

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I  
(Direktor: Prof. Dr. Schrappe)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

---

# ÜBER DEN EINFLUSS VON CALCINEURININHIBITOREN AUF DAS VERHALTEN NACH LEBERTRANSPLANTATION

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Florian Becker**  
aus Essen

Kiel 2018

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Sebastian Schulz-Jürgensen  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Felix Braun  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,  
Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2019

Zum Druck genehmigt

Kiel, den 22.07.2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roider  
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	II
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>4</b>
2.1 Das Patientenkollektiv .....	4
2.2 Datenerhebung .....	4
2.3 Child Behaviour Check List (CBCL).....	5
2.4 Statistische Auswertung .....	7
2.5 Ethikkommission.....	7
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>8</b>
3.1 Das Patientenkollektiv .....	8
3.2 Deskriptive Statistik der CBCL/4-18 Elternantworten .....	9
3.3 Vergleich von Elternantworten und Lehrerantworten .....	11
3.4 Vergleich der Ergebnisse der Elternangaben mit Vergleichswerten aus einer Normalpopulation .....	13
3.5 Vergleich der Immunsuppressiva .....	16
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>20</b>
4.1 Methodenkritik.....	20
4.2 Wertung der vorliegenden Ergebnisse.....	21
Zusammenfassung.....	25
Literaturverzeichnis.....	V
Anhang .....	IX
Abstract .....	XVIII

## Abkürzungsverzeichnis

ATG	Antithymozytenglobulin
CBCL	Child Behaviour Check List
CSA	Cyclosporin A
LTX	Lebertransplantation
MMF	Mycophenolat Mofetil
mTOR	mammalian target of rapamycin
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
TAC	Tacrolimus
CNI	Calcineurininhibitor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Indikationen zur Lebertransplantation .....	8
Abbildung 2: Medikation zur Immunsuppression .....	9
Abbildung 3: Elternangaben für die übergeordneten Syndromskalen .....	10
Abbildung 4: Aufschlüsselung der Elternangaben zu den einzelnen Syndromskalen .....	11
Abbildung 5: Vergleich der übergeordneten Syndromskalen der Eltern- und Lehrerbögen .....	12
Abbildung 6: Vergleich der prozentual auffälligen Kinder und Jugendlichen gemäß Elternangaben mit den Ergebnissen von Ziegert (2002) .....	14
Abbildung 7: Vergleich der Prozentsätze auffälliger Angaben für Mädchen .....	15
Abbildung 8: Vergleich der Prozentsätze auffälliger Angaben für Jungen .....	16
Abbildung 9: Aufteilung der Patienten nach ihrer Medikation und Darstellung hinsichtlich der internalisierenden Syndromskalen. Nur Elternbögen. ....	17
Abbildung 10: Darstellung der Elternergebnisse für die externalisierenden Störungen in der Gesamtgruppe sowie aufgeteilt nach immunsuppressiver Medikation. ....	18
Abbildung 11: Darstellung der Elternergebnisse für die Gesamtscores Störungen in der Gesamtgruppe sowie aufgeteilt nach immunsuppressiver Medikation. ....	19
Abbildung 12: CBCL Lehrerfragebogen Seite 1 .....	IX
Abbildung 13: CBCL Lehrerfragebogen Seite 2 .....	X
Abbildung 14: CBCL Lehrerfragebogen Seite 3 .....	XI
Abbildung 15: CBCL Lehrerfragebogen Seite 4 .....	XII
Abbildung 16: CBCL Elternbogen Seite 1 (Name hier unkenntlich gemacht).....	XIII
Abbildung 17: CBCL Elternbogen Seite 2 .....	XIV
Abbildung 18: CBCL Elternbogen Seite 3 .....	XV
Abbildung 19: CBCL Elternbogen Seite 4 .....	XVI
Abbildung 20: Auswertung eines Lehrerbogens.....	XVII
Abbildung 21: Poster der Präsentation auf der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- u. Jugendmedizin e.V. ....	XX

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beispielhafte Darstellung der Syndromskalen.....	6
Tabelle 2:	t-Test bei gepaarten Stichproben. Basierend auf den t-Werten der Auswertung der Child Behavior Check List 4/18.....	12





# 1 Einleitung

Seit der ersten Transplantation einer Niere zwischen eineiigen Zwillingen 1954 (Harrison JH 1956) haben medizinische Fortschritte, insbesondere im Bereich der Immunsuppression, die Etablierung der Organtransplantation als Routineverfahren möglich gemacht. Während der Zeit bis ca. 1980 waren akute und chronische Abstoßungen häufig der limitierende Faktor für das Langzeit-Transplantationsüberleben (Buckels JA 1991).

Dies änderte sich mit der Einführung der Calcineurininhibitoren, wie z.B. Cyclosporin A (CSA) und Tacrolimus (TAC). In internationalen Studien zeigte sich ab dieser Zeit eine deutliche Zunahme des Transplantat- und Patientenüberlebens (Persijn GG 1986) (Todo S 1990). Diese Verbesserung, vor allem durch die Kontrolle von Abstoßungsreaktionen, wurde jedoch mit neuen Nebenwirkungen erkauft, zudem gewannen durch das längere Patientenüberleben auch langfristige Nebenwirkungen an Bedeutung.

Im Folgenden sind in einer stichwortartigen Übersicht Wirkweise und Nebenwirkungsprofil der aktuell verwendeten Immunsuppressiva dargestellt:

1.) Calcineurininhibitoren wie z.B. Cyclosporin A und Tacrolimus: Ihre Wirkung besteht in einer Hemmung verschiedener intralymphozytärer Signalkaskaden, deren Hemmung des Calcineurins namensgebend ist. Der nachfolgende Zellzyklusarrest in der G<sub>0</sub>-Phase der Lymphozyten verhindert eine Aktivierung der T-Lymphozyten.

2.) Purin-Synthesehemmer, wie z.B. Mycophenolat Mofetil (MMF), wirken über eine Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase und hemmen dadurch die Synthese von Guanosin, welches die B- und T-Lymphozyten für ihr Wachstum benötigen.

3.) Kortikosteroide, wie z.B. Prednisolon, wirken über vielfältige Mechanismen. Zum einen über intrazelluläre Glukokortikoidrezeptoren mit nachfolgenden Veränderungen der intranukleären Genexpression (vor allem über den inhibierenden Faktor I- $\kappa$ B), zum anderen zytoplasmatisch über Hemmung von IL-2-Signalwegen – insgesamt über eine Modulation proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 und Interleukin-2.

4.) mTOR-Inhibitoren, wie z.B. Sirolimus, hemmen die Proliferation von T-Zellen von der G<sub>1</sub>-Phase in die S-Phase über eine Supprimierung des mammalian target of rapamycin (mTOR) einer Serin-/Threonin-Kinase.

---

5.) Antikörper wirken entweder polyklonal gegen multiple Antigene (z.B. Antilymphozyten-Seren wie Antithymozytenglobulin (ATG)) oder monoklonal gegen bestimmte Lymphozyten-subpopulationen (z.B. CD3-Rezeptor, OKT3) oder hemmen gezielt bestimmte Signaltransduktionswege (z.B. IL2-Rezeptor, wie z.B. Basiliximab) zur Verhinderung der T-Lymphozyten-Aktivierung (Land 2004).

Den Immunsuppressiva gemeinsam ist, entsprechend ihrer immunsuppressiven Wirkung, eine Erhöhung des Infektionsrisikos für Infektionen viraler, bakterieller oder mykotischer Genese. Hier werden beispielsweise CMV-, EBV-Infektionen, Mycobakterien, Candidiasis und Aspergillose beschrieben (M. Alessiani 1990). Das Risiko für Tumorerkrankungen, z.B. *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD)*, steigt, wie auch die Häufigkeit von Störungen bei der Blutbildung (Taylor AL 2005, Martinez OM 2008).

Daneben gibt es eine Reihe spezifischer Nebenwirkungen je nach Einzelsubstanz.

Die zur Induktionstherapie direkt nach Transplantation eingesetzten Antikörper wie Basiliximab zeigen während der Anwendung mögliche allergische Reaktionen, eine Assoziation mit PTLD wird vor allem bei inzwischen in der Routine verlassenen Antikörpertherapien wie ATG gesehen (Schubert S 2008).

Steroide werden nach Lebertransplantation meist nur im ersten Jahr eingesetzt, hier ist ein breites Nebenwirkungsspektrum von Hypertonus über Stimmungsschwankungen bis zu Knochenstoffwechselsstörungen bekannt, diese spielen wegen der begrenzten Therapiedauer im Langzeitverlauf jedoch keine Rolle.

Für Cyclosporin A sind vor allem Nephrotoxizität, Hypertonus, Gingivahyperplasie, Hirsutismus, aber auch Neurotoxizität, bis hin zur Paraplegie, Hyperurikämie und Dyslipidämie zu nennen (Danovitch 2000, Terrovitis 1998).

Tacrolimus hat bis auf Gingivahyperplasie und Hirsutismus ein dem CSA sehr ähnliches Nebenwirkungsprofil, wegen der stärkeren immunsuppressiven Wirkung werden Virusreaktivierungen und PTLD stärker gefürchtet.

Mycophenolat-Mofetil zeigt Vorteile im Bereich Nephrotoxizität (Cruz CM 2016) und Hypertonus (Morales JM 2006), ist jedoch wegen stärkerer Myelotoxizität und gastrointestinaler Nebenwirkungen ebenfalls nicht unkritisch zu sehen.

Diese Nebenwirkungen, insbesondere Nephrotoxizität und Hypertonus, haben bei der Therapie von Kindern aufgrund der zu erwartenden längeren Therapiedauer einen weitaus höheren Stellenwert als bei der Therapie Erwachsener.

In den letzten Jahren mehren sich die Berichte über weitere Nebenwirkungen unter der Therapie mit Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A und Tacrolimus). Diese liegen u.a. im neurotoxischen Bereich und gewinnen im pädiatrischen Umfeld an Gewicht, durch die Tatsache, dass weder geistige, noch seelische Entwicklung im Kindesalter abgeschlossen sind.

So berichtet die Gruppe um Gilmour (2010) über Aggressivität, Konzentrationsstörungen, Unruhe und Schulprobleme. Ebenfalls wurden in der Literatur immer wieder kognitive Probleme geschildert. Diese traten besonders in den Bereichen von Aufmerksamkeit und des Verhaltens, aber auch der geistigen Leistungsfähigkeit auf. Auch depressionsähnliches Verhalten wurde geschildert (Kaller 2010, Kaller 2013, Sörensen 2011, Yu 2012).

Die Erfahrungen aus der *Transplantationsambulanz für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel* schienen die Berichte aus der Literatur zu bestätigen. Hier wurde von Seiten der Eltern wiederholt über Aggressivität, Unruhe oder Schulprobleme der Kinder geklagt. Allerdings war nicht klar, ob diese Problematik aufgrund der schwerwiegenden Situation für Patient und Familie entsteht oder Folge der immunsuppressiven Medikation ist.

In der vorliegenden Arbeit soll daher die Frage geprüft werden, ob es tatsächlich einen Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie unter Calcineurininhibitoren und Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Unruhe und / oder Aggressivität gibt.

Darüber hinaus soll verglichen werden, ob diese eventuellen Verhaltensauffälligkeiten ebenfalls bei lebertransplantierten Kindern auftreten, die nicht mit Calcineurininhibitoren, sondern mit Mycophenolat Mofetil behandelt werden, bzw. mit einer Kombination aus beiden Medikamenten.

## 2 Material und Methoden

Zur Beantwortung der in der Einleitung gestellten Frage, ob es einen Einfluss von immunsuppressiver Medikation auf das Verhalten der Kinder gibt und wie ein eventueller Unterschied aussehen könnte, wurde eine retrospektive Querschnittstudie, unter Zuhilfenahme standardisierter Fragebögen verwendet.

### 2.1 Das Patientenkollektiv

In das Ausgangskollektiv wurden alle lebertransplantierten Kinder der *Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Kiel* aufgenommen. Diese mussten nicht in Kiel transplantiert worden sein, jedoch hier betreut werden. Die Wohnorte der Patienten beschränkten sich daher nicht auf das Bundesland Schleswig-Holstein, sondern waren bundesweit verteilt.

Als Ausschlusskriterien wurden eine bekannte psychologische oder psychiatrische Erkrankung, grobe neurologische Defizite sowie eine geistige Retardierung definiert. Darunter fielen auch Stoffwechselerkrankungen, die geistige Defizite zur Folge haben. Der angewandte Test (*siehe unten*) beschränkte das Alter der Testpersonen auf 4-18 Jahre.

### 2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten sollte im häuslichen, bzw. privaten Rahmen, ohne direkten Klinikkontakt stattfinden. Den Familien dieser Kinder wurde in einem ersten Schritt, im August 2011, der standardisierte Fragebogen *Child Behavior Check List 4-18* und ein Begleitschreiben zugesendet. Im Frühjahr 2012 folgte eine erneute Anschrift der Familien, die noch nicht geantwortet hatten. Auch wurde in Einzelfällen telefonisch oder im Rahmen eines Termins in der Ambulanz um eine Teilnahme gebeten.

Der Fragebogen wurde einmal in der Ausführung für die Eltern und einmal als Version für die Lehrer/Erzieher, mit Bitte um Weitergabe an diese, versendet. In einem ausführlichen Anschreiben wurden die Parteien, auch die Kinder, über Sinn und Zweck dieser Untersuchung unterrichtet und um eine Teilnahme gebeten. Eltern und Lehrer/Erzieher erhielten somit ein eigenes Anschreiben, einen eigenen Fragebogen und einen separaten vorfrankierten Rücksendeumschlag.

Die Eltern wurden gebeten einen Informationsbogen auszufüllen, welcher Gewicht, die aktuelle Medikation und Dosierung enthalten sollte. Darüber hinaus sollte erwähnt werden, falls es in der letzten Laboruntersuchung zu auffälligen Blutergebnissen gekommen war.

Die Antwortbögen wurden pseudonymisiert, indem sie vor dem Verschicken bereits mit einer dem Patienten zuzuordnenden Kombination aus Zahlen und Buchstaben versehen wurden. Diese bestand aus den verdrehten Initialen und dem Geburtsdatum. Auf gleiche Weise wurde mit den Einverständniserklärungen verfahren. Die Eltern und Lehrer wurden in Ihrem Anschreiben darauf hingewiesen.

Die Pseudonymisierung diente v.a. der Überprüfung des Rücklaufs für evt. Nachfragen, aber bei Bedarf auch der Komplettierung medizinischer Informationen (z.B. der zur Transplantation führenden Diagnose, Medikation, Dosierung, medizinische Komplikationen).

Abschließend wurden sowohl die Eltern als auch die Kinder ersucht, schriftlich ihre Zustimmung zu der Teilnahme an der Studie zu geben.

### 2.3 Child Behaviour Check List (CBCL)

Ziel der Fragebögen war, internalisierende sowie externalisierende Probleme retrospektiv fremd zu erfassen. Die *Child Behaviour Check List 4-18* ist ein in den USA entwickelter Fragebogentest. Es sollen Probleme und Kompetenzen der Kinder rückblickend für das letzte halbe Jahr fremd erfasst werden (Döpfner M 1998, Deutsche Bearbeitung der CBCL). Die Bearbeitung des Bogens bedarf etwa 15 bis 20 Minuten (Achenbach TM: Manual of the Child Behavior Check List). Er beinhaltet sowohl eine Version für Eltern als auch für Lehrer, bzw. Erzieher. Hier unterscheiden sich einige Fragen.

Es werden initial Name, Alter, Geschlecht und Berufe der Eltern erfragt. Weiterhin sollen als positiv erachtete Aspekte der Testperson durch den Tester oder Aussagen zu Fähigkeiten, Hobbies, sportlicher Aktivität und häuslichen Pflichten angegeben werden. (Achenbach 1991)

Es folgt eine Liste mit 120 Items. Diese sind jeweils mit „0 - nicht zutreffend“, „1 - etwas oder manchmal zutreffend“ oder „2 - genau oder häufig zutreffend“ zu beantworten.

Diese 120 Items werden in acht Syndromskalen zusammengefasst. Diese sind mit neun Fragen „Sozialer Rückzug“, z.B. „Ist lieber allein, als mit anderen zusammen“, mit neun Fragen „Körperliche Beschwerden“, z.B. „Ist immer müde?“, mit 14 Fragen „Angst und Depressivität“ z.B.

