAP und KITAP.

Index	Therapie	M	SD	n	F	p
Alertness Reaktionsgeschw	Monotherapie	46,30	7,613	47	.014	.906
	Kombinationstherapie	46,49	9,185	78		
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	Monotherapie	48,53	9,704	45	.008	.929
	Kombinationstherapie	48,37	9,687	73		
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	Monotherapie	51,13	12,47	45	.239	.626
	Kombinationstherapie	50,08	10,62	73		
GoNoGo Fehler	Monotherapie	54,48	8,171	40	4.702	.032
	Kombinationstherapie	50,83	8,504	66		
GoNoGo Auslassungen	Monotherapie	46,75	11,79	40	2.578	.111
	Kombinationstherapie	43,26	10,25	66		
GoNoGo Reaktionsgeschw	Monotherapie	49,75	9,026	40	.059	.809
	Kombinationstherapie	50,21	9,769	66		

Die Varianzanalyse ergibt, dass sich die Ergebnisse der untersuchten Kinder hinsichtlich der angewandten Therapieform (Mono- oder Kombinationstherapie) im Test *GoNogo (Fehler)* signifikant voneinander unterscheiden. Hier zeigten Kinder, die eine Monotherapie mit einem der beiden CNI erhielten, bessere Leistungen im Test *GoNoGo (Fehler)*. Demnach machten diese Kinder weniger Fehler als die Vergleichsgruppe, die eine Kombinationstherapie, d. h. Einnahme eines CNI und zusätzlich eines Steroids, erhielt. In diesem Fall wird H1 bestätigt und H0 verworfen.

7.3 Vergleich zwischen CSA und Tacrolimus

Zum Zeitpunkt der psychologischen Testung beruht die immunsuppressive Medikation hauptsächlich auf Monotherapie. Ein Teil der untersuchten Stichprobe erhielt eine medikamentöse Therapie mit CSA, ein anderer Teil mit Tacrolimus. Die beiden Gruppen wurden durch einen t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

In diese Untersuchung fließen die Variablen der TAP und KITAP ein, die Medikation für den Erhebungszeitraum T2 und die Medikation für den Erhebungszeitraum T3. Die Berechnung mit den hier nicht dargestellten Variablen der TAP und KITAP befindet sich im Anhang.

Tabelle 10: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX.

	CSA *M (SD)*	Tac *M (SD)*	T	p
Alertness Reaktionsgeschw	46,56 (9,148) n=86	46,10 (7,333) n=39	.274	.785
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	48,37 (8,693) n=81	48,57 (11,613) n=37	-.092	.927
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	50,11 (11,776) n=81	51,30 (10,346) n=37	-.527	.599
GoNoGo Fehler	52,76 (8,983) n=75	50,87 (7,270) n=31	1.038	.302
GoNoGo Auslassungen	45,99 (11,611) n=75	41,16 (8,311) n=31	2.100	.038
GoNoGo Reaktionsgeschw	49,43 (9,121) n=75	51,52 (10,220) n=31	1.035	.303

Der Mittelwertsvergleich zwischen den zwei nach dem eingenommenen Calcineurininhibitor (CSA oder Tacrolimus) gebildeten Untergruppen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen zeigt, dass diejenigen Kinder, die zum Zeitpunkt T2 immunsuppressiv mit CSA behandelt wurden, im Test *GoNogo (Auslassungen)* signifikant bessere Ergebnisse erzielen als die Kinder, die mit Tacrolimus behandelt wurden (α= 5%).

Tabelle 11: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt TAP/KITAP.

	CSA *M (SD)*	Tac *M (SD)*	T	p
Alertness Reaktionsgeschw	46,84 (9,063) n=69	45,27 (7,799) n=56	1.026	.307
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	48,94 (8,855) n=65	47,83 (10,504) n=54	.613	.541
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	49,66 (11,479) n=65	51,76 (11,210) n=54	-1.003	.318
GoNoGo Fehler	52,71 (9,029) n=62	51,73 (7,943) n=44	.580	.563
GoNoGo Auslassungen	47,05 (12,602) n=62	40,68 (5,810) n=44	3.490	.001
GoNoGo Reaktionsgeschw	49,02 (10,152) n=62	51,07 (8,337) n=44	-1.102	.273

Tabelle 11 zeigt, dass die Kinder, die zum Zeitpunkt T3 immunsuppressiv mit CSA behandelt wurden, im Test *GoNoGo (Auslassungen)* signifikant bessere Ergebnisse erzielen, als die Kinder, die mit Tacrolimus behandelt wurden (α= 5%).

Dieses Ergebnis aus beiden Erhebungszeitpunkten bestätigt die Hypothese für den *GoNoGo*-Test *(Auslassungen)*, in diesem Fall wird H1 angenommen und H0 verworfen. Für die Tests *Alertness*, *geteilte Aufmerksamkeit* und *GoNoGo (Fehler und Reaktionsgeschwindigkeit)* hat sich hingegen kein signifikanter Unterschied ergeben, so dass für diese Skalen H1 verworfen und H0 beibehalten werden muss.

7.4 Einfluss der Talspiegelhöhe der Calcineurin-Inhibitoren auf Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen der untersuchten Kinder

Die dritte Hypothese besagt, dass diejenigen Kinder mit niedrigeren Talspiegeln der Calcineurin-Inhibitoren (CSA/Tacrolimus) bessere Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen zeigen als diejenigen, mit höheren Talspiegeln. Zur Überprüfung der aufgestellten Hypothese wurde die Gesamtstichprobe am Median in zwei Untergruppen geteilt. Die beiden Gruppen wurden durch einen t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

- Gruppe 1: höhere CNI- Talspiegel
- Gruppe 2: niedrigere CNI- Talspiegel

Sowohl der Erhebungszeitraum T2 als auch der Erhebungszeitraum T3 fließen in die Untersuchung ein. Bei dieser Untersuchung konnten nur die im Folgenden aufgeführten Variablen der TAP und KITAP berücksichtigt werden. Die übrigen Variablen der TAP und KITAP fließen aufgrund von zu geringen Fallzahlen nicht in die Untersuchung ein.

Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt:

Tabelle 12: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der CSA-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, 1 Jahr post-LTX.

	CSA Mdn≥137,5 *M (SD)*	**CSA** Mdn<137,5 *M (SD)*	T	p
Alertness Reaktionsgeschw	47,66 (7,412) n=41	46,56 (10,652) n=39	.536	.594
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	49,45 (9,342) n=40	49,71 (10,493) n=34	-.111	.912
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	50,38 (11,306) n=40	49,26 (11,917) n=34	.411	.683
GoNoGo Fehler	52,67 (7,457) n=33	52,97 (9,402) n=33	-.145	.885
GoNoGo Auslassungen	45,76 (10,416) n=33	44,91 (11,727) n=33	.311	.757
GoNoGo Reaktionsgeschw	52,79 (6,827) n=33	47,91 (10,196) n=33	2.284	.026

Anmerkung: Die untersuchte Gesamtgruppe wurde am Median ihres Calcineurininhibitoren-Talspiegels zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX geteilt. (Mdn=137,5). Der t-Wert und der p-Wert gelten jeweils für den Vergleich zwischen Kindern, die einen Talspiegel von genau 137,5µg/l oder höher hatten, und denen, die einen niedrigeren Talspiegel als 137,5µg/l hatten.

Tabelle 12 zeigt, dass Gruppe 1 zum Zeitpunkt T2 im Test *GoNoGo (Reaktionsgeschwindigkeit)* bessere Ergebnisse erzielt als Gruppe 2. In den übrigen Tests zeigen die Mittelwerte zwischen den beiden untersuchten Gruppen der CSA-Talspiegel keinen signifikanten Unterschied.

Demnach muss für die übrigen Variablen H0 angenommen und H1 verworfen werden.

Tabelle 13: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der Tac-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, 1 Jahr post-LTX.

	Tac Mdn≥6,2 *M (SD)*	**Tac** Mdn<6,2 *M (SD)*	T	p
Alertness Reaktionsgeschw	45,95 (8,403) n=22	43,43 (7,507) n=21	1.038	.305
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	45,90 (9,974) n=21	47,52 (8,097) n=21	-.578	.567
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	52,05 (10,979) n=21	51,62 (12,023) n=21	.121	.905
GoNoGo Fehler	49,80 (9,512) n=20	9,512 (8,028) n=19	-1.021	.314
GoNoGo Auslassungen	42,70 (11,712) n=20	44,32 (10,280) n=19	-.457	.650
GoNoGo Reaktionsgeschw	50,45 (7,749) n=20	46,79 (11,764) n=19	1.153	.262

Anmerkung: Die untersuchte Gesamtgruppe wurde am Median ihres Calcineurininhibitoren-Talspiegels zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX geteilt (Mdn=6,2). Der t-Wert und der p-Wert gelten jeweils für den Vergleich zwischen Kindern, die einen Talspiegel von genau 6,2µg/l oder höher hatten, und denen, die einen niedrigeren Talspiegel als 6,2µg/l hatten.

Tabelle 13 zeigt, dass sich die Mittelwerte in allen Tests der Aufmerksamkeitsleistungen zum Zeitpunkt T2 in Bezug auf die Höhe des Tacrolimus-Talspiegels nicht unterscheiden. Demnach wird H1 verworfen und H0 angenommen.

Tabelle 14: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der CSA-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zum Zeitpunkt der TAP/KITAP.

	CSA Mdn≥67 *M (SD)*	**CSA** Mdn<67 *M (SD)*	T	p
Alertness Reaktionsgeschw	49,22 (6,929) n=37	44,97 (10,623) n=33	2.002	.049
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	51,49 (9,992) n=35	47,69 (9,465) n=29	1.549	.126
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	51,17 (10,425) n=35	47,48 (11,999) n=29	1.316	.193
GoNoGo Fehler	50,48 (10,334) n=31	54,38 (7,446) n=26	-1.606	.114
GoNoGo Auslassungen	44,03 (10,638) n=31	45,50 (10,738) n=26	-.517	.607
GoNoGo Reaktionsgeschw	49,42 (8,728) n=31	50,62 (10,311) n=26	-.474	.637

Anmerkung: Die untersuchte Gesamtgruppe wurde am Median ihres Calcineurininhibitoren-Talspiegels zum Zeitpunkt der TAP/KITAP geteilt (Mdn=67). Der t-Wert und der p-Wert gelten jeweils für den Vergleich zwischen Kindern, die einen Talspiegel von genau 67µg/l oder höher hatten, und denen, die einen niedrigeren Talspiegel als 67µg/l hatten.

Tabelle 14 zeigt, dass sich die beiden untersuchten Gruppen zum Zeitpunkt T3 im Test *Alertness* signifikant unterscheiden. Für die anderen Tests der Aufmerksamkeitsleistung hat sich hingegen kein signifikanter Unterschied ergeben. Demzufolge wird H1 verworfen und H0 beibehalten.

Tabelle 15: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der Tac-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zum Zeitpunkt der TAP/KITAP.

	Tac Mdn≥5,6 *M (SD)*	**Tac** Mdn<5,6 *M (SD)*	T	p
Alertness Reaktionsgeschw	45,68 (8,106) n=28	44,83 (8,514) n=30	.387	.700
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	45,50 (9,64) n=28	49,34 (9,567) n=29	-1.511	.137
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	48,71 (12,217) n=28	53,76 (10,446) n=29	-1.677	.099
GoNoGo Fehler	52,36 (8,995) n=25	51,33 (6,799) n=27	.466	.643
GoNoGo Auslassungen	44,04 (10,216) n=25	43,70 (11,145) n=27	.113	.910
GoNoGo Reaktionsgeschw	52,52 (7,649) n=25	47,41 (11,057) n=27	1.924	.057

Anmerkung: Die untersuchte Gesamtgruppe wurde am Median ihres Calcineurininhibitoren- Talspiegels zum Zeitpunkt der TAP/KITAP geteilt (Mdn=5,6). Der t-Wert und der p-Wert gelten jeweils für den Vergleich zwischen Kindern, die einen Talspiegel von genau 5,6µg/l oder höher hatten, und denen, die einen niedrigeren Talspiegel als 5,6µg/l hatten.

In Tabelle 15 zeigt sich im Test *GoNoGo (Reaktionsgeschwindigkeit)* eine tendenzielle Signifikanz, der nach Gruppe 1 bessere Ergebnisse erzielt als Gruppe 2.

Die Überprüfung der Ergebnisse führt zur Ablehnung der aufgestellten Hypothese.

7.5 Unterschiede der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen zwischen diagnostischen Kategorien

Um Unterschiede zwischen den Diagnosen der Kinder, die zur Lebertransplantation führten und den Aufmerksamkeitsfertigkeiten ermitteln und darstellen zu können, wurden die gestellten Diagnosen in vier Diagnosegruppen zusammengefasst:

- Gruppe 1: Biliäre Atresie
- Gruppe 2: Cholestatische Erkrankungen
- Gruppe 3: Metabolische Erkrankungen
- Gruppe 4: Andere

Es wurden nur Parameter zum Zeitpunkt der Transplantation (T1) berücksichtigt, da die Laborwerte vor allem zu diesem Zeitpunkt pathologische Abweichungen aufweisen und somit einen potentiellen Zusammenhang zu den Aufmerksamkeitsleistungen aufweisen können. Zu den späteren Erhebungszeitpunkten liegt die Mehrzahl der Parameter wieder im Referenzbereich und bietet somit keinen Unterschied zur Norm.

Es wird die Analyse mit den Variablen der TAP und KITAP dargestellt. Die Berechnung mit den hier nicht dargestellten Variablen der TAP und KITAP befindet sich im Anhang.

Tabelle 16: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Aufmerksamkeitsleistungen

	Diagnose	M	SD	n	F	p
Alertness Reaktionsgeschw	Biliäre Atresie	46.92	8.67	66	2.075	.107
	Cholestatische Erkrankungen	45.93	9.22	29		
	Metabolische Erkrankungen	41.35	8.96	14		
	Andere	48.53	6.30	17		
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	Biliäre Atresie	48.32	8.43	60	1.026	.384
	Cholestatische Erkrankungen	46.48	11.81	29		
	Metabolische Erkrankungen	49.31	11.46	13		
	Andere	51.53	7.70	17		
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	Biliäre Atresie	48.95	11.21	60	4.941	.003
	Cholestatische Erkrankungen	47.34	13.27	29		
	Metabolische Erkrankungen	57.15	4.88	13		
	Andere	57.06	7.26	17		
GoNoGo Fehler	Biliäre Atresie	50.88	9.41	56	1.836	.145
	Cholestatische Erkrankungen	52.19	7.33	26		
	Metabolische Erkrankungen	56.40	7.14	10		
	Andere	55.00	6.80	15		
GoNoGo Auslassungen	Biliäre Atresie	45.57	11.53	56	.609	.611
	Cholestatische Erkrankungen	42.65	9.58	26		
	Metabolische Erkrankungen	42.40	10.36	10		
	Andere	45.73	11.23	15		
GoNoGo Reaktionsgeschw	Biliäre Atresie	49.77	8.77	56	.066	.978
	Cholestatische Erkrankungen	49.81	9.55	26		
	Metabolische Erkrankungen	51.20	11.61	10		
	Andere	50.07	11.11	15		

Die Varianzanalyse ergibt, dass sich die Ergebnisse der untersuchten Kinder im Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* in Bezug auf die Diagnosegruppen signifikant unterscheiden. Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothese für den Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)*, in diesem Fall wird H1 angenommen und H0 verworfen. Für die übrigen Tests hat sich hingegen kein signifikanter Unterschied ergeben, sodass für diese Skalen H1 verworfen und H0 beibehalten werden muss.

