

Neurokognitiver Status, Lebensqualität und Verhalten nach Herztransplantation in den ersten beiden Lebensjahren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Thushiha Logeswaran
(aus Jaffna)

Gießen 2014

Aus dem Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Gießen und
Marburg GmbH, Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. D. Schranz

und

Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie des
Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Direktor: Prof. Bernd A. Neubauer

Gutachter: Prof. Dr. med. A. Hahn

Gutachter: Prof. Dr. med. E. Deinzer

Tag der Disputation: 16.11.2015

Meinen Eltern gewidmet:

Sarajanadevi und Ponniah Nagarajah Logeswaran

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
2	<u>THEORETISCHER HINTERGRUND</u>	4
2.1	GESCHICHTE, ENTWICKLUNG UND STATUS QUO	4
2.1.1	GESCHICHTE DER HERZTRANSPLANTATION.....	4
2.1.2	OPERATIONSTECHNIK.....	6
2.1.3	INDIKATIONEN IM KINDESALTER	8
2.1.4	ÜBERLEBENSCHANCEN	9
2.2	RISIKOINDIKATOREN FÜR NEUROLOGISCHE DEFIZITE SOWIE STÖRUNGEN DER INTELLIGENZ UND DES VERHALTENS	11
2.2.1	PRÄOPERATIVE RISIKOINDIKATOREN.....	11
2.2.2	PERIOPERATIVE RISIKOINDIKATOREN.....	12
2.2.3	POSTOPERATIVE RISIKOINDIKATOREN.....	13
2.2.4	WEITERE RISIKOINDIKATOREN	13
2.2.5	PSYCHOSOZIALE RISIKOINDIKATOREN.....	14
2.3	STUDIENZIELE UND FRAGESTELLUNGEN	15
3	<u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	16
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	16
3.2	TESTVERFAHREN	16
3.2.1	ERFASSUNG DES ALLGEMEINEN INTELLIGENZQUOTIENTEN (CFT-20-R).....	17
3.2.2	NEUROLOGISCHE STATUSERHEBUNG	18
3.2.3	ERFASSUNG DES SELEKTIVEN AUFMERKSAMKEITSVERHALTENS (D2)	19
3.2.4	ERFASSUNG VON VERHALTENSPROBLEMEN UND -MERKMALEN (CBCL4-18)	20
3.2.5	ERFASSUNG DER GESUNDHEITS- UND LEBENSQUALITÄT (SF36)	21
3.2.6	ERFASSUNG VON SCHULFORM, FÖRDERMAßNAHMEN UND SOZIOÖKONOMISCHEM STATUS	22

3.3	UNTERSUCHUNGSABLAUF	23
3.4	ERFASSUNG VON RISIKOINDIKATOREN AUF NEUROKOGNITIVEN STATUS, VERHALTEN UND LEBENSQUALITÄT	24
3.5	STATISTIK	24
4	ERGEBNISSE	26
4.1	ALLGEMEINES	26
4.2	INTELLIGENZNIVEAU	29
4.3	NEUROLOGISCHER STATUS	30
4.4	AUFMERKSAMKEITSNIVEAU	30
4.5	VERHALTEN	30
4.6	BESUCHTE SCHULFORM	32
4.6.1	FÖRDERMAßNAHMEN	32
4.6.2	SOZIOÖKONOMISCHER STATUS	33
4.6.3	LEBENSQUALITÄT	33
4.6.4	INTELLIGENZNIVEAU UND SCHULBESUCH	35
4.7	BEDEUTUNG PRÄ-, PERI- UND POSTOPERATIVER RISIKOINDIKATOREN AUF DAS INTELLIGENZNIVEAU	37
5	DISKUSSION	38
	ZUSAMMENFASSUNG	49
	SUMMARY	50
	TABELLENVERZEICHNIS	52
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
	LITERATURVERZEICHNIS	54
	ANHANG A: CFT 20-R – TESTAUFBAU UND EXEMPLARISCHE AUFGABEN	61

ANHANG B: D2-R TESTAUFBAU UND AUSSCHNITT AUS DEM TESTBOGEN.....	63
ANHANG C: AUSSCHNITT DES ELTERNFRAGEBOGENS ÜBER DAS VERHALTEN VON KINDERN/JUGENDLICHEN CBCL/4-18.....	65
ANHANG D: DIMENSIONEN UND ITEMANZAHL DES SF36 ZUR ERFASSUNG DER LEBENSQUALITÄT	66
ANHANG E: FRAGEBOGEN ZUR EVALUATION DES SOZIOÖKONOMISCHEN STATUS UND SCHULBILDUNG DES KINDES.....	67
ANHANG F: ANSCHREIBEN FÜR DIE ELTERN MIT DER BITTE ZUR STUDIENTEILNAHME.....	69
ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	I
DANKSAGUNG	II

1 Einleitung

Seit der ersten erfolgreichen Transplantation bei einem Kind im Jahr 1985⁶ hat sich die Herztransplantation (HTx) als letzte Behandlungsmöglichkeit für Kinder mit angeborenen Herzfehlern und Kardiomyopathien im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz etabliert. Weltweit wurden bis 2009 knapp 10000 Herztransplantationen bei Kindern vorgenommen⁵⁵. Durch Verbesserung chirurgischer Methoden, Optimierung der intensivmedizinischen Betreuung und besonders durch die Fortschritte in der medikamentösen immunsuppressiven Therapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate mittlerweile über 80%⁴¹; Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur neurokognitiven Entwicklung rücken in den Vordergrund. So verweisen Qvist et al. auf die Notwendigkeit, nicht nur das transplantierte Organ im Fokus zu haben, sondern die unterschiedlichen Faktoren zu beachten, die das „Wellbeing“ des Patienten umfassen. Neben psychosozialen Aspekten spielt hierbei die Neurokognition eine entscheidende Rolle⁷⁹.

Studien bei Erwachsenen haben gezeigt, dass neurologische Komplikationen wesentlich zur Morbidität herztransplantierte Patienten beitragen^{76,101}. Perez-Miralles et al. hatten 322 erwachsene Patienten nach Herztransplantation nachuntersucht und bei diesen eine neurologische Komplikationsrate von 13,7% nachgewiesen; am häufigsten waren zerebrale Ischämien mit 3,5%. In einer anderen Studie beschreibt Zierer die Ergebnisse von 200 transplantierten Erwachsenen: Hier wurden bei 23% der Personen neurologische Komplikationen nachgewiesen; mit knapp 40% nehmen zerebrale Ischämien die Mehrheit der Komplikationen ein. Vergleichbare Studien zu neurologischen Komplikationen nach Herztransplantation im Kindesalter lassen sich in den Literatur nicht finden.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass Kinder, die in den ersten Lebensjahren herztransplantiert werden müssen, aufgrund der Schwere des Herzfehlers und den daraus resultierenden möglichen prä- und perioperativen Problemen ein besonders hohes Risiko haben, neurologische, kognitive und psychosoziale Folgeschäden davon zu tragen^{12,35}. Dies gilt umso mehr, da die ersten beiden Lebensjahre für die motorische und sensorische Wahrnehmung des Kindes entscheidend sind⁷⁷. Aufmerksamkeitsstörungen, Lernschwierigkeiten oder Intelligenzminderungen zeigen sich aber häufig erst im Vorschulalter oder noch später³⁵. Bisher liegen nur wenige Untersuchungen mit zum Teil divergierenden Ergebnissen zur neurologischen, kognitiven und psychosozialen Langzeitprognose von herztransplantierten Säuglingen vor^{14,49,73,88}. Zudem ist die Aussagekraft einiger dieser Studien durch das geringe Alter

der Patienten bei Nachuntersuchung ^{35,49}, eine relativ kleine Fallzahl ⁸⁴ oder den Ausschluss von Kindern mit Zerebralpareesen ³⁵ eingeschränkt.

Demgegenüber gibt es deutlich mehr Studien zu Kindern mit angeborenem Herzfehler nach chirurgischer Intervention (Palliation oder Korrektur-Operation): Mahle et al. ⁶¹ konnten bei Nachuntersuchung von Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS), die palliativ operiert wurden, zeigen, dass diese in einem erheblichen Prozentsatz neurokognitive Defizite wie Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität und unterdurchschnittliche Intelligenz aufweisen. Wichtige Risikofaktoren hierfür waren neben der Ätiologie der Herzerkrankung lange kardiopulmonale Bypasszeit sowie Hypothermie und chronische Zyanose ($\text{SaO}_2 < 85\%$) ⁶¹. Forbess et al. untersuchten 243 Kinder nach: Hier waren die Variablen Hypothermiezeit, sozioökonomischer Status und univentrikuläre Morphologie negative Prädiktoren für den Intelligenzquotienten (IQ). Patienten mit schweren angeborenen Herzfehlern und instabiler Klinik benötigen medizinische Unterstützung, was oft einen langen stationären Aufenthalt bedeutet ³⁴. Eine ähnliche Situation und somit ein vergleichbares Risikoprofil ergibt sich bei herztransplantierten Kindern. Vor HTx notwendige Operationen, intermittierende klinische Verschlechterungen sowie Notwendigkeit der Betreuung auf einer Intensivstation sind Faktoren, die die motorische und kognitive Entwicklung beeinträchtigen können. Neben diesen prä- und perioperativen Risikofaktoren sind herztransplantierte Kinder zudem auch noch postoperativen Risiken wie z. B. akuten Abstoßungsreaktionen und Neurotoxizität durch Immunsuppressiva ausgesetzt ^{49,35}. Welche der genannten Risikofaktoren tatsächlich Einfluss auf die neurologisch-kognitive Entwicklung von im Säuglings- oder frühen Kleinkindalter herztransplantierten Kindern haben, ist bisher nur wenig untersucht ^{12,33}. Zudem sind die bisherigen Daten divergent: Kleine Fallzahlen und heterogene Patientengruppen können mögliche Ursachen hierfür sein ⁴³.

Detaillierte Kenntnisse über die neurologische und kognitive Langzeitprognose sind aber eine wichtige Voraussetzung, um Eltern möglichst umfassend über Risiken und mögliche Folgen einer Herztransplantation aufzuklären. Verbesserte Kenntnisse über die neurokognitive Entwicklung herztransplantiertter Kinder können zudem helfen, die Therapie und die Förderung betroffener Kinder zu optimieren ²⁷.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollen Häufigkeit und Ausmaß kognitiver, neurologischer und psychosozialer Defizite bei einer größeren Kohorte von im Säuglings- oder frühen Kleinkindalter herztransplantierten Patienten in einem Alter erfasst werden, in dem zum einen valide testpsychologische Untersuchungen möglich sind, und zum anderen die Bedeutung auch postoperativer Variablen sichtbar wird.

Darüber hinaus soll versucht werden, zu analysieren, welche Faktoren eine wesentliche Bedeutung für die kognitive und neurologische Langzeitprognose dieser Patienten haben. Aus Patientensicht gewinnt die Lebensqualität nicht nur als Maß der subjektiven Gesundheit und des Wohlbefindens sondern auch als Erfolgskriterium therapeutischer Maßnahmen zunehmend an Bedeutung, daher wird in dieser Studie auch die Lebensqualität mit erfasst.

Zu diesem Zweck wurden im Kinderherzzentrum Gießen im Säuglingsalter herztransplantierte Kinder, deren Transplantation mindestens 10 Jahre zurücklag, mittels standardisierter Testverfahren und validierter Fragebögen umfassend nachuntersucht.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Geschichte, Entwicklung und Status quo

2.1.1 Geschichte der Herztransplantation

1905 fand an der Universität Wien die erste experimentelle Herztransplantation an einem Hund statt. Die Transplantation erfolgte heterotop am Hals⁶¹. Die Entdeckung des Heparins legte den Grundstein für die erfolgreiche Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Fortschritte in der technischen Entwicklung der HLM waren wiederum weitere wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung der Transplantationsmedizin am Herzen⁸¹. 1960 führten Lower und Shumway¹⁶ erfolgreich orthotope Transplantationen von Hundeherzen durch. Neben der Anwendung der HLM spielte die Entdeckung und Weiterentwicklung der Kardioplegie seit 1950 eine entscheidende Rolle. Mit der Kardioplegie wird ein medikamentöser Herzstillstand zur Myokardprotektion induziert. Hierbei wurde die Bedeutung der Hypothermie für die bessere Erhaltung des Spenderorgans deutlich, da dies die Voraussetzung für den Transport von Spenderorganen über längere Strecken und damit für eine mögliche Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Kliniken war⁸³.

Die Ära der Transplantation wurde im Dezember 1967 mit der ersten Herzverpflanzung durch Prof. Barnard in Kapstadt eingeleitet⁹ (siehe Abbildung 1). Empfänger war ein 54-jähriger Mann, der nach multiplen Herzinfarkten nur noch eine Pumpleistung von 2,5l/min aufwies; die Spenderin war eine 24-jährige Frau, die nach einem Verkehrsunfall an einem Schädel-Hirn-Trauma verstarb. Das entnommene Herz wurde nach der von Lower and Shumway entwickelten Operationstechnik transplantiert⁵⁹. Nach einem zunächst guten postoperativen Verlauf verstarb der Patient an einer Klebsiellenpneumonie am 8. postoperativen Tag.

Bei Erwachsenen stellen erworbene Herzerkrankungen die Hauptindikation zur HTx dar, während bei Kindern vorrangig angeborene Herzfehler der Grund für eine Transplantation sind. So führte Kantrowitz 1967 die erste weltweite Kinderherztransplantation an einem Neonaten durch. Das Herz eines anenzephalen Säuglings wurde in ein 2 Wochen altes Neugeborenes mit Ebstein-Anomalie implantiert, das jedoch wenige Stunden nach Transplantation verstarb^{52,63}.

Von 1967-1968 erfolgten weltweit circa 100 Herztransplantationen. Die anfängliche Euphorie nach den ersten klinischen Erfolgen wich jedoch einer

Ernüchterung, da die Langzeitergebnisse unbefriedigend waren. Als schwierig erwiesen sich insbesondere die Immunsuppression sowie das frühzeitige Erkennen und Behandeln einer Abstoßungsreaktion. Die Patienten erlitten einerseits fatale Abstoßungsreaktionen, andererseits führten Intensivierungen der immunsuppressiven Therapie zu schweren und tödlichen Infektionen. Die geringen Überlebensraten unter immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin, Kortikosteroiden sowie Antithymozytenglobulin führten so zunächst zu einem Rückgang der Transplantationshäufigkeit.

Erst mit der Entdeckung von Ciclosporin A als potentem Immunsuppressivum durch Borel in den Jahren 1970 bis 1980²⁵ und der Entwicklung einer Methode, perkutan transvenös endomyokardiale Biopsien zu gewinnen⁶⁵, um Abstoßungsreaktionen zu diagnostizieren, trat die Herztransplantation wieder in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen und klinischen Interesses. Mit der Anwendung von Ciclosporin kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate und die Zahl der Transplantationen stieg. 1984 transplantierte Bailey⁷ erstmals erfolgreich am Loma Linda Hospital einen 8 Monate alten Säugling.

Seit 1983 werden auch in Deutschland Herztransplantationen durchgeführt⁴⁴. Am hiesigen Zentrum wurden pädiatrische Herztransplantationen erstmals 1988 durchgeführt⁷¹. Seit Etablierung mehrerer Herztransplantationszentren nimmt die Anzahl der Herztransplantationen stetig zu. Der Jahresbericht der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2009 zeigt, dass in dem Jahr insgesamt 537 Kinder herztransplantiert wurden; 1999 betrug die Anzahl der pädiatrischen Herztransplantationen noch 387⁵⁵. Durch die verbesserte intensivmedizinische Versorgung können die Patienten längere Wartezeiten bis zur Transplantation erfolgreich überwinden. Zusätzlich steigt der Anteil der Patienten, die mit Hilfe von pädiatrischen Unterstützungssystemen kritische klinische Konditionen überbrücken können. So betrug 2011 die Rate der Kinder, bei denen Ventricular-Assist-Device (VAD)-Systeme (z. B. Berlin-Heart Excor) als „bridge to transplantation“ im Kindesalter verwendet wurden, 15%⁵⁵.

Nach der Herztransplantation steht die adäquate immunsuppressive Therapie im Mittelpunkt. In der Regel wird mit einer Induktionstherapie begonnen, die zentrumsabhängig ist. Hierbei stehen seit mehreren Jahren verschiedene Thymozyten-/Lymphozyten-Präparate oder monoklonale Antikörper zur Verfügung. Nach Stabilisierung der frühen postoperativen Phase wird auf eine Erhaltungstherapie mit oraler Applikation umgestellt. Die stetige Weiterentwicklung und die zunehmende Verfügbarkeit neuerer Präparate erlaubt es heutzutage individuelle Risikoprofile stärker

zu beachten und die Therapie individuell besser anzupassen. Durch diese Wahlmöglichkeiten sind Nebenwirkungen besser kontrollierbar, ohne die Effektivität der Behandlung zu vermindern und damit das Abstoßungsrisiko zu erhöhen ⁷⁸.

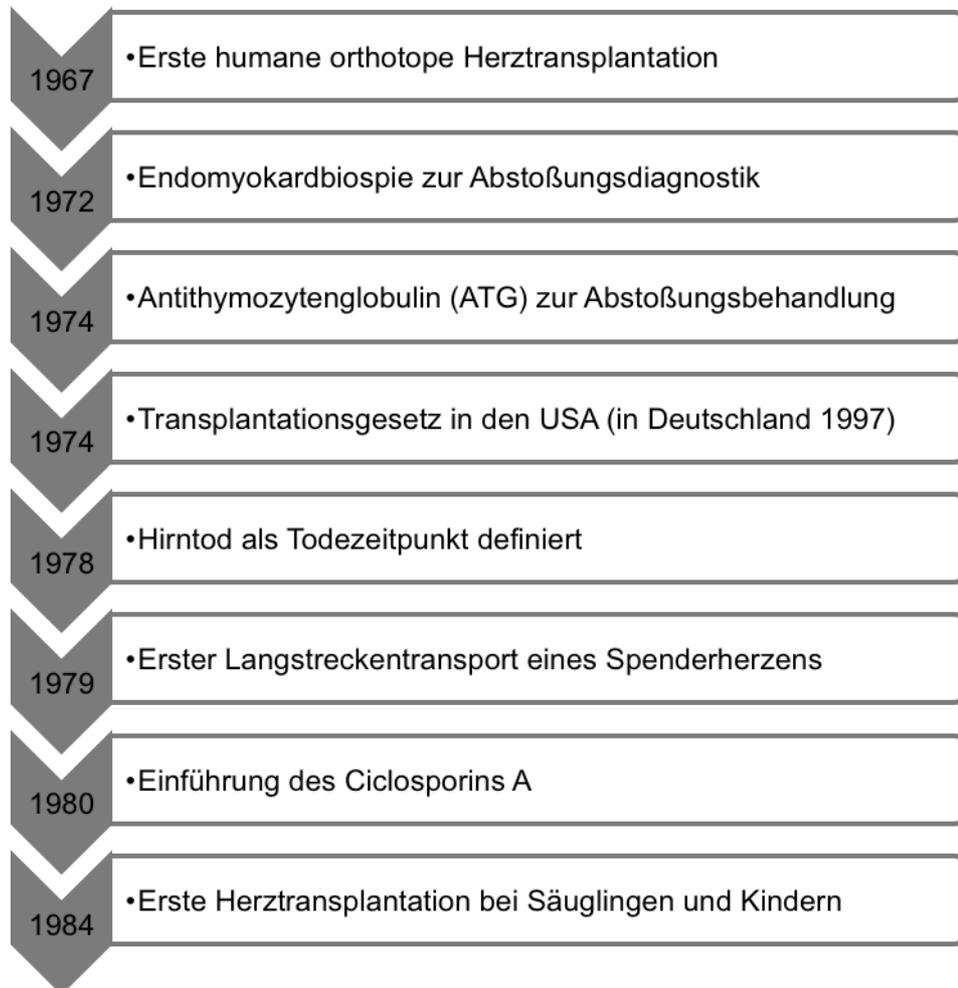


Abbildung 1: Meilensteine der Herztransplantation

2.1.2 Operationstechnik

Die Technik der Herztransplantation geht im Wesentlichen auf zahlreiche Experimente von Lower und Shumway zurück. 1960 stellten sie an der Stanford University in Kalifornien die von ihnen in Tierversuchen entwickelte Technik der orthotopen Herztransplantation vor ⁵⁹. Diese klassische Technik wird bis heute nahezu unverändert angewandt. Hierbei erfolgt die Exzision des Empfängerherzens unter Belassung von kleinen rechts- und linksatrialen Manschetten mit den entsprechend

einmündenden Lungenvenen und den Venae cavae superior und inferior. Anschließend erfolgt die Anastomosierung des Spenderherzens, zunächst des linken Vorhofes, dann des rechten Vorhofes und schließlich der Arteria pulmonalis und der Aorta⁸³ (siehe Abbildung 2). Ein möglicher Nachteil dieser biatrialen Technik kann eine Alteration der Größe und der Geometrie der Vorhöfe sein, so dass es vor allem zu Trikuspidalklappeninsuffizienzen, aber auch zu Mitralklappeninsuffizienzen, zur Thrombenbildung und zu supraventrikulären Arrhythmien, insbesondere Sinusbradykardien kommen kann^{18,67}.