„Klagt über Einsamkeit?“, mit acht Fragen „Soziale Probleme“, z.B. „Klammert sich an Erwachsene oder ist abhängig?“, mit sieben Fragen „Schizoid / zwanghaft“, z.B. „Hört Geräusche oder Stimmen, die nicht da sind“, mit elf Fragen „Aufmerksamkeitsstörungen“, z.B. „Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen“, mit 13 Fragen „Dissoziales Verhalten“, z.B. „scheint sich nicht schuldig zu fühlen, wenn er/sie sich schlecht benommen hat“, mit 20 Fragen „Aggressives Verhalten“, z.B. „streitet oder widerspricht viel“ und mit 33 Fragen „Andere Probleme“, z.B. „isst schlecht“.

<b>Anzahl Fragen</b>	<b>Syndromskalen</b>	<b>Beispiel aus <i>Child Behavior Check List 4-18</i></b>
9	„Sozialer Rückzug“	„Ist lieber allein, als mit anderen zusammen“
9	„körperliche Beschwerden“	„Ist immer müde?“
14	„Angst und Depressivität“	„Klagt über Einsamkeit?“
8	„soziale Probleme“	„Klammert sich an Erwachsene oder ist abhängig?“
7	„schizoid / zwanghaft“	„Hört Geräusche oder Stimmen, die nicht da sind“
11	„Aufmerksamkeitsstörungen“	„Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen“
13	„dissoziales Verhalten“	„scheint sich nicht schuldig zu fühlen, wenn er/sie sich schlecht benommen hat“
20	„aggressives Verhalten“	„streitet oder widerspricht viel“
33	„andere Probleme“	„isst schlecht“

Tabelle 1: Beispielhafte Darstellung der Syndromskalen

Die Auswertung erfolgt generell anhand eines der *Child Behavior Checklist 4-18* zugehörigen Auswertungsbogens, differenziert für die Auswertung der Eltern und Lehrer/Erzieher, als auch das jeweilige Geschlecht der Kinder. Die Syndromskalen werden dabei in „internalisierende Störungen“ und „externalisierende Störungen“ zusammengefasst, ebenso wird ein Gesamtwert ermittelt. Die Antworten zu den 120 verschiedenen Items werden zu verschiedenen Syndromskalen aufsummiert. Dies führt in der Auswertung zu einem Gesamtergebnis, aber auch die oben erwähnten einzelnen Syndromskalen können so separat bewertet werden.

Dem errechneten Summen-Score wird im Auswertungsbogen jeweils ein t-Wert zugeordnet. Die Ergebnisse werden in den Kategorien „unauffällig“, „grenzwertig“ und „auffällig“ angegeben. Für die Auswertung der „internalisierenden“ und „externalisierenden“ Störungen, als auch für den „Gesamtwert“, verlaufen die Abgrenzungen der t-Werte für „grenzwertig“ bei 60 bis 63

und für „auffällig“ über 63. Bei den Einzelskalen werden die Grenzwerte jedoch höher angesetzt. Als „grenzwertig“ gilt ein t-Wert ab 67 und als „auffällig“ ab 70.

Die Auswertung kann händisch erfolgen, in diesem Fall wurde jedoch eine spezielle Tabelle genutzt, in die die 120 Item-Ergebnisse übertragen und nach Syndromskalen, bzw. Internalisierenden/Externalisierenden- und Gesamtproblemen automatisch ausgewertet wurden. In diese wurden die Bewertungen (0-2), entsprechend der Items eingegeben. Da in dieser Datei bisher nur die Auswertung von Elternbögen der *Child Behaviour Check List 4-18* möglich war, wurde sie um eine entsprechende Auswertungsmöglichkeit auch für die Lehrerbögen erweitert.

In der Tabelle erfolgte die Auswertung identisch zur analogen Variante, allerdings mit dem Unterschied, dass sich die Tabellen kombinieren ließen und so eine parallele Darstellung der Eltern- und Lehrer/Erzieher-Angaben ermöglicht wurde. Ebenfalls wurde ein Ergebnis-Bogen erstellt, um die Resultate möglichst übersichtlich für jeden Patienten gegenüberstellen zu können.

Eine Abbildung der jeweiligen CBCL Eltern- und Lehrerbögen sowie ein Auswertungsbeispiel findet sich im Anhang.

## 2.4 Statistische Auswertung

Für die deskriptive Statistik erfolgten die Angaben als Median und Range. In den grafischen Darstellungen als Boxplot werden Median, Interquartil Range, 95% Konfidenzintervall und Ausreißer angezeigt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Mitteln des t-Test, der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA), dem Post-Hoc-Test nach Scheffé, der Spearman Rangkorrelation und deskriptiv. Altersangaben finden sich als Mittelwert und Standardabweichung. Die Häufigkeit von auffälligen Ergebnissen in der *Child Behaviour Check List* wurde verglichen mit Elternangaben bei einer deutschen Kohorte von Patienten allgemeinärztlicher Praxen (Ziegert 2002).

## 2.5 Ethikkommission

Unter der Vorlage des Studienplans, dem Thema zugehörigen Publikationen, der Informationsbriefe an Eltern, Lehrer und Kinder hatte die *Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel* nach Durchsicht durch die Geschäftsstelle und des Vorsitzenden der Ethikkommission keinen Einwand gegen die Durchführung der Studie (AZ.: D 455/11).

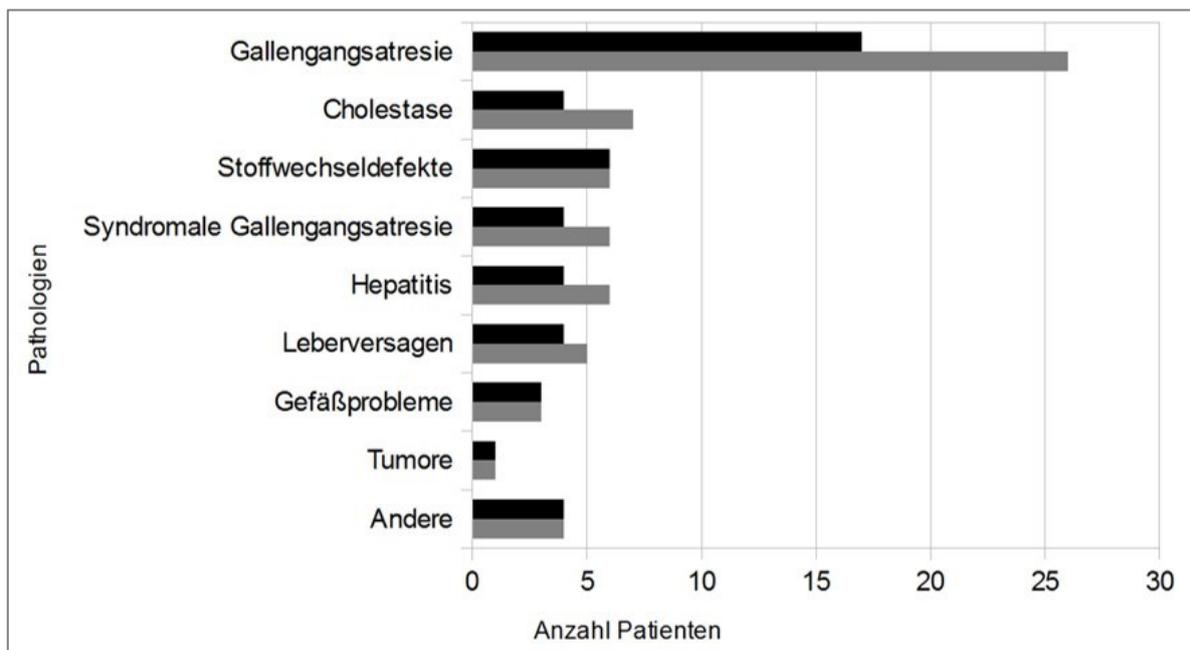
### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Das Patientenkollektiv

Den Einschlusskriterien genügte ein Ausgangskollektiv von 64 Patienten, davon 29 Jungen (45%) und 35 Mädchen (55%). Die Altersverteilung in diesem Kollektiv zeigte einen Median von 10,5 Jahren mit einem Range von 4,0-17,8 Jahren. Die Verteilung der Indikationen zur LTX entspricht der üblichen Verteilung in einem pädiatrischen Kollektiv und ist in *Abbildung 1* angegeben. Die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Medikationen im Ausgangskollektiv sind in *Abbildung 2* dargestellt.

Von den an die Eltern und Lehrer verschickten 64 Fragebögen kam es zu einem Rücklauf von 45 Elternbögen (70,3%) und 28 Lehrerbögen (43,8%). Innerhalb der 45 Elternbögen war das Verhältnis Jungen (22) und Mädchen (23) ähnlich wie im Ausgangskollektiv. Das Elternfragebogen-Rückläuferkollektiv zeigte einen Altersmedian von 11 Jahren mit einem Range von 4,4-17,8 Jahren, somit vom Alter her nicht signifikant verschieden vom Ausgangskollektiv.

Die Verteilung der Indikationen zur LTX im Rückläuferkollektiv der Elternbögen ist ebenfalls in *Abbildung 1* angegeben. Die Medikation im Rückläuferkollektiv ist zusammen mit der Medikation im Ausgangskollektiv in *Abbildung 2* angegeben. Die Lebertransplantationen fanden zwischen dem 0,7. bis 17,1. Lebensjahr statt, bei einem Median von 6,6 Jahren.



*Abbildung 1: Indikationen zur Lebertransplantation*

Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Indikationen zur Lebertransplantation. Dargestellt werden hier Ausgangskollektiv (grau) und Rückläufer (schwarz).

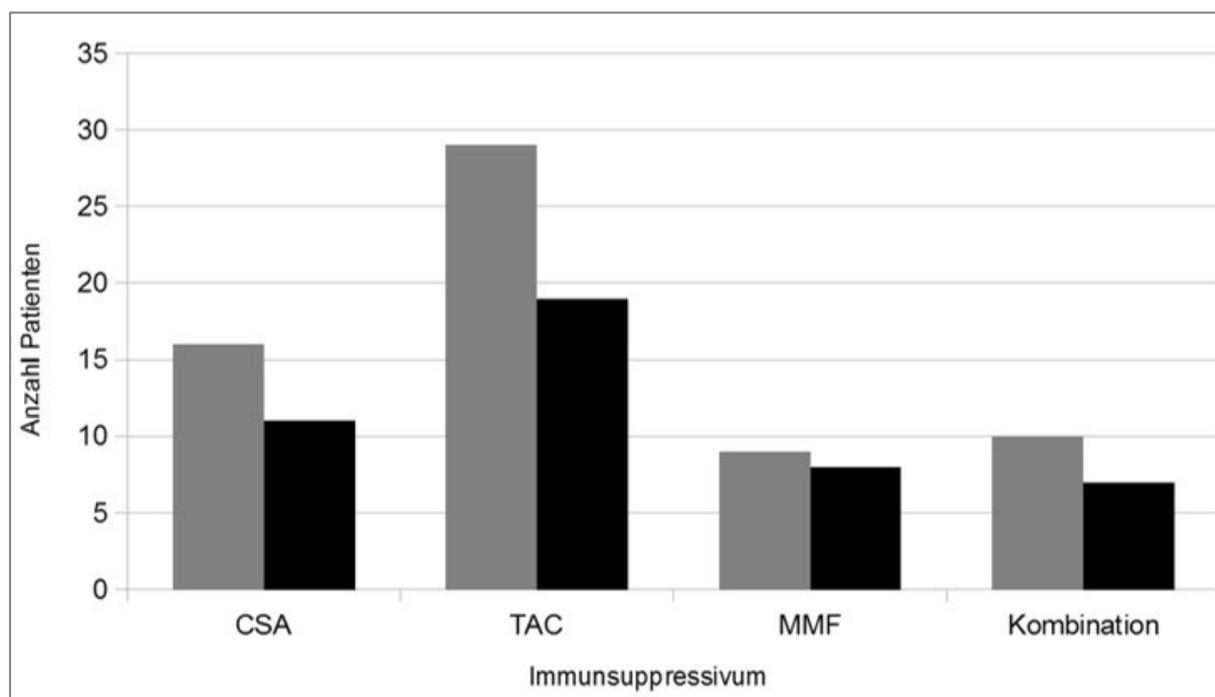


Abbildung 2: Medikation zur Immunsuppression

Es wird die Anzahl der Patienten mit den verschiedenen Medikamenten (CSA, TAC, MMF, Kombinationen) für das Ausgangskollektiv in grau, für die Rückläufer in schwarz dargestellt.

Im Rückläuferkollektiv verteilen sich die Immunsuppressiva prozentual auf CSA: Cyclosporin A (24,4%), TAC: Tacrolimus (42,2%), MMF: Mycophenolate Mofetil (17,8%), Kombination: Kombination mehrerer Immunsuppressiva (15,6%).

### 3.2 Deskriptive Statistik der CBCL/4-18 Elternantworten

Während in einem Normkollektiv ein t-Wert von 50 mit einer Standardabweichung von 10 zu erwarten wäre, zeigt der Median der Elternangaben im Rückläuferkollektiv (unter Einbeziehung aller Medikationen) für die externalisierenden Störungen einen minimal erhöhten Median von 54,5. Für die Internalisierenden Störungen zeigt sich jedoch ein Median von 60,5 im für den einzelnen grenzwertigen Bereich und damit im Gesamtscore einen knapp darunter liegenden Median von 59,2, mit auch 75% der Antworten oberhalb des eigentlichen Mittelwertes von  $t=50$ , siehe Abbildung 3.

Eine separate Darstellung der Lehrerbeurteilung erfolgt nicht. Für eine vergleichende Darstellung mit den hier abgebildeten Werten siehe Abbildung 5.

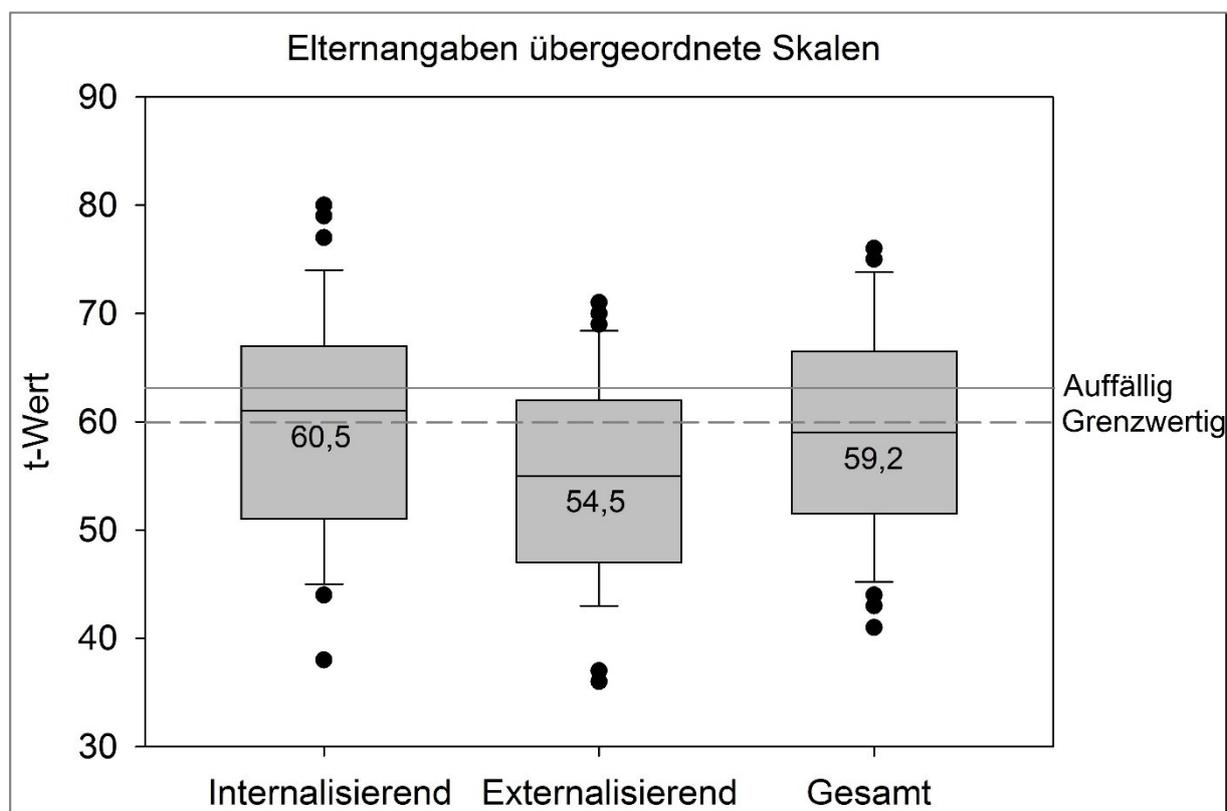


Abbildung 3: Elternangaben für die übergeordneten Syndromskalen

Darstellung der t-Werte für die Elternangaben im Rückläuferkollektiv zu den übergeordneten Syndromskalen externalisierende und internalisierende Störungen sowie Gesamtscore.