7.6 Zusammenhänge zwischen Laborparametern und Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen

Die Auswahl der Laborwerte umfasst Parameter, die Hinweise auf die Art der Leberschädigung geben. Es handelt sich hierbei um Laborwerte, die zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 gemessen und dokumentiert wurden. Die folgenden fünf Variablen wurden ausgewählt:

- Albumin, Cholinesterase: erfassen die Syntheseleistung der Leber
- GOT, GPT: erfassen Schäden der Leberzellen
- GGT: erfasst Schäden der Leberzellen und des Gallengangsystems

Die Kennwerte der Regression sind in den Tabellen 17,19,21 dargelegt. Durch die Regression können für den Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* zum Zeitpunkt T1 18,7% und für den Test *GoNoGo (Auslassungen)* zum Zeitpunkt T2 14,1% der Varianz der Kriteriumsvariablen durch die fünf Prädiktoren aufgeklärt werden. Für den Test *GoNoGo (Auslassungen)* zum Zeitpunkt T3 klärt die Regressionsanalyse 10,1% der Varianz auf. Eine Signifikanzprüfung des Modells (ANOVA) ergibt signifikante Ergebnisse für die Tests *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler) und GoNoGo (Auslassungen).* Keine Signifikanz wird für die Tests *Alertness (Reaktionsgeschwindigkeit), Geteilte Aufmerksamkeit (Auslassungen), GoNoGo (Fehler)* und *GoNoGo (Reaktionsgeschwindigkeit)* erreicht.

Die Residuen sind stets normalverteilt und unkorreliert (Durban-Watson Test). Die Multikollinearitätsdiagnostik ergibt Toleranzen zwischen 0,12 und 0,96, woraus geschlossen werden kann, dass die Interkorrelationen zwischen den Prädiktoren und diejenigen zwischen den Prädiktoren, die nicht in die Regressionsgleichung eingehen, mit der Kriteriumsvariable zulässig sind.

Tabelle 17: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit den unabhängigen Variablen: Albumin, CHE, GOT, GPT, GGT zum Zeitpunkt T1

Abhängige Variable	n	k	R	R^2	R^2_{korr}	F	p	D-W	T
Alertness	126	5	0,303	0,092	0, 012	1,150	0,345	2,196	0,12-0,96
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	119	5	0,242	0,059	-0,027	0,684	0,637	2,269	0,12-0,96
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	119	5	0,433	0,187	0,113	2,534	0,039	2,422	0,12-0,96
GoNoGo Auslassungen	107	5	0,236	0,056	-0,045	0,552	0,736	1,557	0,12-0,96
GoNoGo Fehler	107	5	0,278	0,077	-0,021	1,786	0,565	1,694	0,12-0,96
GoNoGo Reaktionsgeschw	107	5	0,320	0,102	0,007	1,072	0,388	2,342	0,12-0,96

Anmerkung: n: Stichprobengröße, k: Anzahl der Prädiktoren R: errechneter multipler Korrelationskoeffizient, R^2, R^2_{korr}: aufgeklärte Varianz, D-W: Durbin- Watson Test; T: Toleranz

Tabelle 18 zeigt die Regressionsgewichte der Prädiktoren (Laborparameter) für die verschiedenen Variablen der Aufmerksamkeitsleistungen zum Testzeitpunkt T1.

Tabelle 18: Beta-Gewichte und Signifikanzlevel für die abhängigen Aufmerksamkeits-Variablen determiniert durch Albumin, Cholinesterase, GOT, GPT und GGT zum Zeitpunkt der LTX.

Kriterium	Prädiktoren	*β*	*SE*	*P*	R^2
Alertness Reaktionsgeschw.	Albumin	-.319	.197	.064	.092
	Cholinesterase	.158	.662	.423	
	GOT	.205	.011	.580	
	GPT	-.194	-.009	.575	
	GGT	.159	.008	.222	
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	Albumin	.132	.227	.454	.059
	Cholinesterase	-.274	.761	.182	
	GOT	.128	.013	.738	
	GPT	-.173	.011	.630	
	GGT	.008	.009	.955	
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	Albumin	.417	.249	.013	.187
	Cholinesterase	-.645	.835	.001	
	GOT	-.490	.014	.173	
	GPT	.357	.012	.285	
	GGT	-.130	.010	.299	
GoNoGo Auslassungen	Albumin	.242	.278	.209	.056
	Cholinesterase	--.094	.934	.671	
	GOT	.046	.015	.911	
	GPT	.135	.013	.728	
	GGT	-.075	.011	.604	
GoNoGo Fehler	Albumin	.183	.215	.336	.077
	Cholinesterase	-.344	.723	.119	
	GOT	-.065	.012	.875	
	GPT	.005	.010	.991	
	GGT	-.139	.008	.334	
GoNoGo Reaktionsgeschw.	Albumin	-.221	.235	.238	.102
	Cholinesterase	.094	.790	.662	
	GOT	.547	.013	.181	
	GPT	-.372	.011	.328	
	GGT	.014	.009	.920	

Tabelle 19: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit den unabhängigen Variablen: Albumin, CHE, GOT, GPT, GGT zum Zeitpunkt T2

Abhängige Variable	n	k	R	R^2	R^2_{korr}	F	p	D-W	T
Alertness	126	5	0,110	0,012	-0, 046	0,207	0,959	2,212	0,26-0,89
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	119	5	0,237	0,056	0,001	1,012	0,416	2,090	0,26-0,89
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	119	5	0,195	0,038	-0,018	0,675	0,643	1,909	0,26-0,89
GoNoGo Auslassungen	107	5	0,375	0,141	0,087	2,625	0,030	1,427	0,26-0,89
GoNoGo Fehler	107	5	0,215	0,046	-0,013	1,775	0,571	1,804	0,26-0,89
GoNoGo Reaktionsgeschw	107	5	0,200	0,040	-0,020	0,670	0,647	2,608	0,26-0,89

Anmerkung: n: Stichprobengröße, k: Anzahl der Prädiktoren R: errechneter multipler Korrelationskoeffizient, R^2, R^2_{korr}: aufgeklärte Varianz, D-W: Durbin- Watson Test; T: Toleranz

Tabelle 20 zeigt die Regressionsgewichte der Prädiktoren (Laborparameter) für die verschiedenen Variablen der Aufmerksamkeitsleistungen zum Testzeitpunkt T2.

Tabelle 20: Beta-Gewichte und Signifikanzlevel für die abhängigen Aufmerksamkeits-Variablen determiniert durch Albumin, Cholinesterase, GOT, GPT und GGT zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Transplantation.

Kriterium	Prädiktoren	*β*	*SE*	*P*	R^2
Alertness Reaktionsgeschw.	Albumin	-.040	.197	.726	.012
	Cholinesterase	-.035	.467	.759	
	GOT	.142	.064	.502	
	GPT	-.106	.041	.609	
	GGT	-.076	.016	.530	
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	Albumin	.057	.213	.615	.056
	Cholinesterase	-.162	.506	.149	
	GOT	.323	.070	.121	
	GPT	-.134	.044	.508	
	GGT	-.092	.018	.437	
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	Albumin	.124	.254	.276	.038
	Cholinesterase	-.180	.604	.112	
	GOT	-.041	.083	.844	
	GPT	.002	.053	.991	
	GGT	.012	.021	.919	
GoNoGo Auslassungen	Albumin	.001	.237	.994	.141
	Cholinesterase	-.176	.564	.112	
	GOT	.432	.077	.036	
	GPT	-.061	.050	.760	
	GGT	-.078	.020	.505	
GoNoGo Fehler	Albumin	.056	.196	.630	.046
	Cholinesterase	-.195	.465	.094	
	GOT	-.050	.064	.817	
	GPT	.171	.041	.416	
	GGT	-.067	.016	.584	
GoNoGo Reaktionsgeschw.	Albumin	-.183	.218	.120	.040
	Cholinesterase	.058	.517	.618	
	GOT	.121	.071	.573	
	GPT	-.119	.045	.571	
	GGT	.007	.018	.955	

Tabelle 21: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit den unabhängigen Variablen: Albumin, CHE, GOT, GPT, GGT zum Zeitpunkt T3

Abhängige Variable	n	k	R	R^2	R^2_{korr}	F	p	D-W	T
Alertness	126	5	0,188	0,036	-0, 006	0,855	0,514	2,190	0,70-0,81
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	119	5	0,235	0,055	0,012	1,276	0,280	2,207	0,70-0,81
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	119	5	0,118	0,014	-0,031	0,310	0,906	1,850	0,70-0,81
GoNoGo Auslassungen	107	5	0,317	0,101	0,055	2,196	0,061	1,434	0,70-0,81
GoNoGo Fehler	107	5	0,253	0,064	0,016	1,337	0,255	2,274	0,70-0,81
GoNoGo Reaktionsgeschw	107	5	0,070	0,005	-0,046	0,095	0,993	2,109	0,70-0,81

Anmerkung: n: Stichprobengröße, k: Anzahl der Prädiktoren R: errechneter multipler Korrelationskoeffizient, R^2, R^2_{korr}: aufgeklärte Varianz, D-W: Durbin- Watson Test; T: Toleranz

Tabelle 22 zeigt die Regressionsgewichte der Prädiktoren (Laborparameter) für die verschiedenen Variablen der Aufmerksamkeitsleistungen zum Testzeitpunkt T3.

Tabelle 22: Beta-Gewichte und Signifikanzlevel für die abhängigen Aufmerksamkeits-Variablen determiniert durch Albumin, Cholinesterase, GOT, GPT und GGT zum Zeitpunkt der TAP/KITAP.

Kriterium	Prädiktoren	*β*	*SE*	*P*	R^2
Alertness Reaktionsgeschw.	Albumin	-.158	.301	.120	.036
	Cholinesterase	.009	.575	.930	
	GOT	-.054	.056	.870	
	GPT	-.206	.042	.941	
	GGT	-.073	.007	.513	
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	Albumin	-.123	.341	.236	.055
	Cholinesterase	-.010	.651	.924	
	GOT	.406	.064	.224	
	GPT	-.254	.047	.473	
	GGT	.010	.008	.928	
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	Albumin	-.002	.412	.981	.014
	Cholinesterase	.014	.786	.900	
	GOT	.177	.077	.603	
	GPT	-.049	.057	.892	
	GGT	-.069	.009	.554	
GoNoGo Auslassungen	Albumin	-.076	.397	.475	.101
	Cholinesterase	-.229	.759	.037	
	GOT	.618	.074	.073	
	GPT	-.704	.055	.055	
	GGT	.137	.009	.248	
GoNoGo Fehler	Albumin	-.111	.318	.308	.064
	Cholinesterase	-.133	.606	.234	
	GOT	.112	.059	.748	
	GPT	-.038	.044	.918	
	GGT	-.188	.007	.120	
GoNoGo Reaktionsgeschw.	Albumin	-.053	.363	.634	.005
	Cholinesterase	.030	.693	.793	
	GOT	-.057	.068	.875	
	GPT	.075	.050	.844	
	GGT	-.056	.008	.649	

Als mögliche Prädiktoren erweisen sich die Parameter der Syntheseleistung der Leber (Albumin und Cholinesterase). Sie liefern signifikante Vorhersageergebnisse für den Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* zum Zeitpunkt T1. Cholinesterase liefert zusätzlich signifikante Vorhersageergebnisse für den Test *GoNoGo (Auslassungen)* (T3). Für den Test *GoNoGo (Auslassungen)* hat zum Zeitpunkt T2 zusätzlich die GOT und zum Zeitpunkt T3 tendenziell die GPT eine Vorhersagekraft.

Tabelle 23 zeigt die Berechnungen zum Zusammenhang zwischen weiteren klinischen Parametern und Variablen der Aufmerksamkeitsleistungen.

Tabelle 23: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit weiteren klinischen Parametern

Kriterium	Prädiktoren	*β*	*SE*	*p*	R^2	*n*
Geteilte Aufmerksamkeit Auslassungen	Gesamtaufenthalt im Krankenhaus	.065	.038	.481	.094	110
	Spendenart	.210	1.894	.025		
	Akute Abstoßungen	.148	1.119	.119		
	Chronische Abstoßungen	.108	3.680	.254		
GoNoGo Auslassungen	Gesamtaufenthalt im Krankenhaus	-.044	.046	.657	.103	98
	Spendenart	-.103	2.441	.331		
	Akute Abstoßungen	-.044	1.356	.968		
	Chronische Abstoßungen	.039	4.449	.696		
	Alter zum Zeitpunkt der LTX	-.344	.305	.002		

In der Untersuchung wird deutlich, dass ein Zusammenhang der gewählten Parameter zu den Tests der Aufmerksamkeitsleistungen besteht. Jedoch sind die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar, da die Aufklärung der Varianz der Kriteriumsvariablen durch die Prädiktoren gering ist. Die Variablen Alter zum Zeitpunkt der LTX und Art der Spende erweisen sich als Prädiktoren, sie liefern signifikante Vorhersageergebnisse für die Raten an Auslassungen der Tests *Geteilte Aufmerksamkeit* und *GoNoGo*. Die Berechnung mit den hier nicht dargestellten Variablen der TAP und KITAP befindet sich im Anhang.

7.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die erste Hypothese, nach welcher der Teil der untersuchten Stichprobe, der eine medikamentöse Kombinationstherapie erhielt, signifikant schlechtere Ergebnisse zeigt als der Teil, der eine Monotherapie erhielt, wird durch die vorliegende Untersuchung für den Test *GoNogo (Fehler)* bestätigt. Die Prüfung der Hypothese zeigt, dass die Mittelwerte der gebildeten Gruppen sich signifikant in der genannten Skala unterscheiden. Im Mittelwertsvergleich zur zweiten Hypothese zwischen Kindern, die CSA oder Tacrolimus erhielten, unterscheiden sich die Mittelwerte der Kinder, die CSA einnahmen für den Test *GoNogo (Auslassungen)* signifikant vom Mittelwert der Kinder, die Tacrolimus einnahmen an beiden Testzeitpunkten T2 und T3. Für die übrigen Variablen kann die zweite Hypothese nicht bestätigt werden.

Nach der dritten Hypothese zeigen Kinder mit einem niedrigeren Calcineurininhibitor-Talspiegel bessere Leistungen als Kinder, die höhere Spiegel aufwiesen. Die Hypothese kann nicht bestätigt werden.

Die vierte Hypothese besagt, dass die Leistungen der Kinder sich in Abhängigkeit der Diagnose, die eine LTX notwendig machte, unterscheiden. Diese Hypothese kann zum Teil bestätigt werden, da sich die Ergebnisse im Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* in Bezug auf die Diagnosegruppen signifikant unterscheiden.

Die folgenden Ergebnisse wurden exploratorisch gewonnen:

Eine Regressionsanalyse zeigt als mögliche Prädiktoren für die kognitiven Leistungen die Parameter der Lebersynthese, Albumin für den Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* und Cholinesterase für die Tests *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* und *GoNogo (Auslassungen).* Für den Test *GoNogo (Auslassungen)* hat zusätzlich die GOT und tendenziell die GPT eine Vorhersagekraft.