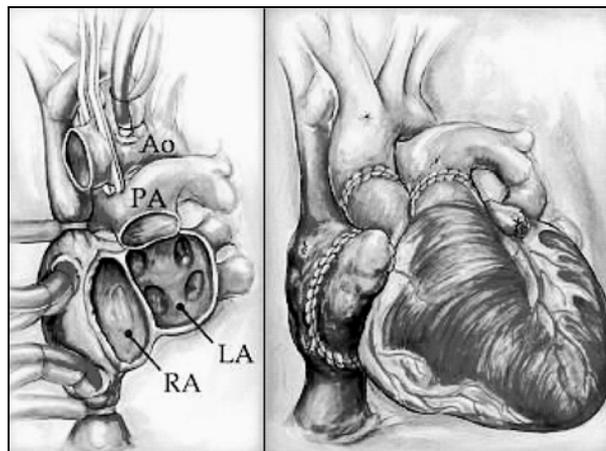


Abbildung 2: Operationstechnik nach Lower and Shumway

1991 haben Dreyfus und Kollegen in Paris eine alternative Technik der orthotopen Herztransplantation eingeführt, bei der die Venae cavae direkt anastomosiert werden und somit das gesamte Spenderherz intakt gelassen wird; die sogenannte bicavale Herztransplantation^{32,83} (siehe Abbildung 3). Vorteile dieser Technik sind eine verbesserte Vorhofkontraktion, weniger Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienzen sowie weniger Arrhythmien⁷⁰. Nachteile sind neben der längeren Implantationszeit und damit der warmen Ischämiezeit des Spenderherzens vor allem das höhere Komplikationsrisiko der Cava-Anastomosen.

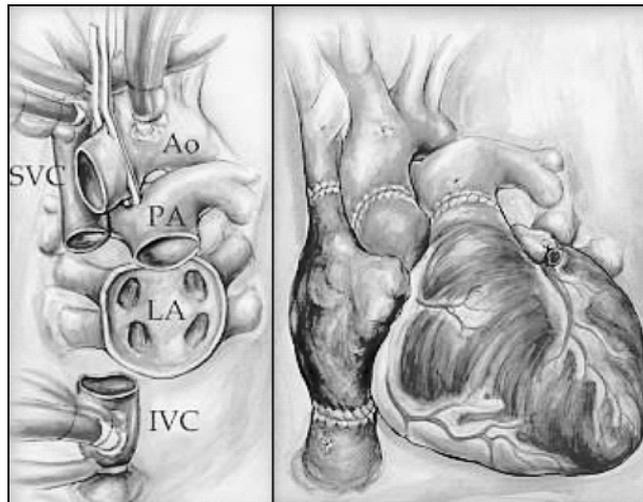


Abbildung 3: Bicavale Operationstechnik nach Dreyfuss

2.1.3 Indikationen im Kindesalter

Vorrangige Indikationen für eine Herztransplantation im Kindesalter sind komplexe angeborene Herzfehler, die primär inoperabel sind oder deren operative Palliation nur kurzfristig zu einer Verbesserung führt, sowie Kardiomyopathien. Die angeborenen Herzfehler überwiegen in der Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder, während bei älteren Kindern meist eine Kardiomyopathie Grund für die Transplantation ist ⁹⁴. So wurden in unserem Zentrum rund zwei Drittel der Kinder wegen eines angeborenen komplexen Herzfehlers transplantiert ¹¹; 11% davon nach einer oder mehreren Voroperationen. Kardiomyopathien und Myokarditiden waren beim restlichen Drittel der Fälle der Grund für die HTx. In der perioperativen und unmittelbar postoperativen Zeit haben Kinder mit angeborenem Herzfehler eine schlechtere Überlebensrate ⁶².

In den letzten 10 Jahren hat aber auch in den jüngeren Altersgruppen der Anteil der Kinder, die wegen einer Kardiomyopathie transplantiert wurden, zugenommen ⁷. Zeitgleich zeigte sich ein Rückgang primärer Transplantationen bei komplexen Herzvitien, was durch verbesserte OP-Techniken zu erklären ist. Insbesondere beim HLHS haben sich die Ergebnisse der palliativen Chirurgie seit Mitte der 90er Jahre deutlich verbessert ³. Die Abbildung 4 zeigt die Diagnosen vor Herztransplantation bei Säuglingen und die Verschiebung dieser in den letzten Jahren:

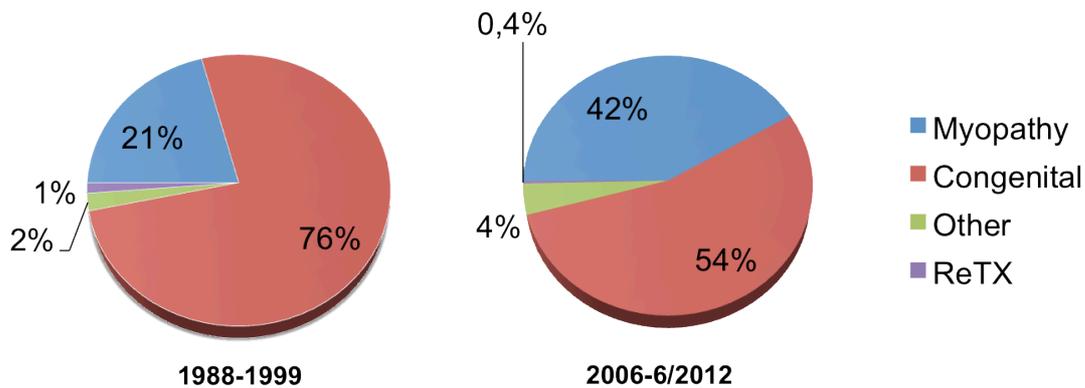


Abbildung 4: Diagnosen vor Herztransplantation im Säuglingsalter, ISHLT 2013

Durch die optimierte Operationsmethodik mittels Fontanzirkulation ist zunächst eine Stabilisierung des Kindes gewährleistet. Jedoch zeichnet sich ab, dass die zunehmende Herzinsuffizienz („Failing Fontan“) dieser Patienten im späten Kindes- bzw. Erwachsenenalters eine wichtige Indikation für die Herztransplantation werden wird⁹⁴.

2.1.4 Überlebenschancen

Einen großen Anteil an der Verbesserung der Überlebensraten hat die Weiter- und Neuentwicklung von Immunsuppressiva²⁵. Nach dem Ciclosporin A wurde 1993 mit Tacrolimus ein weiterer Calcineurin-Inhibitor entdeckt. Als neuer Antimetabolit steht zudem Mycophenolat als Alternative zum Azathioprin zur Verfügung. Seit 2001 sind mit Sirolimus und seit 2004 mit Everolimus zwei Medikamente verfügbar, die sowohl eine antineoplastische und nierenprotektive Wirkung haben, als auch den Verlauf der chronischen Transplantatvaskulopathie (TVP) günstig beeinflussen sollen⁷⁸.

Neben der verbesserten immunsuppressiven Therapie haben frühzeitige Erkennung und Behandlung von Abstoßungsreaktionen, effektivere Organspende sowie optimierte Transportlogistik zu einem Anstieg der Transplantationsfrequenz

geführt. Verbesserte Vorplanung sowie optimiertes peri- und postoperatives Management haben zusätzlich die Überlebenschancen verbessert. Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und vorbeugende Maßnahmen haben die Zahl der Langzeit-überlebenden herztransplantierten Kinder weiter erhöht. Die 5-Jahres-Überlebensrate transplantierten Kinder liegt heute bei 80-90%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 70-80%^{11,23}.

Langzeitmorbidity und auch Lebensqualität werden nicht unwesentlich durch das Nebenwirkungsspektrum der Immunsuppressiva beeinflusst³⁶. Abstoßungen sind im ersten Jahr nach Transplantation die Haupttodesursache, können jedoch auch noch Jahre danach auftreten. Durch die lebenslang notwendige Immunsuppression ist das Immunsystem anfälliger für virale und bakterielle Infektionen. Diese treten häufiger auf und verlaufen schwerwiegender als bei Gesunden. Im Vordergrund stehen bei Kindern besonders Atemwegsinfekte und Gastroenteritiden.

Daneben sind herztransplantierte Patienten durch CMV- und EBV-Infektionen bzw. deren Reaktivierungen nach HTx gefährdet. Eine EBV-Reaktivierung oder EBV-Infektion kann zudem zur Entwicklung einer Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) führen. Darüber hinaus besteht unter Immunsuppression prinzipiell ein erhöhtes Malignom-Risiko. Im Kindesalter ist insbesondere das Risiko für die Entwicklung von Lymphomen erhöht. Regelmäßige Kontrollen der Viruslast sowie sonografische Verlaufsuntersuchungen sind für eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie deshalb unerlässlich⁶⁶.

Ein weiteres Problem ist die toxische Wirkung von Calcineurininhibitoren auf die Nierenfunktion. Mit zunehmender Zeitdauer der Medikamenteneinnahme steigt die Wahrscheinlichkeit einer Nierenschädigung. Besonders betroffen sind hiervon Patienten, die zwischen 1988 und 1997 transplantiert wurden. Hierzu gehört auch das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv. Während diese Patienten auf die Einnahme von Calcineurininhibitoren angewiesen waren, erlaubt der Einsatz neuerer Präparate wie z. B. der von mTOR-Inhibitoren das Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz zu reduzieren.

Eine weitere wichtige mögliche Komplikation im Langzeitverlauf ist die Transplantatvaskulopathie: Risiken hierfür sind rezidivierende Abstoßungen, wiederholte CMV-Infektionen sowie immunologische Mechanismen. Immunologische Prozesse scheinen eine endotheliale Verletzung zu induzieren, die mit einer Mediahypertrophie und einer Intimaverdickung einhergeht. Dies wiederum führt zu einer Koronarobstruktion, die letztlich zur Ischämie des Spenderorgans führt und in

eine Herzinsuffizienz mündet. Sie stellen die Haupttodesursache jenseits von 10 Jahren nach Transplantation dar ⁵.

2.2 Risikoindikatoren für neurologische Defizite sowie Störungen der Intelligenz und des Verhaltens

2.2.1 Präoperative Risikoindikatoren

Ein wichtiger Risikoindikator ist die chronische Hypoxämie (SaO₂ <85%). Die suboptimale Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff ist insbesondere in den ersten Lebensjahren, also einer besonders vulnerablen Phase der Hirnreifung, problematisch. Watanabe verglich in seiner Studie das Gehirn von Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit einer gesunden Probandengruppe mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der grauen Substanz bei Patienten mit angeborenem Herzfehler; besonders betroffen waren Patienten mit univentrikulärer Herzphysiologie sowie Patienten mit Transposition der großen Arterien (TGA) ⁹⁵. Das größte Wachstum und ein wesentlicher Reifungsprozess des Gehirns finden bei gesunden Kindern in den ersten zwei Lebensjahren statt ²⁹. In einer Verlaufskontrolle verglich dieselbe Forschungsgruppe neuroanatomische und entwicklungsdiagnostische Veränderungen bei Kindern mit Transposition der großen Arterien (TGA). Sie fanden, dass nach Korrekturoperation die Entwicklungsfortschritte bei TGA-Kindern deutlich besser waren als in der palliativ korrigierten Gruppe der Kinder mit univentrikulären Herzen und persistierender Hypoxämie. Als strukturelles Korrelat im MRT fand sich ein im Mittel deutlich kleinerer Frontallappen in der palliativ operierten Gruppe ⁴⁸. Zudem konnte gezeigt werden, dass Kinder mit ductusabhängigen Herzfehlern ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Defekten der weißen Substanz haben. Niedriger diastolischer Blutfluss und daraus resultierende Minderversorgung des Gehirns könnten hierfür ursächlich sein ⁹⁵. Bedeutung könnte zudem ein gestörter zerebrovaskulärer Blutfluss bereits in utero haben. Guorong et al. beschrieben einen verminderten zerebralen Perfusionsindex (Arteria cerebri media) bei Feten mit angeborenem Herzfehler und Zeichen der kardialen Dekompensation ⁴². Zudem wurde darüber hinaus über einen veränderten zerebralen Gefäßwiderstand und eine veränderte Autoregulation berichtet, die das Hirnwachstum negativ beeinträchtigen sollen ²⁹.

Untersuchungen haben weiterhin ergeben, dass Kinder mit angeborenem Herzfehler gehäuft Anomalien des Zentralen Nervensystems zeigen. So fanden Glauser et al. beispielsweise, dass Kinder mit HLHS gehäuft Hirnfehlbildungen wie Agenesie des Corpus callosum oder andere angeborene Malformationen aufweisen³⁹. Daneben zeigte eine andere Studie, dass ein schwerer Herzfehler durch veränderte Hämodynamik bereits sehr früh zu eingeschränktem Hirnwachstum, Embolien zerebraler Gefäße und zerebrovaskulärer Thrombosierung führen kann⁶⁹.

Kinder mit angeborenem Herzfehler oder Kardiomyopathie haben weiterhin auf Grund der Schwere der Erkrankung ein erhöhtes Risiko für ein „Low-Cardiac-Output“. Hierbei führt die eingeschränkte Herzleistung zu einer verminderten Auswurfsleistung, was in einer Minderversorgung des Körpers mit Sauerstoff resultiert. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für einen Herzkreislaufstillstand mit notwendiger Reanimation im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation^{74,75,90}. Dies kann zu gravierender zerebraler Minderversorgung und somit zur Beeinträchtigung der neurologischen und kognitiven Entwicklung führen. Neue technische Möglichkeiten wie die Anwendung von extrakorporalen Verfahren und verbesserte therapeutische Optionen nach Reanimation (Hypothermiebehandlung) können nach einem Reanimationsereignis das Outcome wesentlich mit verändern⁹⁰.

Darüber hinaus liegen Daten vor, die auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Transplantation bei bereits voraus gegangenen Operationen am offenen Herzen hinweisen¹⁷.

2.2.2 Perioperative Risikoindikatoren

Ein wichtiger Risikoindikator ist die Notwendigkeit einer extrakorporalen Zirkulation während der HTx. Damit verknüpft sind eine ebenfalls erforderliche kardiopulmonale Bypasszeit sowie ein hypothermer Kreislaufstillstand. Mahle et al. konnten in einer Nachuntersuchung von Kindern mit HLHS zeigen, dass lange kardiopulmonale Bypasszeit und Hypothermie mit einem schlechteren neurokognitiven Outcome einhergehen⁶². Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Wypij et al. bei einer Nachuntersuchung von 155 Kindern mit TGA nach arterieller Switch-Operation. Bei testpsychologischer Untersuchung im Alter von 8 Jahren zeigte sich, dass Kinder mit einer Hypothermiedauer länger als 41 Minuten kognitiv schlechtere Leistungen erbrachten als Patienten mit kürzerer Hypothermiedauer¹⁰⁰. Okamura et al. konnten zudem tierexperimentell eine erhöhte Permeabilität der Bluthirnschranke bei hypothermem Kreislaufstillstand nachweisen. Durch den extrakorporalen Kreislauf

werden zudem inflammatorische Mediatoren freigesetzt, die über verschiedene biochemische Prozesse das Risiko für eine zerebrale Schädigung erhöhen können⁷².

2.2.3 Postoperative Risikoindikatoren

Der postoperative Verlauf nach HTx kann durch früh oder spät auftretende Probleme kompliziert werden. Antikörpervermittelte oder zelluläre Abstoßungen des Spenderorgans sowie Infektionen sind in der akuten Phase nach HTx von Bedeutung. So fanden Todaro et al. Hinweise, dass ein komplizierter Verlauf (Infektionen, Abstoßungen) nach Transplantation mit einem erhöhten Risiko für neurokognitive Defizite verbunden ist⁸⁸. Eine Studie von Baum et al.¹⁵ ergab ebenfalls, dass die kognitive Entwicklung insbesondere in den ersten beiden Jahren nach Transplantation durch erhöhte Infektions- und Abstoßungsraten beeinträchtigt wurde. Während die kognitive Entwicklung und Weiterbildung bei einem Teil der Transplantatempfänger unauffällig verlief, hatten Patienten mit erhöhtem Abstoßungs- und Infektrisiko eine höhere Rate an stationären Aufenthalten. Die dadurch entstandenen Fehlzeiten und Krankheitsphasen führten zu kognitiven Defiziten bzw. zur verzögerten Weiterbildung in der Schule. Dies weist darauf hin, dass ein komplikationsreicher postoperativer Verlauf (Abstoßung, Infektion, PTLD-Entwicklung) generell ein zusätzlicher Risikoindikator sein könnte⁸⁸.