Angegeben sind Mediane (mittlere Linie), Interquartil-Bereich (Box), 10./90. Perzentile (Antennen) und Ausreißer (Punkte). Die Zahlenwerte geben die Zahlenwerte des Medians an. Die gestrichelte Linie kennzeichnet den „grenzwertigen“ Bereich, die durchgezogene die „auffälligen“ Werte.

Die übergeordneten Syndromskalen und Gesamtergebnisse wurden auf eine Korrelation mit Alter oder Zeit nach LTX untersucht. Es zeigten sich hierbei keine signifikanten Korrelationen, die Daten werden nicht gezeigt (Spearman Rangkorrelation).

Bei der Beschreibung der Einzelskalen fällt auf, dass in den Elternangaben körperliche Beschwerden führend sind, jedoch finden sich in fast jeder Kategorie zahlreiche Ausreißer nach

oben. Die Mediane erreichen allerdings in keinem Fall den (für die Einzelskalen höher angesetzten) grenzwertigen oder gar auffälligen Bereich, *siehe Abbildung 4*.

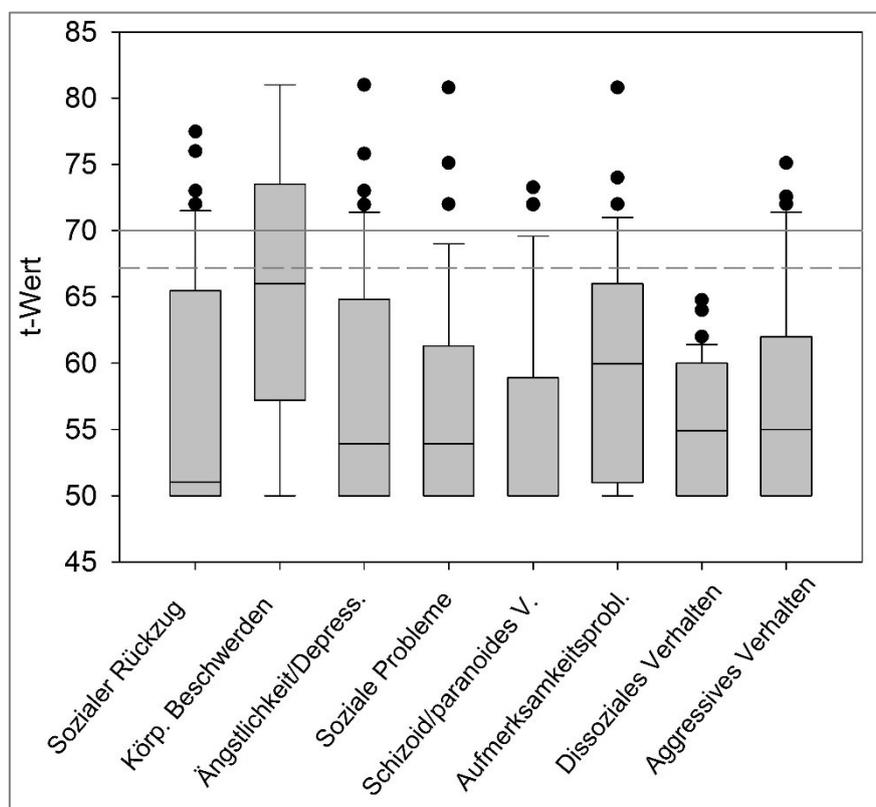


Abbildung 4: Aufschlüsselung der Elternangaben zu den einzelnen Syndromskalen.

Körperliche Beschwerden sind führend, jedoch finden sich in fast jeder Kategorie zahlreiche Ausreißer. Angegeben sind Mediane (mittlere Linie), Interquartil-Bereich (Box), 10./90. Perzentile (Antennen) und Ausreißer (Punkte). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den „grenzwertigen“ Bereich, die durchgezogene die „auffälligen“ Werte. Ein t-Wert von 67 gilt als „grenzwertig“, ab 70 als „auffällig“.

### 3.3 Vergleich von Elternantworten und Lehrerantworten

Aufgrund der geringeren Rückläuferzahl der Lehrerbögen konnten in diesem Vergleich nur 24 Patienten herangezogen werden, für die beide Fragebögen vorlagen. Diese zeigten für die gleichen Patienten jeweils deutlich normalere Werte in den Lehrer- als in den Elternangaben. Die nachfolgende Abbildung stellt einen Vergleich der Eltern- mit den Lehrerfragebögen dar:

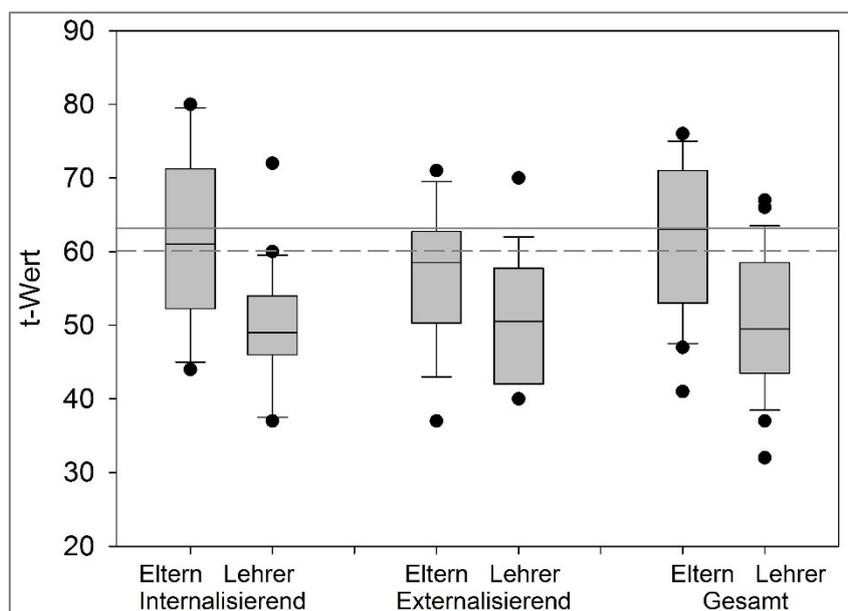


Abbildung 5: Vergleich der übergeordneten Syndromskalen der Eltern- und Lehrerbögen

Angegeben sind Mediane (mittlere Linie), Interquartil-Bereich (Box), 10./90. Perzentile (Antennen) und Ausreißer (Punkte). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den „grenzwertigen“ Bereich, die durchgezogene die „auffälligen“ Werte.

Der statistische Vergleich der Eltern- und Lehrerangaben zeigt für die internalisierenden Störungen und in der Folge für den Gesamtscore signifikante Unterschiede, nicht jedoch für die externalisierenden Störungen. Dies verdeutlicht die nachfolgende Tabelle:

		95% Konfidenzintervall der Differenz			
		Mittelwert	Untere	Obere	Signifikanz (2-seitig)
	(n=24)				
Paar 1	CBCL-Intern Eltern / CBCL-Intern Lehrer	12,00	6,214	17,786	0,00
Paar 2	CBCL-Extern Eltern / CBCL-Extern Lehrer	5,417	0,972	9,861	0,19
Paar 3	CBCL-Gesamt Eltern / CBCL-Gesamt Lehrer	10,75	5,22	16,28	0,001

Tabelle 2: *t*-Test bei gepaarten Stichproben. Basierend auf den *t*-Werten der Auswertung der Child Behavior Check List 4/18

Der Unterschied in den Eltern- und Lehrerangaben ist für die internalisierenden und Gesamtskalen signifikant, nicht jedoch für die externalisierenden Skalen.

Eine Korrelation der Ergebnisse der Elternbögen und der Lehrerbögen bezüglich der „internalisierenden“, „externalisierenden“ und „gesamt“ t-Werte konnte nicht nachgewiesen werden. Spearman Rangkorrelationskoeffizienten Eltern-Lehrer-Bögen internalisierende Störungen - 0,10 ( $p=0,63$ ), externalisierende Störungen 0,35 ( $p=0,094$ ) und Gesamtwert 0,05 ( $p=0,815$ ).

### 3.4 Vergleich der Ergebnisse der Elternangaben mit Vergleichswerten aus einer Normalpopulation

Um dem Frage nachzugehen, ob die relativ vielen Ausreißer nach oben mit Medianen im oberen Norm- bis grenzwertigen Bereich für die übergeordneten Syndromskalen eine Auffälligkeit darstellen, werden die in der Studie gewonnenen Ergebnisse hier mit den Werten von Ziegert (2002) verglichen. Diese Werte wurden aus einer Normalpopulation generiert. Es werden in der Publikation die Prozentsätze der von Eltern als auffällig beurteilten Kinder und Jugendlichen angegeben. Im Folgenden wird der Vergleich zwischen den übergeordneten Skalen sowie den Einzelskalen dargestellt. Dies erfolgt für Jungen wie für Mädchen getrennt, da die Daten bei Ziegert in dieser Form angegeben werden.

Für die übergeordneten Skalen finden sich fast durchgehend höhere Prozentsätze von auffällig eingeschätzten Kindern/Jugendlichen in dieser Kohorte gegenüber einer Normpopulation. Dies ist besonders deutlich im Bereich der internalisierenden Störungen und ausgeprägter bei den Mädchen, *siehe Abbildung 6*.

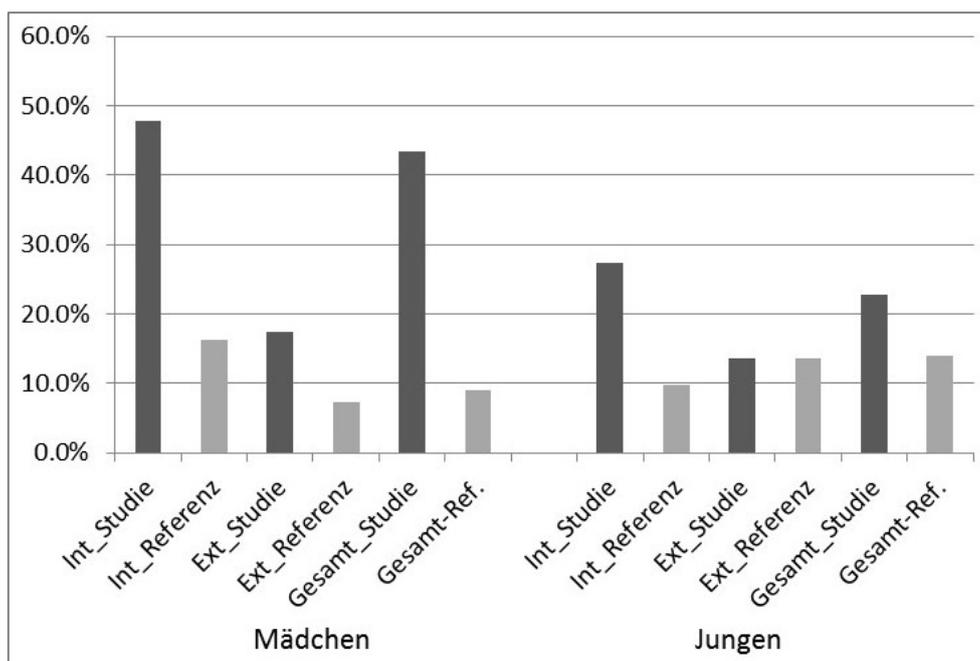


Abbildung 6: Vergleich der prozentual auffälligen Kinder und Jugendlichen gemäß Elternangaben mit den Ergebnissen von Ziegert (2002)

In allen drei Bereichen deutlich auffälligere Ergebnisse, als bei Ziegert.

Die Elternangaben dieser Studie (\_Studie) sind dunkelgrau dargestellt, die Ergebnisse von Ziegert (\_Referenz) hellgrau. Angegeben sind jeweils die Prozentsätze der von den Eltern als auffällig ( $t > 63$ ) eingestuften Kinder/Jugendlichen in den jeweiligen übergeordneten Skalen.

Bei der Betrachtung der einzelnen Syndromskalen treten die körperlichen Probleme im Vergleich hervor. Jedoch sind auch die Prozentsätze für auffällige Werte in den Syndromskalen für „sozialen Rückzug“, „Angst“, „Aufmerksamkeitsprobleme“, „schizoides Verhalten“ und „aggressives Verhalten“ um ein Vielfaches erhöht, siehe *Abbildung 7* für die Mädchen und *Abbildung 8* für die Jungen.

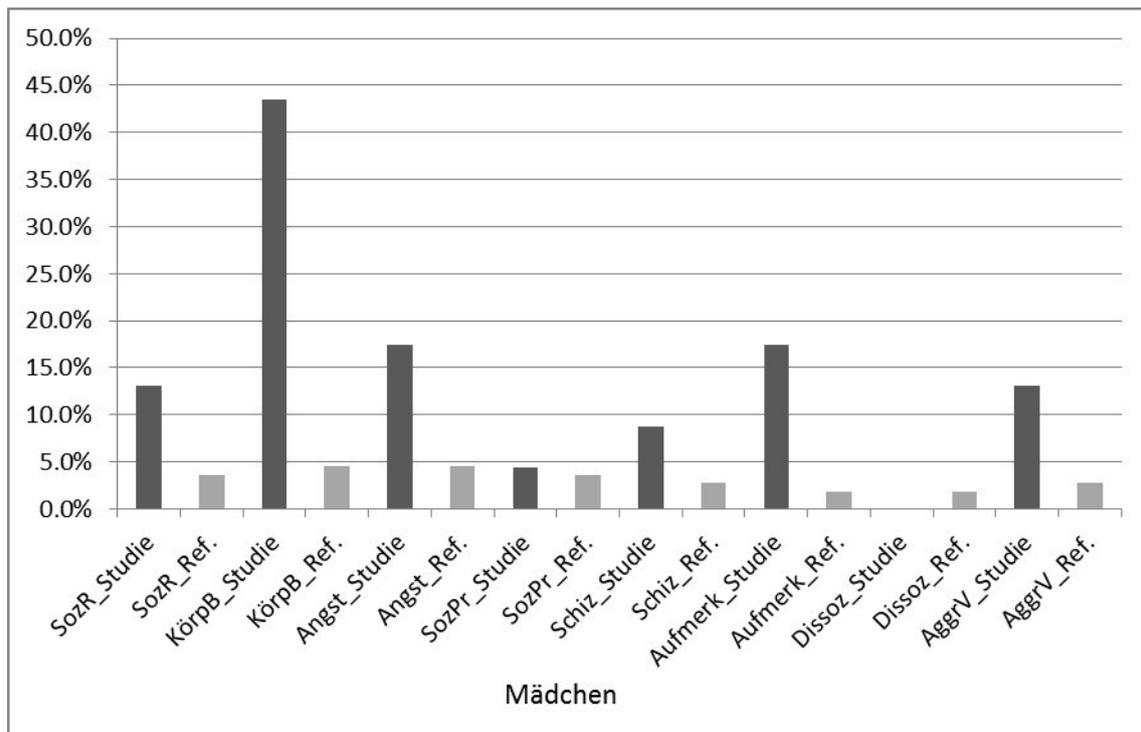


Abbildung 7: Vergleich der Prozentsätze auffälliger Angaben für Mädchen

Die Elternangaben sind dunkelgrau dargestellt, die Ergebnisse von Ziegert hellgrau. Auf der y-Achse finden sich die prozentualen Anteile auffälliger Angaben ( $t > 70$ ) an der jeweiligen Kohorte, auf der x-Achse die Syndromskalen.