Die Regressionsanalyse zum Zusammenhang weiterer klinischer Parameter und Variablen der Aufmerksamkeitsleistungen zeigt einen Zusammenhang der Aufmerksamkeitsleistungen mit der Art der Spende und dem Alter zum Zeitpunkt der LTX. Dabei hat sich gezeigt, dass die zum Zeitpunkt der Transplantation jüngeren Kinder bessere Leistungen aufweisen, als Kinder die älter waren. Die Variable Art der

Spende als Prädiktor der Aufmerksamkeitsleitungen zeigt, dass diejenigen Kinder mit einer Lebendspende signifikant bessere Ergebnisse im Test *GoNoGo* erreichen als Kinder mit einer Post–mortem-Spende.

8 Diskussion

8.1 Zusammenfassung der Ergebnisse zu Aufmerksamkeitsleistungen und Art der immunsuppressiven Therapie nach LTX, Laborparametern und klinischen Variablen

Die erste Hypothese, nach welcher die Gruppe, welche eine medikamentöse Kombinationstherapie erhielt, signifikant schlechtere Ergebnisse zeigt als diejenige, die eine Monotherapie erhielt, wird für den Test *GoNoGo (Fehler)* bestätigt. Die statistische Untersuchung der Hypothese zeigt, dass die Mittelwerte der gebildeten Gruppen sich zum Untersuchungszeitpunkt T2 signifikant voneinander unterscheiden.

Im Mittelwertsvergleich der zweiten Hypothese zwischen Kindern, die CSA oder Tacrolimus erhielten, unterscheiden sich die Mittelwerte der Kinder, die CSA einnahmen für den Test *GoNoGo (Auslassungen)* signifikant vom Mittelwert der Kinder, die Tacrolimus einnahmen zu beiden Testzeitpunkten T2 und T3. Diejenigen Kinder, die immunsuppressiv mit CSA behandelt wurden, erzielen im genannten Test signifikant bessere Ergebnisse, als die Kinder, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Dieses Ergebnis aus beiden Erhebungszeitpunkten bestätigt die Hypothese für den *GoNoGo*-Test *(Auslassungen),* in diesem Fall wird H1 angenommen und H0 verworfen. Für die übrigen Tests *Alertness, geteilte Aufmerksamkeit* und *GoNoGo (Fehler und Reaktionsgeschwindigkeit)* hat sich hingegen kein signifikanter Unterschied ergeben, so dass für diese Tests die zweite Hypothese nicht bestätigt werden kann und H0 beibehalten werden muss.

Nach der dritten Hypothese zeigen Kinder mit einem niedrigeren Calcineurininhibitor-Talspiegel (CSA/Tacrolimus) bessere Leistungen als Kinder, die höhere Talspiegel aufweisen. Zur Überprüfung der aufgestellten Hypothese wurde die Gesamtstichprobe am Median in zwei Untergruppen[8] geteilt und durch einen t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Entgegengesetzt der Annahme zeigt die Untersuchung bezüglich der CSA-Talspiegel, dass Probanden mit höheren Talspiegeln zum Zeitpunkt T2 im Test *GoNoGo* (*Reaktionsgeschwindigkeit)* bessere Ergebnisse erzielen als Probanden mit niedrigeren Spiegeln. Zum Zeitpunkt der Testdurchführung zeigt Gruppe 1 signifikant bessere Ergebnisse im Test *Alertness* als Gruppe 2. In den übrigen Tests zeigen die Mittelwerte zwischen den beiden untersuchten Gruppen der CSA-Talspiegel zu beiden Untersuchungszeitpunkten keinen signifikanten Unterschied.

Die Untersuchung bezüglich der Tacrolimus-Talspiegel zeigt, dass sich die Mittelwerte in allen Tests der Aufmerksamkeitsleistungen zum Zeitpunkt T2 in Bezug auf die Höhe des Tacrolimus-Talspiegels nicht unterscheiden. Zum Zeitpunkt T3 zeigt sich im Test *GoNoGo* (*Reaktionsgeschwindigkeit)* nur eine tendenzielle Signifikanz, nach der die Gruppe mit höheren Tac-Spiegeln bessere Ergebnisse erzielt als die Gruppe mit niedrigeren Talspiegeln. Demnach kann die Hypothese hinsichtlich der Tacrolimus-Talspiegel nicht bestätigt werden. Wenn man jedoch bedenkt, dass die mit Tacrolimus behandelten Kinder im Vergleich zu den mit CSA behandelten schlechtere Ergebnisse erzielen, könnte hier ein „Bodeneffekt“ vorliegen. Demnach wären die Leistungen unabhängig von der Blutkonzentration schlechter und durch höhere Konzentrationen nicht mehr weiter beeinflussbar.

Die vierte Hypothese besagt, dass die Leistungen der Kinder sich in Abhängigkeit der Diagnose, die eine LTX notwendig machte, unterscheiden. Die Varianzanalyse zu dieser Fragestellung ergibt, dass sich die Ergebnisse der untersuchten Kinder im Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* in Bezug auf die Diagnosegruppen signifikant

[8] Gruppe 1: höhere CNI- Spiegel und Gruppe 2: niedrigere CNI- Spiegel

unterscheiden. Die Hypothese kann in diesem Fall bestätigt werden. Für die übrigen Tests hat sich hingegen kein signifikanter Unterschied ergeben.

Die folgenden Ergebnisse wurden exploratorisch gewonnen:

Eine Regressionsanalyse zeigt als mögliche Prädiktoren der kognitiven Leistungsfähigkeit die Parameter der Lebersynthese, Albumin für den Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* und Cholinesterase für die Tests *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* und *GoNoGo (Auslassungen)*. Für den Test *GoNoGo (Auslassungen)* hat zusätzlich die GOT eine Vorhersagekraft.

Die Regressionsanalyse zum Zusammenhang weiterer klinischer Parameter und Variablen der Aufmerksamkeitsleistungen zeigt einen tendenziellen Zusammenhang der Aufmerksamkeitsleistungen mit der Art der Spende und dem Alter zum Zeitpunkt der LTX.

Die vorliegende Untersuchung zeigt auf, dass die Therapieform (Mono- oder Kombinationstherapie) die Aufmerksamkeitsleistungen der Kinder beeinflusst. Des Weiteren erzielen Kinder mit höheren CNI- Talspiegeln entgegen der Erwartung bessere Ergebnisse als Kinder mit niedrigeren CNI- Spiegeln. Ebenso verhält es sich bei Kindern die eine immunsuppressive Therapie mit CSA erhalten gegenüber Kindern, die eine Therapie mit Tacrolimus erhalten.

Unterschiede in der medikamentösen Therapie zeigen sich v.a. im Test *GoNogo*. Hier zeigen sich signifikant bessere Ergebnisse bei Kindern, die CSA einnahmen und bei Kindern, die höhere CNI- Talspiegel aufwiesen. Ebenso haben hier Laborparameter einen Einfluss. Eine bessere Leistung in *Alertness* zeigt sich nur bei höheren CSA-Talspiegeln. Leistungen im Test *Geteilte Aufmerksamkeit* werden durch die Art der Diagnose und ebenfalls durch Laborparameter beeinflusst.

8.2 Erklärungsansätze

Insgesamt zeigt sich, dass die Ergebnisse unerwartet heterogen ausfallen. Die Interpretation erfolgt unter der Annahme, dass lebertransplantierte Kinder insgesamt schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen zeigen als die altersentsprechende Norm. So zeigen Kaller et al. (2010), dass lebertransplantierte Kinder und Jugendliche in den meisten Tests von TAP und KITAP unterdurchschnittliche Werte erreichten.

8.2.1 Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf die Aufmerksamkeitsleistungen

In der vorliegenden Untersuchung zum Zusammenhang immunsuppressiver Parameter mit der Aufmerksamkeitsleistung stellt sich die Variable *GoNogo* als die vulnerabelste Variable heraus und bildet somit den Schwerpunkt.

Mit dem Test *GoNoGo* lässt sich die spezifische Fähigkeit zur Unterdrückung eines nicht adäquaten Verhaltensimpulses bei gleichzeitigem Ausführen einer angemessenen Reaktion überprüfen. Es ist ein wichtiger Test zur Verhaltenskontrolle. Dieser Funktion liegt die selektive Aufmerksamkeit zugrunde. Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit können durch Umweltreize, Handlungsziele oder Aufgaben ausgelöst werden. Die Selektion ermöglicht aus der Vielzahl der inneren und äußeren Vorgänge die relevanten Aspekte zu fokussieren und zu verarbeiten. Als Komplementärkonzept wird die Inhibition postuliert, damit ist gemeint, dass ein irrelevanter Reiz zwar zunächst verarbeitet wird, jedoch durch selektive Aufmerksamkeit aktiv unterdrückt wird (Wentura & Frings, 2013). Für die Beurteilung der *GoNoGo*-Aufgabe ist vorwiegend die Anzahl der Fehlreaktionen zu beachten, deren Erhöhung einen Indikator für eine gestörte Impulskontrolle darstellt.

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein Einfluss der Kombinations- bzw. Monotherapie auf die Aufmerksamkeitsleistungen herausgestellt werden. Hier zeigten Kinder, die eine Monotherapie mit einem der beiden CNI erhielten, bessere Leistungen im Test *GoNoGo (Fehler)*. Demnach machten diese Kinder weniger Fehler als die Vergleichsgruppe, die eine Kombinationstherapie, d. h. Einnahme eines CNI und zusätzlich eines Steroids, erhielt. Hieraus lässt sich ein negativer Einfluss der

Kombinationstherapie mit Steroiden auf die Verhaltenskontrolle ableiten. Da die Einnahme von Steroiden ein Indikator für einen schwereren Verlauf ist, kann man dieses Ergebnis jedoch nicht eindeutig allein auf die Steroideinnahme zurückführen.

Beim Vergleich beider CNI zeigten Kinder, die CSA einnahmen eine niedrigere Anzahl an Auslassungen in der *GoNoGo*-Aufgabe als Kinder, die Tacrolimus einnahmen. Bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Anzahl an Fehlreaktionen wäre eine Störung in der Verhaltenskontrolle als Erklärungsansatz denkbar. Im vorliegenden Fall ist jedoch nur die Rate an Auslassungen erniedrigt und weist somit eher auf eine größere Arbeitsgenauigkeit hin.

Eine kürzere Reaktionszeit in der *GoNoGo*-Aufgabe zeigten Kinder mit höheren CNI-Talspiegeln. Gleichzeitig finden sich kürzere Reaktionszeiten im Test *Alertness*, die auf eine schnelle allgemeine Verarbeitungsgeschwindigkeit schließen lassen. Dieses Ergebnis deutet möglicherweise darauf hin, dass kürzere Reaktionszeiten mit einer unzureichenden Inhibition inadäquater Reaktionen einhergehen. Konkordant zu den genannten Ergebnissen fanden sich in der Untersuchung von Kaller et al. (2010) ebenfalls kürzere Reaktionszeiten in der *GoNoGo*-Aufgabe. Bei gleichzeitig erhöhten Raten an Auslassungen und Fehlern sowie einer erhöhten Anzahl von Antizipationen im Test *Alertness* lässt dies auf eine insuffiziente Hemmung inadäquater Reaktionen schließen.

Die neuropsychologischen Nebenwirkungen der Calcineurininhibitoren sind Gegenstand vieler Untersuchungen (Stewart et al., 1991; Trocha et al., 1994; Radovan et al., 1998; Frutiger et al., 1999; Gilmour et al., 2009), es zeigt sich, dass Ciclosporin und Tacrolimus ein ähnliches Nebenwirkungsprofil aufweisen. Bei 40-60% der Transplantat-Empfänger treten milde neurotoxische Effekte auf, dazu gehören Kopfschmerzen, Rastlosigkeit, Schlafstörungen, Photophobie, Hyperästhesie und Dysästhesie, Angst und Unruhe. Mittlere bis schwere neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie u.a. kognitive Beeinträchtigungen, Krampfanfälle, fokal neurologische Defizite, Sprechstörungen und Delirium bis hin zum Koma treten seltener auf, können in der frühen postoperativen Phase jedoch 21-32% der Patienten

betreffen (Bechstein, 2000[9]). Obwohl es gerade in dieser Phase viele mögliche Ursachen für die neuropsychologischen Symptome bzw. den mentalen Status geben kann, darf nicht vergessen werden, die potentiellen Nebenwirkungen der CNI in Betracht zu ziehen. Die Ätiologie der CNI-getriggerten Neurotoxizität ist noch nicht geklärt, es wird jedoch vermutet, dass biochemische und physiologische Störungen oder direkte/indirekte neurotoxische Prozesse (z.B. Dysregulation des Immunsystems) beteiligt sind. Unter anderem wird postuliert, dass endotheliale Schäden zur Freisetzung von vasoaktiven Peptiden führen, welche wiederum Vasospasmen und mikrozirkuläre Schädigungen zur Folge haben (Lyer et al., 2011). Störungen der Blut-Hirn-Schranke, ob strukturell (z.B. bei erhöhtem Blutdruck) oder physiologisch (z. B. bei der hepatischen Enzephalopathie), werden ebenfalls mit Neurotoxizität assoziiert. Es wird vermutet, dass der zugrunde liegende Mechanismus auf der erhöhten Passage von CNI durch die Blut-Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem beruht.

Obwohl beide Vertreter der Calcineurininhibitoren ein ähnliches Nebenwirkungsprofil aufweisen, konnte in bisherigen Studien eine höhere Inzidenz der Neurotoxizität unter Tacrolimus beobachtet werden (Hasenbein et al., 2006). In der hier vorliegenden Untersuchung ließ sich kein prägnanter Unterschied im Vergleich beider Calcineurininhibitoren darstellen. Allerdings zeigte sich, dass die CSA-Einnahme mit einer im Vergleich zu Tacrolimus besseren Verhaltenskontrolle (Aufmerksamkeitsvariable *GoNoGo*) korreliert, was ebenfalls auf eine höhere Neurotoxizität von Tacrolimus hinweist. Nach de Groen et al. (1987, zit. nach Stewart et al., 1991) ist dokumentiert, dass Ciclosporin neurotoxische Wirkungen zeigt und möglicherweise die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigt. Den Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen der CNI wurde bisher jedoch kaum weiter nachgegangen. Die vorliegende Studie ist die erste, die den Zusammenhang von Aufmerksamkeitsleistungen und CNI untersucht.

Neben der Art der Calcineurininhibitoren (CSA oder Tac) werden auch die Höhe der Dosierung und die gemessenen Medikamentenkonzentrationen im Blut als mögliche Einflussvariablen der neurotoxischen Wirkungen genannter Immunsuppressiva

[9] Ergebnisse stammen aus einer Untersuchung an erwachsenen Probanden.

diskutiert. Demnach konnte beobachtet werden, dass die klinische Ausprägung von Neurotoxizität und anderen Nebenwirkungen dosisabhängig ist und sich nach Reduktion des Medikamentes reversibel zeigt (Spada et al., 2009). Obwohl sich eine Reversibilität der neurologischen Symptome zeigte, lässt sich nicht eindeutig bestimmen, ob ein gewisser Anteil trotz Abwesenheit des Auslösers (der Medikation) latent bestehen bleibt. Die kognitive Entwicklung von Kindern nach Lebertransplantation ist von diversen Faktoren abhängig, wie z. B. dem Zeitpunkt des Krankheitsausbruches, der Krankheitsdauer, dem Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (Stewart et al., 1988, 1992), der Körpergröße zum Zeitpunkt der Transplantation und in geringerem Maß der Art der Spende (Schulz et al., 2003). Erhöhte CNI-Serumspiegel werden in Zusammenhang mit der Entwicklung medikamenteninduzierter neurologischer Beeinträchtigung gebracht (Bechstein, 2000). Andere Studien fanden diesbezüglich jedoch keinen Zusammenhang zwischen neurologischen Komplikationen und den gemessenen Medikamentenkonzentrationen (Kemper et al., 2003; Forgacs et al., 2005), weshalb die Ergebnisse kritisch zu betrachten sind.