2.2.4 Weitere Risikoindikatoren

Mehrere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen IQ und sozioökonomischem Status^{34,89,97}. So konnten Tong et al. in einer prospektiven Studie mit 723 gesunden Kindern zeigen, dass sozioökonomischer Status und mütterlicher IQ einen wichtigen Einfluss auf die kognitive Entwicklung des Kindes haben. Bei Untersuchung der Probanden im Alter von jeweils 2, 4, 7, 11 und 13 Jahren zeigte sich in ihrer Studie insbesondere ein Zusammenhang zwischen dem IQ des Kindes einerseits sowie dem beruflichen Status des Vaters und dem mütterlichen IQ andererseits. Untersuchungen von palliativ operierten Kindern mit angeborenem Herzfehler haben ebenfalls ergeben, dass der sozio-ökonomische Status eine Bedeutung für die kognitive Entwicklung herzkranker Kinder zu haben scheint. Forbess et al. untersuchten hierbei 243 Kinder mit angeborenem Herzfehler im Alter von 5 Jahren nach. Es erfolgte die neurokognitive Testung und Analyse von Risikoindikatoren mittels multipler Regression. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigem IQ und niedrigem sozioökonomischen Status³⁴. Allerdings bleibt die genaue Wertigkeit dieses Faktors

umstritten. Während Wernovsky et al. ebenfalls fanden, dass der sozioökonomische Status ein starker Prädiktor für die gemessene Leistungsfähigkeit darstellt⁹⁷ konnte eine andere Studie keine oder nur geringe Korrelationen zwischen IQ und Bildungshintergrund der Eltern nachweisen⁶¹. Mahle et al. untersuchten eine Gruppe von Schulkindern, die auf Grund eines HLHS einer Fontanzirkulation unterzogen wurden. Die Nachuntersuchung umfasste 28 Kinder (mittleres Alter $8,6 \pm 2,1$ Jahre). Der mediane IQ betrug 86 und die Analyse der multivariaten Regression zeigte keinen Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Status der Eltern und dem IQ der Patienten⁶¹.

2.2.5 Psychosoziale Risikoindikatoren

Herztransplantierte Kinder sind vor besondere Herausforderungen gestellt. Um eine Abstoßung des Fremdorgans zu verhindern, ist eine regelmäßige Medikamenteneinnahme verpflichtend. Daraus resultieren mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen, die regelmäßige Verlaufsuntersuchungen unabdingbar machen. Für die Kinder und die Eltern bedeutet dies eine erhebliche Zusatzbelastung. Dies führt auch zu Ängsten vor den Untersuchungen sowie vor unerwarteten Komplikationen und Ergebnissen. Zusätzlich haben die Kinder erhöhte Fehlzeiten in der Schule. Personenbezogene Belastungen sind Schwierigkeiten bei der Alltagsbewältigung, ungewisse Zukunftsperspektive und Notwendigkeit einer Auseinandersetzung nicht nur mit sich selbst, sondern auch mit dem eigenen Status als Transplantatempfänger²⁷. Solche Stressoren können das Risiko für psychische Auffälligkeiten oder Verhaltensstörungen erhöhen^{46,47}.

2.3 Studienziele und Fragestellungen

In dieser Doktorarbeit sollten anhand des Gießener Kollektivs von Kindern, die in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantiert wurden, und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung älter als 10 Jahre waren, die folgenden Fragestellungen bearbeitet werden:

- 1) Wie ist die kognitive und neurologische Langzeitprognose herztransplantiierter Kinder? Werden Kinder mit kognitiven Einschränkungen adäquat gefördert und beschult?
- 2) Weisen die Kinder nach Herztransplantation vermehrt Verhaltensauffälligkeiten auf? Treten in diesem Kollektiv vermehrt Konzentrationsstörungen auf?
- 3) Wie ist die Lebensqualität dieser Kinder?
- 4) Welche Risikoindikatoren spielen bei der kognitiven Leistungsfähigkeit dieser Kinder eine Rolle?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Kinderherzzentrum Gießen transplantierte Kinder und Jugendliche werden regelmäßig nachuntersucht. In der Regel erfolgt alle drei Monate eine ambulante Vorstellung in unserer Herzsprechstunde. Die Eltern, der für diese Studie in Frage kommenden Patienten, wurden angeschrieben und um Einverständnis zur Teilnahme gebeten (Anhang F). Ziele und Ablauf der Studie wurden dann ausführlich in einem direkten Gespräch im Zuge der regelmäßigen Verlaufskontrollen erörtert. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte nach schriftlicher Einwilligung der Eltern und Aufklärung der Kinder. Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Gießen wurde vor Beginn der Studie eingeholt.

Im Kinderherzzentrum Gießen wurden im Zeitraum von 1988 bis 1999 59 Patienten im Alter von 0-24 Monaten herztransplantiert. Von diesen 59 Patienten waren 17 Patienten (29%) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verstorben. Von den überlebenden 42 Kindern wurden zwei Kinder im Ausland betreut und konnten daher nicht rekrutiert werden. Die Eltern zweier weiterer Kinder lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Somit konnten 38 von 42 Überlebenden (90%) und 38 von 40 kontaktierbaren Patienten (95%) nachuntersucht werden. Die Nachuntersuchung erfolgte im Zeitraum Oktober 2008 - Oktober 2009.

3.2 Testverfahren

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden verschiedene Testverfahren angewandt, die im folgenden Abschnitt erläutert werden. Um eine valide Anwendung und Auswertung zu gewährleisten, erfolgte zunächst eine regelmäßige Teilnahme an testpsychologischen Untersuchungen, die durch Psychologen des Sozialpädiatrischen Zentrums der Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie durchgeführt wurden. Anschließend wurde unter Supervision durch den leitenden Psychologen des Sozialpädiatrischen Zentrums, Herrn Dipl.-Psych. Reinhardt, die selbstständige Anwendung und Auswertung bei Patienten mit anderen Fragestellungen und Krankheitsbildern erlernt. Erst nach Erwerb von Routine und Sicherheit erfolgte dann die eigenständige Anwendung und Auswertung bei Studienpatienten.

3.2.1 Erfassung des allgemeinen Intelligenzquotienten (CFT-20-R)

Zur Erfassung der intellektuellen Leistungsfähigkeit wurde der Culture-Fair Test 20R (CFT-20-R) verwendet. Der CFT erfasst die sog. fluide Intelligenz²². Der CFT-20-R stellt die Weiterentwicklung des CFT-20 dar und wird als revidierte Form seit 2006 angewandt. Der Test wurde mit dem Ziel konstruiert, ein ökonomisches psychologisches Verfahren zur validen Diagnostik der grundlegenden geistigen Leistungsfähigkeit ("general mental capacity") zu haben, das möglichst frei ist von soziokulturellen und erziehungsspezifischen Einflüssen und dem Migrationshintergrund. Da unser Patientenkollektiv einen hohen Anteil an Migrantenkindern aufwies, wurde gerade dieser Test als besonders geeignet angesehen.

Testgüte. Die Objektivität des Tests wird durch standardisierte Instruktionen und klare Auswertungsregeln sichergestellt; die Interpretation wird zudem durch Normierung des Testes objektiviert. Der Test kann als zuverlässig betrachtet werden: Der Konsistenzkoeffizient ist für den CFT 20-R Gesamttest (Teil 1 + Teil 2) hoch ($r = .95$). Die Validität des CFT 20-R zeigt sich in hohen Ladungen aller 4 Subtests für den Faktor "General Fluid Ability"; die Korrelationen mit anderen Intelligenztests (z. B. HAWIK) liegen im Durchschnitt bei $r = .64$.

Testaufbau. Der CFT-20-R besteht aus zwei gleichartig aufgebauten Teilen, die sich jeweils in vier Untertests gliedern und folgende Aufgaben umfassen: Figurenreihen fortsetzen, Figuren klassifizieren, Figurenmatrizen vervollständigen sowie topologische Schlussfolgerungen ziehen (siehe Anhang A). Der Test kann entweder als Einzeltest oder als Gruppentest durchgeführt werden. In der Studie wurde der Einzeltestung der Vorzug gegeben, um möglichen Ablenkungen vorzubeugen. Um eine hohe Reliabilität und Validität zu erreichen, sollen im Regelfall beide Testteile durchgeführt werden. Es werden jeweils der Rohwert und der separate Intelligenzquotient (T1 und T2) bestimmt. Es bestehen schulartrepräsentative Normen für 8,5 bis 19-Jährige. Der Test ist ebenfalls für Erwachsene (20-60 Jahre) geeignet. Vor Testbeginn wird die standardisierte Instruktion vorgelesen. Teil 1 des CFT-20-R besteht aus 56 Items: Für den ersten Subtest „Reihenfortsetzen“ werden vier Minuten gegeben, für den zweiten Subtest „Klassifikationen“, ebenfalls. Die Subtests „Matrizen“ und „Topologien“ sind während drei Minuten zu bearbeiten. Bei allen vier Subtests kann eine zusätzliche Arbeitsminute erteilt werden. Teil 2 weist 45 Items auf. In allen vier Subtests werden drei Minuten Arbeitszeit gegeben. Wird nur der Teil 1

durchgeführt, dauert der Test zwischen 35 und 40 Minuten (Kurzform). Wenn auch Teil 2 bearbeitet wird, dauert er 60 Minuten (Langform). Die Rohwerte werden anhand von Tabellen in IQ-, T-Werte oder Prozentränge umgewandelt und in der Auswertungstabelle eingetragen. Diese Daten ergeben das Testprofil.

Beide Teile des Tests sind gültig für Kinder und Jugendliche von 8,5-19 Jahren. Bei Erwachsenen (20-60 Jahre) findet nur Teil 1 Anwendung. Für die Studie wurden bis zur Altersgrenze 19 Jahre beide Teile durchgeführt. Für die Auswertung wurde der Mittelwert des IQ aus beiden Teilen gebildet.

Die auf diese Weise ermittelten IQ-Werte wurden anschließend kategorisiert. Hierfür wurde das multiaxiale Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters basierend auf dem ICD10 verwendet ⁸⁰ (Tab. 1).

Tabelle 1: Klassifikation ermittelter IQ-Werte zur Beschreibung von Intelligenzstörungen basierend auf ICD 10 ⁸⁰

Bezeichnung	IQ-Bereich
Sehr hohe Intelligenz	IQ \geq 130
Hohe Intelligenz	IQ 115-129
Durchschnittliche Intelligenz	IQ 85-114
Grenzwertige Intelligenz	IQ 70-84
Leichte Intelligenzminderung	IQ 50-69
Mittelgradige Intelligenzminderung	IQ 35-49
Schwere Intelligenzminderung	IQ 20-34
Schwerste Intelligenzminderung	IQ < 20

3.2.2 Neurologische Stuserhebung

Die neurologische Stuserhebung erfolgte nach dem Protokoll vom Touwen. Hierbei werden die neurologischen Fähigkeiten in neun Bereichen untersucht und in Abhängigkeit vom Alter des Probanden bewertet. Die Funktionsbereiche umfassen: Sensomotorischer Apparat, Haltung, Gleichgewicht, Koordination, Feinmotorik, Dyskinesie, Grobmotorik, Bewegungsqualität ⁹¹. Eine relevante Funktions-

einschränkung wurde definiert als ein neurologisches Defizit, das zu deutlichen Einschränkungen bei der Bewältigung von Alltagsverrichtungen führt (z. B. Blindheit, Hemiparese, Tetraparese).

3.2.3 Erfassung des selektiven Aufmerksamkeitsverhaltens (d2)

Zur Erfassung des selektiven Aufmerksamkeitsverhaltens wurde der d2 eingesetzt. Der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 ist ein Verfahren zur Ermittlung der selektiven Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit im Altersbereich von 9 bis 60 Jahren ist, der 1962 erstmalig von Brickenkamp veröffentlicht wurde⁶⁰. Er bewertet Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize (Detail-Diskrimination). Es werden die Gesamtzahl (GZ) der bearbeiteten Zeichen, der Fehlerprozentwert (F%) sowie der Konzentrationswert (KL) ermittelt. Die GZ ist eine quantitative Leistungsvariable, die die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen erfasst und damit das Arbeitstempo bestimmt. Der Fehlerprozentwert als qualitative Leistungsvariable beziffert den Fehleranteil innerhalb eines bearbeiteten Testteils (F%). Der Konzentrationswert (KL) wird schließlich durch die Anzahl der richtig durchgestrichenen relevanten Zeichen nach Subtraktion der Auslass- und Verwechslungsfehler bestimmt. Die quantitative Komponente ist im d2-Test durch die zeitliche Begrenzung und die qualitative Komponente durch das Erfordernis gegeben, den Details der dargebotenen Reize genaueste Aufmerksamkeit zu widmen.

Testgüte. Die Objektivität des Verfahrens wird durch standardisierte Instruktionen, Normen für verschiedene Altersgruppen und die Transformation der Rohwerte in Standardwerte sichergestellt. Die Zuverlässigkeit des Tests ist hoch (interne Konsistenz für die Konzentrationsleistung KL $r = .96$); zahlreiche Studien belegen die Validität des Tests.

Testaufbau. Die Aufgabe besteht für die Versuchspersonen darin, aus einer Reihe von ähnlichen Reizen (Buchstaben "p", "d" mit jeweils keinem, einem oder zwei Strichen oberhalb oder unterhalb des Buchstabens) diejenigen herauszufinden und anzustreichen, bei denen es sich um ein "d" mit zwei Strichen (also entweder zwei Striche oberhalb, zwei Striche unterhalb, oder ein Strich oberhalb und ein Strich unterhalb des Buchstaben d handelt (siehe Anhang: B). Insgesamt sollen 14 Zeilen mit jeweils 47 Zeichen bearbeitet werden, wobei jedoch pro Zeile eine zeitliche Begrenzung von 20 Sekunden vorgesehen ist, die durch den Versuchsleiter kontrolliert wird. Zur Auswertung wird die Konzentrationsleistung herangezogen (KL = Gesamtzahl richtig durchgestrichener Zeichen abzüglich Verwechslungsfehler). Vorteil hierbei ist

die stärkere Gewichtung von Sorgfalt im Vergleich zum Arbeitstempo. Der KL- Wert ist verfälschungsresistent und kann durch instruktionswidriges Verhalten nicht erhöht werden. Aus den Werten der Konzentrationsleistung lassen sich Prozentränge ableiten. Ein Prozentrang <5 ist als klinisch eindeutig auffällig anzusehen, ein Prozentrang <15 entspricht einem auffälligen Befund, der aber nicht unbedingt klinisch relevant sein muss (Borderline-Befund).

3.2.4 Erfassung von Verhaltensproblemen und -merkmalen (CBCL4-18)

Zur Erfassung von Verhaltensproblemen und Merkmalen wurde die Childhood Behavior Checklist (CBCL) verwendet. Die CBCL erfasst mittels Fremdbeurteilung durch die Eltern Kompetenzen und Probleme ihrer Kinder und somit auch psychische Auffälligkeiten¹. Es existiert eine deutsche Fassung mit dem Titel „Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18)“, die von der Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist entwickelt wurde (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1993).

Testgüte. Die Objektivität des CBCL ist durch standardisierte Instruktionen und klare Auswertungsregeln gegeben.. Die Interpretation wird durch Normierung des Testes objektiviert. Für die Gesamtauffälligkeit und die Skalen „Internalisierendes Verhalten“ und „Externalisierendes Verhalten“ wurde sowohl in einer Feldstichprobe ($n = 1.622$) als auch in einer Klinikstichprobe ($n = 1.653$) eine gute bis sehr gute interne Konsistenz festgestellt ($r >.85$). Zudem wurde die faktorielle Validität der Syndromskalen der Child Behavior Checklist in einer klinischen Stichprobe belegt.

Testaufbau. Der Fragebogen ist in zwei Teile untergliedert. Im ersten Teil sollen die Kompetenzen des Kindes in den Bereichen Aktivitäten, Sozialverhalten und Schule beurteilt werden. Der zweite Abschnitt setzt sich aus 120 Fragen zu Verhaltensproblemen, emotionalen Auffälligkeiten und körperlichen Beschwerden zusammen^{30,31}. Die Fragen sind einfach gestellt, so dass sie von Eltern aus allen Bildungsschichten problemlos beantwortet werden können. Dabei wird das Verhalten des Kindes in den letzten sechs Monaten zugrunde gelegt.

Die 120 Items des Fragebogens werden in acht Syndromskalen unterteilt. Hierbei wird zwischen internalisierenden Störungen, externalisierenden Störungen und gemischten Störungen unterschieden. Zu den internalisierenden Störungen gehören die Bereiche Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden und Angst/Depressivität. Zu den externalisierenden Störungen werden Delinquentes und Aggressives Verhalten

zusammengefasst. Übrig bleiben noch die Skalen Soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaftes Verhalten und Aufmerksamkeitsstörung. Die Auswertung erfolgt über die Darstellung der T-Werte. T-Werte >68 werden als Borderline-Befunde und Werte >70 als klinisch auffällig angesehen (siehe Anhang C).

3.2.5 Erfassung der Gesundheits- und Lebensqualität (SF36)

Als Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität wurde der (Short-Form36-Health Survey) SF36 verwendet (siehe Anhang D). Hierbei handelt es sich um einen ursprünglich amerikanischen Test, der mit 36 Fragen acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit und zwei Summen-Scores ermittelt. Bei den Summen-Scores werden „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ unterschieden. Diese Summen-Scores umfassen folgende Dimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden (siehe Anhang D). Die gemeinsame Darstellung dieser Gesundheitsaspekte soll ermöglichen, ein Profil der Lebensqualität zu erstellen. Mehrere Fragen (Einzelitems) bilden eine zusammengehörige Dimension (beispielsweise körperliche Funktionsfähigkeit). Während bei einigen Items einfach binäre Antwortmöglichkeiten wie Ja oder Nein vorgegeben sind, finden bei anderen Fragen aber auch mehrstufige Antwortskalen (maximal sechs) Verwendung. In den 8 Dimensionen, die in der Auswertung als Subskala bezeichnet werden, können Werte zwischen 0-100 erreicht werden. Hierbei steht „0“ für die niedrigste mögliche Lebensqualität, während „100“ die höchste mögliche Lebensqualität widerspiegelt. Die Auswertung erfolgt über Addition der angekreuzten Itembeantwortungen pro Skala mit Einbezug ihrer Gewichtung^{20,21}.

Testgüte. Die Objektivität des SF36 ist durch standardisierte Fragen und klare Auswertungsregeln gegeben. Die internen Konsistenzen der Subskalen liegen in verschiedenen Stichproben mehrheitlich deutlich über .70. Einzig die Subskalen „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“ lagen in einigen Stichproben zwischen $r = .57$ und $r = .69$. Die Validität des Tests wurde in mehrere Studien nachgewiesen.

3.2.6 Erfassung von Schulform, Fördermaßnahmen und sozioökonomischem Status

Um zu erfassen, welche Förder- und Unterstützungsmaßnahmen die Kinder nach Herztransplantation erhalten haben ²⁴, wurde ein Fragebogen konzipiert (Anhang E). Hierbei wurde zwischen verschiedenen Fördermaßnahmen wie Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie unterschieden. Mehrfachnennungen (beispielsweise Ergo- und Logopädie) waren möglich. Ergänzend sollten die Eltern angeben, ob ihre Kinder Frühförderung und/oder Integrationshilfen erhalten haben. Zudem wurde erfasst, ob eine psychologische Betreuung erfolgte ²⁷.

Weiterhin wurde die besuchte Schulform der Kinder erfasst. Die Eltern sollten die Schulform, die zum Zeitpunkt der Untersuchung besucht oder die, die zuletzt besucht wurde, benennen. Hierbei erfolgte eine Unterscheidung in Regelschule und Förderschule. Die Regelschule umfasste hierbei alle allgemeinbildenden Schulen (Grundschule, Hauptschule, Gesamtschule, Realschule und Gymnasium). Auch bei den Förderschulen wurde zwischen verschiedenen Typen wie beispielsweise der Förderschule für geistige oder körperliche Entwicklung unterschieden.