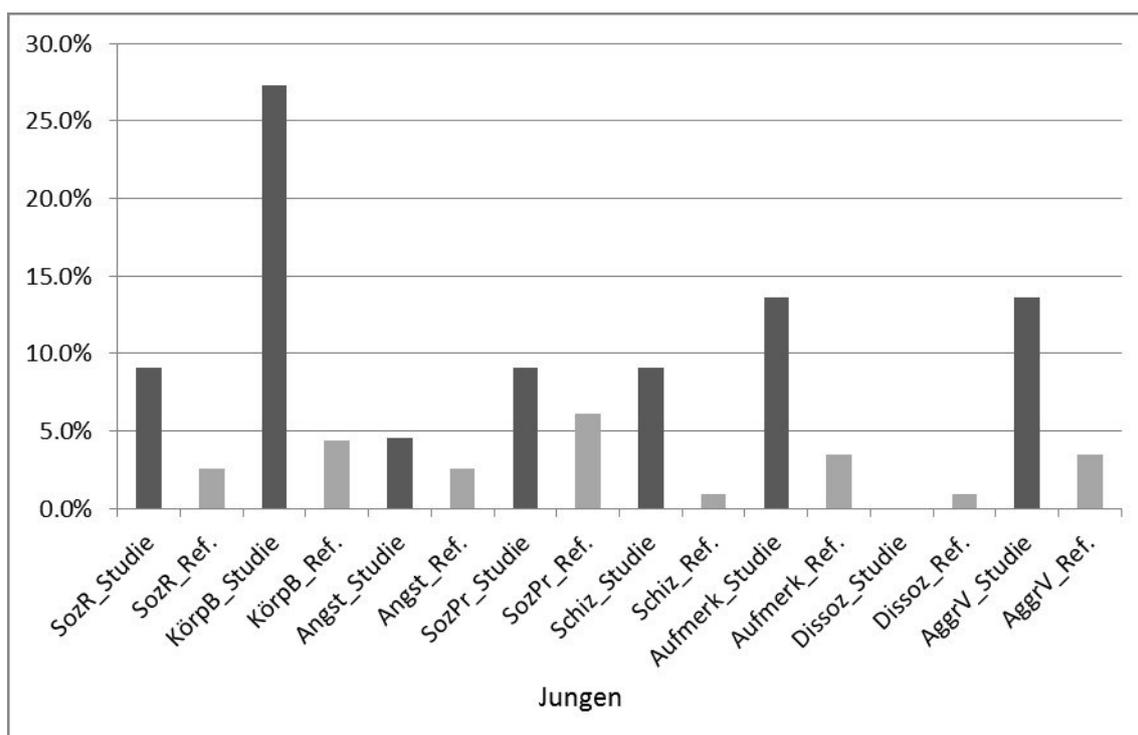


Abbildung 8: Vergleich der Prozentsätze auffälliger Angaben für Jungen

Die Elternangaben sind dunkelgrau dargestellt, die Ergebnisse von Ziegert hellgrau. Auf der y-Achse finden sich die prozentualen Anteile auffälliger Angaben ( $T > 70$ ) an der jeweiligen Kohorte, auf der x-Achse die Syndromskalen.

### 3.5 Vergleich der Immunsuppressiva

In den folgenden Abbildungen werden die Immunsuppressiva hinsichtlich der übergeordneten Syndromskalen gegenübergestellt.

Die Differenzierung der internalisierenden Störungen in die verschiedenen Immunsuppressiva zeigt für CSA und vor allem für MMF höhere Werte, *siehe Abbildung 9*.

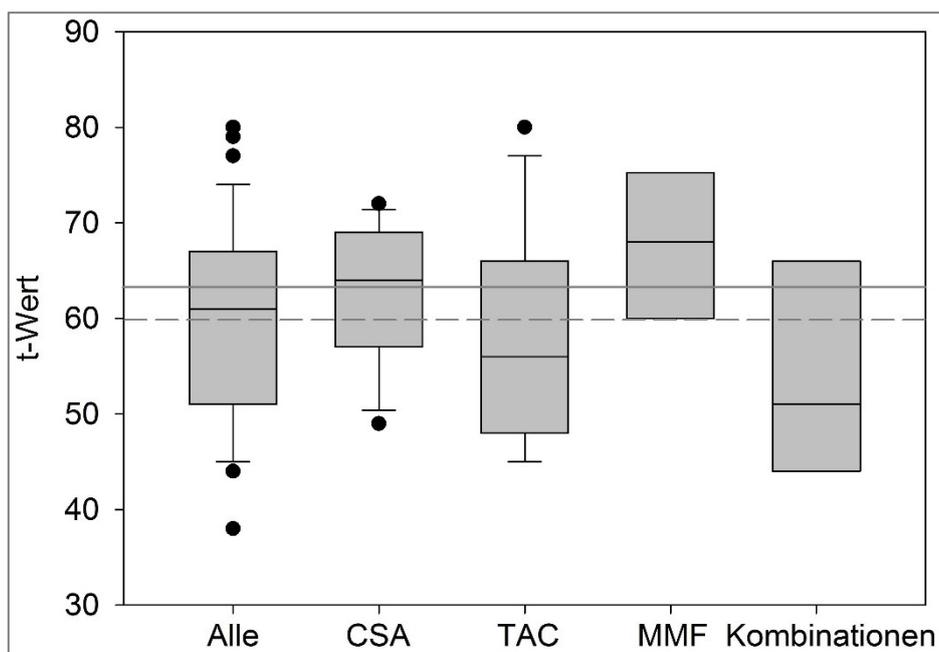


Abbildung 9: Aufteilung der Patienten nach ihrer Medikation und Darstellung hinsichtlich der internalisierenden Syndromskalen. Nur Elternbögen.

Darstellung der Elternergebnisse für die internalisierenden Störungen in der Gesamtgruppe sowie aufgeteilt nach immunsuppressiver Medikation. Angegeben sind Mediane (mittlere Linie), Interquartil-Bereich (Box), 10./90. Perzentile (Antennen) und Ausreißer (Punkte). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den „grenzwertigen“ Bereich, die durchgezogene die „auffälligen“ Werte.

Diese Gruppenunterschiede sind nach Untersuchung mit der einfaktoriellen ANOVA signifikant. Im Post-Hoc-Test nach Scheffé ergibt sich eine mittlere Differenz von 13,1 zwischen MMF und TAC bei einer Signifikanz von  $p = 0,036$ , die anderen Unterschiede sind nicht signifikant.

Im Bereich der externalisierenden Störungen fällt bei der Differenzierung nach Medikation in den Elternangaben ein Median im auffälligen Bereich für MMF auf, nicht jedoch für die anderen Medikamente, siehe Abbildung 10.

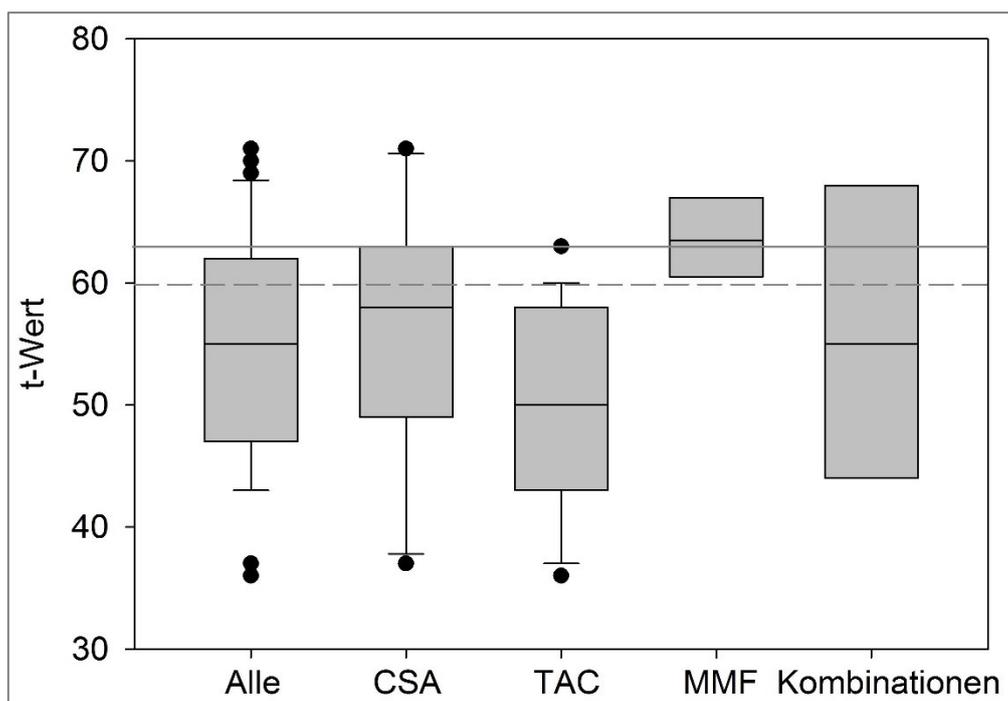


Abbildung 10: Darstellung der Elternergebnisse für die externalisierenden Störungen in der Gesamtgruppe sowie aufgeteilt nach immunsuppressiver Medikation. Angegeben sind Mediane (mittlere Linie), Interquartil-Bereich (Box), 10./90. Perzentile (Antennen) und Ausreißer (Punkte). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den „grenzwertigen“ Bereich, die durchgezogene die „auffälligen“ Werte.

Unter Verwendung der einfaktoriellen ANOVA lässt sich ein F-Wert von 4,627 und eine Signifikanz von  $p = 0,007$  ermitteln. Der Post-Hoc-Test nach Scheffé zeigt eine mittlere Differenz von 13,19 zwischen MMF und TAC bei einer Signifikanz von  $p = 0,009$ . Erwartungsgemäß zeigt sich auch im Gesamtscore ein deutlich auffälliger Wert für MMF, jetzt ein im grenzwertigen Bereich liegender Wert für CSA, siehe Abbildung 11.

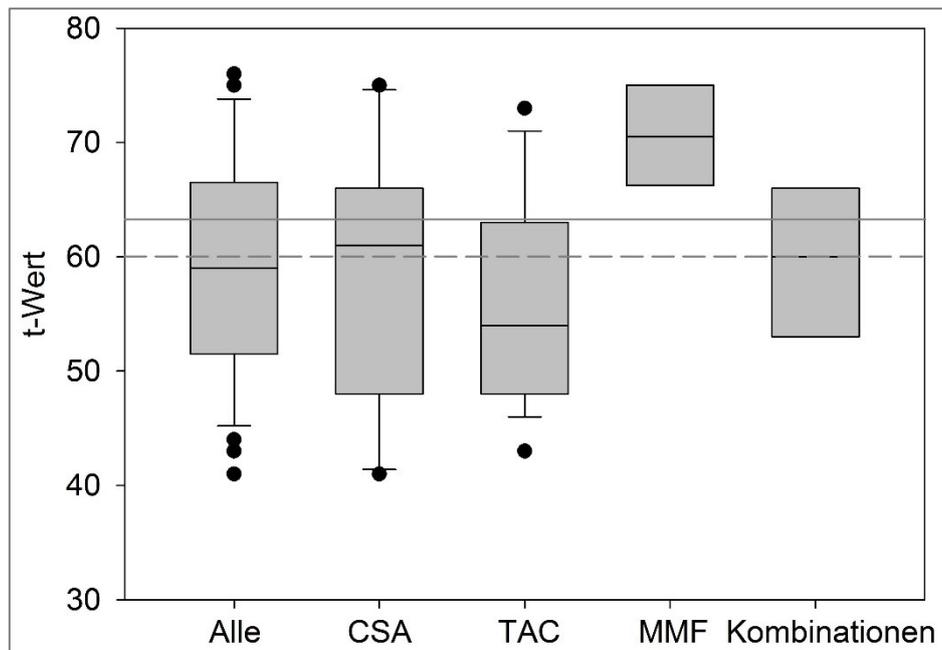


Abbildung 11: Darstellung der Elternergebnisse für die Gesamtscores Störungen in der Gesamtgruppe sowie aufgeteilt nach immunsuppressiver Medikation. Angegeben sind Mediane (mittlere Linie), Interquartil-Bereich (Box), 10./90. Perzentile (Antennen) und Ausreißer (Punkte). Die gestrichelte Linie kennzeichnet den „grenzwertigen“ Bereich, die durchgezogene die „auffälligen“ Werte.

Die einfaktoriellen ANOVA ergibt einen F-Wert von 4,825 und eine Signifikanz von  $p = 0,006$ .

Der Post-Hoc-Test nach Scheffé zeigt dann eine mittlere Differenz von 14,44 zwischen MMF und TAC bei einer Signifikanz von  $p = 0,006$ .

Zwischen den anderen Medikamenten ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Lehrerbögen hinsichtlich eines Unterschiedes zwischen den einzelnen Medikamenten kam es zu keinen signifikanten Unterschieden. Diese Daten werden hier nicht gezeigt.

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodenkritik

Das Ausgangskollektiv, definiert durch den Einschluss aller den Eingangskriterien entsprechenden Patienten eines LTX-Zentrums, war mit 68 Patienten leider grenzwertig klein. Eine Möglichkeit zur Vergrößerung des Ausgangskollektivs wäre eine Multicenter-Studie gewesen, die den Rahmen dieser Untersuchung jedoch überschritten hätte.

Die erzielte Rückläuferquote von 70,3% der Elternbögen blieb hinter den Erwartungen zurück, ein Vergleich von Ausgangskollektiv und Rückläuferkollektiv zeigte jedoch keine gravierende Verzerrung durch die resultierende untersuchte Gruppe, was die Parameter Alter, Geschlecht, Zeit nach Transplantation, aktuelle Morbidität, Transplantationsindikation und Medikation angeht. Die Nichtantworten in 19 Fällen begründeten sich wie folgt: In acht Fällen befanden sich die Patienten nicht mehr in Kiel in Behandlung, in drei Fällen wurde aufgrund einer schwierigen familiären Situation nicht teilgenommen und in acht Fällen blieb es unklar. Die Patienten, die sich nicht mehr in Kiel in Behandlung befanden, waren mit ihren Familien verzogen. Da dies als ein zufälliges Ereignis anzusehen ist, wird durch die geringere Rückläuferzahl keine Verzerrung der Ergebnisse erwartet und trotz einer kritischen Betrachtung das Kollektiv als nicht verzerrt wahrgenommen.

Die Ausschlusskriterien wurden wie dargelegt getroffen, um eine „normale“ Kohorte zusammenzustellen. Die Altersbegrenzung gründete sich auf der Altersbegrenzung des Fragebogens *Child Behavior Check List/4-18*. Ein zusätzlicher Fragebogen, welcher eventuell jüngere Patienten berücksichtigen könnte, wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit nicht gewählt. Darüber hinaus sollten die Ausschlußkriterien nicht zu stark von den Vergleichsstudien von Kaller (2013) – Alter zwischen 6-18 Jahren, mindestens ein Jahr nach Lebertransplantation, ausreichende Deutschkenntnisse; Kaller (2010) – Alter zwischen 6-18 Jahren, wohnhaft in Deutschland, ausreichende Deutschkenntnisse, keine akute Erkrankung; Kaller (2005), Alter zwischen 5-12,6 Jahren, wohnhaft in Deutschland, ausreichende Deutschkenntnisse, mindestens ein Jahr nach Lebertransplantation, keine akute Erkrankung, keine geistigen Handicaps; Ziegert (2002) - Alter zwischen 11-18 - abweichen.

Die Entscheidung der Durchführung als Fragebogenstudie im Postversand wurde aus mehreren Gründen getroffen: Einmal wäre es sehr schwer geworden, die Eltern alle im Rahmen eines Ambulanzbesuchs zu befragen. Eine Befragung der Lehrer wäre so gar nicht möglich gewesen.

Eine direkte oder indirekte Beeinflussung durch medizinisches Personal oder das Krankenhaussetting sollte durch die häusliche Umgebung vermieden werden.

Eine genaue Information der Studienteilnehmer wurde durch das ausführliche Anschreiben gewährleistet und eine telefonische Rücksprache mit der Ambulanz, bzw. der Brückenschwester angeboten.

Durch das alleinige Anschreiben der Eltern sollte diesen die Entscheidung überlassen werden, ob die Lehrer an der Studie teilnehmen sollten. Des Weiteren war dies natürlich zur Wahrung der Schweigepflicht unumgänglich. Vielleicht war dies der Hauptgrund für die vergleichsweise geringe Rückläuferquote der Lehrerbögen. Die separate Zurverfügungstellung von Rücksendeumschlägen sollte hauptsächlich einer Zensur, bzw. Manipulation durch eine der Parteien vorbeugen, aber auch den Parteien nicht das Gefühl geben, ihre Aussagen würden später von der anderen Partei ggf. registriert, zensiert oder gar korrigiert werden.