In der vorliegenden Studie zeigt sich jedoch, dass höhere CNI-Talspiegel (sowohl CSA als auch Tac) mit Aufmerksamkeitsvariablen positiv korrelieren. In diesem Zusammenhang ist es denkbar, dass höhere Talspiegel mit einer besseren Kontrolle des Immunsystems einhergehen und latente chronische Entzündungsprozesse unterdrücken. Letztere könnten sich negativ auf kognitive Leistungen auswirken, wenn sie im ZNS ablaufen, beispielweise zeigen Patienten mit neurologischen Erkrankungen wie multipler Sklerose geringere kognitive Leistungen (Blinkenberg et al., 2000).

Neben dem Einfluss der CNI auf die Aufmerksamkeitsleistungen wurde die Bedeutung der medikamentösen Kombinationstherapie mit Steroiden eruiert, wobei ein negativer Einfluss der Kombinationstherapie mit Steroiden auf die Aufmerksamkeitsleistungen gezeigt werden konnte. Obwohl Steroide in der Langzeittherapie nicht mehr essentiell sind, gehören sie in der frühen postoperativen Phase und bei Abstoßungsreaktionen zu den Basistherapeutika der Immunsuppression und kommen in hohen Dosen zum Einsatz (Induktionstherapie). Auch bei Steroiden sind Nebenwirkungen beschrieben, die das Verhalten und die Psyche beeinflussen. Solche Nebenwirkungen beinhalten ein breites Spektrum an kognitiven (z.B. vermindertes Erinnerungsvermögen,

Konzentration, Aufmerksamkeit), affektiven (z.B. Depression, Ängstlichkeit, emotionale Labilität), psychotischen (z.B. visuelle und akustische Halluzinationen, Wahn) und verhaltensbezogenen (z.B. Unruhe, Rastlosigkeit, Aggression) Symptomen (Kershner et al., 1989; Lewis et al., 1983; Varney et al., 1984; Wolkowitz et al., 1999). Obwohl kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Steroid-Dosis und zeitlichem Verlauf, Art, Intensität oder Dauer der Symptome gezeigt wurde, konnten in einer Studie von Hall et al. (1979) steroidinduzierte Psychosen beobachtet werden, welche vorwiegend ab einer Dosis von 40mg/Tag Prednisolon-Äquivalent auftraten. Laut Studien, die die Auswirkungen von Steroiden auf kognitive Funktionen untersuchten, sind Steroide mit kognitiven Beeinträchtigungen, wie etwa verminderter Gedächtnisleistung, herabgesetzter Konzentration, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert (Di Martini et al., 2008; Zivkovic´et al., 2010; Pillai et al., 2009). Des Weiteren konnte ein negativer Einfluss von Steroiden auf das limbische System, genauer den Hippocampus gezeigt werden (Conrad, 2008). Dieser hat große Bedeutung bei Lernprozessen und ist auch für die Koordinierung der verschiedenen Gedächtnisinhalte verantwortlich.

8.2.2 Klinische Parameter und Aufmerksamkeitsleistungen

Die Untersuchung zum Zusammenhang der Diagnosen und Aufmerksamkeitsleistungen hat signifikante Unterschiede im Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* ergeben. Hier zeigt sich, dass diejenigen Kinder mit der Diagnose einer metabolischen Erkrankung weniger Fehler machen, als Kinder mit einer anderen Diagnose, was kritisch zu hinterfragen ist. Bei der Betrachtung der Auslassungen im Test *Geteilte Aufmerksamkeit* fällt jedoch auf, dass dieselbe Gruppe ebenfalls die wenigsten Auslassungen macht. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass diese Kinder die Aufgabe, die eine Reaktion nur dann erfordert, wenn ein kritischer Reiz erfolgt, nicht richtig umgesetzt haben. Im vorliegenden Fall könnte das Ergebnis dadurch verfälscht werden, dass die Kinder z.B. nicht die nötige Aufmerksamkeit und Geduld aufbringen konnten, die Aufgabe instruktionsgemäß durchzuführen, sondern stattdessen alle dargebotenen Reize durchklickten, um den Test so schnell wie möglich abzuschließen. Dies ist gleichzeitig auch ein Kritikpunkt an der vorgegebenen Testauswertung, sich nur an der Fehleranzahl zu orientieren, denn durch rasches Durchklicken aller Reize kann das Ergebnis der richtig geklickten

Reize verfälscht werden. Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse passen zu Literaturhinweisen (Stevenson et al., 2010), welche belegen, dass Kinder mit metabolischen Erkrankungen schlechtere kognitive Leistungen erreichen als die altersgleiche Norm. Citrullinämie, Morbus Wilson, das Crigler-Najjar-Syndrom und Harnstoffzykluserkrankungen beeinträchtigen die Stoffwechselprozesse im ZNS. Die Hauptursache liegt in der Kumulation (für das Gehirn toxischer) Metabolite. Bei Störungen im Harnstoffzyklus kommt es zu einer Ansammlung des Ammoniaks im Körper, zudem kommt es, je nach dem welcher Schritt im Zyklus gestört ist, zu einer Anreicherung von sonst seltenen Zwischenprodukten. Die Akkumulation von Ammoniak führt zu einer akuten Enzephalopathie mit generalisiertem Hirnödem mit konsekutiv gesteigertem zerebralen Druck.

Beim Morbus Wilson kommt es zu einer vermehrten Ansammlung von Kupfer u.a. im Zentralnervensystem und zerstört aufgrund seiner toxischen Eigenschaften Zellorganellen und führt schließlich zum Zelltod. Das Crigler-Najjar-Syndrom kann zu einer Bilirubinenzephalopathie führen, indem überschüssiges Bilirubin die Blut-Hirn-Schranke überwindet, in die Kerngebiete des Gehirns eindringt und dort oxidative Phosphorylierungsvorgänge hemmt, was Zelluntergänge nach sich zieht (Koletzko, 2013; Rodeck und Zimmer, 2013). Kaller et al. (2010) haben dargelegt, dass Kinder mit Erkrankungen, die das Gehirn beeinträchtigen in den KITAP-Tests schlechtere Leistungen gezeigt haben als Kinder mit einer anderen Primärerkrankung. Anhand einer Gruppe von 33 lebertransplantierten Kindern haben Stevenson et al. (2010) dargestellt, dass diese Gruppe im Vergleich zu Patienten mit der Diagnose Biliäre Atresie signifikant stärkere mentale Defizite zeigte, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in Einklang zu bringen ist.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Laborparametern und Leistungen in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen finden sich als korrelierende Laborparameter neben dem Albumin-Wert im Serum, die Cholinesterase (CHE) und die Glumat-Oxalacetat-Transaminase (GOT).

Es finden sich bisher keine Forschungsarbeiten, die laborparametrische Prädiktoren von Aufmerksamkeitsleistungen untersuchen. Die vorliegende Studie ist auf diesem Gebiet die erste.

Der Test *Geteilte Aufmerksamkeit (Fehler)* korreliert signifikant mit der Höhe des Serum-Albumins, wobei erniedrigtes Albumin zum Zeitpunkt vor LTX[10] mit schlechteren Aufmerksamkeitsleitungen zusammenhängt. Vermindertes Serum-Albumin (Hypalbuminämie) dient nicht nur als Indikator der Syntheseleistung der Leber, vielmehr kann der Wert auch bei gastrointestinalem Proteinverlust, beim nephrotischen Syndrom und bei der hereditären An- bzw. Hypalbuminämie verringert sein. Letztgenannte Ursachen sind jedoch eher selten. Im Rahmen einer Lebererkrankung kann eine Hypalbuminämie durch unzureichende Nahrungsverwertung und folglich Malnutrition[11] bedingt sein. Malnutrition hat insbesondere im Säuglingsalter negative Auswirkungen auf die neurologische und kognitive Entwicklung (Wayman et al., 1997). Stewart et al. (1994) beschrieben negative Effekte der Malnutrition auf die Entwicklung des Gehirns bei Kindern.

Anhand einer Gruppe von Kindern mit biliärer Atresie, die auf eine Lebertransplantation warteten, fanden Stewart et al. (1987) heraus, dass erniedrigtes Serumalbumin und erhöhtes Serumbilirubin mit einer verminderten mentalen und motorischen Entwicklung zusammenhängen. In einer anderen Studie mit 40 lebertransplantierten Kindern fanden Wayman et al. (1997) eine signifikante Korrelation zwischen erniedrigtem Serumalbumin und psychomotorischen Entwicklungsdefiziten, was zu den hier gezeigten Ergebnissen passt.

---

[10] Es handelt sich hierbei um Laborwerte, die vor der Transplantation gemessen und dokumentiert wurden.

[11] Mangelernährung, Zustand nach einer mangelhaften Nährstoffbilanz.

Die Cholinesterase (CHE) erwies sich als weiterer Prädiktor der Aufmerksamkeitsvariablen, insbesondere der geteilten Aufmerksamkeit und der Verhaltenskontrolle. Hier korrelieren niedrigere CHE-Werte mit besseren Aufmerksamkeitsleistungen. Diese wären eher bei höheren CHE-Werten zu erwarten, da die verminderte Syntheseleistung der Leber als Folge einer Lebererkrankung durch eine erniedrigte Cholinesterase indiziert wird. Niedrige Werte der CHE finden sich jedoch nicht nur bei Lebererkrankungen, sondern auch bei anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder genetischen Varianten dieses Enzyms (Guder et al., 2005). Des Weiteren muss mitbedacht werden, dass bei einigen Probanden zwischen der Messung der Laborwerte und dem Zeitpunkt der psychologischen Testung ein Zeitraum von mehreren Jahren liegt. Folglich lässt sich dieser Parameter nicht eindeutig mit Aufmerksamkeitsvariablen in Zusammenhang bringen und kann nur eingeschränkt als Prädiktor der Aufmerksamkeitsleitungen betrachtet werden.

Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der GOT und der Aufmerksamkeitsleistung im Test GoNoGo, wobei erhöhte Werte der GOT mit weniger Auslassungen im GoNoGo-Test korrelieren. Bei Erhöhung der GOT sollten jedoch nicht nur Lebererkrankungen wie Hepatitiden oder Cholestase in Betracht gezogen werden, als Differentialdiagnosen kommen auch Herzmuskelerkrankungen oder Muskeltraumata in Betracht. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ist nicht leberspezifisch, sie findet sich nicht nur in Leberzellen, sondern auch in Herz- und Skelettmuskulatur. Wobei bei Probanden in der vorliegenden Stichprobe die Lebererkrankung als Quelle der erhöhten GOT nahe liegt. Demzufolge ist dieser Laborparameter ebenfalls nur mit Vorbehalt als Prädiktor zu werten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich laborchemischer Parameter und den Aufmerksamkeitsleitungen lebertransplantierter Kinder haben eine Bedeutung für die präoperative Behandlung der Kinder, denen eine LTX bevorsteht. Zwar sind nicht alle laborchemischen Parameter einer konservativen Behandlung zugänglich, jedoch könnte z.B. eine verbesserte Ernährungssubstitution und eine bessere zeitliche Planung der Transplantation, bevor sich eine Mangelernährung einstellt, das Risiko von Aufmerksamkeitsdefiziten reduzieren.

Als weitere Prädiktoren der Aufmerksamkeitsleistungen zeigten sich die klinischen Parameter Alter zum Zeitpunkt der LTX und Art der Spende. Dabei hat sich gezeigt, dass die zum Zeitpunkt der Transplantation jüngeren Kinder bessere Leistungen aufweisen, als Kinder die älter waren. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Wayman et al. (1997), die berichteten, dass diejenigen Kinder, die in den ersten sechs Lebensmonaten transplantiert wurden, stärkere Entwicklungsdefizite aufwiesen, als Kinder, die später transplantiert wurden. Die Hirnentwicklung gilt in der frühen postnatalen Phase als besonders vulnerabel. Bei einer Beeinträchtigung des Gehirns in dieser Entwicklungsphase aufgrund einer Lebererkrankung, d. h. durch Mangelernährung und toxische Metaboliten in Folge des entgleisten Stoffwechsels, können auch die sich in Entwicklung befindlichen kognitiven Fähigkeiten in Mitleidenschaft gezogen werden. Dem entgegen zu setzen ist die Tatsache, dass leberkranke Kinder mit zunehmendem Alter eine längere Krankheitsperiode aufweisen, wobei die genannten schädigenden Faktoren über längere Zeit das sich entwickelnde Gehirn negativ beeinflussen. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie haben Kaller et al. (2010) ebenfalls eine Korrelation zwischen einem jüngeren Alter bei Transplantation und besseren Aufmerksamkeitsleistungen in den Tests der TAP und KITAP dargestellt. Weiterhin postulieren sie, dass Kinder mit einer dem Gehirn schadenden Erkrankung zum Zeitpunkt der LTX älter waren und eine signifikant längere Krankheitsdauer aufwiesen. Zudem haben Schulz et al. (2003) an einer Studie mit 29 lebertransplantierten Kindern gezeigt, dass ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der LTX die Prognose der mentalen Entwicklung nach einer Transplantation verbessert.

Die in der Regressionsanalyse bestätigte Variable Art der Spende als Prädiktor der Aufmerksamkeitsleitungen zeigt, dass diejenigen Kinder mit einer Lebendspende signifikant bessere Ergebnisse im Test *GoNoGo* erreichen als Kinder mit einer Post–mortem-Spende. Transplantationen einer Lebendspende sind in der Regel gut planbar und finden unter elektiven Bedingungen statt. Demnach sind Kinder, welche eine Lebendspende erhalten nicht nur kürzeren Wartezeiten auf ein Spenderorgan ausgesetzt, sondern profitieren auch von kürzeren Krankenhausaufenthalten. Dadurch wird ebenfalls eine schnellere Rückkehr ins familiäre Umfeld und ein normales Alltagsleben ermöglicht. Konform mit den vorliegenden Ergebnissen, zeigten Kaller et al. (2005) in einer Untersuchung an 44 lebertransplantierten Kindern, dass diejenigen Patienten, die eine Lebendspende erhalten haben, signifikant bessere kognitive Leistungen erzielen, als Kinder mit einer Post-mortem-Spende. Ebenfalls stellte die Arbeitsgruppe Kaller et al. (2010) an einer Studie mit lebertransplantierten Kindern bezüglich ihrer Aufmerksamkeitsleitungen heraus, dass bessere Ergebnisse in der TAP und KITAP signifikant mit der Lebendspende zusammenhängen.

8.3 Limitationen und methodische Einschränkungen

Im folgenden Abschnitt werden die Limitationen und aufgetretene Schwierigkeiten in der Methodik erörtert.