„Der soziale Status beschreibt die Positionierung von Personen in der Hierarchie der Gesellschaft“ ⁵⁰. Vom sozioökonomischen Status spricht man, wenn der soziale Status über mehrere Dimensionen (Beruf, Einkommen, Schul- und Berufsausbildung) erhoben wird. Zur Definition des sozialen Status können verschiedene Dimensionen herangezogen werden. Besondere Bedeutung haben Bildung, Beruf und Einkommen.

In unserer Studie wurde die Bildung über den Schulabschluss erfasst (Tabelle 2). Bei Unterschieden zwischen den Elternteilen wurde der höhere der beiden Abschlüsse gewertet. Der Beruf wurde als die aktuell ausgeübte Tätigkeit definiert und durch eine standardisierte Berufsklassifizierung erfasst. Zudem wurde das Nettoeinkommen der Familien erfragt. Anhand dieser drei Items sollte eigentlich der sozio-ökonomische Status der Familien erfasst werden. Da die Fragen zum Beruf und insbesondere zum Einkommen häufig nur unvollständig beantwortet wurden, wurde der sozioökonomische Status allein über die Bildung erfasst. Anschließend erfolgte eine Kategorisierung in die drei Stufen: untere, mittlere sowie obere Sozialschicht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung des sozialen Status in Abhängigkeit vom Schulabschluss

Schuljahre	Abschluss	Status
8	Kein	Niedrig
9	Hauptschule	Niedrig
10	Mittlere Reife	Mittel
12	Fachhochschulreife (mit Studium)	Mittel (hoch)
13	Abitur	Hoch

3.3 Untersuchungsablauf

Um tageszeitlich bedingte Schwankungen der kognitiven Leistungsfähigkeit zu vermeiden, wurden alle Kinder vormittags untersucht. Es wurden den Kindern nach den einzelnen Untersuchungen jeweils kurze Pausen gegönnt. Zu Beginn wurden Eltern und Kind begrüßt und es erfolgte eine kurze Erläuterung des Untersuchungsablaufs. Um elterliche Beeinflussungen zu vermeiden, fanden die testpsychologischen Untersuchungen in Abwesenheit der Eltern statt. Zuerst erfolgte die Durchführung des Aufmerksamkeitstests d2. Die reine Bearbeitungsdauer betrug 4 Minuten und 40 Sekunden, die Gesamtzeit einschließlich Instruktion etwa 8 Minuten.

Nach einer fünfminütigen Pause erfolgte dann die kognitive Testung mittels CFT20-R. Die Gesamtdauer einschließlich Instruktion betrug für diesen IQ-Test 60-65 Minuten. Zwischen den beiden Testanteilen wurde ebenfalls eine zehnminütige Pause gemacht.

Zuletzt erfolgte die neurologische Untersuchung nach Touwen, diese wurde durch einen neuropädiatrisch erfahrenen Kollegen durchgeführt und nahm in der Regel 45 Minuten in Anspruch.

Die gesamte neurokognitive Testung dauerte durchschnittlich zwei Stunden.

Während der Testungen der Kinder wurden die Eltern gebeten, die Frage- und Beurteilungsbögen (CBCL, Fremdbeurteilung SF36, Erfassung von Schulform und Fördermaßnahmen sowie Erfassung des sozio-ökonomischen Status) auszufüllen. Bei

Verständnisschwierigkeiten bestand die Möglichkeit die Fragen mit Hilfestellung zu beantworten.

3.4 Erfassung von Risikoindikatoren auf neurokognitiven Status, Verhalten und Lebensqualität

Die Erfassung von möglichen Risikoindikatoren auf die kognitive Entwicklung erfolgte anhand der Patientenakten, der Datenbank für herztransplantierte Kinder („HTx-Datenbank“) sowie des elektronischen Patientensystems des Universitätsklinikums Gießen (KAOS). Die Daten wurden mittels einer Excel-Tabelle nach vorheriger Synonymsierung verwaltet. Die folgenden Variablen wurden erhoben: Wartezeit bis zur (HTx), kardiopulmonale Bypass-Operation, kardiale Dekompensation vor HTx, Extrakorporale Membranoxygenierung vor HTx, Alter bei HTx, kardiopulmonale Bypasszeit, Hypothermiedauer, Abstoßungsepisoden, Transplantatvaskulopathie, Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), Nierentransplantation sowie sozioökonomischer Status.

3.5 Statistik

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 15.0 für Windows (Statistical Package for the Social Sciences). Es handelte sich bei allen durchgeführten Auswertungen um explorative Datenanalysen. Beschriebene p-Werte sind deskriptiv zu interpretieren. Für erhobene Variablen wurde in den verschiedenen Patientengruppen eine Überprüfung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) und Varianzhomogenität (Levene-Test) durchgeführt. Da häufig keine Normalverteilung vorlag, wurden alle Daten einheitlich mit dem Lagemaß Median und den Streuungsmaßen Spannweite bzw. Maximum und Minimum angegeben. Aus demselben Grund wurden bei Vergleich zweier Gruppen der Mann-Whitney U-Test oder der Fisher's exact Test verwendet. Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Um zu untersuchen, welche Risikoindikatoren einen Effekt auf den kognitiven Status der herztransplantierten Kinder haben, wurde der mittels CFT-20-R bestimmte IQ am Wert 85 dichotomisiert, so dass eine Gruppe mit IQ-Werten im und eine mit Werten unterhalb des Normalbereichs entstanden. In einem ersten Schritt wurde mit Hilfe univariater Testverfahren (Fisher's exact Test oder Mann-Whitney U-Test) der

Zusammenhang jedes erhobenen Risikoindikators auf den IQ ermittelt. In einem zweiten Schritt sollte unter Einbeziehung aller Variablen mit einem p-Wert < 0.1 eine multivariate logistische Regression durchgeführt und der Einfluss dieser Variablen mit Hilfe von Odds-Ratio und 95%-Konfidenzintervall dargestellt werden.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

25 der 38 Patienten (66%) wurden wegen eines HLHS, 6 (16%) aufgrund einer Kardiomyopathie mit sekundärer Herzinsuffizienz und 7 (18%) wegen eines anderen univentrikulären Herzfehlers transplantiert. 15 der 38 transplantierten Kinder (41%) waren weiblich. Das Alter bei Transplantation betrug 1-23 Monate (Median 2 Monate) (Abbildung 5). Die Wartezeit bis zur Transplantation betrug 0-175 Tage (Median 36 Tage) (Abbildung 6). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren die Patienten 10-23 Jahre alt (Median 13 Jahre) (Abbildung 7). Die Zeitspanne von HTx bis zur Nachuntersuchung betrug 10-21 Jahre (Median 13 Jahre).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die erhobenen Risikoindikatoren wider. Vier Patienten (10,5%) erkrankten an einer PTLD und wurden mit Rituximab behandelt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befand sich ein Patient noch in Therapie. Bei sechs Patienten (16%) bestand eine chronische Transplantatvaskulopathie. Bei allen Patienten (100%) lag zumindest eine milde Nierenfunktionseinschränkung vor. Bei einem Patienten (3%) war eine Nierentransplantation erfolgt. Bei 29 Patienten (76%) war es mindestens einmalig zu einer Episode mit Herztransplantatabstoßung gekommen.

Tabelle 3: Mögliche prä- und postoperative Risikoindikatoren auf die neurokognitive Entwicklung im untersuchten Patientenkollektiv

Variablen	<i>n</i>	%	Median	Spannweite
Wartezeit bis zur HTx (Tage)			36	0-175
Operation mit CPB vor HTx	6	16		
Kardiale Dekompensation vor HTx	12	32		
ECMO vor HTx	2	5		
Alter bei HTx (Monate)			2	1-24
CPB-Zeit (min)			233	88-409
Hypothermie	26	68		
Hypothermie-Zeit (min)			37	0-68
PTLD	4	11		
Transplantatabstoßung	29	83		
Transplantatvaskulopathie	5	13		
Nierentransplantation	1	3		
Sozioökonomischer Status				
Niedrig	2	5		
Mittel	25	71		
Hoch	11	29		

HTx: Herztransplantation, CPB: Kardiopulmonaler Bypass, ECLS: Extrakorporale Life-Support, PTLD: Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung

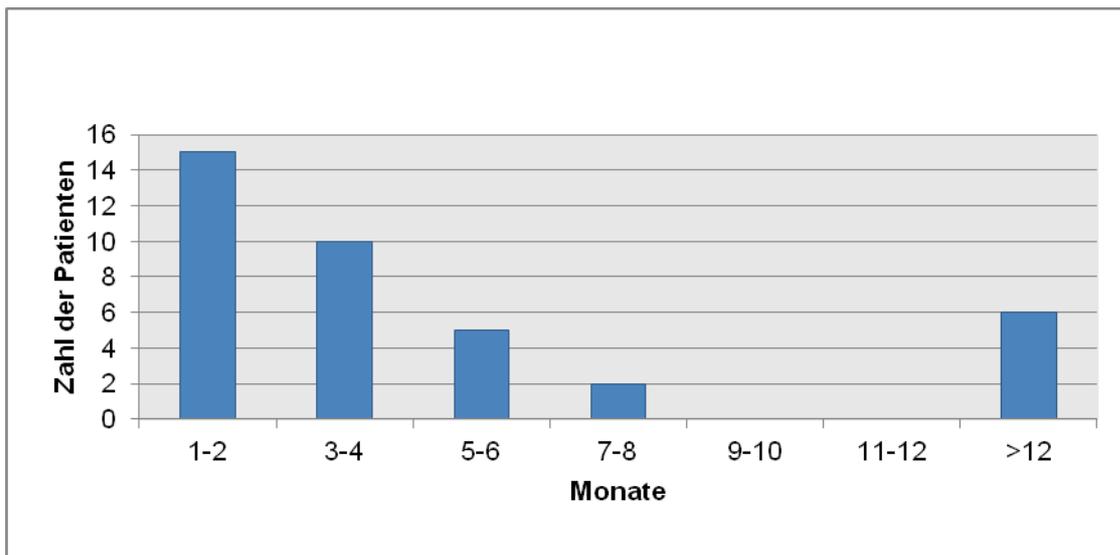


Abbildung 5: Alter bei Transplantation für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

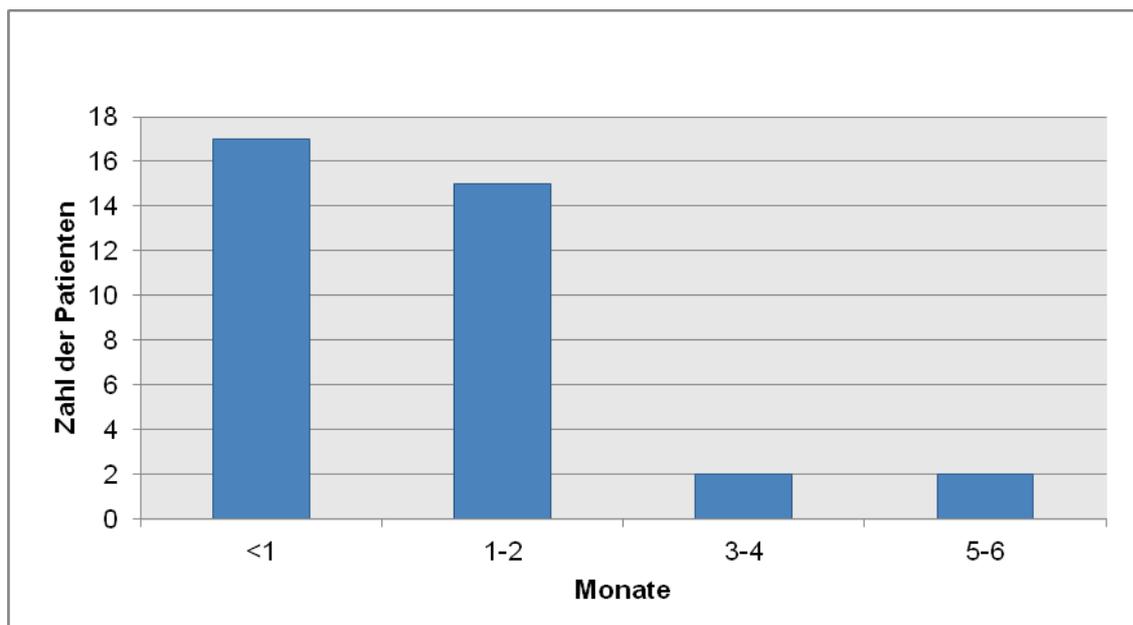


Abbildung 6: Wartezeit bis zur Herztransplantation in Tagen für 38 in den ersten beiden Lebensjahren transplantierte Kinder

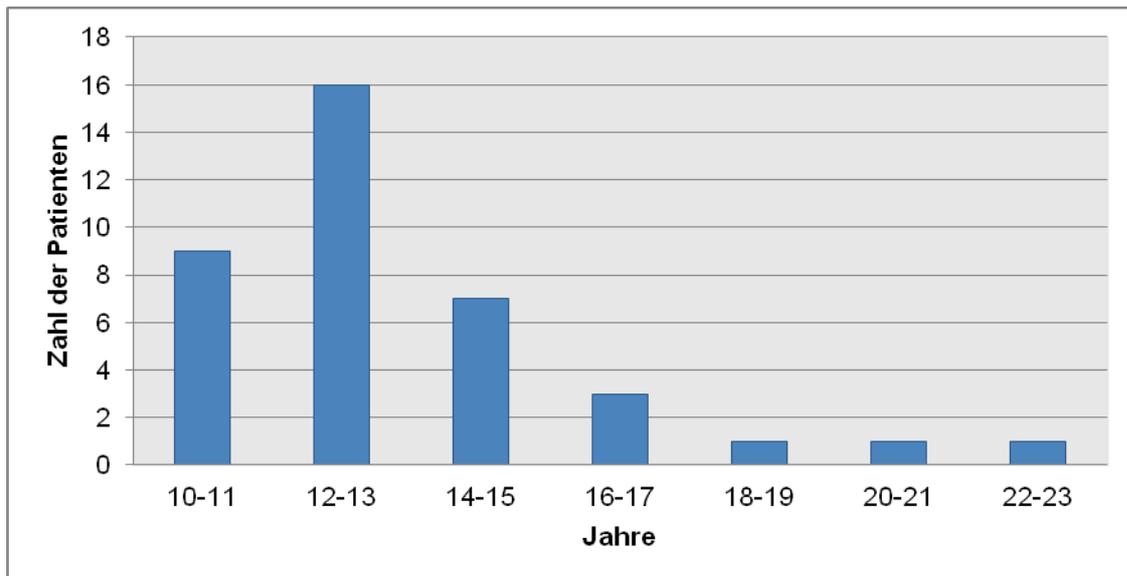


Abbildung 7: Altersverteilung bei Nachuntersuchung für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

4.2 Intelligenzniveau

Die Verteilung des mittels des CFT-20-R bestimmten IQ-Wertes im Patientenkollektiv ist in Abbildung 8 dargestellt. Der mediane IQ betrug 84. Der niedrigste Wert betrug 63 und der höchste 111. 18 Patienten (47%) wiesen einen IQ im Normalbereich (≥ 85) auf. Bei 15 (39%) lag der Wert im Bereich der grenzwertiger Intelligenz (84-70) und bei 5 (13%) ergab der CFT-20-R mit <70 einen IQ-Wert im Bereich der leichten Intelligenzminderung.

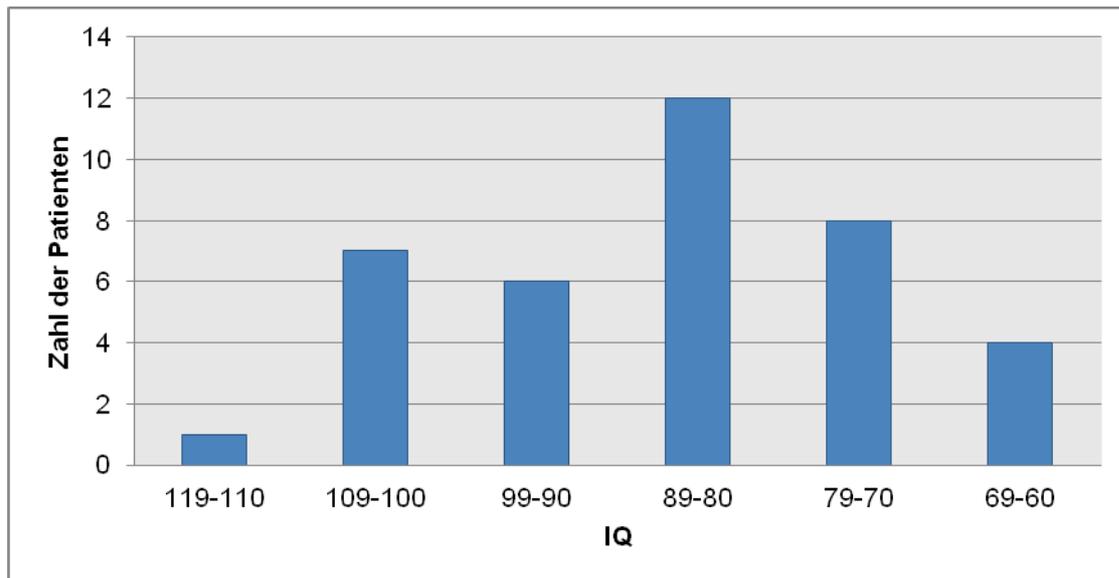


Abbildung 8: Verteilung des gemessenen IQ bei Nachuntersuchung mittels CFT20-R für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

4.3 Neurologischer Status

Die neurologische Untersuchung zeigte bei 5 Kindern (13%) ein funktionell relevantes neurologisches Defizit. Vier Patienten wiesen eine Hemiparese und einer eine Tetraparese auf. Vier dieser 5 Patienten hatten zudem IQ-Werte im Bereich grenzwertiger Intelligenz oder im Bereich der leichten Intelligenzminderung.

4.4 Aufmerksamkeitsniveau

Der d2-Test konnte bei 36 Kindern durchgeführt werden. Er war bei dem Patienten mit Tetraparese aufgrund der Schwere der Bewegungsstörung nicht durchführbar. Ein Kind lehnte die Teilnahme ohne Angabe von Gründen ab. Bei 9 der 36 Kinder (25%) lag der erzielte KL-Wert unterhalb der 5. Perzentile und war somit klinisch relevant auffällig. Acht dieser 9 Patienten wiesen auch im CFT20-R einen IQ-Wert < 85 auf.

4.5 Verhalten

Die Erfassung von Verhaltensmerkmalen und -auffälligkeiten mit Hilfe der CBCL war bei 33 Patienten möglich. Drei Patienten mussten ausgeschlossen werden, da sie älter

als 18 Jahre waren. Die Eltern zweier Kinder lehnten das Ausfüllen des Fragebogens ab.