Die Verwendung der *Child Behavior Check List 4-18* beruhte auf mehreren Überlegungen: Erstens ist dieser Bogen seit Jahren international, als auch national bewährt (Bird 1996, Döpfner 1994). Eine Bearbeitung der amerikanischen Originalversion erfolgte durch die *Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist* und führte zu einer deutschsprachigen Konsensus-Version. Eine Überprüfung erfolgte durch Döpfner (1995). Zweitens wird dieser seit Jahren vom *Psychologischen Dienst der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Campus Kiel* verwendet. Somit gab es bereits Erfahrungen im Haus mit der Verwendung dieses Fragebogens. Drittens liegen Studien mit Vergleichswerten vor, welche sich der gleichen Methodik bedienten, wie z.B. Ziegert 2002, die in Ihrer Untersuchung auch die *Child Behavior Check List 4-18* verwendete.

Aufgrund der Tatsache, dass nur eine nicht ausreichende Anzahl an Teilnehmern das erste Anschreiben vom August 2011 beantwortete, erfolgte ein zweites Anschreiben im Frühjahr 2012. Durch diese teilweise verzögerte Bearbeitung und Beantwortung der Bögen lagen die Testzeitpunkte bis zu 13 Monate auseinander.

## 4.2 Wertung der vorliegenden Ergebnisse

Grundsätzlich zeigen sich bei der Auswertung der Fragebögen über die transplantierten Kinder in den übergeordneten Syndromskalen bis zu über vierfach erhöhte Prozentsätze an auffälligen Werten im Vergleich zu einer Normalpopulation (*siehe Abbildung 6 ff.*). Auffällig ist hier auch der Unterschied zwischen Jungen und Mädchen. Bei den Jungen fällt dieser Unterschied

wesentlich deutlicher aus. In beiden Gruppen ist jedoch die internalisierende Problemkomponente stark überwiegend, im Gegensatz zu der initial aufgestellten Hypothese. Auf vermehrte internalisierende Probleme wiesen auch bereits Törnquist (1999) und Fredericks (2007) hin.

Die ängstliche Komponente ist bei den Mädchen deutlich erhöht, während diese Angaben bei den Jungen in etwa identisch sind, mit denen der Normalpopulation. Bei beiden Geschlechtern zeigt sich ein bis zu sechsfach erhöhter Prozentsatz an auffälligen Angaben für aggressives Verhalten. Für Aufmerksamkeitsprobleme verhält es sich identisch, wobei die Probleme auch hier bei den Mädchen deutlicher zu Tage traten. Unruhe, Konzentrationsstörungen und Aggressivität beschreibt auch Gilmour (2010).

Bezüglich der Medikation ließ sich vornehmlich ein signifikanter Unterschied zwischen den Medikamenten Mycophenolat Mofetil und Tacrolimus darstellen. Dieser war jedoch zum einen nicht zugunsten von MMF, sondern von Tacrolimus, zum anderen nicht wie erwartet im externalisierenden Bereich, sondern im internalisierenden zu finden. Anhand der Ergebnisse lassen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Medikamentengruppen zeigen.

Aufgrund des unerwarteten Ergebnisses der Häufung von Auffälligkeiten in der Gruppe der mit MMF behandelten Patienten wurde diese noch einmal bezüglich Alter oder Zeit nach Transplantation im Vergleich zu den anderen Gruppen untersucht, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zeigten (Daten nicht gezeigt). Da eine Monotherapie mit MMF eine Art „Third-line“-Therapie bei Schwierigkeiten mit den anderen Medikationen darstellt, kann hieraus möglicherweise auf einen komplizierteren Verlauf rückgeschlossen werden, der Verhaltensauffälligkeiten begünstigt. Die hier gewählte Methodik einer Querschnittstudie kann eine solche Kausalität jedoch nicht weiter überprüfen.

Es lässt sich zwar deutlich darstellen, dass die beobachteten Patienten wesentlich häufiger unter Problemen leiden, jedoch ist der ursächliche Bezug zu den Immunsuppressiva nicht zwingend herstellbar. Nach wie vor bleibt der Verdacht jedoch bestehen, da in anderen Studien Nebenwirkungen wie eine teilweise Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke (Shinya 2010), Polyneuropathie und Paraplegie (Terrovitis 1998), Encephalopathie (Chang 2001) und andere neurotoxische Nebenwirkungen unter Calcineurininhibitorthherapie aufgezeigt werden (Bechstein 2000). Dies steht im Gegensatz zu den hier dargestellten vergleichsweise geringen Problemen unter Therapie mit Tacrolimus.

Wie bereits in vorhergegangenen Publikationen beobachtet, werden psychische Auffälligkeiten gehäuft nach Transplantationen nicht nur von Leber, sondern auch von Herz und Niere berichtet (Kaller 2013, Haavisto 2013). Jedoch bestehen kontroverse Ergebnisse bezüglich der Zuordnung zu einzelnen immunsuppressiven Therapien.

Einerseits sprach Kaller 2013 von einem erhöhten Risiko für Aufmerksamkeitsstörungen bei Einnahme von Tacrolimus im Vergleich zu Ciclosporin A, zeigte jedoch generell bei ca. 50% der Kinder nach Lebertransplantation psychische Auffälligkeiten auf, also auch wesentlich häufiger, als im Vergleich zur Normalpopulation. Andererseits verneint Kaller 2005 auch einen Zusammenhang zwischen immunsuppressiver Therapie und kognitivem Outcome bei Kindern nach Lebertransplantation.

Gerade die Verwendung von Mycophenolat Mofetil anstelle von Cyclosporin A und Tacrolimus führte bei neurotoxischen Nebenwirkungen (Bechstein 2000), als auch somatischen, wie renaler Insuffizienz (Evans 2005) zu einer deutlichen Verbesserung der Situation. Lang zeigte 2009 bei einer calcineurininhibitorfreien Therapie eine Verbesserung von Gedächtnisleistung und Konzentration, Stimmung, Lebensqualität und genereller psychiatrischer Symptome.

Die kritischere Beurteilung der Eltern im Vergleich zu den Lehrern könnte, wie an anderer Stelle bereits beschrieben (Shemesh 2008), in der kritischen Auseinandersetzung mit der Situation, als auch mit einhergehenden Ängsten und Sorgen liegen. Auch werden überprotektive Verhaltensweisen nach Lebendspende seitens der Eltern beschrieben (Tong 2009).

Ob die Problemwahrnehmung seitens der Lehrer eventuell ebenfalls verzerrt sein könnte, lässt sich nicht sagen. Da es sich bei den von den Eltern beobachteten Auffälligkeiten vor allem um internalisierende Störungen handelt, ist eine deutlich geringere Einschätzung von Seiten der Lehrer allerdings nachvollziehbar, ohne dass dies einen sicheren Hinweis auf das tatsächliche Ausmaß des Problems gibt. Hierfür wären im Falle auffälliger Elternangaben psychologische Nachuntersuchungen erforderlich, die den betroffenen Familien empfohlen wurden, die jedoch nicht nachverfolgt wurden.

Inwiefern und in welchem Ausmaß die immunsuppressive Medikation einen Einfluss auf das Verhalten und die psychische Entwicklung der Kinder nach einer Lebertransplantation hat, bleibt letztlich weiterhin ungeklärt, trotz der auffällig erhöhten Werte für Patienten unter Mycophenolat Mofetil Therapie. So spielen doch nach aktueller Forschungslage viele Faktoren

zusammen, wie z.B. Alter, Elternhaus, Art der Spende, Verlauf, Organabstoßung und Retransplantation (Gritti 2006, Kaller 2013).

Sicher sagen die hier und u.a. auch bei anderen Autoren (Kaller 2013/2010, Dobbels 2007, Shemesh 2008) vorliegenden Ergebnisse und Einschätzungen, dass eine regelmäßige Überprüfung des psychologischen Status der transplantierten Kinder erwogen werden sollte. Wie eingangs erwähnt, können nicht nur früh auftretende körperliche Beschwerden die Entwicklung und das weitere Leben eines Kindes stark beeinträchtigen, sondern natürlich auch psychische Belastungen.

## Zusammenfassung

Die Behandlung mit Immunsuppressiva nach einer Lebertransplantation im Kindesalter ist notwendig, um eine Abstoßung des Transplantats zu vermeiden und ein langfristiges Transplantationsüberleben zu gewährleisten. Die hier vorliegende Arbeit dient zur Überprüfung der Hypothese, ob es einen Zusammenhang zwischen der immunsuppressiven Medikation mit Calcineurininhibitoren und von Eltern berichteten Verhaltensauffälligkeiten wie Unruhe und Aggressivität besteht.

Die Gruppe der mit Calcineurininhibitoren behandelten Patienten nach LTX sollte verglichen werden mit einem Normalkollektiv aus Gesunden sowie mit Patienten, die unter Immunsuppression mit MMF oder Kombinationen (und damit niedrigeren CNI-Spiegeln) standen.

Hierfür wurde eine retrospektive Querschnittstudie mithilfe eines standardisierten Fragebogens, der *Child Behavior Checklist 4-18*, durchgeführt. Dieser zeigt die Ergebnisse in neun Syndromskalen an, die zu zwei übergeordneten Syndromskalen (internalisierende und externalisierende Störungen) zusammen, die wiederum zu einem Gesamtergebnis verrechnet werden. Laut der Hypothese wäre zu erwarten, dass es bei der Patientengruppe unter immunsuppressiver Medikation mit Calcineurininhibitoren zu einer erhöhten Anzahl an grenzwertigen/auffälligen Kindern in den entsprechenden (übergeordneten) Syndromskalen und dem Gesamtergebnis der *Child Behavior Checklist 4-18* kommt.

Es konnten 45 Elternfragebögen und 24 kombinierte Eltern-/Lehrerfragebögen ausgewertet werden, entsprechend 70% und 44% der versandten Fragebögen. Nach Auswertung der Daten konnten die vorliegenden Untersuchungsergebnisse folgendermaßen zusammengefasst werden:

- 1.) Es zeigt sich in den Elternangaben ein im grenzwertigen Bereich liegender Median für internalisierende Störungen, ein knapp grenzwertiger Median der Gesamtprobleme und ein nur leicht erhöhter Median für externalisierende Störungen.
- 2.) Grundsätzlich ließen sich in den Elternangaben keine grenzwertigen Mediane in den einzelnen Syndromskalen darstellen, jedoch relativ viele Individuen im auffälligen Bereich.
- 3.) In den Elternangaben in den Kategorien „Internalisierend“ und „Gesamt“ präsentiert sich ein signifikant höherer Prozentsatz an auffälligen Ergebnissen im Vergleich zu einer

deutschen Durchschnittspopulation (Ziegert 2002).

- 4.) Die Lehrerangaben zeigten demgegenüber keine auffälligen Ergebnisse, wobei insbesondere für die internalisierenden Störungen die Frage einer Unterschätzung durch die Lehrer oder einer Überschätzung durch die Eltern bleibt.
- 5.) Im Vergleich der einzelnen Immunsuppressiva stellen sich signifikante Unterschiede zwischen den Immunsuppressiva im internalisierenden Bereich dar. Hier schneidet Mycophenolat Mofetil signifikant schlechter ab als Tacrolimus.

Die vorliegenden Daten geben einen Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten nach Organtransplantation im Kindesalter. Dies ist in Übereinstimmung mit publizierten Studien (Kaller 2010, Kaller 2013, Sörensen 2011, Yu 2012), die insbesondere auch internalisierende Störungen beschreiben. Der aufgrund der Elternschilderungen vermutete Zusammenhang von Verhaltensauffälligkeiten mit Calcineurininhibitorthherapie wurde hier explizit nicht gefunden, eher ein vermehrtes Auftreten unter MMF-Therapie. Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der vielfältigen Faktoren, die das Verhalten eines lebertransplantierten Kindes beeinflussen, ist dieses jedoch sehr vorsichtig zu bewerten.

Insbesondere der auffällig hohe Anteil an internalisierenden Störungen, die bei normalen Ambulanzkontakten verborgen bleiben können, ist jedoch ein Argument für ein regelmäßiges Screening der Transplantationspatienten in der Nachsorge sowie für weitere Studien, die andere Risikofaktoren hierfür untersuchen.





## Literaturverzeichnis

- Achenbach, T. M. (1991): Manual for the child behavior check list / 4-18 and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Achenbach, T. M., Ruffle, T.M. (2000): The Child Behavior Check List and related forms for assessing behavioral / emotional problems and competencies. *Pediatrics in Review*, 21, 265-271
- Alessiani, M., Kusne, S., Martin, M., Jain, A., Abu-Elmagd, K., Moser, J., Todo, S., Fung, J., Starzl, T. (1990): Infections in adult liver transplant patients under FK 506 Immunosuppression. *Transplant Proc*, 23(1 Pt 2), 1501–1503
- Bechstein, W. O. (2000): Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*, 13, 5, 313-26
- Bird, H. R. (1996): Epidemiology of childhood disorders in cross-cultural context. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 35-49
- Buckels, J.A. (1991): Pediatric liver transplantation: review of current experience. *J inherit Metab Dis*. 14(4), 596-603
- Chang, S. H., Lim, C. S., Low, T. S., Chong, H. T., Tan, S. Y. (2001): Cyclosporine-associated encephalopathy: a case report and literature review. *Transplant Proc*, 3, 7-8, 3700-1
- Cruz, C.M., Pereira S., Gandara, J., Ferreira, S., Lopes, V., Daniel, J., Miranda H. P. (2016): Efficacy and safety of monotherapy with mycophenolate mofetil in liver transplantation patients with nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 48(7), 2341-2343
- Danovitch, G. M. (2000): Immunosuppressant-induced metabolic toxicities. *Transplant Rev*, 14, 65-81
- Dobbels, F. (2007): Tailoring support to the individual parent of a pediatric transplant recipient. *Pediatric Transplantation*, 11, 7, 699-701
- Dohgu, S., Sumi, N., Nishioku, T., Takata, F., Watanabe, T., Naito, M., Shuto, H., Yamauchi, A., Kataoka, Y. (2010): Cyclosporin A induces hyperpermeability of the blood-brain barrier by inhibiting autocrine adrenomedullin-mediated up-regulation of endothelial barrier function. *Eur J Pharmacol*, 10, 644, 1-3, 5-9
- Döpfner, M., Berner, W., Schmeck, K., Lehmkuhl, G., Poustka, F. (1995): Internal consistency and validity of the CBCL and the TRF in a german sample – a cross cultural comparison. In Sergeant, J. (Ed.): *Eunethydis. European approaches to hyperkinetic disorder*. Fotorotar. Egg, Zürich. 51-81

- Döpfner, M., Plück, J., Bölte, S., Lenz, K., Melchers, P., Heim, K. (1998): Fragebogen für Kinder und Jugendliche, Deutsche Bearbeitung des Youth Self Reports (YSR) der Child Behaviour Check List, Einführung und Anleitung zur Handauswertung Köln: KJFD, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik
- Döpfner, M., Schmeck, K., Berner, W., Lehmkuhl, G., Poustka, F. (1994): Reliability and factorial validity of the Child Behavior Checklist--an analysis of a clinical and field sample. *Zeitschrift für Kinder Jugendpsychiatrie*, 22, 3, 189-205
- Evans, H., McKiernan, P. J., Kelly, D. A. (2005): Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*, 79, 1575-1580
- Feng, S., Ekong, U. D., Lobritto, S. J., Demetris, A. J. et al. (2012): Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA*, 307, 283-293
- Fredericks, E. M., Lopez, M. J., Magee, J. C., Shieck, V., Opiari-Arrigan, L. (2007): Psychological functioning, nonadherence and health outcomes after pediatric liver transplantation. *American Journal of Transplantation*, 7, 8, 1974-1983
- Gilmour, S. M., Sorensen, L. G., Anand, R., Yin, W., Alonso, E. M. (2010): School outcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium. *Liver Transplantation*, 16, 1041-1048
- Gritti, A., Sicca, F., Di Sarno, A.M., Di Cosmo, N., Vajro, S., Vajro, P. (2006): Emotional and behavioral problems after pediatric liver transplantation: a quantitative assessment. *Pediatric Transplantation*, 10, 205-209
- Harrison J. H., Merrill J. P., Murray J. E. (1956): Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum*, 432-436
- Kaller, T., Langguth, N., Ganschow, R., Nashan, B., Schulz, K. H. (2010): Attention and executive functioning deficits in liver-transplanted children. *Transplantation*, 90, 1567-1573
- Kaller, T., Langguth, N., Petermann, F., Ganschow, R., Nashan, B., Schulz, K. H. (2013): Cognitive performance in pediatric liver transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 13, 11, 2956-2965
- Kaller, T., Schulz, K. H., Sander, K., Boeck, A., Rogiers, X., Burdelski, M. (2005): Cognitive abilities in children after liver transplantation. *Transplantation*, 79, 1252-1256
- Land, W. G. (2005): *Immunsuppressive Therapie*, Band 2, Georg Thieme Verlag
- Lang, U. E., Heger, J., Willbring, M., Domula, M., Matschke, K., Tugtekin, S.M. (2009): Immunosuppression using the mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor everolimus: Pilot study shows significant cognitive and affective improvement. *Transplantation Proceedings*, 90, 4285-4288