Das Vorgehen bei der Durchführung der TAP und KITAP wird dem Versuchsleiter in der Durchführungsbeschreibung nicht konkret dargestellt. Es wird nicht deutlich, ob nach Schnelligkeit oder Genauigkeit gearbeitet werden soll. Somit bleibt letztendlich auch dem Probanden unklar, ob so genau wie möglich oder so schnell wie möglich (und dann eventuell zu Lasten der Genauigkeit) gearbeitet werden muss. Des Weiteren gibt es für den Versuchsleiter keine Handlungsanleitung bei instruktionswidrigem Verhalten der Probanden oder bei unmotivierten Kindern und Jugendlichen. In diesem Zusammenhang lässt sich die im Manual angegebene Durchführungszeit nicht einhalten und verlängert sich deutlich. Es ist ebenfalls unklar, ob die Probanden der abstrakten Aufgaben (v.a. der TAP) gewachsen waren und ihre tatsächliche Leistungsfähigkeit zeigen konnten (Drechsler et al., 2005).

In der KITAP soll laut der Autoren eine möglichst gute Motivation der Kinder erreicht werden. Jedoch wird die Durchführungsobjektivität dadurch eingeschränkt, da es im Manual an einer standardisierten Einführung und einer festgelegten Reihenfolge der Untertests fehlt (Dreisömer et al., 2011).

Zur Berechnung der Hypothesen wurden bei der statistischen Auswertung fünf Variablen aus der TAP und KITAP zusammengelegt. Einerseits messen die Parameter dieser Untertests dieselben Dimensionen der Aufmerksamkeit und können demnach kongruent behandelt werden. Dies bietet den Vorteil, dass sich daraus höhere Fallzahlen in diesen Variablen gegenüber den übrigen Variablen ergeben. Andererseits dient dieses Verfahren der Kompensation der eingeschränkten Beurteilbarkeit der Analyse der übrigen Variablen der TAP und KITAP. Diese beruht auf teilweise zu geringen Fallzahlen seitens der Medikation, weshalb die statistische Auswertung so nicht möglich gewesen wäre.

Als eine weitere Einschränkung stellte sich die Erhebung der medizinischen Parameter heraus, insbesondere angesichts der zwei Erhebungszeitpunkte und der großen Menge an medizinischen Variablen. Diese Parameter wurden z.T. aus Papierakten und z.T. aus einer elektronischen Datenbank erhoben. Fehlende Werte, welche zu teilweise sehr geringen Stichprobengrößen bei Laborparametern führten - mit den entsprechenden statistischen Konsequenzen - sind durch fehlende Angaben in den Akten bedingt.

Zu bemängeln ist weiterhin, dass die laut Literatur bedeutsame Variable Ammoniakkonzentration im Serum bei Ausbruch der Krankheit in der Untersuchungseinheit nicht erhoben wurde, so dass sie nicht in angemessenem Ausmaß in die Auswertung mit eingehen konnte.

8.4 Ausblick

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass Immunsuppressiva einen Einfluss auf bestimmte Dimensionen von Aufmerksamkeitsleitungen lebertransplantierter Kinder haben. Ungeklärt bleibt jedoch der genaue Wirkmechanismus der Immunsuppressiva auf die Aufmerksamkeitsleistungen. Hierzu wären weitere Untersuchungen notwendig, um die Wirkungen der immunsuppressiven Medikamente auf die beteiligten Hirnstrukturen besser spezifizieren zu können. Aufschlussreich wäre hier insbesondere, wie die immunsuppressiven Medikamente in die Zellfunktion der Neuronen eingreifen und weshalb und ob bestimmte Hirnareale stärker betroffen sind als andere.

Des Weiteren wäre eine Gegenüberstellung mit einer Kontrollgruppe von Kindern mit einer vergleichbaren chronischen Erkrankung hilfreich, um erkrankungsspezifische Faktoren zu ermitteln.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich die Erforschung der unerwünschten Wirkungen der immunsuppressiven Medikamente bislang v.a. auf die somatischen Folgen konzentriert hat. Obwohl ansatzweise vorhanden, fehlt es dementsprechend an Untersuchungen speziell zu den psychischen und kognitiven Nebenwirkungen. Mehr Forschung auf diesem Gebiet wäre wünschenswert.

Umfassendere Erfassung klinischer Verläufe und Bedingungen vor der Transplantation und ein Vergleich vor und nach der Operation könnten helfen Aufschluss über krankheitsspezifische Faktoren, wie z.B. Laborparameter und den Entwicklungsstand vor dem operativen Eingriff zu gewinnen. In diesem Zusammenhang könnten bei weiteren Untersuchungen klinische Einflussfaktoren auf die Aufmerksamkeitsleistung lebertransplantierter Kinder weitergehend erforscht werden und somit im Fall einer Beeinträchtigung auch Fördermaßnahmen rechtzeitig ergriffen werden.

Insbesondere bei so einem komplexen Konstrukt wie der Aufmerksamkeit ist nicht nur die medizinische Versorgung, sondern zunehmend auch die psychologische Betreuung wichtig, um Risikofaktoren schnell und sicher identifizieren und diesen entsprechend entgegenwirken zu können.

9 Zusammenfassung

Bei akuten und chronischen Lebererkrankungen im Kindesalter ist die Lebertransplantation heutzutage ein etabliertes Behandlungsverfahren mit Überlebensraten von bis zu 95%. Die zugrunde liegende Erkrankung, der operative Eingriff und der klinische Verlauf nach der Transplantation sind eine starke Belastung für die Patienten und ihre Familien. Bisher lag der Schwerpunkt in der Forschung in der Untersuchung der somatischen Komplikationen einer Transplantation. Jedoch richtet sich der Fokus der Forschung seit einigen Jahren verstärkt auf die Erfassung der psychosozialen Faktoren und kognitiven Leistungen lebertransplantierter Kinder. Hier hat sich gezeigt, dass lebertransplantierte Kinder und Jugendliche Defizite in Aufmerksamkeits- und Handlungsfunktionen aufweisen.

Es war daher Ziel der vorliegenden Untersuchung mögliche beeinflussende Faktoren der Aufmerksamkeitsfunktionen zu eruieren. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung der immunsuppressiven Medikamente als Einflussvariable. Hier wurden die Medikamente Ciclosporin, Tacrolimus und Steroide in die Untersuchung einbezogen. Ferner wurde der Einfluss weiterer klinischer Parameter untersucht.

Hierzu wurden die Aufmerksamkeitsleitungen von 134 Patienten im Alter von 6-18 Jahren mit der Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (KITAP) und der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) untersucht. Ausgewählt wurden die Probanden anhand einer Liste derjenigen Kinder, die bisher am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) transplantiert wurden. Des Weiteren wurden anhand von Aktendokumentationen medizinische und soziodemographische Daten zu drei Zeitpunkten erhoben. Mittels t-Test, Varianz- und Regressionsanalysen wurden Gruppenunterschiede, Zusammenhänge und prädiktive Werte ermittelt.

Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 0 und 15 Jahren alt. Die häufigste Diagnose war biliäre Atresie (52,4%). 41 Kinder hatten eine Lebendspende erhalten.

Die Berechnungen haben ergeben, dass diejenigen Kinder, die eine medikamentöse Kombinationstherapie (CNI und Steroide) erhielten signifikant schlechtere Ergebnisse der Verhaltenshemmung (Skala GoNoGo) zeigten, als Kinder, die eine Monotherapie (nur CNI) erhielten.

Im Vergleich der beiden Hauptimmunsuppressiva Ciclosporin und Tacrolimus zeigten Kinder, die CSA einnahmen signifikant bessere Ergebnisse der exekutiven Funktionen (Skala GoNoGo), als Kinder, die mit Tacrolimus behandelt wurden.

Des Weiteren zeigen Kinder mit höheren Calcineurininhibitor-Talspiegeln bessere Leistungen als Kinder, die niedrigere Spiegel aufwiesen.

Ferner unterscheiden sich die Leistungen der Kinder in Abhängigkeit der Diagnose, die eine LTX notwendig machte. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede in der Skala Geteilte Aufmerksamkeit.

Folgende Ergebnisse wurden exploratorisch gewonnen:

Eine Regressionsanalyse zeigt als mögliche Prädiktoren die Parameter der Lebersynthese, Albumin für die Skala *Geteilte Aufmerksamkeit* und Cholinesterase für die Skalen *Geteilte Aufmerksamkeit* und *GoNoGo*. Für die Skala *GoNoGo* hat zusätzlich die GOT eine Vorhersagekraft.

Die Regressionsanalyse zum Zusammenhang weiterer klinischer Parameter und Variablen der Aufmerksamkeitsleistungen zeigt einen tendenziellen Zusammenhang der Aufmerksamkeitsleistungen mit der Art der Spende und dem Alter zum Zeitpunkt der LTX.

Es sind weiterhin Forschungsarbeiten notwendig, um mehr Kenntnisse über die medizinischen und klinischen Einflussvariablen auf die kognitiven Leistungen sowie die Aufmerksamkeitsleistungen zu gewinnen. Denn die möglichen Beeinträchtigungen bedeuten für die Kinder eine Mehrbelastung im sozialen Bereich sowie im schulischen Werdegang und beeinflussen deren gesamte weitere Entwicklung. Demnach sollten Fähigkeiten in Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen routinemäßig vor und nach der Operation geprüft werden, um Aufschluss über den Entwicklungsstand zu gewinnen. Bei gegebenenfalls vorliegender Beeinträchtigung, könnten so Fördermaßnahmen rechtzeitig ergriffen werden.

Es sind weiterhin erhebliche Anstrengungen in der Verbesserung der medizinischen und psychosozialen Versorgung lebertransplantierter Kinder notwendig. Dabei wird deutlich, dass der fächerübergreifenden Zusammenarbeit enorme Wichtigkeit zukommt.

10 Abkürzungsverzeichnis

CHE	Cholinesterase
CNI	Calcineurin- Inhibitoren
CMV	Cytomegalievirus
CSA/ CyA	Ciclosporin, auch Cyclosporin A
df	Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
GABA	γ-amino butyric acid
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT/AST	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase
GPT/ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase
HLA	Human Leucocyte Antigen
INMDH	Inositolmonophosphatdehydrogenase
INR	International Ratio (Quickwert, Prothrombinzeit)
KiTAP	Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
LTX	Lebertransplantation
M	Mittelwert
Mdn	Median
MS	mittleres Abweichungsquadrat
mTOR	mammalian target of rapamycin
n	Patientenanzahl
OTC-Mangel	Ornithin- Transkarbamylase- Mangel
P	Signifikanzniveau

PFIC	Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTLD	Post Transplantation Lymphoproliferative Disease
R	Range (Spannweite)
r	Korrelation nach Pearson
RNA	Ribonukleinsäure
SAS	Supervisory Attentional System
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SPSS	Statistical Package for the Social Science
Tac	Tacrolimus
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
T1:	Messzeitpunkt bei Transplantation
T2:	Messzeitpunkt1 Jahr post –LTX
T3:	Messzeitpunkt bei Testdurchführung mit TAP/KITAP
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Vgl.	vergleiche

11 Literaturverzeichnis

Adebäck, P., Nemeth, A., Fischler, B. (2003). Cognitive and emotional outcome after pediatric liver transplantation. Pediatric Transplantation 7(5): 385-9

Allport, A., Styles, EA., Hsieh, S. (1994). Shifting intentional set: Exploring the dynamic control of tasks. In C. Umilta, M. Moscovitch (Eds.), Attention and Performance XV (pp. 421-452). Cambridge, MA: MIT Press

Alonso, EM., Sorensen, LG. (2009). Cognitive development following pediatric solid organ transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation 14(5): 522-5.

Rodeck, B., Zimmer, K.-P. (Hrsg.), (2013). Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology 1997; 25: 658-663

Beauchamp, M., Petit, L., Ellmore, TM., Ingeholm, J., Haxby, JV. (2001). A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuospatial attention. Neuroimage 14:310–321.

Bechstein, WO. (2000). Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. Transplant International 13(5): 313–26

Birbaumer, N. und Schmidt, R.(1996). Biologische Psychologie. 3.Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York

Blinkenberg, M., Rune, K., Jensen, CV., Ravnborg, M., Kyllingsbaek, S., Holm, S., Paulson, OB., Sørensen, PS. (2000). Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. Neurology Feb 8;54(3):558-64

Bortz, J. (1993). Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin: Springer-Verlag.

Broelsch, CE. & Lloyd, DM. (1993). Living related donors for liver transplantation. Advances in Surgery 23: 209-231

Broelsch, CE., Emond, JC., Whitington, PF., Thistlethwaite, JR., Baker, AL., Lichtor, JL. (1990). Application of reduced size liver tranplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts and living related segmental transplants. Annals of Surgery 212: 368-377

Brown, NW., Aw, MM., Mieli-Vergani, G., Dhawan, A., Tredger, JM. (2002). Mycophenolic acid and mycophenolic acid glucuronide pharmacokinetics in pediatric liver transplant recipients:effect of cyclosporine and tacrolimus comedication. Therapeutic Drug Monitoring 24: 598-606

Buck, ML. (2006). Immunosuppression with sirolimus after solid organ transplantation in children. Pediatric Pharmacy 12(2).

Chardot, C., Nicoluzzi, JE., Janssen, M., Sokal, E., Lerut, J., Otte, JB., Reding, R. (2001). Use of mycophenolate mofetil as rescue therapy after pediatric liver transplantation. Transplantation 71: 224-229

Coelho, T., Tredger, M., Dhawan, A. (2012). Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. Pediatric Transplantation 16: 106–122

Conrad, C. (2008). Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: The glucocorticoid vulnerability hypothesis. Annual Review of Neuroscience 19:395.