Der CBCL-Gesamt-Score zeigte bei 2 von 33 Patienten (6%) ein auffälliges Ergebnis. Bei Betrachtung der Skalen externalisierende und internalisierende Probleme ergab sich bei jeweils 6 Patienten (18%) ein auffälliges Ergebnis. Die Zahl der Patienten mit grenzwertig auffälligen oder eindeutig auffälligen Ergebnissen bei Analyse der einzelnen Subskalen ist in Tabelle 4 dargestellt. Hier zeigen sich besonders häufig körperliche und soziale Beschwerden sowie Aufmerksamkeitsprobleme.

Tabelle 4: Ausprägung von Verhaltensmerkmalen und Verhaltensauffälligkeiten bei 33 im Alter von 0-24 Monaten herztransplantierten Kindern

	CBCL T-Werte			
	Median	Spannweite	Anzahl der Patienten mit grenzwertigem Ergebnis	Anzahl der Patienten mit auffälligem Ergebnis
Angst/Depression	56	49-79	3 (9%)	5 (15%)
Sozialer Rückzug	58	49-80	4 (12%)	4 (12%)
Körperliche Beschwerden	62	49-79	4 (12%)	7 (21%)
Soziale Probleme	61	43-80	2 (6%)	8 (24%)
Aufmerksamkeitsprobleme	63	43-80	2 (6%)	11 (33%)
Delinquentes Verhalten	52	49-75	3 (9%)	3 (9%)
Aggressives Verhalten	44	49-80	0	5 (15%)
Internalisierende Probleme	62	38-79	5 (15%)	6 (18%)
Externalisierende Probleme	54	36-80	0	6 (18%)
Gesamtprobleme	54	31-73	1 (3%)	2 (6%)

Bei Vergleich des Ergebnisses im Aufmerksamkeitstest d2 mit der elterlichen Einschätzung zum Aufmerksamkeitsverhalten ihres Kindes zeigte sich, dass in 61% der Fälle die elterliche Einschätzung mit dem d2-Testresultat übereinstimmte. 18% der Eltern vermuteten eine Aufmerksamkeitsstörung, die in der Testung jedoch nicht verifiziert werden konnte (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse des Aufmerksamkeitstests d2 in Relation zur elterlichen Einschätzung auf das Vorliegen einer Konzentrationsstörung mittels CBCL bei 33 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierten Kindern

		CBCL / Elterneinschätzung	
		auffällig	unauffällig
d2	auffällig	4 (12%)	6 (18%)
	unauffällig	7 (21%)	16 (49%)

4.6 Besuchte Schulform

26 der 38 Patienten (68%) besuchten eine Regel- und 12 (32%) eine Förderschule. Von den 12 Kindern, die nicht in einer Regelschule beschult wurden, besuchten 5 (13%) eine Förderschule für Lernhilfe, 5 (13%) eine Körperbehindertenschule und 2 (5%) eine Förderschule für praktisch Bildbare.

4.6.1 Fördermaßnahmen

Der Fragebogen wurde für 33 Patienten (87%) ausgefüllt. 27 dieser 33 Patienten (81%) hatten Fördermaßnahmen erhalten (Tab. 6). 18 Patienten erhielten mehrere Therapie- und Fördermaßnahmen.

Tabelle 6: Durchgeführte Fördermaßnahmen bei 33 in ersten beiden Lebensjahren herztransplantierten Kindern

Fördermaßnahmen	<i>n</i>	%
Insgesamt	27	81
Physiotherapie	13	39
Ergotherapie	19	58
Logopädie	15	45
Psychologie	11	33
Frühförderung	11	33
Integrationsmaßnahme im Kindergarten	11	33

4.6.2 Sozioökonomischer Status

Zwei Patienten stammten aus Familien mit einem niedrigen sozialen Status. Die Eltern von 25 Patienten gehörten der mittleren und 11 der höheren Schicht an.

4.6.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität von 34 Patienten konnte mittels des SF 36 erfasst werden. Drei Eltern füllten den Fragebogen ohne Angabe von Gründen nicht aus. Der aktuelle Gesundheitszustand wurde bei 4 (12%) als ausgezeichnet, bei 12 (34%) als sehr gut und bei 18 (51%) als gut bewertet. Nur bei einem Kind (3%) wurde die aktuelle Gesundheit als weniger gut angesehen. Bei genauerer Auswertung der Lebensqualität anhand der einzelnen Subskalen ergab sich ein ähnliches Bild. Für alle Skalen lag der Median über 50 (Tab. 7). Besonders hohe Medianwerte mit über 90 wurden für die Dimensionen körperliche Schmerzen, emotionale Rollenfunktion und körperliche Rollenfunktion gemessen.

Tabelle 7: Lebensqualität im SF36 bei 34 Patienten nach HTx in den ersten beiden Lebensjahren

Subskalen	Minimum	Maximum	Median
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	20	100	57
Psychisches Wohlbefinden	40	100	78
Körperliche Schmerzen	30	100	100
Körperliche Funktionsfähigkeit	60	100	95
Emotionale Rollenfunktion	0	100	100
Körperliche Rollenfunktion	0	100	100
Soziale Funktionsfähigkeit	12,5	100	100
Vitalität	15	95	75

Tabelle 8 zeigt die mittels SF 36 (Fremdbeurteilung durch die Eltern) erfassten Lebensqualität-Parameter bei Kindern mit einem CFT-20-R-IQ > und < 85 sowie bei Patienten mit und ohne relevantem neurologischen Defizit. Für alle erhobenen Parameter fand sich jeweils kein statistisch relevanter Unterschied.

Tabelle 8: Medianwerte der mittels SF36 erfassten Lebensqualitätsparameter in Abhängigkeit von IQ und neurologischem Status für 34 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Subskalen SF 36	Intelligenzquotient		<i>p</i>	Neurologischer Status		<i>p</i>
	<i>IQ < 85</i>	<i>IQ ≥ 85</i>		<i>unauffällig</i>	<i>auffällig</i>	
	<i>n = 18</i>	<i>n = 16</i>		<i>N = 30</i>	<i>n = 4</i>	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	62	57	n.s.	57	54	n.s.
Psychisches Wohlbefinden	74	80	n.s.	84	76	n.s.
Körperliche Schmerzen	100	100	n.s.	100	100	n.s.
Körperliche Funktionsfähigkeit	95	100	n.s.	97	87	n.s.
Emotionale Rollenfunktion	100	100	n.s.	100	100	n.s.
Körperliche Rollenfunktion	100	100	n.s.	100	100	n.s.
Soziale Funktionsfähigkeit	87	100	n.s.	100	87	n.s.
Vitalität	75	70	n.s.	72	77	n.s.
Aktuelle Gesundheit	61	84	n.s.	72	72	n.s.

4.6.4 Intelligenzniveau und Schulbesuch

In Tabelle 9 ist der mittels CFT20-R ermittelte IQ in Relation zur besuchten Schulform dargestellt. Hierbei zeigte sich, dass 12 Kinder (32%) nicht so beschult wurden, wie es aufgrund des Ergebnisses der testpsychologischen Untersuchung zu erwarten gewesen wäre. So wurden 10 Kinder mit einem IQ < 85 in der Regelschule beschult. Darunter waren auch 2 Kinder mit IQ-Werten im Bereich der leichten Intelligenzminderung. Umgekehrt wurde aber auch ein Patient mit einem IQ > 85 in einer Lernhilfeschule unterrichtet.

Tabelle 9: Besuchte Schulform in Abhängigkeit vom IQ für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

IQ	n	Regelschule	Förderschule		
			<i>Körperbe- hinderung</i>	<i>Lernhilfe</i>	<i>Praktisch Bildbare</i>
≥ 85	18 (47%)	16 (42%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)
84-71	15 (40%)	8 (21%)	4 (11%)	3 (8%)	0 (0%)
70-55	5 (13%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (5%)

Tabelle 10 gibt die Zahl der Patienten mit Verhaltensproblemen, Aufmerksamkeitsstörungen sowie funktionell relevantem neurologischen Defizit in Abhängigkeit vom IQ wieder. Hierbei zeigt sich, dass Patienten mit einem IQ <85 nicht selten auch eine Aufmerksamkeitsstörung aufwiesen, und dass bei Patienten mit einem IQ < 71 häufig zusätzlich noch ein deutliches neurologisches Defizit vorlag.

Tabelle 10: Verhaltensprobleme, Aufmerksamkeitsstörung und motorisches Defizit in Relation zum IQ für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

IQ	N	Neurologisches Defizit	CBCL T>71				d2 P<5
			<i>Internalisierend</i>	<i>Externalisierend</i>	<i>Soziale Probleme</i>	<i>Aufmerksamkeit</i>	
≥85	18	1	4	2	3	6	1
84-71	15	0	2	2	3	3	6
70-55	5	4	1	2	2	2	3

4.7 Bedeutung prä-, peri- und postoperativer Risikoindikatoren auf das Intelligenzniveau

In Tabelle 11 sind die Medianwerte der einzelnen potentiellen Einflussvariablen auf das Intelligenzniveau für Kinder mit einem IQ-Wert $<$ und \geq 85 dargestellt. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab lediglich einen statistisch relevanten Unterschied für den Risikoindikator kardiale Dekompensation (Herzstillstand mit Reanimation). Da für alle übrigen Risikoindikatoren die p -Werte \geq 0.1 waren, wurde auf eine multivariate Datenanalyse verzichtet.

Tabelle 11: Risikoindikatoren mit Bedeutung auf die kognitive Langzeitprognose nach Dichotomisierung an einem IQ-Wert von 85 für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Variable	IQ < 85 (n = 20)	IQ \geq 85 (n = 18)	p-Wert
Alter bei HTx (Tage)	77	58	n.s.
Kardiopulmonale Bypasszeit (Minuten)	233 (88-409)	252 (125-371)	n.s.
Hypothermiezeit (Minuten)	40 (0-68)	43 (29-48)	n.s.
Wartezeit bis zur HTx (Tage)	42	30	n.s.
Kardiale Dekompensation	9	3	.03
ECLS vor HTx	1	0	n.s.
Transplantatabstoßung	15	14	n.s.
Koronarvaskulopathie	4	2	n.s.
Nierentransplantation	0	1	n.s.
PTLD	1	3	n.s.
Sozioökonomischer Status (Medianwert)	2	2	n.s.

ECLS: Extracardial Life Support, HTx: Herztransplantation, PTLD: Post-Transplantations-Lymphoproliferative-Erkrankung,

5 Diskussion

Ziel dieser Doktorarbeit war, Häufigkeit und Ausmaß von kognitiven Einschränkungen, Konzentrationsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten von in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierten Kindern im Jugend- und jungen Erwachsenenalter zu ermitteln. Zudem sollte untersucht werden, welche Risikoindikatoren die kognitive Leistungsfähigkeit mit verändern. Zuletzt sollte die elterliche Einschätzung der Lebensqualität dieser Kinder und Jugendlichen erfasst werden. Zu diesem Zweck wurden 38 im Zeitraum von Oktober, 2008 – Oktober, 2009 in den ersten beiden Lebensjahren im hiesigen Zentrum herztransplantierte Kinder und Jugendliche mit geeigneten testpsychologischen Untersuchungsverfahren umfassend nachuntersucht.

Im nachuntersuchten Patientenkollektiv betrug die 10-Jahres-Überlebensrate 71%. Dies stimmt gut mit publizierten Daten aus anderen Zentren überein^{14,36,41,23}. So untersuchten Chinnock et al. 29 im Säuglingsalter transplantierte Kinder nach. Das 10-Jahres-Überleben betrug in dieser Kohorte 63%. Ähnlich wie in unserer Arbeit waren Malignome und Transplantatvaskulopathie wesentliche, die Mortalität, bestimmende Faktoren^{36,37}.

In dieser Studie wurden die Patienten mit großem zeitlichem Abstand zur Herztransplantation nachuntersucht. Dies ermöglichte zum einen den Einsatz valider Testverfahren. Zum Anderen erlaubt dies nicht nur die Bedeutung von prä- und perioperativ einwirkenden Risikoindikatoren zu erfassen, sondern gestattet es auch postoperativ wirksame Variablen in die Bewertung mit einzubeziehen. Darüber hinaus kann bei einer so langen Latenz zwischen Transplantation und Nachuntersuchung angenommen werden, dass kurz- und mittelfristige Effekte der HTx abgeklungen sind, und dass eventuelle längerfristige Fördermaßnahmen ihre Wirksamkeit entfaltet haben. Vergleichbare Studien, in denen eine größere Gruppe von in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierten Kinder nach einem so langen Zeitraum nachuntersucht wurden, existieren nicht.

Die wichtigsten Ergebnisse der Nachuntersuchung waren, dass bei zumeist sehr guter Lebensqualität etwas mehr als 50% der Kinder 10 Jahre oder später nach HTx einen Intelligenzquotienten < 85 aufweisen und dass die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation vor HTx einen wichtigen Risikoindikator für eine spätere Intelligenzminderung darstellt. Zudem fanden sich deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung Verhaltensauffälligkeiten.

Bei unseren Patienten war der Median des IQ-Wertes gegenüber der Normalpopulation um etwa eine Standardabweichung nach links verschoben. Dies zeigt, dass bei Patienten, die in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantiert werden müssen, in einem nicht unerheblichen Prozentsatz mit kognitiven Einschränkungen im Jugend- und jungen Erwachsenenalter gerechnet werden muss.

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der Studie von Baum und Kollegen, die 46 herztransplantierte Säuglinge im Alter von 5-10 Jahren mittels der Wechsler Intelligenzskalen testpsychologisch nachuntersucht haben. Die Patienten wurden in verschiedene Altersgruppen aufgeteilt und entsprechend altersadaptierter Testverfahren geprüft („Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised Testing, The Wechsler Intelligence Scale for Children“). Nach Ausschluss von Kindern mit schwereren Behinderungen, Chromosomenaberrationen sowie fehlenden Englischkenntnissen betrug der mittlere IQ in der Alterskohorte 5-6 Jahre ($n=23$) 74 und in der Alterskohorte 7-10 Jahre ($n=23$) 86. Ähnlich wie in unserem Patientenkollektiv wurde eine große Zahl dieser Kinder in den ersten beiden Lebensmonaten und aufgrund eines HLHS operiert. Unsere Befunde stimmen ebenfalls prinzipiell mit den Daten von Ikle et al. überein, die 26 herztransplantierte Kinder mit HLHS hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten und ihres Verhaltens im Alter von 2 bis knapp 7 Jahren mit verschiedenen Testverfahren nachuntersucht haben. Auch diese Autoren fanden im Mittel im niedrig-normalen bis leicht unterdurchschnittlichen Bereich liegende Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten. Hinweise für eine mentale Entwicklungsverzögerung bei einem größeren Anteil von Patienten lieferte auch die Studie von Freier und Mitarbeitern, die 39 im ersten Lebensjahr herztransplantierte Kinder in einem sehr frühen Alter von 2 bis 38 Monaten mit Hilfe der Bayley-Skalen nachuntersuchten. Unsere Befunde stimmen ebenfalls recht gut mit den Ergebnissen von Mahle et al. überein, die das neurokognitive Outcome von 47 Kindern mit HLHS, die entweder nach dem Norwood-Prinzip oder mittels Herztransplantation behandelt wurden, im Alter von 8-17 Jahren erfasst haben. Die Autoren fanden bei einem ebenfalls gegenüber gesunden Gleichaltrigen geringeren mittleren IQ von 84 ± 14 keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In unserer Studie zeigte die neurologische Untersuchung bei 5 Patienten ein deutliches Defizit im Sinne einer Hemi- oder Tetraparese. Mit Ausnahme eines Kindes handelte es sich um Patienten mit einem IQ im Bereich grenzwertiger Intelligenz oder darunter. Somit bestand bei 10% der Patienten im nachuntersuchten Kollektiv sowohl eine kognitive als auch eine neurologische Beeinträchtigung.

Die Erfassung des selektiven Konzentrationsvermögens mittels d2-Test in unserem Patientenkollektiv ergab bei einem Viertel der untersuchten Jugendlichen eine klinisch relevante Konzentrationsstörung. Erwartungsgemäß wiesen 8 dieser 9 Kinder auch einen IQ im Bereich grenzwertiger Intelligenz oder darunter auf. Bisher existieren sehr wenige objektiv erhobene Daten zum Aufmerksamkeitsverhalten herztransplantierter Kinder. Die bisherigen Studien zu diesem Thema basieren fast ausnahmslos auf Fremdbeurteilungen durch Eltern oder Lehrer und zeigen divergente Ergebnisse^{13,24,43}. So berichten Baum et al. in ihrer Studie über das neuropsychologische Outcome herztransplantierter Säuglinge und verweisen auf eine erhöhte Rate von Aufmerksamkeitsstörungen von ca. 15%. Die Erfassung der Daten erfolgte hierbei aber nur mittels des CBCL-Fragebogen für Eltern sowie durch die Verwendung des „Teacher Report Form TRF“ für Lehrer¹³. Im Gegensatz zu Baum et al. beschreiben Haavisto et al, dass sie in ihrer Studie keinen Hinweis für Aufmerksamkeitsstörungen fanden. Die Nachuntersuchung umfasste Kinder zwischen 6-16 Jahren, die herztransplantiert wurden. Zwar wurde das Aufmerksamkeitsverhalten auch durch die Anwendung eines „Auditory Attention and Response Test“ erfasst, doch erfolgte die Beurteilung vorrangig durch die Auswertung eines Fragebogens, der durch die Eltern beantwortet wurde („Five to Fifteen questionnaire“)⁴³.

Shilligford et al. erfassten Daten zum Aufmerksamkeitsverhalten von 109 Kindern im Alter von 5-10 Jahren mit komplexem Herzvitium, die im Säuglingsalter operiert wurden⁸⁵. Das Aufmerksamkeitsverhalten wurde durch zwei Erhebungsbögen, der Behaviour Assessment System for Children und der Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-IV) erfasst. Hierbei ergab sich, dass 30% der Kinder ein auffälliges Ergebnis für die Skala Unaufmerksamkeit zeigten, doch war auch in dieser Studie die fehlende objektive Testung und Überprüfung der Fremdbeurteilung ein limitierender Faktor.

Hövels-Gürich und Mitarbeiter untersuchten 40 Kinder, 20 nach Korrektur-OP bei Fallot'scher Tetralogie und 20 nach operativem VSD-Verschluss, mit einem medianen Alter von 7 Jahren. Die objektive Testung („Attention Network Test“) erfasste das Aufmerksamkeitsverhalten und zeigte, dass Kinder mit zyanotischem Vitium ein erhöhtes Risiko für Aufmerksamkeitsdefizite hatten⁴⁷.

In der aktuellen Studie wurde der mittels d2-Test erhobene Befund jeweils mit der Fremdbeurteilung durch die Eltern im CBCL verglichen. Hierbei ergab sich nur eine schlechte Übereinstimmung. So wurde bei 7 Patienten mit Konzentrationsstörungen durch die Eltern das Aufmerksamkeitsverhalten als normal eingeschätzt, während bei 6 Kindern ohne Störung der selektiven Konzentration im d2 eine solche Störung von den

Eltern angenommen wurde. Lediglich in 4 Fällen mit Aufmerksamkeitsstörung stimmten d2-Testbefund und elterliche Einschätzung überein. Die Häufigkeit von Konzentrationsstörungen im Patientenkollektiv und die nur geringe Übereinstimmung zwischen elterlicher Einschätzung und d2-Testbefund legt daher nahe, dass es sinnvoll ist, bei früh herztransplantierten Kindern, eine objektive Testung auf das Vorliegen einer klinisch relevanten Konzentrationsstörung durchzuführen.