- Martinez, O. M., de Gruijl F. R. (2008): Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2205–2211
- Morales. J.M., Domínguez-Gil, B. (2006): Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil combination on cardiovascular risk profile after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 296-303
- Persijn, G. G., de Lange, P., D'Amaro, J., Cohen, B., Liebelt, P., Hendriks, G. F., van Rood, J. J. (1986): Eurotransplant. Part II. The cyclosporine era 1981-1985. *Clin Transpl*, 99-107
- Pulido, L., Martinez, J. M., Ciuro, F., Bravo, M. A., Diez-Canedo, J., Bellido, C., Artachon, G., Gonzales, I., Acevedo, J.M., Rodriguez, A. (2008): Efficacy and safety of mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplant patients with renal failure induced by calcineurin inhibitors. *Transplantation Proceedings*, 40, 9, 2985-2987
- Schubert, S., Renner, C., Hammer, M., Abdul-Khaliq, H., Lehmkuhl, H. B., Berger, F., Hetzer, R., Reinke, P. (2008): Relationship of immunosuppression to Epstein-Barr viral load and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. Jan 27(1), 100-105
- Schulz-Juergensen, S., Schniewind, U., Kohl, M., Burdelski, M. (2011): Behavioural problems as indication for switching calcineurin-inhibitors (CNI) to mycophenolate mofetil (MMF) after pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplantation*, 15, 109
- Shemesh, E. (2008): Assessment and management of psychosocial challenges in pediatric liver transplantation. *Liver Transplantation*, 14, 9, 1229-1236
- Sorensen, L. G., Neighbors, K., Martz, K., Zelko, F., Bucuvalas, J. C., Alonso, E. M. (2011): Cognitive and academic outcomes after pediatric liver transplantation: Functional Outcomes Group (FOG) Results. *American Journal of Transplantation*, 11, 303-311
- Taylor, A. L. Marcus, R., Andrew Bradley, J. (2005): Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 56(1), 155–167
- Terrovitis, I. V., Nanas, S.N., Rombos, A. K., Tolis, G., Nanas, J. N. (1998): Reversible symmetric polyneuropathy with paraplegia after heart transplantation. *Transplantation*, 65, 10, 1394-1395
- Todo, S., Fung, J., Starzl, T. E., Tzakis, A., Demetris, A. J., Kormos, R., Jain, A., Alessiani, M., Takaya, S., Shapiro R. (1990): Liver, kidney, and thoracic organ transplantation under FK 506. *Ann Surg*. 212(3), 295–307

- Törnqvist, J., Van Broeck, N., Finkenauer, C., Rosati, R., Schwering, K. L., Hayez, J. Y., Janssen, M., Otte, J. B. (1999): Long-term psychosocial adjustment following pediatric liver transplantation. *Pediatric Transplantation*, 3, 2, 115-125
- Yu, J.J., Zhang, Y., Wang, Y., Wen, Z.Y., Liu, X.H., Qin, J., Yang, J.L. (2012): Inhibition of calcineurin in the prefrontal cortex induced depressive-like behavior through mTOR signaling pathway. *Psychopharmacology (Berl.)*, 225, 2, 361-372
- Ziegert, B., Neuss, A., Herpetz-Dahlmann B., Kruse, W. (2002): Psychische Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen in der allgemeinärztlichen Praxis. *Deutsches Ärzteblatt* 21, 1436-1441



**VIII. Im Vergleich mit Schülern des gleichen Alters:**

	Sehr viel weniger	deutlich weniger	etwas weniger	etwa gleich viel	etwas mehr	deutlich mehr	sehr viel mehr
1. Wieviel arbeitet er/sie?	<input type="checkbox"/>						
2. Wie angemessen verhält er/sie sich?	<input type="checkbox"/>						
3. Wieviel lernt er/sie?	<input type="checkbox"/>						
4. Wie glücklich oder zufrieden ist er/sie?	<input type="checkbox"/>						

**IX. Ergebnisse von Schulleistungstests jüngeren Datums (sofern verfügbar):**

Name des Tests	Datum der Durchführung	Testergebnis
1.		
2.		
3.		

**X. Ergebnisse von Intelligenz-, Fertigungs-, Eignungs- oder Reifetests (sofern verfügbar):**

Name des Tests	Datum der Durchführung	Testergebnis
1.		
2.		
3.		

(Bitte benutzen Sie für die folgenden Fragen ggf. zusätzliche Blätter!)

**Hat dieser Schüler eine Krankheit, eine körperliche oder geistige Beeinträchtigung oder Behinderung ?**

nein  ja, bitte beschreiben

Worüber machen Sie sich bei diesem Schüler die meisten Sorgen?

Welche positiven Aspekte können Sie über diesen Schüler berichten?

**Bitte notieren Sie weitere Informationen über das Arbeiten dieses Schülers, sein Verhalten oder seine Möglichkeiten und Fähigkeiten.**

(Eventuell bitte weitere Blätter einfügen.)

Abbildung 13: CBCL Lehrerfragebogen Seite 2

Es folgt eine Liste von Eigenschaften und Verhaltensweisen, die bei Kindern und Jugendlichen auftreten können. Nach jeder Eigenschaft finden Sie die Ziffern 0, 1, 2. Beantworten Sie bitte für jede Eigenschaft, ob sie jetzt oder innerhalb der letzten 2 Monate bei diesem Schüler zu beobachten war. Wenn diese Eigenschaft genau so oder häufig zu beobachten war, kreuzen Sie die Ziffer 2 an, wenn die Eigenschaft etwas oder manchmal auftrat, die Ziffer 1, wenn sie für diesen Schüler nicht zutrifft, die Ziffer 0. Beantworten Sie bitte alle Fragen so gut Sie können, auch wenn Ihnen einige für diesen Schüler unpassend erscheinen.

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

- |   |       |   |       |
|---|-------|---|-------|
| 1. Verhält sich zu jung für sein/ihr Alter .....  | 0 1 2 | 33. Fühlt oder beklagt sich, daß niemand ihn/sie liebt .....  | 0 1 2 |
| 2. Summt oder macht seltsame Geräusche im Unterricht .....  | 0 1 2 | 34. Glaubt, andere wollen ihm/ihr etwas antun.....  | 0 1 2 |
| 3. Streitet oder widerspricht viel .....  | 0 1 2 | 35. Fühlt sich wertlos oder unterlegen .....  | 0 1 2 |
| 4. Bringt angefangene Aufgaben nicht zu Ende.....   | 0 1 2 | 36. Verletzt sich häufig ungewollt, neigt zu Unfällen.....  | 0 1 2 |
| 5. Bei Jungen: verhält sich wie ein Mädchen<br>Bei Mädchen: verhält sich wie ein Junge.....                                     | 0 1 2 | 37. Gerät leicht in Raufereien, Schlägereien.....   | 0 1 2 |
| 6. Ist trotzig, ablehnend oder frech zu den Lehrern/Lehrerinnen .....   | 0 1 2 | 38. Wird viel gehänselt .....   | 0 1 2 |
| 7. Gibt an, schneidet auf .....   | 0 1 2 | 39. Hat Umgang mit anderen, die in Schwierigkeiten geraten .....  | 0 1 2 |
| 8. Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen.....   | 0 1 2 | 40. Hört Geräusche oder Stimmen, die nicht da sind; bitte beschreiben: .....  | 0 1 2 |
| 9. Kommt von bestimmten Gedanken nicht los; bitte beschreiben: .....  | 0 1 2 | _____   |       |
| 10. Kann nicht stillsitzen, ist unruhig oder überaktiv.....   | 0 1 2 | 41. Ist impulsiv oder handelt, ohne zu überlegen .....  | 0 1 2 |
| 11. Klammert sich an Erwachsene oder ist zu abhängig .....  | 0 1 2 | 42. Ist lieber allein als mit anderen zusammen .....  | 0 1 2 |
| 12. Klagt über Einsamkeit.....  | 0 1 2 | 43. Lügt, betrügt oder schwindelt.....  | 0 1 2 |
| 13. Ist verwirrt oder zerstreut.....  | 0 1 2 | 44. Kaut Fingernägel .....  | 0 1 2 |
| 14. Weint viel .....  | 0 1 2 | 45. Ist nervös, reizbar oder angespannt.....  | 0 1 2 |
| 15. Ist zappelig.....   | 0 1 2 | 46. Hat nervöse Bewegungen oder Zuckungen (betrifft nicht die unter 10 erwähnte Zappeligkeit); bitte beschreiben: ..... | 0 1 2 |
| 16. Ist roh oder gemein zu anderen oder schüchtert sie ein.....   | 0 1 2 | _____   |       |
| 17. Hat Tagträume oder ist gedankenverloren .....   | 0 1 2 | 47. Ist überangepaßt .....  | 0 1 2 |
| 18. Verletzt sich absichtlich oder versucht Selbstmord .....  | 0 1 2 | 48. Wird von anderen Schülern nicht gemocht.....  | 0 1 2 |
| 19. Verlangt viel Beachtung.....  | 0 1 2 | 49. Hat Lernschwierigkeiten.....  | 0 1 2 |
| 20. Macht seine/ihre eigenen Sachen kaputt .....  | 0 1 2 | 50. Ist zu furchtsam oder ängstlich.....  | 0 1 2 |
| 21. Zerstört die Sachen anderer .....   | 0 1 2 | 51. Fühlt sich schwindelig .....  | 0 1 2 |
| 22. Hat Schwierigkeiten, Anweisungen zu befolgen....  | 0 1 2 | 52. Hat zu starke Schuldgefühle.....  | 0 1 2 |
| 23. Gehorcht nicht in der Schule.....   | 0 1 2 | 53. Redet dazwischen .....  | 0 1 2 |
| 24. Stört andere Schüler .....  | 0 1 2 | 54. Ist immer müde.....   | 0 1 2 |
| 25. Kommt mit anderen Schülern nicht aus.....   | 0 1 2 | 55. Hat Übergewicht .....   | 0 1 2 |
| 26. Scheint sich nicht schuldig zu fühlen, wenn er/sie sich schlecht benommen hat .....   | 0 1 2 | 56. Hat folgende Probleme ohne bekannte körperliche Ursachen:   |       |
| 27. Ist leicht eifersüchtig.....  | 0 1 2 | a) Schmerzen (außer Kopf- oder Bauchschmerzen).....   | 0 1 2 |
| 28. Ißt oder trinkt Dinge, die nicht zum Essen oder Trinken geeignet sind; bitte beschreiben: (keine Süßigkeiten angeben) ..... | 0 1 2 | b) Kopfschmerzen.....   | 0 1 2 |
| _____   |       | c) Übelkeit .....   | 0 1 2 |
| _____   |       | d) Augenbeschwerden (ausgenommen solche, die durch Brille korrigiert sind); bitte beschreiben: .....                    | 0 1 2 |
| 29. Fürchtet sich vor bestimmten Tieren, Situationen oder Plätzen (Schule ausgenommen); bitte beschreiben: .....                | 0 1 2 | _____   |       |
| _____   |       | e) Hautausschläge oder andere Hautprobleme.....   | 0 1 2 |
| 30. Hat Angst, in die Schule zu gehen.....  | 0 1 2 | f) Bauchschmerzen oder Magenkrämpfe.....  | 0 1 2 |
| 31. Hat Angst, etwas Schlimmes zu denken oder zu tun .....  | 0 1 2 | g) Erbrechen, Hochwürgen.....   | 0 1 2 |
| 32. Glaubt, perfekt sein zu müssen .....  | 0 1 2 | h) andere Beschwerden; bitte beschreiben: .....   | 0 1 2 |
|   |       | _____   |       |
|   |       | _____   |       |

Abbildung 14: CBCL Lehrerfragebogen Seite 3

0 = nicht zutreffend	1 = etwas oder manchmal zutreffend	2 = genau oder häufig zutreffend
57. Greift andere körperlich an .....0 1 2		
58. Bohrt in der Nase, zupft oder kratzt sich an Körperstellen; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
59. Schläft im Unterricht ein .....0 1 2		
60. Ist apathisch oder unmotiviert .....0 1 2		
61. Ist schlecht in der Schule .....0 1 2		
62. Ist körperlich unbeholfen oder ungeschickt.....0 1 2		
63. Ist lieber mit älteren Kindern oder Jugendlichen als mit Gleichaltrigen zusammen .....0 1 2		
64. Ist lieber mit Jüngeren als mit Gleichaltrigen zusammen .....0 1 2		
65. Weigert sich zu sprechen .....0 1 2		
66. Tut bestimmte Dinge immer und immer wieder, wie unter einem Zwang; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
67. Stört in der Klasse .....0 1 2		
68. Schreit viel .....0 1 2		
69. Ist verschlossen, behält Dinge für sich.....0 1 2		
70. Sieht Dinge, die nicht da sind; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
71. Ist befangen oder wird leicht verlegen .....0 1 2		
72. Arbeitet unordentlich .....0 1 2		
73. Verhält sich verantwortungslos; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
74. Produziert sich gern oder spielt den Clown.....0 1 2		
75. Ist schüchtern oder zaghaft .....0 1 2		
76. Zeigt aufbrausendes und unberechenbares Verhalten .....0 1 2		
77. Muß Forderungen sofort erfüllt bekommen, ist schnell frustriert .....0 1 2		
78. Ist unaufmerksam oder leicht ablenkbar.....0 1 2		
79. Hat Schwierigkeiten beim Sprechen; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
80. Starrt ins Leere .....0 1 2		
81. Ist bei Kritik schnell verletzt .....0 1 2		
82. Stiehlt .....0 1 2		
83. Hortet Dinge, die er/sie nicht braucht; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
84. Verhält sich seltsam oder eigenartig; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
85. Hat seltsame Gedanken oder Ideen; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
86. Ist störrisch, mürrisch oder reizbar .....0 1 2		
87. Zeigt plötzliche Stimmungs- oder Gefühlswechsel .....0 1 2		
88. Schmollt viel oder ist leicht eingeschnappt.....0 1 2		
89. Ist mißtrauisch .....0 1 2		
90. Flucht oder gebraucht obszöne (schmutzige) Wörter .....0 1 2		
91. Spricht davon, sich umzubringen.....0 1 2		
92. Bleibt unter seinen Möglichkeiten, könnte mehr leisten .....0 1 2		
93. Redet zuviel .....0 1 2		
94. Hänzelt andere gern.....0 1 2		
95. Hat Wutausbrüche oder hitziges Temperament.....0 1 2		
96. Scheint sich übermäßig mit Sex zu beschäftigen.....0 1 2		
97. Bedroht andere.....0 1 2		
98. Kommt zu spät zur Schule oder zum Unterricht .....0 1 2		
99. Ist zu sehr auf Ordentlichkeit oder Sauberkeit bedacht.....0 1 2		
100. Eredigt auftragene Arbeiten nicht.....0 1 2		
101. Schwänzt die Schule oder fehlt unentschuldigt .....0 1 2		
102. Zeigt zu wenig Aktivität, ist zu langsam oder träge.....0 1 2		
103. Ist unglücklich, traurig oder niedergeschlagen.....0 1 2		
104. Ist ungewöhnlich laut.....0 1 2		
105. Trinkt Alkohol, nimmt Drogen oder mißbraucht Medikamente; bitte beschreiben: _____..0 1 2		
106. Versucht zu sehr, anderen zu gefallen .....0 1 2		
107. Mag die Schule nicht .....0 1 2		
108. Hat Angst, Fehler zu machen.....0 1 2		
109. Quengelt oder jammert .....0 1 2		
110. Sieht ungepflegt aus .....0 1 2		
111. Zieht sich zurück, nimmt keinen Kontakt zu anderen auf .....0 1 2		
112. Macht sich zuviel Sorgen .....0 1 2		
113. Bitte beschreiben Sie hier Probleme, die der Schüler hat und die bisher noch nicht erwähnt wurden: _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____.....0 1 2		

---> Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.  
---> Unterstreichen Sie bitte diejenigen Probleme, die Ihnen Sorgen machen.