Cooney, GF., Habucky, K., Hoppu, K. (1997). Cyclosporin pharmacokinetics in paediatric transplant recipients. Clinical Pharmacokinetics 32: 481-495

Corbetta, M., Miezin, F., Shulman, G., Petersen, S. (1993). A PET study of visuospatial attention. Journal of Neuroscience, 13, 3, 1202-26

Dannhauser, TM., Walker, Z., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., Shergill, SS. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnestic mild cognitive impairment. Brain, 128(Pt6), S.1418-1427

Darwish, AA., Bourdeaux, C., Kader, HA., Janssen, M., Sokal, E., Lerut, J., Ciccarelli, O., Veyckemans, F., Otte, JB., de Goyet Jde, V., Reding, R. (2006). Pediatric liver transplantation using left hepatic segments from living related donors: surgical experience in 100 recipients at Saint-Luc University Clinics. Pediatric Transplant 10: 345-353

Dean, PG., Lund, WJ., Larson, TS., Prieto, M., Nyberg, SL., Ishitani, MB., Kremers, WK., Stegall, MD. (2004). Wound- healing complication after kidney transplantation: A prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. Transplantation 77: 1555-1561

Dhawan, A. (2011). Immunosuppression in pediatric liver transplantation: are little people different? Liver Transplantation 17 Suppl 3:S13-9

DiMartini, A., Crone, C., Fireman, M., Dew, MA. (2008). Psychiatric aspects of organ transplantation in critical care. Critical Care Clinics 24: 949-53

Drechsler, R., Brandeis, D., Földény, M., Imhof, K. & Steinhausen, H.-C. (2005). The course of neuropsychological functions in children with attention deficit hyperactivity disorder from late childhood to early adolescence. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 46, 824-836

Dreisörner, T., Georgiadis, J. (2011). Sensitivität und Spezifität computergestützter Verfahren zur Diagnostik von Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes- und Jugendalter – Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) und Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder (KITAP). Empirische Sonderpädagogik 1, 3-19

Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R. (Hrsg.), (1996). Neurowissenschaft; Vom Molekül zur Kognition. 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin

Eckhoff, DE., McGuire, BM., Frenette, LR., Contreras, JL., Hudson, SL., Bynon, JS. (1998). Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. Transplantation 65: 180-187

Esquivel, CO., Vincent, E., van Thiel, R. (1987). Orthotopic liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency: an experience in 29 children and 10 adults. Transplantation Proceeding 19: 3798-3802

Evans, HM., McKiernan, PJ., Kelly, DA. (2005). Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. Transplantation 79: 1575-1580

Fairbanks, KD., Eustace, JA., Fine, D., Thuluvath, PJ. (2003). Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. Liver Transplantation 9(10):1079-85

Fan, J., McCandliss, BD., Fossella, J., Flombaum, JI., Posner, MI. (2005). The activation of attentional networks. Neuroimage 26 (2), 471-479

Feng, S. (2008). Long- term management of immunosuppression after pediatric liver transplantation: is minimization or withdrawal desirable or possible or both? Current Opinion in Organ Transplantation 13: 506-512

Forgacs, B., Merhav, HJ., Lappin, J., Mieles, L. (2005). Successful Conversion to Rapamycin for Calcineurin Inhibitor–Related Neurotoxicity Following Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 37, 1912–1914

Fricain, JC., Cellerie, K., Sibaud, V., Catros, S., Taieb, A., Merville, O. (2008). Oral ulcers in kidney allograft recipients treated with sirolimus. Annals of Dermatology and Venerology 135: 737-741

Frutiger, SA., Fennell, E., Parsons, M. (1999). Neuropsychological Impairments Associated with Resolution of Cortical Blindness Following Cyclosporine Neurotoxicity in Childhood. Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence 5, 1, 60-69

Fryer, JP., Granger, DK., Leventhal, JR., Gillingham, K., Najarian, JS., Matas, AJ. (1994). Steroid-related complications in the cyclosporine era. Clinical Transplantation 8: 224-229

Fulton, B., Markham, A. (1996). Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. Drugs 51: 278-298

Ganschow, R., Grabhorn, E., Schulz, A., Von Hugo, A., Rogiers, X., Burdelski, M. (2005). Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. Pediatric Transplantation 9: 741-745

Geissler, EK., Schlitt, HJ. (2009). Immunosuppression for liver transplantation. Gut. 58(3): 452-63

Gilmour, S., Adkins, R., Liddell, GA., Jhangri, G., Robertson, CMT. (2009). Assessment of psychoeducational outcomes after pediatric liver transplant. American Journal of Transplantation 9: 294-300

Glazebrook, C., Hollis, C., Heussler, H., Goodman, R., Coates, L. (2003). Detecting emotional and behavioural problems in paediatric clinics. Child Care Health Development. 29:141-149

Gortner, L., Meyer, S., Sitzmann. F.C. (2011) Pädiatrie. Stuttgart: Thieme Verlag

Goss, JA., Yersiz, H., Shackleton, CR., Seu, P., Smith, CV., Markowitz, JS., Farmer, DG., Ghobrial, RM., Markmann, JF., Arnaout, WS., Imagawa, DK., Colquhoun, SD., Fraiman, MH., McDiarmid, SV., Busuttil, RW. (1998). In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. Transplantation 64: 871-877

Gritti, A., Di Sarno, AM., Comito, M., De Vincenzo, A., De Paola, P., Vajro, P. Psychological impact of liver transplantation on children's inner worlds. (2001). Pediatric Transplantation. Feb; 5(1):37-43

Gritti, A., Sicca, F., Di Sarno, AM., Di Cosmo, N., Vajro, S., Vajro, P. (2006). Emotional and behavioral problems after pediatric liver transplantation: a quantitative assessment. Pediatric Transplantation. Mar; 10(2):205-9

Guder, WG., Nolte, J. (2005). Das Laborbuch. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag

Haavisto, A., Korkman, M., Sintonen, H., Holmberg, C., Jalanko, H., Lipsanen, J., Qvist, E. (2013). Risk factors for impaired quality of life and psychosocial adjustment after pediatric heart, kidney, and liver transplantation. Pediatric Transplantation 17: 256–265

Haavisto, A., Korkman, M., Törmänen, J., Holmberg, C., Jalanko, H., Qvist, E. (2011). Visuospatial impairment in children and adolescents after liver transplantation. Pediatric Transplantation Mar; 15(2): 184-92

Hall, RC., Popkin, MK., Stickney, SK., Gardner, ER. (1979). Presentation of the steroid psychoses. Journal of Nervous & Mental Disease 167(4): 229–36

Hasenbein, W., Albani, J., Englert, C., Spehr, A., Grabhorn, E., Kemper, MJ., Burdelski, M., Ganschow, R. (2006). Long-term evaluation of cyclosporine and tacrolimus based immunosuppression in pediatric liver transplantation. Pediatric Transplantation 10(8): 938-42

Hoffmann-La Roche AG (1995) Myocophenolatmofetil Produktinformation

Iyer, RS., Chaturvedi, A., Pruthi, S., Paritosh, C., Khanna, PC., Ishak, GE. (2011). Medication neurotoxicity in children. Pediatric Radiology 41:1455–1464

Jain, A., Mazariegos, G., Kashyap, R., Green, M., Gronsky, C., Starzl, TE., Fung, J., Reyes, J. (2000). Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric livertransplantation. Transplantation 70: 617-625

Kahneman, D. (1973) Attention and effort. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall

Kaller, T., Langguth, N., Ganschow, R., Nashan, B., Schulz, KH. (2010). Attention and executive functioning deficits in liver- transplanted children. Transplantation 90: 1567-1573

Kaller, T., Schulz, KH., Sande,r K., Boeck, A., Rogiers, X., Burdelski, M. (2005). Cognitive abilities in children after liver transplantation. Transplantation 15; 79(9):1252-6

Kamath, BM., Olthoff, KM. Liver transplantation in children: Update 2010. Pediatric Clinics of North America 57: 401

Kaplan, B., Meier-Kriesche, HU., Napoli, KL., Kahan, BD. (1998). The effects of relative timing of sirolimus and cyclosporine microemulsion formulation coadministration on the pharmacokinetics of each agent. Clinical Pharmacology & Therapeutics 63: 48-53

Kelly, D., Jara, P., Rodeck, B., Lykavieris, P., Burdelski, M., Becker, M., Gridelli, B., Boillot, O., Manzanares, J., Reding, R. (2004). Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. Lancet 364(9439):1054-61.

Kemper, MJ., Sparta`, G., Laube, GF., Miozzari, M., Neuhaus, TJ. (2003). Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. Clinical Transplantation 17: 130–134

Kennard, BD., Stewart, SM., Phelan-McAuliffe, D., Waller, DA., Bannister, M., Fioravani, V., Andrews, WS. (1999). Academic outcome in long-term survivors of pediatric liver transplantation. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics. 20(1):17-23

Kershner, P., Wang-Cheng, R. (1989). Psychiatric side effects of steroid therapy. Psychosomatics 30(2): 135–9

Klinke, R., Pape, H-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. (2009) Physiologie: Lehrbuch. Stuttgart: Thieme Verlag

Kocoshis, SA., Tzakis, A., Todo, S., Reyes, J., Nour, B. (1993). Pediatric Liver Transplantation: History, Recent Innovations, and Outlook for the Future. Clinical Pediatrics 32: 386

Kolb, B., Whishaw, I. (1996). Neuropsychologie, 2.Auflage, Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, Berlin, Oxford

Kolb, B., Whishaw, IQ., (1995). Fundamentals of human neuropsychology. New York: Freeman

Koletzko, B. (2007) Kinder- und Jugendmedizin. Heidelberg: Springer Medizin Verlag

Koletzko, B. (2013) Kinder- und Jugendmedizin Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Konrad, K., Neufang, S., Thiel, CM., Specht, K., Hanisch, C., Fan, J., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, GR.(2005). Development of attentional networks: an fMRI study with children and adults. Neuroimage, 28 (2), S.429-439

Kroencke, S., Nashan, B., Fischer, L., Erim, Y., Schulz, KH. (2014). Donor Quality of Life up to Two Years After Living Donor Liver Transplantation: A Prospective Study. Transplantation Mar 15;97(5):582-9

Kröner, C., Koletzko, B. (2009) Basiswissen Pädiatrie. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag

Kuypers, DRJ., Le Meur, Y., Cantarovich, M., Tredger, JM., Tett, SE., Cattaneo, D., Tönshoff, B., Holt, DW., Chapman, J., van Gelder, T. (2010). Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 5: 341-358

Lemke, MR., Wendorff, T. (2001). Störung der Verhaltenskontrolle bei psychiatrischen Erkrankungen Neurophysiologische Aspekte impulsiver Handlungen. Nervenarzt 72:342–346

Lewis, DA., Smith, RE. (1983). Steroid-induced psychiatric syndromes: A report of 14 cases and a review of the literature. Journal of Affective Disorders 5(4): 319–32

Liu, J., Farmer, JD Jr., Lane, WS., Friedman, J., Weissman, I., Schreiber, SL. (1991). Calcineurin is a common target of cyclophilin- cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. Cell 66: 807-815

Luszczynska, A., Diehl, M., Gutiérrez-Dona, B., Kuusinen, P., Schwarzer, R. (2004). Measuring one component of dispositional self-regulation: attention control in goal pursuit. Personality and Individual Differences 37; 555–566

Malatack, JJ., Schaid, DJ., Urbach, AH., Gartner, JC., Zitelli, BJ., Rockette, H., Fischer, J., Starzl, TE., Iwatsuki, S., Shaw, BW. (1987). Choosing a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. Journal of Pediatrics 111: 479-489

Manzarbeitia, C., Reich, DJ., Rothstein, KD., Braitman, LE., Levin, S., Munoz, SJ. (2001). Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. Liver Transplantation 7: 93-99

Martin, SR., Atkison, P., Anand, R., Lindblad, AS. (2004). Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. Pediatric Transplantation 8: 273-283

Martin, SR., Paradis, K., Alvarez, F. (1998). Cyclosporine monotherapy in long-term pediatric liver transplant recipients. Transplant Proceedings 30: 1424-1426

McDiarmid, SV., Farmer, DA., Goldstein, LI., Martin, P., Vargas, J., Tipton, JR., Simmons, F., Busuttil, RW. (1995). A randomized prospective trial of steroid withdrawal after liver transplantation. Transplantation 60: 1443-1450

McKee, M., Mattei, P., Schwarz, K., Wise, B., Colombani, P. (1997). Steroid withdrawal in tacrolimus (FK506)-treated pediatric liver transplant recipients. Journal of Pediatric Surgery 32: 973-975

Mesulam, M.M. (1990). Large scale neurocognitive networks and distributes processing for attention, language and memory. Annals of neurology, 28, 597-613

Mirsky, A. (1996) Disorders of attention: a neuropsychological perspective. Lyon R.G, Krasnegor N.A. (Hrsg.), Attention, memory and executive functioning, S.71-96, Baltimore

Moray, N. (1959) Attention is dichotic listening: Affective cues and the influence of instruction. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 11, 56-60

Mukherjee, S., Mukherjee, U. (2009). A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. Journal of Transplantation 701464

Muntau, A.C. (2011). Intensivkurs Pädiatrie. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag

Ng, VL., Alonso, EM., Bucuvalas, JC., Cohen, G., Limbers, CA., Varni, JW., Mazariegos, G., Magee, J., McDiarmid, SV., Anand, R. (2012). Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: Report of the studies of the pediatric liver transplantation experience. Journal of Pediatrics 160: 820-6

Ng, VL., Fecteau, A., Shepherd, R., Magee, J., Bucuvalas, J., Alonso, E., McDiarmid, S., Cohen, G., Anand, R. (2008). Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry. Pediatrics Dec; 122(6): e1128-35

Norman, DA., Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), Consciousness and self- regulation: Advances in research (Vol.4, S. 1-18). New York: Plenum Press

Otte, JB. (2002). History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? Pediatric Transplantation 6(5): 378-387

Padovan, CS., Yousry, TA., Schleuning, M., Holler, E., Kolb, HJ., Straube, A.(1998). Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. Annals of Neurology 43(5): 627–633

Pfitzmann, R., Neuhaus, P. & Hetzer, R. (2001). Organtransplantation: Transplantation thorakaler und abdomineller Organe. Berlin; New York: De Gruyter; 91-111

Pillai, A., Levitsky, J. (2009). Overview of immunosuppression in liver transplantation. World J Gastroenterol 15: 4225

Piper, W. (2013). Innere Medizin. Heidelberg: Springer Medizin Verlag

Posner, MI., Boies, SJ. (1971). Components of attention. Psychological Review, 78, 391-408

Posner, MI., Rafal, RD. (1987). Cognitive theories of attention and rehabilitation of attentional deficits. In Meier RJ, Benton AC, Diller L. (eds.) Neuropsychological Rehabilitation. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Posner, MI., Peterson, SE. (1990). The attention system of the human brain. Annual Review of Neuroscience, 13, 25-42

Pridöhl, O., Heinemann, K., Hartwig, T., Witzigmann, H., Lamesch, P., Fangmann, J., Berr, F., Hauss, J., Kohlhaw, K. (2001). Lowdose immunosuppression with FK 506 and sirolimus after liver transplantation: 1-year results. Transplantation Proceeding 33: 3229-3231

Prosiegel, M., Paulig, M. (2002). Klinische Hirnanatomie. 1.Auflage, Pflaum Verlag, München

Reding, R., Gras, J., Sokal, E., Otte, JB., Davies, HF. (2003). Steroid-free liver transplantation in children. Lancet 362: 2068-2070

Reding, R. (2000). Steroid withdrawal in liver transplantation: benefits, risks, and unanswered questions. Transplantation 70: 405-410

Rogers, RD., Maunsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. Journal of Experimental Psychology: General, 124, 207-231

Rogiers, X., Broering, D.C., Müller, L., Ganschow, R., Burdelski, M. (2001). Aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Lebertransplantation im Kindesalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 149: 307-314

Schmidt, R., Lang, F., Heckmann, M. (2011). Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Heidelberg, Berlin: Springer Verlag

Schneider, W., Shiffrin, R.M. (1977). Controlled and Automatic Human Information Processing: I. Detection, Search, and Attention. Psychological Review, 84, 1-66.

Schulz, KH., Kroencke, S., Beckmann, M., Nadalin, S., Paul, A., Fischer, L., Nashan, B., Senf, W., Erim, Y. (2009). Mental and physical quality of life in actual living liver donors versus potential living liver donors: a prospective, controlled, multicenter study. .Liver Transplantation Dec;15(12):1676-87

Schulz, KH., Wein, C., Boeck, A., Rogiers, X., Burdelski, M. (2003). Cognitive Performance of Children who have undergone liver transplantation. Transplantation 75(8): 1236-1240

Shapiro, SL., Schwartz, GER. (2000). Intentional systemic mindfulness: an integrative model for self-regulation and health. Advances in Mind- Body Medicine 16, 128–134.

Sindhi, R., Ganjoo, J., McGhee, W., Mazariegos, G., Reyes, J. (2002). Preliminary immunosuppression withdrawal strategies with sirolimus in children with liver transplants. Transplant Proceedings 34: 1972-1973

Smith, EE., Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. Cognitive Psychology, 33, 5-42.

Soltys, KA., Mazariegos, GV., Squires, RH., Sindhi, RK., Anand, R. (2007). Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. American Journal of Transplantation 7: 2165–2171.