Mehrere Untersuchungen bei herztransplantierten und nicht transplantierten Patienten mit komplexem Herzfehler fanden deutliche Hinweise dafür, dass diese Kinder in vermehrtem Maße Verhaltensprobleme oder -auffälligkeiten zeigen^{14, 24}. In der aktuellen Studie zeigten sich auffällige Befunde in verschiedenen Bereichen bei jeweils 10-30% der Kinder. Hierbei ließ sich jedoch kein einheitliches Muster erkennen, da sowohl internalisierende als auch externalisierende Verhaltensmerkmale vermehrt ausgeprägt waren. Am häufigsten fanden sich aber Aufmerksamkeitsprobleme (30%) und Probleme im Sozialverhalten (22%). Dass diese Verhaltensauffälligkeiten von klinischer Relevanz sind, zeigt sich darin, dass knapp ein Drittel der Kinder sich zumindest zeitweise in psychologischer Betreuung befanden. Diese Befunde zeigen somit, dass bei früh transplantierten Kindern auch noch nach 10 Jahren oder später in einem nicht unerheblichen Prozentsatz Verhaltensprobleme bestehen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Studie von Baum et al. überein, die ebenfalls das Verhalten von kindlichen Herztransplantatempfängern untersucht haben; auch wenn die Autoren Hinweise dafür fanden, dass Verhaltensauffälligkeiten bei jüngeren Kindern häufiger sind als bei älteren. Unsere Befunde sind zudem in Einklang mit den Einschätzungen von Chinnock²⁴, der die Auffassung vertritt, dass depressives Verhalten, soziale Probleme und Aufmerksamkeitsdefizite wichtige Faktoren sind, die die Entwicklung dieser Kinder negativ beeinflussen können.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch Wray et al., die in einer Longitudinalstudie das psychologische und kognitive Outcome von 24 Herz- und 10 Herz-Lungen-transplantierten Kindern im frühen Schulalter untersuchten. Die Autoren fanden, dass 33% Verhaltensauffälligkeiten zeigten und dass somit dreimal mehr Kinder von Verhaltensproblemen betroffen waren als in der Normalbevölkerung⁹⁹. Als mögliche Erklärungen für die auch noch lange Zeit nach HTx bestehenden Verhaltensprobleme kommen die Notwendigkeit einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie und die damit verbundenen Einschränkungen, das permanent erhöhte Risiko für Infektionen mit dadurch gestörter sozialer Integration, die Notwendigkeit regelmäßiger Verlaufskontrollen mit Ängsten vor möglicher Transplantatabstoßung und anderen Spätkomplikationen sowie die Auswirkungen von Zweiterkrankungen wie z. B.

Niereninsuffizienz oder Posttransplantationslymphom in Betracht^{88,28,57}. Kaufmann et al. weisen zudem darauf hin, dass Jugendliche nach Organtransplantation sich besonderen Herausforderungen zu stellen haben⁵³. Ähnlich wie die gesunden Adoleszenten streben auch transplantierte Jugendliche während der Pubertät nach Unabhängigkeit von den Eltern, setzen sich intensiv mit dem eigenen Ich auseinander und beginnen Verantwortung für sich selbst zu übernehmen. In diesem Kontext findet auch eine erneute Auseinandersetzung mit dem fremden Organ statt, dessen Bedeutung für das eigene Ich und die Zukunft neu überdacht wird. Die Autoren schließen hieraus, dass Patienten in dieser Phase besonders gefährdet sind, Verhaltensauffälligkeiten zu entwickeln und dass daher ein besonderes Augenmerk darauf gerichtet werden sollte, ob Unterstützungsmaßnahmen notwendig sind oder Hilfsangebote gemacht werden müssen.

Einige Studien an Patienten mit angeborenen Herzfehlern konnten einen Zusammenhang zwischen kognitivem Leistungsniveau und Verhaltensauffälligkeiten zeigen^{43,87,92,97}. In unserer Studie fand sich hingegen kein statistisch relevanter Unterschied für Verhaltensauffälligkeiten zwischen Kindern mit einem IQ im Bereich durchschnittlicher Intelligenz und solchen mit einem Wert im Bereich darunter (siehe Tabelle 12).

Mehrere Studien, die sich mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität befassen, fanden, dass die Lebensqualität herzoperierter Kindern vermindert ist^{4,56,64}. Anthony et al. beschreiben, dass das Überleben nach Transplantation nicht mehr im Mittelpunkt steht, sondern die Lebensqualität nach Transplantation und betonen die Wichtigkeit, diese im Verlauf zu erfassen und zu optimieren⁴. So erhoben bspw. Landolt et al. Daten von 110 operierten Kindern im mittleren Alter von 10 Jahren. Die Auswertung von Lebensqualitätsfragebögen ergab Einschränkungen in verschiedenen Bereichen. Faktoren, die die Lebensqualität negativ beeinflussten, waren sowohl medizinischer Art (z. B. die Notwendigkeit der ständigen Medikamenteneinnahme), als auch sozialer Natur (z. B. schwierige familiäre Verhältnisse)⁵⁶. Devine und Mitarbeiter untersuchten, welche Faktoren Einfluss auf die Lebensqualität herzoperierter Kinder haben. Neben dem sozioökonomischen Status waren patientenbezogene und umweltbezogene Faktoren von Bedeutung. Patientenbezogene Faktoren waren hierbei die Notwendigkeit häufiger Verlaufskontrollen und wiederholte Organabstoßungen. Bei den umweltbezogenen Variablen waren ebenfalls Familienkonflikte bedeutsam²⁸. Weitere Faktoren, die die Lebensqualität von Herztransplantatempfängern negativ beeinflussen, sind die Gewissheit, stets Patient zu bleiben⁴⁰, das Risiko eine PTLD oder Abstoßungsreaktionen zu entwickeln sowie das stete Infektrisiko mit der daraus

resultierenden Notwendigkeit in allen Lebensbereichen besonders vorsichtig sein zu müssen⁵⁴.

In unserer Studie wurde die Lebensqualität der herztransplantierten Kinder durch die befragten Eltern als positiv bewertet. So gaben 90% an, die Lebensqualität ihrer Kinder sei „gut bis ausgezeichnet“. Überraschenderweise wurden dabei im Median sehr hohe Werte nicht nur in den Bereichen soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion, sondern auch in den Subskalen, die vorrangig somatische Aspekte der Lebensqualität wie körperliche Schmerzen, Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion erfassen, erreicht. Auch fanden sich keine Hinweise dafür, dass kognitive Einschränkungen wie ein IQ < 85 (siehe Tabelle 10), die Lebensqualität negativ beeinflussen. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Ross et al., die eine Kohorte von 54 im Alter von unter 18 Jahren herztransplantierten Patienten nachuntersuchten⁸². 77% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Erhebung am Leben und mindestens 10 Jahre waren seit der Transplantation vergangen. Trotz häufiger aufgetretener schwerwiegenderer Komplikationen (Neoplasmen, Transplantatvaskulopathie) und zusätzlicher Erkrankungen (arterieller Hypertonus) war die Rückkehr zu einem normalen Lebensstil bei beinahe 100% der Patienten möglich.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden auch die besuchte Schulform und bisherige Förder- und Betreuungsmaßnahmen erfasst. Hierbei zeigte sich, dass ein großer Anteil der Kinder in individuell unterschiedlicher Weise gefördert worden war und dass sich etwa zwei Drittel auch in Betreuung eines Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ) befunden hatte. Dennoch wurde knapp ein Drittel der Patienten des Studienkollektivs (12 Kinder) nicht so beschult, wie es aufgrund des IQ zu erwarten gewesen wäre. So besuchten 10 Kinder mit einem IQ < 85 die Regelschule. Zwei dieser Patienten erreichten im Intelligenztest sogar nur einen IQ-Wert im Bereich einer leichten Intelligenzminderung (64 sowie 70). Als direkte Konsequenz dieser Studie wurden Familien und Patienten, bei denen eine Diskrepanz zwischen Beschulung und Leistungsniveau bestand zur Befundbesprechung mit den Psychologen des hiesigen Sozialpädiatrischen Zentrums einbestellt. In drei Fällen mit schlechten Schulleistungen und Überforderung der entsprechenden Kinder wurde im weiteren Verlauf dann eine Umschulung von der Regel- auf die Förderschule in die Wege geleitet. Ähnlich gravierende Unterschiede zwischen besuchter Schulform und kognitivem Leistungsniveau bei herztransplantierten Kindern wurden unseres Wissens bisher nicht berichtet. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen auf den ersten Blick guter Förderung der Kinder und dennoch inadäquater Beschulung kann sein, dass gerade die Patienten, die im Säuglingsalter transplantiert wurden, zwar in den ersten

Jahren nach HTx gut gefördert wurden; dass aber eine Fortführung dieser Fördermaßnahmen und eine Überprüfung des Entwicklungsstandes bzw. der kognitiven Fähigkeiten im späteren Vorschulalter nicht mehr erfolgte. Weil et al. verweisen auf die Wichtigkeit der Schule als Ort des sozialen Austauschs und der Entwicklung für Kinder und Jugendliche. Eine adäquate psychosoziale Adaptation und Integration der Transplantationsempfänger spielen eine wichtige Rolle. Sie empfehlen daher ein Wiedereingliederungsprogramm für transplantierte Kinder, um auf ihre besonderen Bedürfnisse besser eingehen und ihnen ihren Wiedereinstieg erleichtern zu können ⁹⁶.

Die in dieser Doktorarbeit erhobenen Befunde zeigen, wie wichtig langfristige Verlaufskontrollen hinsichtlich der neurokognitiven Entwicklung bei herztransplantierten Kindern sind. Die Bedeutung einer testpsychologischen Untersuchung vor Einschulung wird auch anhand einer Studie von Miatton et al deutlich, die das Outcome von Kindern nach offener Operation am Herzen im Säuglingsalter im Vorschulalter erfasst haben ⁶⁸. Die Autoren untersuchten 43 Kinder mit angeborenem Herzfehler nach, die korrigierend operiert worden waren. Zum Untersuchungszeitpunkt betrug das mittlere Alter knapp 9 Jahre und der Zeitraum zwischen OP und Untersuchung 6-12 Jahre. Die Studie ergab im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe einen signifikant niedrigeren IQ und Hinweise für Aufmerksamkeitsprobleme in der Patientengruppe. Auch diese Studie betont die Relevanz von langfristigen Follow-up-Untersuchungen trotz erfolgreicher Korrektur-OP und hämodynamisch stabilem Patienten.

Als Konsequenz aus den im Rahmen dieser Doktorarbeit gewonnenen Erkenntnissen wurde eine testpsychologische Evaluation des intellektuellen Leistungsniveaus im späten Vorschulalter von im Säuglings- und Kleinkindalter in Gießen herztransplantierten Kindern als fester Bestandteil in das Nachsorgeprogramm aufgenommen.

Ein weiteres Ziel der Doktorarbeit war es, Risikoindikatoren zu identifizieren, die das kognitive Outcome nach Herztransplantation verändern. Hierfür wurde das Patientenkollektiv am IQ-Wert 85 dichotomisiert. Dieser Wert wurde gewählt, da er Patienten mit einem IQ im Bereich mindestens normaler Intelligenz von solchen mit einem IQ im Bereich grenzwertiger Intelligenz oder darunter trennt. Während angenommen werden kann, dass Kinder mit einem IQ >85 zumindest einen Hauptschulabschluss erwerben und später in den ersten Arbeitsmarkt integriert werden

können, ist davon auszugehen, dass Patienten mit einem IQ < 85 entweder keinen qualifizierten Schulabschluss erwerben können oder hierfür umfassende Förderung benötigen.

Anschließend wurden sowohl prä-, peri- und postoperativ nach HTx wirksame Variablen zwischen den beiden Gruppen auf statistisch relevante Unterschiede hin überprüft. Als Einflussvariablen wurden Faktoren ausgewählt, die in verschiedenen Studien bei herztransplantierten Kindern oder solchen mit komplexen Herzfehlern nachgewiesenermaßen oder vermuteter Weise einen Einfluss auf die kognitive Entwicklung gehabt hatten^{13,35,49,51,98}. Während über Patienten mit operativ korrigierten Vitien eine Reihe von Studien zu diesem Thema existieren, liegen deutlich weniger Untersuchungen mit divergenten Ergebnissen bei herztransplantierten Kindern vor^{35,43,49}. So korrelierte in der Studie von Ikle und Kollegen die Wartezeit bis zur HTx mit dem IQ, während der sozioökonomische Status nicht mit dem kognitiven Leistungsniveau der Kinder assoziiert war. Umgekehrt fanden Baum et al. in ihrer Studie, dass der sozioökonomische Status ein wichtiger Faktor für die kognitive Entwicklung dieser Kinder war¹⁴. Wray et al. fanden eine Korrelation zwischen neurokognitivem Outcome und der Art des Herzfehlers. Patienten mit der Diagnose eines angeborenen Herzfehlers zeigten ein höheres Risiko für neurokognitive Einschränkung als Patienten mit der Diagnose einer DCM vor HTx⁹⁹. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Joffe et al., die 33 Patienten, die im Alter von unter 6 Jahren transplantiert wurden, nachuntersuchten. 18 Patienten wiesen einen angeborenen Herzfehler auf, während 15 an einer schweren Kardiomyopathie litten. Die Autoren fanden, dass Kinder mit angeborenem Herzfehler eine höhere Rate an mentaler Retardierung aufwiesen als die Patienten mit Kardiomyopathie (6% versus 2%). Zudem wiesen 50% der Patienten mit Kardiomyopathie einen IQ >85 auf, während in der Gruppe der Kinder mit angeborenem Herzfehler nur bei 13,4% der IQ >85 betrug⁵¹. Während Baum et al. in ihrer Studie fanden, dass kardiopulmonale Bypasszeit, schwere Infektion sowie chirurgische Interventionen nach HTx Risikoindikatoren für das kognitive Outcome darstellen¹³, konnte die Studie von Brosig et al. hingegen keinen Zusammenhang zwischen diesen Variablen und dem kognitiven Outcome nachweisen¹⁹. Zusammenfassend sind die Ergebnisse bisheriger Studien divergent und es lässt sich kein einheitliches Risikoprofil finden. Mögliche Erklärungen hierfür sind die zumeist relativ kleinen und bezüglich zugrundeliegendem Herzfehler und Alter bei Transplantation und Nachuntersuchung sehr heterogenen Studienkohorten. Zusätzlich erschweren unterschiedliche Methoden und Einschlusskriterien eine Verallgemeinerung der erhobenen Befunde^{43,86}.

In unserer aktuellen Untersuchung war eine kardiopulmonalen Reanimation (CPR) vor Herztransplantation statistisch häufiger relevant bei Kindern mit einem IQ < 85 als bei solchen mit einem Wert > 85 ($p = .03$). Aufgrund des komplexen Herzfehlers und der schweren Herzinsuffizienz sind solche kardialen Dekompensationen mit nachfolgender Reanimation gerade bei Kindern, die in den ersten beiden Lebensjahren transplantiert werden müssen, nicht selten. Anhaltend niedrige Herzleistung, eine andere Anatomie und Hämodynamik scheinen das Risiko für eine kardio-pulmonale-Reanimation in dieser Altersklasse zu erhöhen⁹⁰. Mehrere große, teilweise multizentrische Studien bei Kindern mit komplexen Herzfehlern konnten zeigen, dass solche Ereignisse häufig zu neurologischen Schäden führen^{8,10,26,45}. Diese Studien haben aber zumeist nur kurz nach CPR das Vorliegen eines neurologischen Defizits (z. B. Hemiparese) bzw. einer zerebralen Blutung oder Ischämie mittels kranialer Bildgebung erfasst. Hingegen liegen kaum Daten über die kognitiven Langzeitfolgen nach CPR im Säuglings- und Kindesalter vor⁹⁰. Faktoren, die die neurologische und vor allem kognitive Langzeitprognose solcher Säuglinge modifizieren können und bei Untersuchung kurz nach CPR nicht erfasst werden, sind Reifungsvorgänge und Plastizität des Gehirns⁹⁰.

Im Patientenkollektiv des Kinderherzzentrums Gießen war eine kardiale Dekompensation vor Herztransplantation die einzige Variable, die statistisch relevant mit einem niedrigeren IQ assoziiert war, während andere, in früheren Studien diskutierte Risikoindikatoren keine statistische Signifikanz erreichten. Zyanotische Herzfehler gehen mit einer chronischen Hypoxämie einher. Aisenberg und Kollegen² konnten bereits 1982 zeigen, dass eine chronische Hypoxämie mit einer verzögerten motorischen Entwicklung verknüpft ist. Auch neuere Untersuchungen fanden eine höhere Rate an neurologischen Komplikationen und Störungen bei Patienten mit langjähriger Hypoxämie als bei solchen mit azyanotischen Vitien^{7,81}. In dieser Doktorarbeit wurde dieser Faktor nicht berücksichtigt, da einerseits nahezu alle Patienten über eine gewisse Zeit hypoxämisch waren und andererseits deren Dauer durch die Notwendigkeit einer frühen Transplantation relativ gering war. Uzark et al. fanden in ihrer Studie, dass Kinder mit einem angeborenen Herzfehler bei Nachuntersuchung einen niedrigeren IQ aufwiesen als Kinder mit Kardiomyopathie⁹³. In der aktuellen Studie fand sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Die Bedeutung der kardiopulmonalen Bypasszeit bzw. des hypothermen Kreislaufstillstand für die neurokognitive Prognose von Kindern mit Herzfehlern wird unterschiedlich beurteilt. Während einige Studien für einen Zusammenhang zwischen langer Dauer der Bypasszeit bzw. des hypothermen

Kreislaufstillstand und neurologischer sowie kognitiver Beeinträchtigung sprechen¹⁰⁰, wird von anderen Autoren die Bedeutung dieses Risikoindicators im Vergleich zu anderen als eher gering eingeschätzt^{38,58}. In der aktuellen Studie fand sich ebenfalls kein Hinweis für einen statistisch relevanten Einfluss dieses Faktors. Auch nach Herztransplantation einwirkende Variablen wie sozioökonomischer Status, Abstoßungsreaktionen, PTLD oder Koronarvaskulopathie unterschieden sich in der aktuellen Arbeit nicht statistisch relevant zwischen den beiden gebildeten Gruppen.