**Vielen Dank !**

Abbildung 15: CBCL Lehrerfragebogen Seite 4

Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen - CBCL/4-18				
Name (des Kindes): <input style="width: 100%;" type="text"/>		<b>Tätigkeit der Eltern:</b> (auch wenn zur Zeit nicht ausgeübt) Bitte genaue Bezeichnung, z.B. Autoschlosser, Realschullehrer, Hausfrau, Dreher, Arbeiter, Schuhverkäufer, Bundeswehrhauptmann:		
<b>Geschlecht:</b> <input type="checkbox"/> Mädchen <input checked="" type="checkbox"/> Junge		<b>Tätigkeit des Vaters:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>		
<b>Alter:</b> <input style="width: 50px;" type="text"/>		<b>Tätigkeit der Mutter:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>		
<b>Geburtsdatum:</b> (des Kindes) Tag Monat Jahr <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>		<b>Datum heute:</b> Tag Monat Jahr <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>		
<b>Datum heute:</b>		<b>Fragebogen ausgefüllt von:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Mutter <input checked="" type="checkbox"/> Vater <input type="checkbox"/> Anderen (z.B. Oma, Erzieher):		
Bitte füllen Sie diesen Fragebogen danach aus, wie Sie das Verhalten Ihres Kindes einschätzen, auch wenn andere Menschen vielleicht nicht damit übereinstimmen. Sie können zusätzliche Bemerkungen dazu schreiben, wenn es Ihnen erforderlich erscheint.				
<b>I. Nennen Sie bitte die Sportarten, die ihr Kind am liebsten ausübt, z.B. Fußball, Radfahren, Schwimmen, Tischtennis usw..</b>				
<input checked="" type="checkbox"/> keine	Wieviel Zeit verbringt Ihr Kind mit dieser Sportart, verglichen mit Gleichaltrigen?		Wie gut beherrscht Ihr Kind diese Sportart, verglichen mit Gleichaltrigen?	
a. _____	Ich weiß es nicht	weniger	gleich viel	mehr
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>II. Nennen Sie bitte die Lieblingsaktivitäten, Hobbies oder Spiele Ihres Kindes, z.B. Klavierspielen, Briefmarkensammeln, Singen, Lesen, mit Puppen oder Autos spielen usw. (außer Sport, Radiohören, Fernsehen).</b>				
<input type="checkbox"/> keine	Wieviel Zeit verbringt Ihr Kind damit, verglichen mit Gleichaltrigen?		Wie gut beherrscht Ihr Kind diese Aktivität, verglichen mit Gleichaltrigen?	
a. <u>Spielzeugliste ausräumen</u>	Ich weiß es nicht	weniger	gleich viel	mehr
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>III. Gehört Ihr Kind irgendwelchen Organisationen, Vereinen oder Gruppen an?</b>				
<input checked="" type="checkbox"/> keine	Wie aktiv ist Ihr Kind dort, verglichen mit Gleichaltrigen?			
a. _____	Ich weiß es nicht	weniger aktiv	gleich aktiv	aktiver
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>IV. Welche Arbeiten oder Pflichten übernimmt Ihr Kind innerhalb oder außerhalb des Haushalts, z.B. Spülen, Kinderhüten, Zeitungen austragen usw.?</b>				
<input checked="" type="checkbox"/> keine	Wie gut verrichtet Ihr Kind diese Arbeiten oder Pflichten, verglichen mit Gleichaltrigen?			
a. _____	Ich weiß es nicht	weniger gut	gleich gut	besser
b. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Bezug:</b> Arbeitsgruppe Kinder-, Jugendlichen- und Familiendiagnostik (KJFD), Geschäftsstelle KJFD: c/o Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Köln, Robert-Koch-Str. 10, 50931 Köln</p> <p>Urheberrechtlich geschützt © T.M. Achenbach, 1991, und Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist. Nachdruck verboten!</p>				

Abbildung 16: CBCL Elternbogen Seite 1 (Name hier unkenntlich gemacht)

V. 1. **Wieviele Freunde hat Ihr Kind?** (bitte Geschwister nicht mitzählen)  Keine  einen  zwei bis drei  vier oder mehr

2. **Wie oft pro Woche unternimmt Ihr Kind etwas mit seinen Freunden außerhalb der Schulstunden?** (bitte Geschwister nicht mitzählen)  weniger als einmal  ein- bis zweimal  dreimal oder häufiger

---

VI. **Verglichen mit Gleichaltrigen:**

	schlechter	etwa gleich	besser	
a. Wie verträgt sich Ihr Kind mit den Geschwistern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Einzelkind
b. Wie verträgt sich Ihr Kind mit anderen Kindern/Jugendlichen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c. Wie verhält sich Ihr Kind gegenüber den Eltern?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d. Wie spielt oder arbeitet Ihr Kind alleine?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

VII. 1. **Gegenwärtige Schulleistungen** (für Kinder ab 6 Jahren):

besucht keine Schule

	ungenügend	unterdurchschnittlich	durchschnittlich	überdurchschnittlich
a. Lesen, Deutsch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sachkunde, Geschichte oder Sozialkunde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Rechnen oder Mathematik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Naturwissenschaften (falls zutreffend)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere Fächer (wie Erdkunde, Fremdsprachen; nicht Fächer wie Kunst, Musik, Sport usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

2. **Besucht Ihr Kind eine Sonderschule bzw. hat es eine besondere Art der Beschulung (z.B. Integrationskind)?**  
 nein  ja, bitte genaue Beschreibung: \_\_\_\_\_

---

3. **Hat Ihr Kind eine Klasse wiederholt**  nein  ja, welche und warum: \_\_\_\_\_

---

4. **Sind bei Ihrem Kind schon einmal Lernschwierigkeiten oder andere Probleme in der Schule aufgetreten?**  
 nein  ja, bitte beschreiben:

Wann fingen die Probleme an? \_\_\_\_\_

Haben diese Probleme aufgehört?  Nein  ja, wann: \_\_\_\_\_

---

Hat Ihr Kind eine Krankheit, körperliche oder geistige Beeinträchtigung oder Behinderung?  nein  ja  
wenn ja, bitte beschreiben: \_\_\_\_\_

---

Worüber machen Sie sich bei Ihrem Kind die meisten Sorgen?

(evtl. bitte weiteres Blatt beifügen) sehr leicht und schnell abgelenkt

---

Was gefällt Ihnen an Ihrem Kind am besten?  
dass, er sich so gut entwickelt hat nach der Transplantation

(evtl. bitte weiteres Blatt beifügen)

Abbildung 17: CBCL Elternbogen Seite 2

Es folgt eine Liste von Eigenschaften und Verhaltensweisen, die bei Kindern und Jugendlichen auftreten können. Nach jeder Eigenschaft finden Sie die Ziffern 0, 1, 2. Beantworten Sie bitte für jede Eigenschaft, ob sie *jetzt oder innerhalb der letzten 6 Monate* bei Ihrem Kind zu beobachten war. Wenn diese Eigenschaft *genau so oder häufig* zu beobachten war, kreuzen Sie die Ziffer 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**  
(soweit bekannt)

- |   |  |
|---|--|
| 1. Verhält sich zu jung für sein/ihr Alter ..... 0 1 2  | 33. Fühlt oder beklagt sich, dass niemand ihn/sie liebt..... 0 1 2   |
| 2. Leidet unter Heuschnupfen oder anderen Allergien; bitte beschreiben: ..... 0 1 2   | 34. Glaubt, andere wollen ihm/ihr etwas antun..... 0 1 2   |
| 3. Streitet oder widerspricht viel ..... 0 1 2 2  | 35. Fühlt sich wertlos oder unterlegen..... 0 1 2  |
| 4. Hat Asthma ..... 0 1 2   | 36. Verletzt sich häufig ungewollt, neigt zu Unfällen ..... 0 1 2  |
| 5. Bei Jungen: verhält sich wie ein Mädchen<br>Bei Mädchen: verhält sich wie ein Junge..... 0 1 2                                     | 37. Gerät leicht in Raufereien, Schlägereien..... 0 1 2  |
| 6. Entleert den Darm außerhalb der Toilette, kotet ein ..... 0 1 2<br><i>Windel</i>   | 38. Wird viel gehänselt ..... 0 1 2  |
| 7. Gibt an, schneidet auf..... 0 1 2  | 39. Hat Umgang mit anderen, die in Schwierigkeiten geraten..... 0 1 2  |
| 8. Kann sich nicht konzentrieren, kann nicht lange aufpassen..... 0 1 2   | 40. Hört Geräusche oder Stimmen, die nicht da sind; bitte beschreiben: ..... 0 1 2   |
| 9. Kommt von bestimmten Gedanken nicht los; bitte beschreiben: ..... 0 1 2 2  |  |
| 10. Kann nicht stillsitzen, ist unruhig oder überaktiv ..... 0 1 2  | 41. Ist impulsiv oder handelt, ohne zu überlegen ..... 0 1 2   |
| 11. Klammert sich an Erwachsene oder ist zu abhängig ..... 0 1 2  | 42. Ist lieber allein als mit anderen zusammen..... 0 1 2  |
| 12. Klagt über Einsamkeit..... 0 1 2  | 43. Lügt, betrügt oder schwindelt..... 0 1 2   |
| 13. Ist verwirrt oder zerstreut..... 0 1 2  | 44. Kaut Fingernägel ..... 0 1 2   |
| 14. Weint viel..... 0 1 2   | 45. Ist nervös oder angespannt ..... 0 1 2   |
| 15. Ist roh zu Tieren oder quält sie ..... 0 1 2  | 46. Hat nervöse Bewegungen oder Zuckungen (betrifft nicht die unter 10 erwähnte Zappeligkeit); bitte beschreiben: ..... 0 1 2  |
| 16. Ist roh oder gemein zu anderen oder schüchtert sie ein ..... 0 1 2  | 47. Hat Alpträume ..... 0 1 2  |
| 17. Hat Tagträume oder ist gedankenverloren ..... 0 1 2   | 48. Ist bei anderen Kindern/Jugendlichen nicht beliebt..... 0 1 2  |
| 18. Verletzt sich absichtlich oder versucht Selbstmord..... 0 1 2   | 49. Leidet an Verstopfung..... 0 1 2   |
| 19. Verlangt viel Beachtung..... 0 1 2  | 50. Ist zu furchtsam oder ängstlich ..... 0 1 2  |
| 20. Macht seine/ihre eigenen Sachen kaputt ..... 0 1 2  | 51. Fühlt sich schwindelig..... 0 1 2  |
| 21. Macht Sachen kaputt, die den Eltern, Geschwistern oder anderen gehören..... 0 1 2   | 52. Hat zu starke Schuldgefühle..... 0 1 2   |
| 22. Gehorcht nicht zu Hause ..... 0 1 2   | 53. Ißt zu viel ..... 0 1 2  |
| 23. Gehorcht nicht in der Schule ..... 0 1 2  | 54. Ist immer müde ..... 0 1 2   |
| 24. Ißt schlecht ..... 0 1 2  | 55. Hat Übergewicht ..... 0 1 2  |
| 25. Kommt mit anderen Kindern/Jugendlichen nicht aus..... 0 1 2   | 56. Hat folgende Beschwerden ohne bekannte körperliche Ursachen:<br>a) Schmerzen (außer Kopf- oder Bauchschmerzen) ..... 0 1 2<br>b) Kopfschmerzen ..... 0 1 2<br>c) Übelkeit ..... 0 1 2<br>d) Augenbeschwerden (ausgenommen solche, die durch Brille korrigiert sind); bitte beschreiben: ..... 0 1 2<br>e) Hautausschläge oder andere Hautprobleme ..... 0 1 2<br>f) Bauchschmerzen oder Magenkrämpfe..... 0 1 2<br>g) Erbrechen ..... 0 1 2<br>h) andere Beschwerden; bitte beschreiben..... 0 1 2 |
| 26. Scheint sich nicht schuldig zu fühlen, wenn er/sie sich schlecht benommen hat ..... 0 1 2   |  |
| 27. Ist leicht eifersüchtig ..... 0 1 2   |  |
| 28. Ißt oder trinkt Dinge, die nicht zum Essen oder Trinken geeignet sind; bitte beschreiben: (keine Süßigkeiten angeben) ..... 0 1 2 |  |
| 29. Fürchtet sich vor bestimmten Tieren, Situationen oder Plätzen (Schule ausgenommen); bitte beschreiben: ..... 0 1 2                |  |
| 30. Hat Angst, in die Schule zu gehen ..... 0 1 2   |  |
| 31. Hat Angst, etwas Schlimmes zu denken oder zu tun ..... 0 1 2  |  |
| 32. Glaubt, perfekt sein zu müssen ..... 0 1 2  |  |