Sorensen, LG., Neighbors, K., Martz, K., Zelko, F., Bucuvalas, JC., Alonso, EM. (2011). Cognitive and Academic Outcomes after Pediatric Liver Transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) Results. American Journal of Transplantation 11: 303–311

Spada, M., Corno, V., Colledan, M., Segalin, A., Lucianetti, A., Torre, G., Riva, S., Sonzogni, A., Petz, W., Gridelli, B. (2000). Rejection and tacrolimus conversion therapy in pediatric liver transplantation. Transplantation International 13 Suppl 1: S341-S344

Spada, M., Petz, W., Bertani, A., Riva, S., Sonzogni, A., Giovannelli, M., Torri, E., Torre, G., Colledan, M., Gridelli, B. (2006). Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression. American Journal of Transplantation 6: 1913-1921

Spada, M., Riva, S., Maggiore, G., Cintorino, D., Gridelli, B. (2009). Pediatric liver transplantation. World Journal of Gastroenterology 15(6): 648-674

Speer, P., Gahr, M. (2009). Pädiatrie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag

Spering, M., Schmidt, T. (2008). Allgemeine Psychologie. Basel, Weinheim: Beltz Verlag

Staatz, CE., Taylor, PJ., Lynch, SV., Tett, SE. (2004). A pharmacodynamics investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. Liver Transplantation 10: 506-512

Starzl, TE. & Demetris, AJ. (1990). Liver Transplantation. a 31-year perspective. Part I. Current Problems in Surgery 27: 49-116

Starzl, TE., Iwatsuki, S., Shaw BW. jr. (1986). Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial hepatectomy or with total hepatectomy and liver transplantation. Surgery, Gynecology and Obstetrics 162: 145-148

Stegall, MD., Wachs, ME., Everson, G., Steinberg, T., Bilir, B., Shrestha, R., Karrer, F., Kam, I. (1997). Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. Transplantation 64: 1755-1760

Sterneck, M., Nischwitz, U., Burdelski, M., Kjer, S., Rogiers, X., Broelsch, CE. (1996). Auswahl der Lebendspender für die Lebersegmenttransplantation bei Kindern. Deutsche Medizinische Wochenschrift 121: 189-194

Stevenson, T., Millan, MT., Wayman, K., Berquist, WE., Sarwal, M., Johnston, EE., Esquivel, CO., Enns, GM. (2010). Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. Pediatric transplantation 14(2): 268–75

Stewart, SM., Cambell, R., McCallon, D., Waller, D., Andrews, W. (1992). Cognitive patterns in School-Age Children with End-Stage Liver Disease. Journal of developmental and behavioral pediatrics 13(5): 331-338

Stewart, SM., Kennard, BD., Waller, DA., Fixler, D. (1994). Cognitive function in children who receive organ transplantation. Health Psychology 13: 3

Stewart, SM., Uauy, R., Kennard, B., Waller, D., Benser, M., Andrews, W. (1988). Mental Development and Growth in Children with chronic Liver Disease of Early and late Onset. Pediatrics 82(2): 167-172

Stewart, SM., Uauy, R., Waller, DA., Kennard, BD., Andrews, WS. (1987). Mental and motor development correlates in patients with end-stage biliary atresia awaiting liver transplantation. Pediatrics. Jun;79(6):882-8

Stewart, SM., Hiltebeitel, C. Nici, J., Waller, D., Uauy, R., Andrews, W. (1991). Neuropsychological Outcome of Pediatric Liver Transplantation. Pediatrics 87(3): 367-376

Strassburg, A., Pfister, ED., Arning, A., Nashan, B., Ehrich, JH., Melter, M. (2002). Basiliximab reduces acute liver allograft rejection in pediatric patients. Transplantation Proceedings 34: 2374-2375

Sturm, W. & Zimmermann P. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.-W. Wallesch (Eds.), Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie (pp. 345-365). Lisse, NL: Swets and Zeitlinger.

Sturm, W. (1997). Aufmerksamkeitsstörungen. Klinische Neuropsychologie. 3.Auflage. Hrsg.: Hartje W, Poeck K, Thieme Verlag, Stuttgart, S.283-289

Sturm, W., Willmes, K., (2001). On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. Neuroimage, 14(2), S.76-84

Talbot, D., Buckels, JA., Mayer, AD. (1996). Living related liver transplantation. Progress or regress? Transplant International 9: 82-95

Terminology for hepatic allograft rejection. (1995). International Working Party. Hepatology 22: 648-654

Tiao, GM., Alonso, MH., Ryckman, FC. (2006). Pediatric liver transplantation. Seminars in Pediatric Surgery 15, 218-227

Toyoki, Y., Hakamada, K., Narumi, S., Totsuka, E., Nara, M., Ono, H., Ishizawa, Y., Sasaki, M. (2004). Primary immunosuppression regimen of rapid steroid withdrawal after living related liver transplantation: a single-center experience. Transplantation Proceedings 36: 2279-2281

Trocha, K., Haas, J., Ringe, B., Wurste, U., Ehrenheim, C., Winkler, M., Ringe, B., Ehrenheim, C. (1994). Neurological examinations after liver transplantation concerning patients under corticosteroid immunosuppression and either FK 506 or cyclosporin. Transplant International Volume 7, Issue Supplement S1, pages 43–49

Van Zoomeren, AH., Brouwer, WH. (1994). Clinical Neuropsychology of Attention. New York; Oxford University Press

Varney, NR., Alexander, B., MacIndoe, JH. (1984). Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis A. Journal of Psychiatry 141(3): 369–72

Wallot, MA., Mathot, M., Janssen, M., Hölter, T., Paul, K., Buts, JP., Reding, R., Otte, JB., Sokal, E. (2002). Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients – a 15-year single- center experience. Liver Transplantation, Vol. 8, No. 7 (July): pp 615-622

Walter, J,, Burdelski, M., Bröring, DC. (2008). Chancen und Risiken der Leber-Lebendspende-Transplantation Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(6): 101–7

Wayman, KI., Cox, KL., Esquivel, CO. (1997). Neurodevelopmental outcome of young children with extrahepatic biliary atresia 1 year after liver transplantation. Journal of Pediatrics 131: 894–898

Wentura, D., Frings, C. (2013). Kognitive Psychologie, Springer Fachmedien Wiesbaden

Wolkowitz, OM., Reus, VI. (1999). Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. Psychosomatic Medicine 61:698–711

Zimmermann, P. & Fimm, B. (1993). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP. Herzogenrath: Psytest.

Zimmermann, P., Gondan, M. & Fimm, B. (2002). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Kinder KITAP. Herzogenrath: Psytest.

Zivkovic´, SA., Abdel-Hamid, H. (2010). Neurologic manifestations of transplant complications. Neurologic Clinics 28: 235.

12 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die zu der Durchführung der Untersuchung und schließlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben. An erster Stelle bedanke ich mich bei allen Patienten, die ihre Zeit und Energie für die Datenerhebung zur Verfügung gestellt haben.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. K.-H. Schulz. Für seine umfassende Unterstützung, die allzeit geleistete freundliche und ausführliche Hilfe möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dipl. Psych. Tanja Kaller. Ohne Ihre anhaltende und umfassende Unterstützung sowie wirkungsvolle Motivationsarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Bei allen Kolleginnen des Projektes Lebe® möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bedanken.

Meiner Schwester danke ich für ihren Rückhalt in jeder Phase der Arbeit.

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

14 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

15 Anhang

15.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zielspiegel der Calcineurin-Inhibitoren nach pädiatrischer Lebertransplantation 23

Tabelle 2: Aufmerksamkeitsdimensionen nach Sturm et al., 2000 30

Tabelle 3: Gründe für das Nicht-Zustandekommen der Untersuchung im Untersuchungszeitraum 40

Tabelle 4: Soziodemographische Variablen der untersuchten Kinder 40

Tabelle 5: Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der LTX und zum Testzeitpunkt, Art der Spende, Art der Immunsuppression und Nebenwirkungen zum Testzeitpunkt 42

Tabelle 6: Diagnosen der untersuchten Kinder, die zur Transplantation führten 44

Tabelle 7: Komplikationen post- LTX 45

Tabelle 8: Überprüfung der Variablen auf Normalverteilung 63

Tabelle 9: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen Kindern, mit unterschiedlicher Therapieform ein Jahr nach LTX (unterteilt in die Gruppen Mono- vs. Kombinationstherapie) in den Skalen der TAP und KITAP. 66

Tabelle 10: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX. 67

Tabelle 11: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt TAP/KITAP. 68

Tabelle 12: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der CSA-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, 1 Jahr post-LTX. 70

Tabelle 13: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der Tac-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, 1 Jahr post-LTX. 71

Tabelle 14: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der CSA-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zum Zeitpunkt der TAP/KITAP. 72

Tabelle 15: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben der Tac-Talspiegel zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zum Zeitpunkt der TAP/KITAP. 73

Tabelle 16: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Aufmerksamkeitsleistungen 75

Tabelle 17: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit den unabhängigen Variablen: Albumin, CHE, GOT, GPT, GGT zum Zeitpunkt T1 77

Tabelle 18: Beta-Gewichte und Signifikanzlevel für die abhängigen Aufmerksamkeits-Variablen determiniert durch Albumin, Cholinesterase, GOT, GPT und GGT zum Zeitpunkt der LTX. 78

Tabelle 19: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit den unabhängigen Variablen: Albumin, CHE, GOT, GPT, GGT zum Zeitpunkt T2 79

Tabelle 20: Beta-Gewichte und Signifikanzlevel für die abhängigen Aufmerksamkeits-Variablen determiniert durch Albumin, Cholinesterase, GOT, GPT und GGT zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Transplantation. 80

Tabelle 21: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit den unabhängigen Variablen: Albumin, CHE, GOT, GPT, GGT zum Zeitpunkt T3 81

Tabelle 22: Beta-Gewichte und Signifikanzlevel für die abhängigen Aufmerksamkeits-Variablen determiniert durch Albumin, Cholinesterase, GOT, GPT und GGT zum Zeitpunkt der TAP/KITAP. 82

Tabelle 23: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit weiteren klinischen Parametern 83

Tabelle 24: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen Kindern, mit unterschiedlicher Therapieform (unterteilt in zwei Gruppen) in den Skalen der KITAP, ein Jahr post- LTX. 127

Tabelle 25: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen Kindern, mit unterschiedlicher Therapieform (unterteilt in zwei Gruppen) in den Skalen der TAP, ein Jahr post- LTX. 128

Tabelle 26: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX. KITAP-Variablen 130

Tabelle 27: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX. TAP-Variablen 131

Tabelle 28: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt TAP/KITAP. KITAP-Variablen 132

Tabelle 29: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt TAP/KITAP. TAP-Variablen 134

Tabelle 30: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Aufmerksamkeitsleistungen. KITAP-Variablen 135

Tabelle 31: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Aufmerksamkeitsleistungen. TAP-Variablen 137

Tabelle 32: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit weiteren klinischen Parametern 139

15.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage des dorsolateralen Frontalkortex und des inferioren Parietalkortex (Lateralansicht, in Anlehnung an Kolb & Whishaw, 1995) 36

15.3 Studienergebnisse

1.) Tabelle 24

Tabelle 24: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen Kindern, mit unterschiedlicher Therapieform (unterteilt in zwei Gruppen) in den Skalen der KITAP, ein Jahr post- LTX.

Index	Therapie	M	SD	n	F	p
Ablenkbarkeit Fehler	Monotherapie	50,42	9,218	26	.718	.400
	Kombinationstherapie	48,45	9,120	38		
Ablenkbarkeit Auslassungen	Monotherapie	49,62	9,712	26	.117	.734
	Kombinationstherapie	50,50	10,456	38		
Ablenkbarkeit Reaktionsgeschw.	Monotherapie	47,58	10,948	26	.041	.840
	Kombinationstherapie	48,08	8,857	38		
Alertness Reaktionsgeschw.	Monotherapie	47,65	8,301	31	.718	.400
	Kombinationstherapie	45,70	10,476	40		
Daueraufmerksamkeit Fehler	Monotherapie	52,34	9,017	29	1.938	.169
	Kombinationstherapie	48,74	11,255	35		
Daueraufmerksamkeit Auslassungen	Monotherapie	47,24	10,151	29	3.235	.077
	Kombinationstherapie	42,46	10,945	35		
Daueraufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	Monotherapie	50,52	9,203	29	3.179	.079
	Kombinationstherapie	45,86	11,306	35		
Flexibilität Fehler	Monotherapie	44,83	12,262	29	.351	.556
	Kombinationstherapie	46,51	11,088	39		
Flexibilität Reaktionsgeschw	Monotherapie	50,21	10,910	29	.022	.883
	Kombinationstherapie	49,79	11,665	39		
Geteilte Aufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	Monotherapie	49,17	9,893	29	.133	.717
	Kombinationstherapie	48,19	10,693	36		

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

2.) Tabelle 25

Tabelle 25: Ergebnisse der Varianzanalyse zwischen Kindern, mit unterschiedlicher Therapieform (unterteilt in zwei Gruppen) in den Skalen der TAP, ein Jahr post- LTX.

Index	Therapie	M	SD	N	F	p
Alertness Mit Warnsignal Reaktionsgeschw	Monotherapie	43,25	6,403	16	2.808	.100
	Kombinationstherapie	46,47	6,475	38		
Phasische Alertness	Monotherapie	59,81	7,653	16	.071	.791
	Kombinationstherapie	59,16	8,455	38		
Arbeitsgedächtnis Fehler.	Monotherapie	40,00	12,890	15	1.831	.183
	Kombinationstherapie	44,45	9,381	33		
Arbeitsgedächtnis Auslassungen	Monotherapie	43,80	9,143	15	.073	.789
	Kombinationstherapie	42,76	13,606	33		
Arbeitsgedächtnis Reaktionsgeschw.	Monotherapie	46,33	5,653	15	2.359	.132
	Kombinationstherapie	49,06	5,691	32		
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Auslassungen	Monotherapie	45,94	13,694	16	3.478	.068
	Kombinationstherapie	52,81	11,697	37		
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Reaktionsgeschw.	Monotherapie	37,69	12,898	16	7.412	.009
	Kombinationstherapie	45,62	8,067	37		
Geteilte Aufmerksamkeit visuell Auslassungen	Monotherapie	50,44	9,777	16	1.886	.176
	Kombinationstherapie	46,35	10,014	37		
Geteilte Aufmerksamkeit visuell Reaktionsgeschw.	Monotherapie	49,38	8,397	16	.242	.625
	Kombinationstherapie	50,70	9,276	37		

Inkompatibilität Fehler	Monotherapie	45,86	11,448	14	.035	.853
	Kombinationstherapie	46,57	12,366	37		
Inkompatibilität Reaktionsgeschw.	Monotherapie	50,93	12,664	14	.344	.560
	Kombinationstherapie	48,86	10,644	37		
Inkompatibilität Gesichtsfeld	Monotherapie	51,14	8,457	14	1.908	.173
	Kombinationstherapie	47,65	7,913	37		
Inkompatibilität Hand	Monotherapie	51,79	8,868	14	.423	.518
	Kombinationstherapie	49,84	9,771	37		
Inkompatibilität Gesichtsfeld x Hand	Monotherapie	49,50	9,741	14	1.421	.239
	Kombinationstherapie	45,73	10,200	37		

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

3.) Tabelle 26

Tabelle 26: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX. KITAP-Variablen