Die vorliegende Studie weist einige methodische Schwächen und Limitierungen auf, die bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden müssen. So handelt es sich um eine Querschnittsstudie, in der Patienten in einem breiten Altersbereich nachuntersucht wurden. Valide Daten über den Entwicklungsstand der Kinder vor HTx lagen nicht vor. Testpsychologische Untersuchungen vor Herztransplantation und im Verlauf wären aber notwendig, um Entstehungsmechanismen und Dynamik neurokognitiver Schädigungen besser zu verstehen. Ein weiterer limitierender Faktor war die retrospektive Erfassung der Risikoindikatoren. Zudem war das Patientenkollektiv relativ klein, so dass möglicherweise die statistische Relevanz einzelner Variablen nicht erkannt werden konnte, oder die Bedeutung anderer Risikoindikatoren überschätzt wurde. Eine weitere Einschränkung ist, dass es sich um eine Nachuntersuchung von Patienten aus einem einzelnen Zentrum handelt, und nicht klar ist, in wie weit die erhobenen Ergebnisse auch auf andere Zentren übertragen werden können. Bedacht werden muss zudem, dass die untersuchten Patienten zur ersten Generation von Herztransplantatempfängern im hiesigen Herzzentrum gehörten. Präoperatives Management, Operationstechnik und postoperatives Follow-up haben sich aber seitdem weiterentwickelt. Auch hat sich die Indikationsstellung zur Herztransplantation gewandelt. Somit ist unklar, in welchem Umfang die Ergebnisse und daraus resultierenden Schlussfolgerungen Gültigkeit für Kinder haben, die heutzutage transplantiert werden müssen.

Trotz dieser Einschränkungen hat die aktuelle Studie aber wichtige Erkenntnisse gebracht, die zukünftig zur Beratung von Patienten und Eltern vor und nach Herztransplantation dienen können. Zudem können die Ergebnisse genutzt werden, um die Betreuung und die Versorgung herztransplantierte Kinder zu optimieren. Darüber hinaus können die Daten, die von dem zwischen 1988 -1999 transplantierten Patientenkollektiv stammen, mit den Daten von Kohorten verglichen werden, die zu einem späteren Zeitpunkt eine HTx erhielten.

Diese Doktorarbeit konnte an einem größeren Patientenkollektiv zeigen, dass das Risiko für Konzentrations-, Intelligenz- und Verhaltensstörungen bei Kindern nach Herztransplantation in den ersten beiden Lebensjahren im Jugend- und jungen Erwachsenenalter deutlich erhöht ist. Die gefundene Diskrepanz zwischen intellektuellem Leistungsniveau und Beschulung zeigt zudem, wie wichtig kontinuierliche Förderung und valide Überprüfung des kognitiven Leistungsniveaus insbesondere vor Einschulung sind. Auch die nur geringe Übereinstimmung bezüglich des Vorliegens von Konzentrationsproblemen zwischen subjektiver Einschätzung durch die Eltern und objektivem Testbefund legt nahe, testpsychologische Verlaufsuntersuchungen unabhängig vom klinischen Bild fest in der Nachsorge von Kindern nach HTx zu verankern. Sehr erfreulich ist die zumindest nach Einschätzung der Eltern gute subjektive Lebensqualität der im Säuglingsalter herztransplantierten Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Der relativ hohe Anteil von Jugendlichen mit Verhaltensproblemen zeigt aber dennoch, dass gerade in diesem Alter eine intensive psychosoziale Betreuung wünschenswert ist. Bei ambulanten Verlaufskontrollen sollten neben der Behandlung medizinischer Probleme auch die psychosozialen Belange des Patienten und seiner Familie Beachtung finden.

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, Häufigkeit und Ausmaß von kognitiven Einschränkungen, Konzentrationsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten von in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierten Kindern im Jugend- und jungen Erwachsenenalter zu ermitteln. Zudem sollte untersucht werden, welche Variablen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit dieser Kinder haben. Zuletzt sollte die elterliche Einschätzung der Lebensqualität dieser Kinder und Jugendlicher erfasst werden. Zu diesem Zweck wurden 38 im Zeitraum von Oktober, 2008 – Oktober, 2009 in den ersten beiden Lebensjahren im hiesigen Zentrum herztransplantierte Kinder und Jugendliche mit geeigneten testpsychologischen Untersuchungsverfahren im Alter von 10-21 Jahren umfassend nachuntersucht.

38 von 40 überlebenden und kontaktierbaren Kindern (95%) wurden nachuntersucht. Zur Erfassung der intellektuellen Leistungsfähigkeit wurde der Culture-Fair Test 20R (CFT-20-R) verwendet. Der mediane IQ betrug 84 (Spannweite 63-111). 18 Patienten (47%) wiesen einen IQ im Normbereich (≥ 85), 15 (39%) einen Wert im Bereich grenzwertiger Intelligenz (84-70) und 5 (13%) einen Wert im Bereich der leichten Intelligenzminderung (< 70) auf. Die neurologische Untersuchung ergab ein funktionell relevantes Defizit bei 5 Kindern (13%). Die Erfassung des selektiven Aufmerksamkeits mittels d2 Test ergab bei 9 von 36 Kindern (25%) einen Wert unterhalb der 5. Perzentile und war somit klinisch relevant auffällig. Verhaltensmerkmale wurden mit Hilfe der Childhood Behavior Checklist (CBCL 4-18) erfasst. Hierbei fanden sich klinisch relevante externalisierende sowie internalisierende Probleme bei jeweils 6 Patienten (18%). Bei Dichtomosierung an einem IQ-Wert von 85 fand sich lediglich der Riskofaktor kardiopulmonale Reanimation statistisch relevant häufig bei Patienten mit einem IQ < 86 als bei solchen mit einem IQ oberhalb dieses Wertes. ($p < .03$). 68% der herztransplantierten Kinder besuchten die Regel- und 32% die Förderschule. 32% der Kinder wurden aber nicht so beschult, wie es anhand ihrer IQ-Werte zu erwarten gewesen wäre. Die Lebensqualität (Short-Form36-Health Survey) wurde bei 80% der Kinder als exzellent bis gut eingeschätzt.

Diese Studie konnte zeigen, dass früh herztransplantierte Kinder bei guter Lebensqualität ein erhöhtes Risiko für kognitive und verhaltensbezogene Auffälligkeiten im Langzeitverlauf haben und sollten deshalb an langfristigen Nachsorgeprogrammen teilnehmen, um von angebotenen speziellen Förderprogrammen profitieren zu können.

Summary

The aim of this monocentric study was to determine the frequency and severity of cognitive impairment, attention and behavior disorders in adolescent heart transplant recipients. In addition, the health related quality of life was assessed. The study involved 59 children who were transplanted between 1988 and 1999. Median age at transplantation was 2 months (range 1-24 months); Long term survival was 71%; 38 of 40 patients were re-examined at least 10 years after transplantation (median 13 years, range 10-21). Re-evaluation included a detailed neurological examination based on Touwen, the assessment of the intelligence coefficient (IQ) and attention function, as well as health-related quality of life (Short-form health survey 36, parental questionnaire), school performance and behavior difficulties (Childhood behavior checklist 4-18, parental questionnaire).

Median IQ was 84 (range: 63-111). 18 patients (47%) had IQs within the normal range (≥ 85), 15 (39%) within the range of learning disability (84-70) and five (13%) were mildly mentally retarded ($\text{IQ} < 70$). Neurological examination revealed that five of all children (13%) showed distinct neurological deficits.

Potential risk factors for cognitive outcome were tested by univariate analysis. The results indicated that patients with early cardiopulmonary resuscitation have a significant lower IQ ($\text{IQ} \leq 84$) ($p < .03$).

The parental rating of CBCL showed that 6 of 36 patients (18%) had clinical relevant external problems, whereas another 6 of 36 patients (18%) showed internal behavior problems.

26 patients attended to a regular school, making 68% of the overall group, while the remaining 32% were attending to a special school. A distinct discrepancy between IQ and school attendance was a given reason to organize counseling.

The majority of parents was satisfied with their child's health and described it to be excellent (14%), very well (33%) or well (49%).

It is reasonable, therefore, to draw the conclusion that heart transplantation in early childhood is the therapy of choice in end-heart-stage disease allowing not only good long-term survival but also good health-related-life-quality. However, early transplanted children showed higher risk for cognitive and behavioral problems in the long-term outcome. These children should be involved in a long-term follow-up care to achieve appropriate support.

Abkürzungsverzeichnis

CBCL	Childhood Behaviour Checklist
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
CFT20R	Culture Fair Test 20 revised
CM	Kardiomyopathie
CMV	Cytomegalie Virus
D2	selektiver Aufmerksamkeitstest
DHCA	deep hypothermic arrest
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECLS	Extracorporeal life support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HTx	Herztransplantation
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IQ	Intelligenzquotient
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
n.s.	nicht signifikant
OHCA	Out-of-hospital cardiac Arrest
OP	Operation
PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung
SaO ₂	transkutane Sauerstoffsättigung
TGA	Transposition der großen Arterien
TVP	Transplantatvaskulopathie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation ermittelter IQ-Werte zur Beschreibung von Intelligenzstörungen basierend auf ICD 10 ⁸⁰

Tabelle 2: Einteilung des sozialen Status in Abhängigkeit vom Schulabschluss

Tabelle 3: Mögliche prä- und postoperative Risikoindikatoren auf die neurokognitive Entwicklung im untersuchten Patientenkollektiv

Tabelle 4: Ausprägung von Verhaltensmerkmalen und Verhaltensauffälligkeiten bei 33 im Alter von 0-24 Monaten herztransplantierten Kindern

Tabelle 5: Ergebnisse des Aufmerksamkeitstests d2 in Relation zur elterlichen Einschätzung auf das Vorliegen einer Konzentrationsstörung mittels CBCL bei 33 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierten Kindern

Tabelle 6: Durchgeführte Fördermaßnahmen bei 33 in ersten beiden Lebensjahren herztransplantierten Kindern

Tabelle 7: Lebensqualität im SF36 bei 35 Patienten nach HTx in den ersten beiden Lebensjahren

Tabelle 8: Medianwerte der mittels SF36 erfassten Lebensqualitätsparameter in Abhängigkeit von IQ und neurologischem Status für 35 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Tabelle 9: Besuchte Schulform in Abhängigkeit vom IQ für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Tabelle 10: Verhaltensprobleme, Aufmerksamkeitsstörung und motorisches Defizit in Relation zum IQ für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Tabelle 11: Risikoindikatoren mit Bedeutung auf die kognitive Langzeitprognose nach Dichotomisierung an einem IQ-Wert von 85 für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meilensteine der Herztransplantation entlehnt aus ⁸³

Abbildung 2: Operationstechnik nach Lower and Shumway aus ⁸³

Abbildung 3: Bicavale Operations-technik nach Dreyfuss aus ⁸³

Abbildung 4: Diagnosen vor Herztransplantation im Säuglingsalter, ISHLT 2013

Abbildung 5: Alter bei Transplantation für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Abbildung 6: Wartezeit bis zur Herztransplantation in Tagen für 38 in den ersten beiden Lebensjahren transplantierte Kinder

Abbildung 7: Altersverteilung bei Nachuntersuchung für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Abbildung 8: Verteilung des gemessenen IQ bei Nachuntersuchung mittels CFT20-R für 38 in den ersten beiden Lebensjahren herztransplantierte Kinder

Literaturverzeichnis

1. Achenbach TM, Edelbrock CS. Behavioral problems and competencies reported by parents of normal and disturbed children aged four through sixteen. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1981;46:1-82.
2. Aisenberg RB, Rosenthal A, Nadas AS, Wolff PH. Developmental delay in infants with congenital heart disease. Correlation with hypoxemia and congestive heart failure. *Pediatr Cardiol.* 1982;3:133-137.
3. Alkhaldi A, Chin C, Bernstein D. Pediatric cardiac transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15:188-198.
4. Anthony SJ, Pollock BS, Ng VL. Quality of life after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:559-74, table.
5. Aranda JM, Jr., Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest.* 2000;118:1792-1800.
6. Bailey LL. The evolution of infant heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1241-1245.
7. Bailey LL, Wood M, Razzouk A, Van AG, Gundry S. Heart transplantation during the first 12 years of life. Loma Linda University Pediatric Heart Transplant Group. *Arch Surg.* 1989;124:1221-1225.
8. Bardai A, Berdowski J, van der WC, Blom MT, Ceelen M, van L, I, et al. Incidence, causes, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in children. A comprehensive, prospective, population-based study in the Netherlands. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1822-1828.
9. Barnard CN. Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Am J Cardiol.* 1968;22:584-596.
10. Barr P, Courtman SP. Cardiopulmonary resuscitation in the newborn intensive care unit. *J Paediatr Child Health.* 1998;34:503-507.
11. Bauer J, Dapper F, Kroll J, Hagel KJ, Thul J, Zickmann B, et al. [Heart transplantation in infancy: experiences at the Giessen Pediatric Heart Center]. *Z Kardiol.* 1998;87:209-217.
12. Baum M, Freier MC, Chinnock RE. Neurodevelopmental outcome of solid organ transplantation in children. *Pediatr Clin North Am.* 2003;50:1493-503, x.
13. Baum M, Freier MC, Freeman K, Babikian T, Ashwal S, Chinnock R, et al. Neuropsychological outcome of infant heart transplant recipients. *J Pediatr.* 2004;145:365-372.
14. Baum M, Freier MC, Freeman KR, Chinnock RE. Developmental outcomes and cognitive functioning in infant and child heart transplant recipients. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;11:159-163.

15. Baum MF, Cutler DC, Fricker FJ, Trimm RF, Mace J. Session VII: Physiologic and psychological growth and development in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10:848-855.
16. Borel JF, Gunn HC. Cyclosporine as a new approach to therapy of autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;475:307-319.
17. Boucek Jr RJ, Boucek MM. Pediatric heart transplantation. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14:611-619.
18. Bouchart F, Derumeaux G, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Redonnet M, Soyer R. Conventional and total orthotopic cardiac transplantation: a comparative clinical and echocardiographical study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12:555-559.
19. Brosig C, Hintermeyer M, Zlotocha J, Behrens D, Mao J. An exploratory study of the cognitive, academic, and behavioral functioning of pediatric cardiothoracic transplant recipients. *Prog Transplant*. 2006;16:38-45.
20. Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Soc Sci Med*. 1995;41:1359-1366.
21. Bullinger M. [Assessment of health related quality of life with the SF-36 Health Survey]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 1996;35:XVII-XXVII.
22. Cattell RB. Classical and standard score IQ standardization of the I.P.A.T culture-free intelligence scale 2. *J Consult Psychol*. 1951;15:154-159.
23. Chinnock RE, Cutler D, Baum M. Clinical outcome 10 years after infant heart transplantation. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000;11:165-169.
24. Chinnock RE, Freier MC, Ashwal S, Pivonka-Jones J, Shankel T, Cutler D, et al. Developmental outcomes after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1079-1084.
25. Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25:493-504.
26. Davies CR, Carrigan T, Wright JA, Ahmann PA, Watson C. Neurologic outcome following pediatric resuscitation. *J Neurosci Nurs*. 1987;19:205-210.
27. DeMaso DR, Douglas KS, Bastardi H, O'Brien P, Blume ED. The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:473-480.
28. Devine KA, Reed-Knight B, Loiselle KA, Simons LE, Mee LL, Blount RL. Predictors of long-term health-related quality of life in adolescent solid organ transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2011;36:891-901.
29. Donofrio MT, Bremer YA, Schieken RM, Gennings C, Morton LD, Eidem BW, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:436-443.

30. Dopfner M, Schmeck K, Berner W, Lehmkuhl G, Poustka F. [Reliability and factorial validity of the Child Behavior Checklist--an analysis of a clinical and field sample]. *Z Kinder Jugendpsychiatr.* 1994;22:189-205.
31. Dopfner M, Schmeck K, Poustka F, Berner W, Lehmkuhl G, Verhulst F. [Behavioral symptoms of children and adolescents in Germany, the Netherlands and USA. A cross-cultural study with the Child Behavior Checklist]. *Nervenarzt.* 1996;67:960-967.
32. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:1181-1184.
33. Fleisher BE, Baum D, Brudos G, Burge M, Carson E, Constantinou J, et al. Infant heart transplantation at Stanford: growth and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics.* 2002;109:1-7.
34. Forbess JM, Visconti KJ, Hancock-Friesen C, Howe RC, Bellinger DC, Jonas RA. Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation.* 2002;106:195-102.
35. Freier MC, Babikian T, Pivonka J, Burley AT, Gardner JM, Baum M, et al. A longitudinal perspective on neurodevelopmental outcome after infant cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:857-864.
36. Gambino A, Cerutti A, Feltrin G, Toscano G, Tarantini G, Milanese O, et al. Outcome after pediatric heart transplantation: two decades of a single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:220-224.
37. Gandhi SK, Canter CE, Kulikowska A, Huddleston CB. Infant heart transplantation ten years later--where are they now? *Ann Thorac Surg.* 2007;83:169-171.
38. Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, et al. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1344-53, 1353.
39. Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM, Clancy RR. Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 1990;85:984-990.
40. Green A, Ray T. Attention to child development: a key piece of family-centered care for cardiac transplant recipients. *J Spec Pediatr Nurs.* 2006;11:143-148.
41. Groetzner J, Reichart B, Roemer U, Tiete A, Sachweh J, Kozlik-Feldmann R, et al. Results of pediatric cardiac transplantation -- long-term results of a 15-year experience. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;53 Suppl 2:S149-S154.
42. Guorong L, Shaohui L, Peng J, Huitong L, Boyi L, Wanhong X, et al. Cerebrovascular blood flow dynamic changes in fetuses with congenital heart disease. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25:167-172.
43. Haavisto A, Korkman M, Jalanko H, Holmberg C, Qvist E. Neurocognitive function of pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:764-770.

44. Hiemann NE, Huebler M, Lehmkuhl H, Potapov EV, Hetzer R. Heart transplantation at the Deutsches Herzzentrum Berlin. *Clin Transpl.* 2010;207-218.
45. Horisberger T, Fischer E, Fanconi S. One-year survival and neurological outcome after pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med.* 2002;28:365-368.
46. Hovels-Gurich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von HK, Messmer BJ, Seghaye MC, et al. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12:378-386.
47. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1425-1430.
48. Ibuki K, Watanabe K, Yoshimura N, Kakimoto T, Matsui M, Yoshida T, et al. The improvement of hypoxia correlates with neuroanatomic and developmental outcomes: comparison of midterm outcomes in infants with transposition of the great arteries or single-ventricle physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:1077-1085.
49. Ikle L, Hale K, Fashaw L, Boucek M, Rosenberg AA. Developmental outcome of patients with hypoplastic left heart syndrome treated with heart transplantation. *J Pediatr.* 2003;142:20-25.
50. Joas, H. (2006) Lehrbuch der Soziologie, Frankfurt/M, New York Campus.
51. Joffe AR, Quinonez LG, Robertson CM, Dinu IA, Alton G, Coe J, et al. Outcomes after heart transplantation in children under six years of age. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:174-182.
52. Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol.* 1968;22:782-790.
53. Kaufman M, Shemesh E, Benton T. The adolescent transplant recipient. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:575-92, table.
54. Keown PA, Shackleton CR, Ferguson BM. The influence of long-term morbidity on health status and rehabilitation following paediatric organ transplantation. *Eur J Pediatr.* 1992;151 Suppl 1:S70-S75.
55. Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Heart Transplantation Report--2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:1095-1103.
56. Landolt MA, Valsangiacomo Buechel ER, Latal B. Health-related quality of life in children and adolescents after open-heart surgery. *J Pediatr.* 2008;152:349-355.
57. LaRosa C, Baluarte HJ, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011;15:128-141.

58. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr*. 2000;137:638-645.
59. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*. 1960;11:18-19.
60. Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hulbert-Shearon TE, Mendeloff EN. Pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 9:54-71.
61. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2000;105:1082-1089.
62. Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2000;105:1082-1089.
63. Mahle WT, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004;7:39-47.
64. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rohlicek C, Rosenblatt B, Tchervenkov C. Health and well-being of children with congenital cardiac malformations, and their families, following open-heart surgery. *Cardiol Young*. 2006;16:157-164.
65. Melvin KR, Mason JW. Endomyocardial biopsy: its history, techniques and current indications. *Can Med Assoc J*. 1982;126:1381-1386.
66. Mendoza F, Kunitake H, Laks H, Odim J. Post-transplant lymphoproliferative disorder following pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10:60-66.
67. Meyer SR, Modry DL, Bainey K, Koshal A, Mullen JC, Rebeyka IM, et al. Declining need for permanent pacemaker insertion with the bicaval technique of orthotopic heart transplantation. *Can J Cardiol*. 2005;21:159-163.
68. Miatton M, De WD, Francois K, Thiery E, Vingerhoets G. Neuropsychological performance in school-aged children with surgically corrected congenital heart disease. *J Pediatr*. 2007;151:73-8, 78.
69. Miller G, Vogel H. Structural evidence of injury or malformation in the brains of children with congenital heart disease. *Semin Pediatr Neurol*. 1999;6:20-26.
70. Morgan JA, Edwards NM. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. *J Card Surg*. 2005;20:102-106.
71. Netz H, Bauer J, Kreuder J, Moosdorf R, Hehrlein FW. [Heart transplantation in infants--a new option]. *Klin Padiatr*. 1991;203:72-76.

72. Okamura T, Ishibashi N, Kumar TS, Zurakowski D, Iwata Y, Lidov HG, et al. Hypothermic circulatory arrest increases permeability of the blood brain barrier in watershed areas. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:2001-2008.
73. Pahl E, Fricker FJ, Trento A, Griffith B, Hardesty R, Gold L, et al. Late follow-up of children after heart transplantation. *Transplant Proc.* 1988;20:743-746.
74. Peddy SB, Hazinski MF, Laussen PC, Thiagarajan RR, Hoffman GM, Nadkarni V, et al. Cardiopulmonary resuscitation: special considerations for infants and children with cardiac disease. *Cardiol Young.* 2007;17 Suppl 2:116-126.
75. Pelech AN, Neish SR. Sudden death in congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:1257-1271.
76. Perez-Miralles F, Sanchez-Manso JC, menar-Bonet L, Sevilla-Mantecon T, Martinez-Dolz L, Vilchez-Padilla JJ. Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:4067-4070.
77. Piaget J. The stages of the intellectual development of the child. *Bull Menninger Clin.* 1962;26:120-128.
78. Pietra BA, Boucek MM. Immunosuppression for pediatric cardiac transplantation in the modern era. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;11:115-129.
79. Qvist E, Jalanko H, Holmberg C. Psychosocial adaptation after solid organ transplantation in children. *Pediatr Clin North Am.* 2003;50:1505-1519.
80. Remschmidt, H., Schmidt, M. H. & Poustka, F., (Hrsg.). (2001). Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 der WHO. Bern: Huber.
81. Rodeheffer RJ, McGregor CG. The development of cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:480-484.
82. Ross M, Kouretas P, Gamberg P, Miller J, Burge M, Reitz B, et al. Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:261-270.
83. Sack F-U (2010) Technik der Herztransplantation: Standardprozedur oder Raum für Weiterentwicklung. *Tx Med* 22: 47-53.
84. Shapiro PA, Kornfeld DS. Psychiatric outcome of heart transplantation. *Gen Hosp Psychiatry.* 1989;11:352-357.
85. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics.* 2008;121:e759-e767.
86. Stewart SM, Kennard BD, Waller DA, Fixler D. Cognitive function in children who receive organ transplantation. *Health Psychol.* 1994;13:3-13.
87. Stieh J, Kramer HH, Harding P, Fischer G. Gross and fine motor development is impaired in children with cyanotic congenital heart disease. *Neuropediatrics.* 1999;30:77-82.

88. Todaro JF, Fennell EB, Sears SF, Rodrigue JR, Roche AK. Review: cognitive and psychological outcomes in pediatric heart transplantation. *J Pediatr Psychol.* 2000;25:567-576.
89. Tong S, Baghurst P, Vimpani G, McMichael A. Socioeconomic position, maternal IQ, home environment, and cognitive development. *J Pediatr.* 2007;151:284-8, 288.
90. Topjian AA, Nadkarni VM, Berg RA. Cardiopulmonary resuscitation in children. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:203-208.
91. Touwen BC, Prechtl HF. [Technic of neurological examination and diagnosis in the young child. II. Toddlers and preschool children with mild brain damage]. *Maandschr Kindergeneeskd.* 1969;36:280-293.
92. Utens EM, Verhulst FC, Meijboom FJ, Duivendoorn HJ, Erdman RA, Bos E, et al. Behavioural and emotional problems in children and adolescents with congenital heart disease. *Psychol Med.* 1993;23:415-424.
93. Uzark K, Spicer R, Beebe DW. Neurodevelopmental outcomes in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1306-1311.
94. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, Gandhi SK, Canter CE, Huddleston CB. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:807-815.
95. Watanabe K, Matsui M, Matsuzawa J, Tanaka C, Noguchi K, Yoshimura N, et al. Impaired neuroanatomic development in infants with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:146-153.
96. Weil CM, Rodgers S, Rubovits S. School re-entry of the pediatric heart transplant recipient. *Pediatr Transplant.* 2006;10:928-933.
97. Wernovsky G, Newburger J. Neurologic and developmental morbidity in children with complex congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;142:6-8.
98. Wray J, Radley-Smith R. Developmental and behavioral status of infants and young children awaiting heart or heart-lung transplantation. *Pediatrics.* 2004;113:488-495.
99. Wray J, Radley-Smith R. Longitudinal assessment of psychological functioning in children after heart or heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:345-352.
100. Wypij D, Newburger JW, Rappaport LA, duPlessis AJ, Jonas RA, Wernovsky G, et al. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1397-1403.
101. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Al-Dadah AS, Meyers BF, et al. Significance of neurologic complications in the modern era of cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1684-1690.

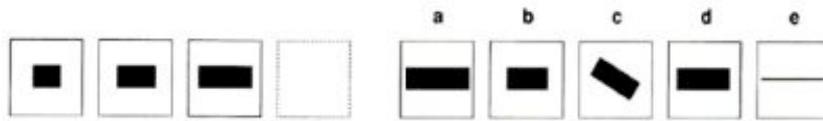
Anhang A: CFT 20-R – Testaufbau und exemplarische Aufgaben

Aufbau des CFT 20

	Zahl der Items		Exakte Testzeiten		Testdauer mit Einführung und Subtestinstruktion	
	Teil 1	Teil 2	Teil 1	Teil 2	Teil 1	Teil 2
					10 min Einführung	2 min Einführung
Subtest 1 <i>Reihenfortsetzen</i>	15	12	4>5	3	7/8	5
Subtest 2 <i>Klassifikationen</i>	15	12	4>5	3	7/8	5
Subtest 3 <i>Matrizen</i>	15	12	3>4	3	6/7	5
Subtest 4 <i>Topologien</i>	11	9	3>4	3	7/8	5
Zusammen	56	45	14>18	12	37/41	25
Gesamttest aus beiden Testteilen						
T1 mit kurzer Testzeit	101 Aufgaben		26 Minuten		62 Minuten	
T2 mit verlängerter Testzeit	101 Aufgaben		30 Minuten		65 Minuten	

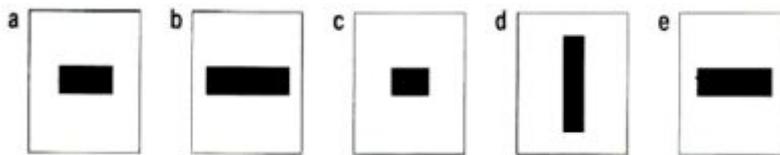
Reihenfortsetzen

Welches Bild setzt die Reihe richtig fort?



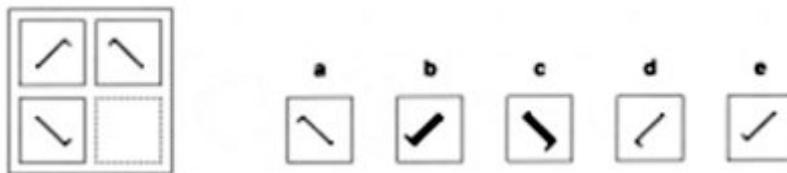
Klassifikation

Welches Bild passt nicht in die Reihe?



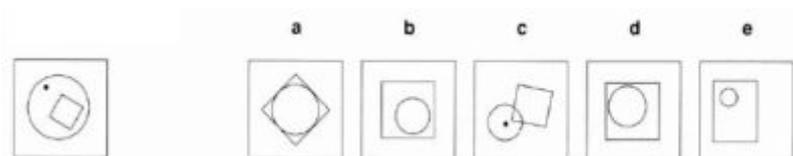
Matrizen

Welches Kästchen gehört hinein?



Topologien

In welches Bild kann der Punkt ähnlich wie im Beispiel eingesetzt werden?



Anhang B: d2-R Testaufbau und Ausschnitt aus dem TestbogenAufbau des d2-R

Blatt mit 789 Zeichen, 14 Zeilen à 57 Zeichen	
Zeichen	d mit 1-4 Strichen
	p mit 1-2 Strichen
Zielobjekt	d's mit 2 Strichen (3 verschiedene Zielobjekte)
Distraktoren	10 verschiedene d's mit 1,3 oder 4 Strichen p's mit 1 oder 2 Strichen
Bearbeitungszeit	20 Sekunden/Zeile
Gesamtzeit:	4 Minuten 40 Sekunden

Anhang C: Ausschnitt des Elternfragebogens über das Verhalten von Kindern/Jugendlichen CBCL/4-18

Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern/Jugendlichen CBL/ 4-18

Döpfner et al 1998

Bitte beantworten Sie für jede der folgenden Eigenschaften, ob sie jetzt oder innerhalb der letzten 6 Monate bei Ihren zu beobachten war. Wenn diese Eigenschaft *genau so oder häufig* zu beobachten war, kreuzen Sie die Zahl 2 an, wenn die Eigenschaft *etwas oder manchmal* auftrat, die Ziffer 1, wenn Sie für Ihr Kind *nicht zutrifft*, die Ziffer 0. Beantworten Sie bitte alle Fragen so gut Sie können, auch wenn Ihnen einige für Ihr Kind unpassend erscheinen.

0 = nicht zutreffend	1 = etwas oder manchmal zutreffend	2 = genau oder häufig zutreffend
----------------------	------------------------------------	----------------------------------

Verhält sich zu jung für sein Alter	0 1 2
Streitet oder widerspricht viel.....	0 1 2
Gibt an, schneidet auf.....	0 1 2
Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen.....	0 1 2
Kann nicht stillsitzen, ist unruhig oder überaktiv.....	0 1 2
Ist verwirrt oder zerstreut.....	0 1 2
Ist roh und gemein zu anderen oder schüchtert sie ein.....	0 1 2
Hat Tagträume oder ist gedankenverloren.....	0 1 2
Verlangt viel Beachtung.....	0 1 2
Macht seine/ihre Sachen kaputt.....	0 1 2
Gehorcht nicht zuhause.....	0 1 2
Macht seine/ihre Sachen kaputt, die den Eltern, Geschwistern oder anderen gehören.....	0 1 2
Gehorcht nicht in der Schule.....	0 1 2
Scheint sich nicht schuldig zu fühlen, wenn er/sie sich schlecht benommen hat.....	0 1 2
Ist leicht eifersüchtig.....	0 1 2
Gerät leicht in Raufereien, Schlägereien.....	0 1 2
Hat Umgang mit anderen, die in Schwierigkeiten geraten.....	0 1 2
Ist impulsiv oder handelt, ohne zu überlegen.....	0 1 2
Lügt, betrügt oder schwindelt.....	0 1 2
Ist nervös oder angespannt.....	0 1 2
Greift andere körperlich an.....	0 1 2
Ist körperlich unbeholfen und ungeschickt.....	0 1 2
Ist schlecht in der Schule.....	0 1 2
Ist lieber mit älteren Kindern o. Jugendlichen als mit Gleichaltrigen zusammen.....	0 1 2
Läuft von zuhause weg.....	0 1 2
Schreit viel.....	0 1 2

Anhang D: Dimensionen und Itemanzahl des SF36 zur Erfassung der Lebensqualität

Dimension	Itemanzahl	Konzept
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, bücken, heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	4	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z. B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivität oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen
Körperliche Schmerzen	2	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
Vitalität	4	Sich Energie geladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit	2	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u.a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten
Psychisches Wohlbefinden	5	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gemüthsstimmung
Veränderung der Gesundheit	1	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Anhang E: Fragebogen zur Evaluation des sozioökonomischen Status und Schulbildung des Kindes

Liebe Eltern,

folgender Fragebogen ist im Rahmen der Studie „Neurokognitive Entwicklung herztransplantierter Kinder in der Langzeitentwicklung“ erstellt worden. Wir bitten Sie darum, die folgenden Fragen vollständig zu beantworten. Alle Daten werden selbstverständlich anonym behandelt, wir danken Ihnen für Ihre Zusammenarbeit. Alle Daten werden selbstverständlich anonym behandelt, wir danken Ihnen für Ihre Zusammenarbeit. Bei Unklarheiten oder Rückfragen wenden Sie sich bitte an den entsprechenden Arzt.

Name: _____

Fragebogen zum sozioökonomischen Status und zur Schulbildung:

1. Im Rahmen der schulischen Weiterbildung haben Sie welchen Abschluss absolviert? (kein Abschluss, Hauptschule, Mittlere Reife, (Fach-) Abitur)

Vater _____

Mutter _____

2. Haben Sie weiterführend eine Ausbildung bzw. einen Studiengang absolviert?

Vater _____

Mutter _____

3. Bei Berufstätigkeit, welchen Beruf üben Sie aus?

Vater _____

Mutter _____

4. Welches Monatseinkommen haben Sie?

-
1. Welche Schule besucht Ihr Kind? (Grundschule, Hauptschule, Gesamtschule, Realschule, Gymnasium, Förderschule g,k, l)

-
2. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befindet sich Ihr Kind in welcher Klasse?

3. Bestand bei Ihrem Kind die Notwendigkeit eine Klasse wiederholen zu müssen?
ja nein
Warum? _____
4. Hat es bei Ihrem Kind Anlass zu einem Schulwechsel gegeben? Können Sie bitte den Grund für diesen Schulwechsel nennen?

5. Befindet sich Ihr Kind in Ausbildung bzw. im Studium?

6. Steht Ihr Kind kurz vor Ausbildungsbeginn bzw. Einstieg vor dem Studium?

-

1. Hat Ihr Kind nach der Herztransplantation bestimmte Fördermaßnahmen erhalten? (Anbei finden Sie eine Liste der möglichen Fördermaßnahmen, kreuzen Sie bitte die entsprechende Antwort an und nennen Sie bei den durchgeführten Maßnahmen die ungefähre Dauer in Monaten)

Frühförderung	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
Integrationsplatz im Kindergarten	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
G-Förderschule	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
L-Förderschule	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
K-Förderschule	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
Physiotherapie	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
Ergotherapie	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
Logopädie	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	
Psychologische Betreuung	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>
Dauer	_____	

Anhang F: Anschreiben für die Eltern mit der Bitte zur Studienteilnahme

Liebe Eltern, liebe Patienten,

die Herztransplantation im Kindesalter hat sich als eine Methode etabliert, die Kindern nicht nur ein neues, sondern auch ein möglichst normales Leben schenken soll. Dennoch sind die betroffenen Kinder mit Problemen und Schwierigkeiten konfrontiert, die gesunden Kindern fremd sind. So geben Studien Hinweise darauf, dass herztransplantierte Kinder im Vergleich zu Gesunden Defizite in der neurologischen Entwicklung haben können. Genauere Daten hierüber liegen aber nicht vor. Wir möchten daher eine möglichst große Gruppe von Patienten, die in unserem Zentrum eine Herztransplantation erhalten haben, in einer von uns durchgeführten Studie untersuchen.

Diese Studie setzt sich mit der Langzeitprognose der neurologischen Entwicklung bei Kindern nach einer Herztransplantation auseinander. Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob im Vergleich zu herzgesunden Kindern neurologische und verhaltensspezifische Unterschiede bestehen und welche Einflussfaktoren hierbei eine Rolle spielen. Die Ergebnisse sollen uns dabei helfen, neurologische Defizite möglichst frühzeitig erkennen und neue Therapieformen entwickeln zu können, mit denen die Lebensqualität der betroffenen Kinder weiter verbessert werden kann. Die Studie umfasst mehrere neurologische Verfahren sowie eine MRT-Untersuchung des Gehirns. Diese sollen nach Möglichkeit im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrolle stattfinden, so dass für Sie und Ihr Kind möglichst wenig Mehraufwand entsteht.

Die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Untersuchung also nur dann mit einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung geben. Sofern Ihr Kind nicht an der Studie teilnehmen oder später aus der laufenden Untersuchung ausscheiden möchte, so erwachsen Ihnen und Ihrem Kind daraus keine Nachteile. Alle Daten werden selbstverständlich anonym behandelt.

Liebe Eltern, mit der Teilnahme Ihres Kindes können Sie uns dabei helfen, die Betreuung unserer herztransplantierten Kinder zu verbessern. Wir würden uns daher über eine Teilnahme ihres Kindes an unserer Untersuchung sehr freuen. Für eine mögliche Terminvereinbarung würden wir uns in nächster Zeit telefonisch bei Ihnen melden. Bei Fragen oder Unklarheiten können Sie sich aber auch jeder Zeit gerne an uns wenden.

Wir verbleiben

Mit freundlichen Grüßen

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort und Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. A. Hahn für seine Betreuung, sein Engagement und seine hilfreiche Beratung. Er hat mich nicht nur bei dieser Promotion unterstützt, sondern auch motiviert, weitere Studien mit ihm zu initiieren und zu betreuen. In ihm habe ich einen Mentor und Doktorvater gefunden, der mich bestmöglich gefordert und unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. D. Schranz danke ich herzlich für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas und noch mehr für seinen mitreißenden „Spirit“, der mich für die Kinderkardiologie begeistert hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Kollegen und dem Team der Kinderkardiologie/Kinderherzchirurgie sowie der Neuropädiatrie, die mich unterstützt haben. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Psych. K. Reinhardt für die Hilfestellung und Einarbeitung in das Untersuchungsmanual.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie: Bei meinen Eltern für ihre Liebe und Zuversicht, bei meinen Schwestern, die immer für mich da sind und bei Julian, der mir stets zur Seite stand.

Nicht zuletzt wären diese Promotion und die Auseinandersetzung mit diesem Thema ohne die Bereitschaft der Eltern und der untersuchten Kinder nicht möglich gewesen. Ich möchte daher allen teilnehmenden Eltern und insbesondere den Kindern meinen herzlichen Dank aussprechen – für die Zeit, die Geduld und das Engagement.