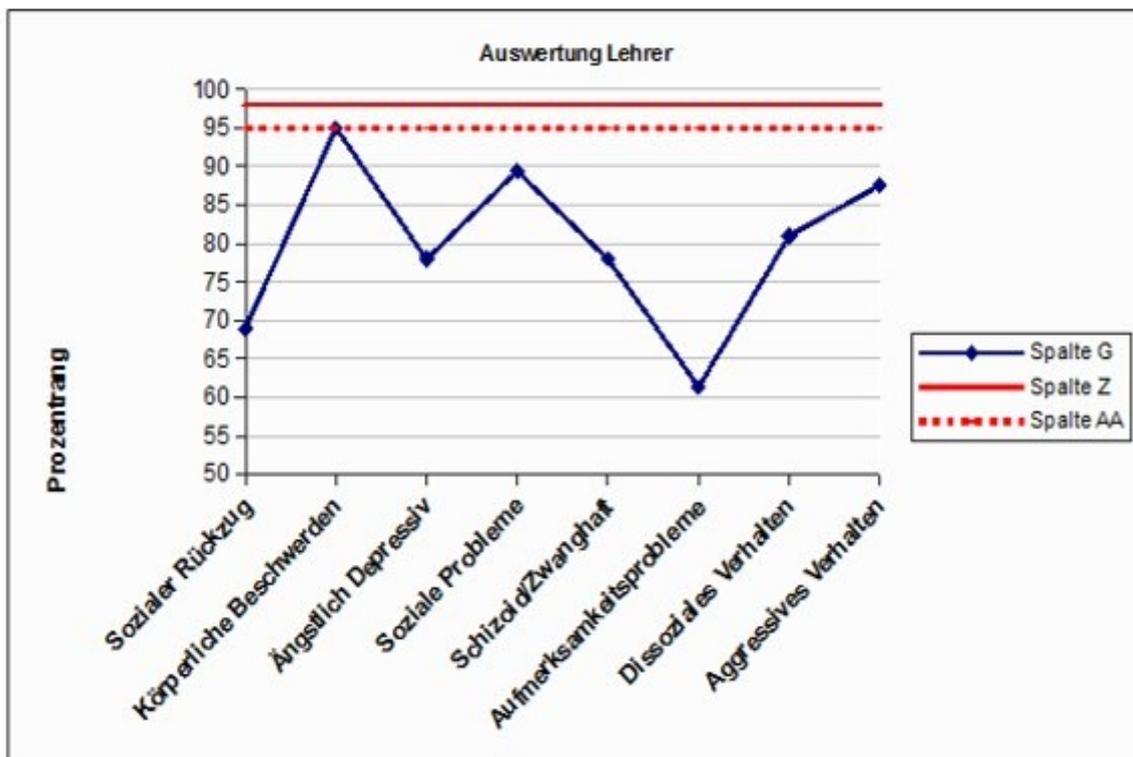
Abbildung 18: CBCL Elternbogen Seite 3

0 = nicht zutreffend (soweit bekannt)		1 = etwas oder manchmal zutreffend		2 = genau oder häufig zutreffend	
57. Greift andere körperlich an.....	0	1	2	91. Spricht davon, sich umzubringen.....	0 1 2
58. Bohrt in der Nase, zupft oder kratzt sich an Körperstellen; bitte beschreiben: _____	0	1	2	92. Redet oder wandelt im Schlaf; bitte beschreiben: _____	0 1 2
59. Spielt in der Öffentlichkeit an den eigenen Geschlechtsteilen.....	0	1	2	93. Redet zuviel.....	0 1 2
60. Spielt zu viel an den eigenen Geschlechtsteilen.....	0	1	2	94. Hänzelt andere gern.....	0 1 2
61. Ist schlecht in der Schule.....	0	1	2	95. Hat Wutausbrüche oder hitziges Temperament.....	0 1 2
62. Ist körperlich unbeholfen oder ungeschickt.....	0	1	2	96. Denkt zuviel an Sex.....	0 1 2
63. Ist lieber mit älteren Kindern oder Jugendlichen als mit Gleichaltrigen zusammen.....	0	1	2	97. Bedroht andere.....	0 1 2
64. Ist lieber mit Jüngeren als mit Gleichaltrigen zusammen.....	0	1	2	98. Lutscht am Daumen.....	0 1 2
65. Weigert sich zu sprechen.....	0	1	2	99. Ist zu sehr auf Ordentlichkeit oder Sauberkeit bedacht.....	0 1 2
66. Tut bestimmte Dinge immer und immer wieder, wie unter einem Zwang; bitte beschreiben: _____	0	1	2	100. Hat Schwierigkeiten mit dem Schlafen; bitte beschreiben: _____	0 1 2
67. Läuft von zu Hause weg.....	0	1	2	101. Schwänzt die Schule (auch einzelne Schulstunden).....	0 1 2
68. Schreit viel.....	0	1	2	102. Zeigt zu wenig Aktivität, ist zu langsam oder träge.....	0 1 2
69. Ist verschlossen, behält Dinge für sich.....	0	1	2	103. Ist unglücklich, traurig oder niedergeschlagen.....	0 1 2
70. Sieht Dinge, die nicht da sind; bitte beschreiben: _____	0	1	2	104. Ist ungewöhnlich laut.....	0 1 2
71. Ist befangen oder wird leicht verlegen.....	0	1	2	105. Trinkt Alkohol, nimmt Drogen oder mißbraucht Medikamente; bitte beschreiben: _____	0 1 2
72. Zündelt gerne oder hat schon Feuer gelegt.....	0	1	2	106. Richtet mutwillig Zerstörungen an.....	0 1 2
73. Hat sexuelle Probleme; bitte beschreiben: _____	0	1	2	107. Näßt bei Tag ein..... <i>Windeln</i>	0 1 2
74. Produziert sich gern oder spielt den Clown.....	0	1	2	108. Näßt im Schlaf ein.....	0 1 2
75. Ist schüchtern oder zaghaft.....	0	1	2	109. Quengelt oder jammert.....	0 1 2
76. Schläft weniger als die meisten Gleichaltrigen.....	0	1	2	110. Bei Jungen: Möchte lieber ein Mädchen sein Bei Mädchen: Möchte lieber ein Junge sein.....	0 1 2
77. Schläft tagsüber und/oder nachts mehr als die meisten Gleichaltrigen; bitte beschreiben: _____	0	1	2	111. Zieht sich zurück, nimmt keinen Kontakt zu anderen auf.....	0 1 2
78. Schmiert oder spielt mit Kot.....	0	1	2	112. Macht sich zuviel Sorgen.....	0 1 2
79. Hat Schwierigkeiten beim Sprechen; bitte beschreiben: _____	0	1	2	113. Bitte beschreiben Sie hier Probleme Ihres Kindes, die bisher noch nicht erwähnt wurden: _____ _____	0 1 2
80. Starrt ins Leere.....	0	1	2	_____	0 1 2
81. Stiehlt zu Hause.....	0	1	2	_____	0 1 2
82. Stiehlt anderswo.....	0	1	2	_____	0 1 2
83. Hortet Dinge, die er/sie nicht braucht; bitte beschreiben: _____	0	1	2	_____	0 1 2
84. Verhält sich seltsam oder eigenartig; bitte beschreiben: _____	0	1	2	_____	0 1 2
85. Hat seltsame Gedanken oder Ideen; bitte beschreiben: _____	0	1	2	_____	0 1 2
86. Ist störrisch, mürrisch oder reizbar.....	0	1	2	_____	0 1 2
87. Zeigt plötzliche Stimmungs- oder Gefühlswechsel.....	0	1	2	_____	0 1 2
88. Schmollt viel oder ist leicht eingeschnappt.....	0	1	2	_____	0 1 2
89. Ist mißtrauisch.....	0	1	2	_____	0 1 2
90. Flucht oder gebraucht obszöne (schmutzige) Wörter.....	0	1	2	_____	0 1 2

---> Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.  
---> Unterstreichen Sie bitte diejenigen Probleme, die Ihnen Sorgen machen.

**Vielen Dank !**

Abbildung 19: CBCL Elternbogen Seite 4



Skalen	Summenwerte	Prozentrang	Vergleichsnorm Alter	Mädchen 12-18 16
Sozialer Rückzug	2	69		
Körperliche Beschwerden	3	95		
Angstlich Depressiv	5	78		
Soziale Probleme	4	89,4		
Schizoid/Zwanghaft	1	78		
Aufmerksamkeitsprobleme	4	61,4		
Dissoziales Verhalten	2	81		
Aggressives Verhalten	8	87,6		
Andere Probleme	7			

	Rohwert	T-Wert
INT	10	59
EXT	10	62
Gesamt	33	61

Abbildung 20: Auswertung eines Lehrerbogens

## **Abstract**

**Veröffentlichung des Abstracts in der Monatsschrift Kinderheilkunde 2012 [Supp 1]  
160:67**

**DGKJ-PO-534**

### **Verhaltensprobleme unter Calcineurininhibitor-Therapie nach Lebertransplantation**

Becker F.<sup>1</sup>, Schulz-Jürgensen S.<sup>1</sup>, Burdelski M.<sup>1</sup>, Carlsson G.<sup>2</sup>, Eggert P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Allgemeine Pädiatrie, Kiel, <sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Psychologischer Dienst der Kinderklinik, Kiel

Bei lebertransplantierten Kinder werden von Eltern wiederholt Verhaltensprobleme (vermehrte Unruhe, aggressives Verhalten) beschrieben.

Bei angenommenem Zusammenhang mit der Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren (CNI) zeigt sich unter einer Umstellung auf Mycophenolsäure häufig eine deutliche Besserung der Symptomatik. Es fehlen systematische Untersuchungen zur Inzidenz dieser Problematik, die möglicherweise vor dem Hintergrund anderer, relevanter erscheinender Probleme von den Eltern nicht berichtet wird. Die Child Behaviour Check List (CBCL) wurde an 65 lebertransplantierte Patienten zwischen 4 und 17 Jahren (Median: 10 Jahre) verschickt,

mit der Bitte um unabhängige Beantwortung durch Eltern und Lehrer/Erzieher. Die Angaben beziehen sich auf auffällige und grenzwertige Ergebnisse.

Die Rücklaufquote betrug 32 Fragebögen von Eltern (49%) und 24 von Lehrern (37%). Bei 8/32 (25%) und 3/32 (9%) Patienten wurden von den Eltern Auffälligkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeitsstörungen (VI) bzw. aggressives Verhalten (VIII) des CBCL berichtet. Nebenbefundlich fielen elterliche Angaben von 56% internalisierenden Störungen (47% körperliche Beschwerden, 28% sozialer Rückzug, 19% Ängstlichkeit/Depressivität) auf. Alle Auffälligkeiten wurden von den Lehrern geringer eingeschätzt.

Verhaltensauffälligkeiten unter Immunsuppression nach Lebertransplantation werden von Eltern deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung beschrieben. Alleine ausgefüllte

Fragebögen und eine Lehrerbefragung zeigten hierbei Probleme auf, die in der Anamnese sonst nicht erfasst werden. Die Frage eines Zusammenhangs zu Immunsuppression oder anderen transplantationsassoziierten Faktoren erfordert Untersuchungen an größeren Fallzahlen oder begleitende Untersuchungen bei Therapieumstellung.



# Verhaltensprobleme unter Calcineurininhibitorthherapie nach Lebertransplantation (LTX)

Florian Becker, Sebastian Schulz-Jürgensen, Martin Burdelski, Göran Carlsson, Paul Eggert



Universitätsklinikum Schleswig-Holstein / Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Schwanenweg 20, 24105 Kiel

**Hintergrund:** Bei Lebertransplantierten Kinder werden von Eltern wiederholt Verhaltensprobleme (vermehrte Unruhe, aggressives Verhalten) beschrieben, tw. in der Literatur Schulprobleme [1]. Bei angenommenem Zusammenhang mit der Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren (Ciclosporin (CSA) und Tacrolimus (TAC)) zeigt sich unter einer Umstellung auf Mycophenolsäure (MMF) häufig eine deutliche Besserung der Symptomatik. Es fehlen systematische Untersuchungen zur Inzidenz dieser Problematik, die möglicherweise vor dem Hintergrund anderer, relevanter erscheinender Probleme von den Eltern nicht immer berichtet wird.

**Methoden:** Die Child Behaviour Check List (CBCL) wurde an 65 lebertransplantierte Patienten zwischen 4 und 17 Jahren (Median 10 Jahre) geschickt, mit der Bitte um unabhängige Beantwortung durch Eltern und Lehrer/Erzieher. Die CBCL macht Angaben zu 1) Verhaltensauffälligkeiten allgemein, 2) externalisierende und internalisierende Störungen und 3) 8 einzelnen Skalen (siehe Beispielabbildung Abb. 1). Es werden „grenzwertige“ und „auffällige“ Angaben unterschieden, die wegen des Screeningaspektes der Studie gemeinsam angegeben werden. Primärer Endpunkt war der Vergleich der Anzahl an Nennungen in den Therapiegruppen CSA-, Tacrolimus- und MMF-Monotherapie sowie aller Kombinationstherapien (CSA+MMF, TAC+MMF, CSA+ Sirolimus, TAC+Azathioprin). Im Zusammenhang mit der berichteten Problematik wurden speziell die Skalen Aufmerksamkeitsstörungen (VI) bzw. aggressives Verhalten (VIII) des CBCL betrachtet. Der statistische Vergleich erfolgte mittels Kruskal-Wallis-One-Way-ANOVA-on Ranks, ggf. Dunn's Method, Altersangaben als Median und Range. Zum Vergleich mit Gesunden liegen deutsche Normwerte des CBCL vor [2].

Abb. 2a: Indikationen zur LTX

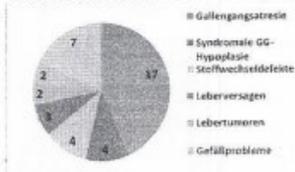
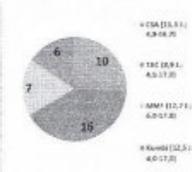


Abb. 2b: Medikation



Tab. 1: Vergleich der Häufigkeitsangaben von Auffälligkeiten

CBCL-Auffälligkeiten	LTX-Kollektiv		
	Normalbevölkerung	Eltern	Lehrern
Gesamt	12%	51%	15%
Internalisierend	13%	59%	9%
Externalisierend	8%	33%	19%
Sozialer Rückzug	3%	26%	4%
Körperl. Beschwerden	5%	44%	15%
Angst/Depressiv	4%	21%	0%
Soziale Probleme	5%	18%	0%
Schizoid/Zwanghaft	2%	26%	8%
Aufmerksamkeitsprobleme	3%	28%	0%
Dissoziales Verhalten	1%	0%	12%
Aggressives Verhalten	3%	10%	0%

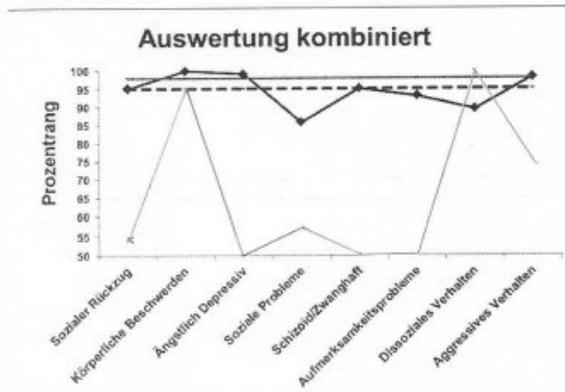
**Diskussion:** Verhaltensauffälligkeiten unter Immunsuppression nach Lebertransplantation werden von Eltern deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung beschrieben. Alleine ausgefüllte Fragebögen zeigten hierbei Probleme auf, die in der Anamnese sonst nicht erfasst werden. Die deutlich geringeren Angaben der Lehrer können einerseits auf eine zu starke Problemwahrnehmung bei den Eltern hinweisen, sind aber insbesondere bei den internalisierenden Problemen auch möglicherweise Ausdruck einer fehlenden Wahrnehmung existierender Probleme durch die Lehrer. Eine Häufung von Verhaltensproblemen unter einer bestimmten Medikation ist hier nicht nachweisbar, was die Frage aufwirft, mit welchem Aspekt einer Lebertransplantation vorhandene Verhaltensauffälligkeiten zusammenhängen.

**Schlussfolgerung:** Die von den Eltern wahrgenommenen internalisierenden Verhaltensauffälligkeiten sind auffällig häufig, was unabhängig von der Richtigkeit dieser Wahrnehmung eine Indikation zur weiteren psychologischen Betreuung der Patienten und ihrer Eltern darstellt. Möglicherweise ergibt dabei ein auffälliges Testergebnis einen Anknüpfungspunkt für die Einleitung einer psychologischen Hilfestellung. Die Frage eines Zusammenhangs von Verhaltensauffälligkeiten zu einer bestimmten Immunsuppression oder anderen Transplantations-assoziierten Faktoren erfordert Untersuchungen an größeren Fallzahlen oder begleitende psychologische und psychomotorische Untersuchungen bei Therapieumstellung.

Literatur:  
 1 Gilmore SM, Sorensen LG, Anand R, Yin W, Alonso EM (2010) School outcomes in children registered in the studies for pediatric liver transplant (SPLIT) consortium. Liver Transpl 16: 1041-1048  
 2 Ziegert B, Neuss A Herpetz-Dahlmann B, Kruse W (2002) Psychische Auffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen in der allgemeinärztlichen Praxis. Dt. Ärztebl. 6: 271-275

Abb. 1: Beispiel einer Fragebogenauswertung

Es sind die Prozenträge zu den verschiedenen Skalen in den Angaben der Eltern (dunkelblau) sowie des Lehrers (hellblau) dargestellt. Die gestrichelte rote Linie ist die Grenze für „grenzwertige“ Angaben, die durchgezogene rote Linie für „auffällige“ Angaben in den jeweiligen Skalen.



**Ergebnisse:** Die Rücklaufquote betrug 39 Fragebögen von Eltern (60%) und 26 von Lehrern (40%). Die demographischen Angaben der 39 Patienten inkl. Indikationen zur LTX sind in Abb. 2 angegeben. Im Vergleich zur Normalbevölkerung wurden von den Eltern in der gesamten Gruppe allgemein sowie externalisierend/internalisierend und in vielen Einzelskalen deutlich häufiger Auffälligkeiten angegeben als in der Normalbevölkerung [2], siehe Tabelle 1. Alle Auffälligkeiten wurden von den Lehrern geringer eingeschätzt.

Tabelle 2 zeigt den Bezug der von den Eltern angegebenen Verhaltensauffälligkeiten zu der jeweils eingesetzten Immunsuppressiven Therapie.

Der statistische Vergleich der Medikamentensubgruppen in der ANOVA-Analyse oder mit der Gesamtgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht gezeigt).

Tab. 2: Zuordnung der Auffälligkeiten (Elternangaben) zur Medikation

CBCL-Auffälligkeiten	Medikation			
	CSA	TAC	MMF	Kombi
Gesamt	70%	25%	86%	50%
Internalisierend	70%	38%	86%	67%
Externalisierend	50%	6%	71%	33%
Sozialer Rückzug	20%	13%	57%	33%
Körperl. Beschwerden	50%	25%	71%	50%
Angst/Depressiv	10%	6%	71%	17%
Soziale Probleme	0%	13%	43%	33%
Schizoid/Zwanghaft	20%	19%	43%	33%
Aufmerksamkeitsprobleme	40%	13%	43%	33%
Dissoziales Verhalten	0%	0%	0%	0%
Aggressives Verhalten	20%	0%	14%	17%

Abbildung 21: Poster der Präsentation auf der 108. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- u. Jugendmedizin e.V.