	CSA *M (SD)*	Tac *M (SD)*	T	p
Ablenkbarkeit Fehler	50,21 (9,511) n=48	46,38 (7,455) n=16	1,466	. 148
Ablenkbarkeit Auslassungen	51,52 (8,822) n=48	46,00 (12,628) n=16	1,622	. 120
Ablenkbarkeit Reaktionsgeschw.	48,15 (9,859) n=48	47,06 (9,384) n=16	,385	. 702
Alertness Reaktionsgeschw.	46,77 (10,186) n=52	45,95 (7,863) n=19	,318	. 751
Daueraufmerksamkeit Fehler	51,58 (10,210) n=48	46,75 (10,357) n=16	1,634	. 107
Daueraufmerksamkeit Auslassungen	45,29 (10,929) n=48	42,63 (10,398) n=16	,855	. 396
Daueraufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	47,56 (10,156) n=48	49,19 (12,062) n=16	-,529	. 599
Flexibilität Fehler	45,47 (11,151) n=51	46,76 (12,969) n=17	-,398	. 692
Flexibilität Reaktionsgeschw	51,10 (10,931) n=51	46,59 (11,917) n=17	1,441	. 154
Geteilte Aufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	49,35 (10,700) n=48	46,59 (10,724) n=17	,915	. 363

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

4.) Tabelle 27

Tabelle 27: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt 1 Jahr post LTX. TAP-Variablen

	CSA *M (SD)*	Tac *M (SD)*	T	p
Alertness Mit Warnsignal Reaktionsgeschw.	46,24 (6,836) n=34	44,30 (6,045) n=20	1,047	. 300
Phasische Alertness	57,68 (8,838) n=34	62,20 (6,040) n=20	-2,024	. 048
Arbeitsgedächtnis Fehler	42,72 (11,077) n=29	43,58 (10,281) n=19	-,269	. 789
Arbeitsgedächtnis Auslassungen	44,66 (12,335) n=29	40,68 (12,166) n=19	1,097	. 279
Arbeitsgedächtnis Reaktionsgeschw.	48,93 (4,636) n=29	47,00 (7,211) n=18	1,014	. 320
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Auslassungen	50,21 (12,820) n=33	50,07 (12,530) n=20	-,385	. 702
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Reaktionsgeschw.	42,76 (10,889) n=33	44,00 (9,537) n=20	-,421	. 675
Geteilte Aufmerksamkeit visuell Auslassungen	49,18 (9,167) n=33	44,95 (11,048) n=20	1,507	. 138
Geteilte Aufmerksamkeit visuell Reaktionsgeschw.	50,36 (8,034) n=33	50,20 (10,536) n=20	,064	. 949
Inkompatibilität Fehler	47,03 (12,172) n=32	45,26 (11,981) n=19	.504	. 616
Inkompatibilität Reaktionsgeschw.	48,09 (10,161) n=32	51,68 (12,588) n=19	-1,115	. 270
Inkompatibilität Gesichtsfeld	49,66 (7,946) n=32	46,84 (8,355) n=19	1,200	. 236
Inkompatibilität Hand	50,81 (10,493) n=32	49,63 (7,704) n=19	.461	.647
Inkompatibilität Gesichtsfeld x Hand	45,66 (10,775) n=32	48,63 (8,877) n=19	-1,015	.315

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

5.) Tabelle 28

Tabelle 28: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt TAP/KITAP. KITAP-Variablen

	CSA *M (SD)*	Tac *M (SD)*	T	p
Ablenkbarkeit Fehler	50,30 (10,092) n=40	48,00 (7,157) n=24	.977	.332
Ablenkbarkeit Auslassungen	51,88 (8,206) n=40	47,13 (12,245) n=24	1.687	.100
Ablenkbarkeit Reaktionsgeschw.	47,53 (10,185) n=40	47,75 (8,921) n=24	-.090	.929
Alertness Reaktionsgeschw.	46,86 (10,034) n=44	44,74 (8,447) n=27	.917	.362
Daueraufmerksamkeit Fehler	52,50 (10,858) n=40	47,63 (8,742) n=24	1.865	.067
Daueraufmerksamkeit Auslassungen	45,13 (10,847) n=40	43,38 (10,379) n=24	.635	.528
Daueraufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	47,38 (10,710) n=40	48,54 (10,438) n=24	-.426	.627
Flexibilität Fehler	45,98 (10,253) n=43	45,04 (13,834) n=25	-.295	.770
Flexibilität Reaktionsgeschw	51,00 (11,004) n=43	48,20 (11,719) n=25	.988	.327
Geteilte Aufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	50,44 (10,705) n=41	45,28 (10,023) n=25	1.945	.056

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

Tabelle 28 zeigt, dass der t- Test für unabhängige Variablen keine Signifikanz ergibt, sodass H1 verworfen werden muss und H0 bestätigt wird. Demnach unterscheiden sich die Ergebnisse der untersuchten Kinder hinsichtlich des angewandten Immunsuppressivums (CSA oder Tac) zum Zeitpunkt der KITAP nicht signifikant voneinander.

Der Mittelwertsunterschied der untersuchten Gruppen hinsichtlich CSA und Tacrolimus in den Skalen Daueraufmerksamkeit (Fehler) und Geteilte Aufmerksamkeit (Reaktionsgeschwindigkeit) verfehlt knapp das 5%- Niveau, sodass nur tendenzielle Signifikanz erreicht wird.

6.) Tabelle 29

Tabelle 29: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zwischen Kindern, die CSA erhielten und solchen, die Tacrolimus erhielten zum Zeitpunkt TAP/KITAP. TAP-Variablen

	CSA *M (SD)*	Tac *M (SD)*	T	p
Alertness Mit Warnsignal Reaktionsgeschw.	46,40 (7,176) n=25	44,76 (6,010) n=29	.915	.364
Phasische Alertness	58,76 (6,666) n=25	59,86 (9,345) n=29	-.491	.625
Arbeitsgedächtnis Fehler	45,00 (11,654) n=22	41,42 (9,680) n=26	1.162	.251
Arbeitsgedächtnis Auslassungen	45,23 (11,165) n=22	41,27 (13,117) n=26	1.114	.271
Arbeitsgedächtnis Reaktionsgeschw.	48,73 (4,968) n=22	47,72 (6,445) n=25	.594	.556
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Auslassungen	51,54 (12,820) n=24	50,07 (12,618) n=29	.420	.676
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Reaktionsgeschw.	41,83 (10,470) n=24	44,38 (10,238) n=29	-.892	.377
Geteilte Aufmerksamkeit visuell Auslassungen	48,5 (9,991) n=24	46,79 (10,168) n=29	.628	.533
Geteilte Aufmerksamkeit visuell Reaktionsgeschw.	48,38 (8,495) n=24	51,90 (9,166) n=29	-1.439	.156
Inkompatibilität Fehler	47,70 (11,830) n=23	45,29 (12,265) n=28	.709	.481
Inkompatibilität Reaktionsgeschw.	47,78 (10,561) n=23	50,79 (11,609) n=28	-.957	.343
Inkompatibilität Gesichtsfeld	50,13 (8,401) n=23	47,36 (7,837) n=28	1.217	.229
Inkompatibilität Hand	48,78 (10,896) n=14	51,68 (8,120) n=37	-1.087	.282
Inkompatibilität Gesichtsfeld x Hand	45,35 (9,628) n=23	47,93 (10,541) n=28	-.904	.370

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

Tabelle 29 zeigt, dass der t- Test für unabhängige Variablen keine Signifikanz ergibt, sodass H1 verworfen werden muss und H0 bestätigt wird. Demnach unterscheiden sich die Ergebnisse der untersuchten Kinder hinsichtlich des angewandten Immunsuppressivums (CSA oder Tac) zum Zeitpunkt der TAP nicht signifikant voneinander.

7.) Tabelle 30

Tabelle 30: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Aufmerksamkeitsleistungen. KITAP-Variablen

	Diagnose	M	SD	n	F	p
Ablenkbarkeit Fehler	Biliäre Atresie	47,61	10,12	36	1.519	.219
	Cholestatische Erkrankungen	53,64	7,89	14		
	Metabolische Erkrankungen	49,57	6,68	7		
	Andere	49,25	6,04	8		
Ablenkbarkeit Auslassungen	Biliäre Atresie	49,58	8,51	36	.811	.493
	Cholestatische Erkrankungen	52,07	11,07	14		
	Metabolische Erkrankungen	53,29	16,70	7		
	Andere	46,38	7,25	8		
Ablenkbarkeit Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	49,72	8,05	36	2.250	.091
	Cholestatische Erkrankungen	46,64	9,15	14		
	Metabolische Erkrankungen	46,64	10,48	7		
	Andere	40,38	13,92	8		
Alertness Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	47,30	9,62	40	1.331	.272
	Cholestatische Erkrankungen	45,79	10,81	14		
	Metabolische Erkrankungen	40,25	10,69	8		
	Andere	48,10	6,26	10		
Daueraufmerksamkeit Fehler	Biliäre Atresie	47,37	10,96	35	2.513	.067
	Cholestatische Erkrankungen	53,46	8,10	13		
	Metabolische Erkrankungen	54,13	9,51	8		
	Andere	55,11	8,58	9		
Daueraufmerksamkeit Auslassungen	Biliäre Atresie	44,80	10,69	35	.284	.837
	Cholestatische Erkrankungen	42,77	11,79	13		
	Metabolische Erkrankungen	44,75	13,74	8		
	Andere	47,11	6,86	9		

Daueraufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	50,26	10,58	35	1.895	.140
	Cholestatische Erkrankungen	43,77	11,61	13		
	Metabolische Erkrankungen	43,25	7,94	8		
	Andere	49,11	8,67	9		
Flexibilität Fehler	Biliäre Atresie	42,45	10,36	38	2.358	.080
	Cholestatische Erkrankungen	50,36	11,18	14		
	Metabolische Erkrankungen	48,57	14,35	7		
	Andere	49,20	12,06	10		
Flexibilität Reaktionsgeschw	Biliäre Atresie	49,95	11,16	38	.043	.988
	Cholestatische Erkrankungen	50,79	11,78	14		
	Metabolische Erkrankungen	49,86	11,74	7		
	Andere	49,10	11,79	10		
Geteilte Aufmerksamkeit Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	50,26	11,81	35	1.070	.368
	Cholestatische Erkrankungen	45,43	10,12	14		
	Metabolische Erkrankungen	50,29	9,43	7		
	Andere	45,30	6,96	10		

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

8.) Tabelle 31

Tabelle 31: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Aufmerksamkeitsleistungen. TAP-Variablen

	Diagnose	M	SD	n	F	p
Alertness Mit Warnsignal Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	45,58	6,01	26	1.947	.134
	Cholestatische Erkrankungen	45,47	7,01	15		
	Metabolische Erkrankungen	40,83	5,95	6		
	Andere	49,43	6,78	7		
Phasische Alertness	Biliäre Atresie	59,15	6,05	26	1.072	.370
	Cholestatische Erkrankungen	58,60	11,39	15		
	Metabolische Erkrankungen	64,67	2,58	6		
	Andere	57,14	9,58	7		
Arbeitsgedächtnis Fehler	Biliäre Atresie	42,64	11,49	25	.525	.667
	Cholestatische Erkrankungen	40,82	12,73	10		
	Metabolische Erkrankungen	44,67	4,93	6		
	Andere	47,33	7,12	6		
Arbeitsgedächtnis Auslassungen	Biliäre Atresie	44,04	12,31	25	.957	.422
	Cholestatische Erkrankungen	37,91	13,19	11		
	Metabolische Erkrankungen	47,33	10,09	6		
	Andere	44,33	12,53	6		
Arbeitsgedächtnis Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	48,16	5,92	25	.769	.518
	Cholestatische Erkrankungen	49,50	2,59	10		
	Metabolische Erkrankungen	45,17	8,42	6		
	Andere	49,17	6,21	6		
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Auslassungen	Biliäre Atresie	51,68	11,19	25	.323	.809
	Cholestatische Erkrankungen	49,73	15,85	15		
	Metabolische Erkrankungen	46,83	10,36	6		
	Andere	52,86	13,19	7		
Geteilte Aufmerksamkeit auditiv Reaktionsgeschw	Biliäre Atresie	43,48	10,30	25	1.615	.198
	Cholestatische Erkrankungen	40,60	11,19	15		
	Metabolische Erkrankungen	40,50	12,08	6		
	Andere	50,29	1,49	7		

Geteilte Aufmerksamkeit visuell Auslassungen	Biliäre Atresie	49,44	8,42	25	.780	.511
	Cholestatische Erkrankungen	44,40	12,76	15		
	Metabolische Erkrankungen	47,67	9,54	6		
	Andere	47,71	9,62	7		
Geteilte Aufmerksamkeit visuell Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	51,68	8,79	25	1.504	.225
	Cholestatische Erkrankungen	46,73	8,39	15		
	Metabolische Erkrankungen	49,00	11,14	6		
	Andere	54,14	7,78	7		
Inkompatibilität Fehler	Biliäre Atresie	47,42	12,16	26	1.035	.386
	Cholestatische Erkrankungen	41,79	11,48	14		
	Metabolische Erkrankungen	49,60	6,23	5		
	Andere	49,83	15,48	6		
Inkompatibilität Reaktionsgeschw.	Biliäre Atresie	50,54	10,83	26	1.215	.315
	Cholestatische Erkrankungen	51,36	12,98	14		
	Metabolische Erkrankungen	41,40	9,32	5		
	Andere	46,83	7,63	6		
Inkompatibilität Gesichtsfeld	Biliäre Atresie	49,35	7,22	26	.967	.416
	Cholestatische Erkrankungen	49,50	9,54	14		
	Metabolische Erkrankungen	48,60	6,50	5		
	Andere	43,33	9,61	6		
Inkompatibilität Hand	Biliäre Atresie	50,08	10,89	26	.197	.898
	Cholestatische Erkrankungen	51,71	8,19	14		
	Metabolische Erkrankungen	48,00	9,19	5		
	Andere	50,50	7,29	6		
Inkompatibilität Gesichtsfeld x Hand	Biliäre Atresie	47,08	10,58	26	.276	.276
	Cholestatische Erkrankungen	45,86	10,83	14		
	Metabolische Erkrankungen	50,00	8,16	5		
	Andere	44,83	10,12	6		

(Quelle: eigene Ergebnisse, eigene Darstellung)

9.) Tabelle 32

Tabelle 32: Ergebnisse der Regressionsanalyse für die Skalen der Aufmerksamkeit mit weiteren klinischen Parametern

Kriterium	Prädiktoren	*β*	*SE*	*P*	R^2
Alertness Reaktionsgeschw.	Gesamtaufenthalt im Krankenhaus	.063	.035	.508	.039
	Spendenart	.140	1.832	.168	
	Organabstoßungen	.054	1.644	.572	
	Alter zum Zeitpunkt der LTX	-.068	.223	.504	
Geteilte Aufmerksamkeit Fehler	Gesamtaufenthalt im Krankenhaus	-.002	.046	.987	.032
	Spendenart	.047	2.496	.658	
	Organabstoßungen	.154	2.242	.124	
	Alter zum Zeitpunkt der LTX	-.073	.303	.494	
GoNoGo Fehler	Gesamtaufenthalt im Krankenhaus	-.033	.036	.750	.027
	Spendenart	-.081	1.962	.465	
	Organabstoßungen	.126	1.808	.239	
	Alter zum Zeitpunkt der LTX	-.138	.260	.219	
GoNoGo Reaktionsgeschw.	Gesamtaufenthalt im Krankenhaus	-.024	.106	.823	.005
	Spendenart	.040	2.264	.722	
	Organabstoßungen	-.001	2.022	.990	
	Alter zum Zeitpunkt der LTX	.060	.299	.599	