

Aus der Universitätskinderklinik
Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Stoffwechsel
und der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Evaluation der kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-
emotionalen Entwicklung von 60 Patienten mit kongenitalem
Hyperinsulinismus**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. rer. medic.

(doctor rerum medicarum)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anja Ludwig
aus Köthen/ Anhalt
Magdeburg

Bibliographische Beschreibung

Ludwig, Anja:

Evaluation der kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen Entwicklung von 60 Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus.- 2022.-88 Bl., 10 Abb., 66 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat:

Der kongenitale Hyperinsulinismus (KHI) zählt mit einer Inzidenz von 1:40.000 – 1:50.000 zu den seltenen Erkrankungen; ist aber die häufigste Ursache für rezidivierende Hypoglykämien im Säuglingsalter. Ursächlich werden Mutationen im K-ATP-Kanal und Glukosestoffwechselweg beschrieben. Eine frühzeitige Diagnose und konsequente Behandlung sind notwendig, um irreparable Gehirnschädigungen zu verhindern. Bisher fehlten systematische Untersuchungen zur motorischen und kognitiven Entwicklung bei KHI. In einer prospektiven Untersuchung wurden 60 Patienten (36 männlich; Alter: 3 Monate bis 57 Jahre) eingeschlossen, welche im Zeitraum von Mai 2008 bis November 2013 untersucht wurden. Defekte betrafen die Gene ABCC8 ($n=18$), KCNJ11 ($n=5$), Glucokinase ($n=3$) und GDH ($n=2$). Es wurden standardisierte psychologische Tests zur kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen Entwicklung genutzt, die auch im nicht-deutschsprachigen Raum anerkannt sind (u. a. Bayley-III, K-ABC, HAWIK-IV, Movement-ABC). Zusätzlich wurden zur Erfassung der sozial-emotionalen Entwicklung standardisierte Fragebogen eingesetzt (u. a. CBCL, TRF, YSR). Insgesamt weisen 9 (15,5%) von 60 untersuchten Patienten kognitive, 7 (26,9%) von 26 untersuchten Patienten sprachliche, 17 (38,6%) von 44 untersuchten Patienten motorische und 1 Patient (3,8%) von 27 untersuchten Patienten sozial-emotionale Entwicklungsdefizite auf. Verhaltensauffälligkeiten, basierend auf den elterlichen Fragebogeneinschätzungen, ließen sich bei 4 (12,5%) von 32 untersuchten Patienten finden. Ein Zusammenhang der Entwicklungsverzögerungen mit dem Basisdefekt konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlüsselwörter

Kongenitaler Hyperinsulinismus – KHI – prospektive Studie – Entwicklungsdefizite –
Psychologische Diagnostik

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einführung.....	1
1.1 Darstellung des untersuchten Krankheitsbildes	1
1.1.1 Terminologie des angeborenen Hyperinsulinismus	1
1.1.2 Epidemiologie und Klinik des angeborenen Hyperinsulinismus	2
1.1.3 Ätiologie des angeborenen Hyperinsulinismus	3
1.1.4 Behandlungsmöglichkeiten des angeborenen Hyperinsulinismus	6
1.1.5 Prognose und Komorbidität des angeborenen Hyperinsulinismus.....	7
1.2 Psychosoziale Belastungen bei chronischen (Seltenen) Erkrankungen und angeborenem Hyperinsulinismus.....	8
1.2.1 Chronische (Seltene) Erkrankungen und deren Auswirkung	8
1.2.2 Psychosoziale Belastungen bei chronischen Erkrankungen im Allgemeinen.....	10
1.2.3 Psychosoziale Belastungen bei angeborenem Hyperinsulinismus im Speziellen	25
1.3 Darstellung der wissenschaftlichen Zielstellung.....	25
1.3.1 Fragestellungen und Hypothesen	26
2 Material und Methoden.....	29
2.1 Stichprobe	29
2.1.1 Ausschlusskriterien.....	29
2.1.2 Einschlusskriterien.....	29
2.1.3 Patienten	29
2.1.4 Datenverarbeitung	30
2.2 Einbettung der Studie in das Gesamtuntersuchungsprogramm.....	30
2.2.1 Klinische und neurologische Untersuchung.....	30
2.2.2 Glukosesensor für kontinuierliche Blutzuckermessung über max. 4 Tage.....	31
2.2.3 Oraler Glukosetoleranztest.....	31
2.2.4 EEG.....	32
2.2.5 Sonographie	32
2.3 Psychologische Messverfahren, Auswertungsmodi	33
2.3.1 Verwendete Messinstrumente	33
2.3.2 Beschreibung der verwendeten Testverfahren	36
3 Ergebnisse.....	41
3.1 Ergebnisse der Gesamtstichprobe	41
3.1.1 Kognitiver Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation.....	43
3.1.2 Sprachlicher Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation	43
3.1.3 Motorischer Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation.....	44
3.1.4 Sozial-emotionaler Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation	44
3.1.5 Vergleich der Hauptformen des KHI.....	49
3.1.6 Vergleich von K-ATP-Kanal Gendefekten und Metabolien	51
3.1.7 Vergleich von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten.....	53

3.1.8	Geschlechtsspezifische Ergebnisse der Gesamtstichprobe.....	55
3.1.9	Einfluss der Pankreatektomie auf den Outcome.....	58
3.1.10	Einfluss des Manifestationszeitpunktes des KHI auf den kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen Outcome.....	62
3.2	Ergebnisse der Altersgruppen.....	65
3.2.1	Altersgruppe: Frühkindliche Entwicklung.....	65
3.2.2	Altersgruppe: Frühes Kindesalter.....	66
3.2.3	Altersgruppe: Spätes Kindes- und Jugendalter.....	70
3.2.4	Altersgruppe: Erwachsenenalter.....	73
3.2.5	Vergleich der Altersgruppen hinsichtlich des kognitiven, motorischen und sozial-emotionalen Outcome.....	75
4	Diskussion	80
5	Zusammenfassung.....	87
	Literaturverzeichnis	89
	Danksagungen	96
	Erklärung.....	97
	Darstellung des Bildungsweges	988
	Abbildungsverzeichnis	100
	Tabellenverzeichnis	101

Abkürzungsverzeichnis

ABAS	Adaptiven Behavior Assessment System
ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8
ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen
AD	Autosomal dominant
AR	Autosomal rezessiv
AUC	Area under the Curve
BB	Blutbild
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CBCL	Child Behavior Check List
COACH	Collaborative Alliance on Congenital Hyperinsulinism
C-Peptid	Connecting peptide
C-TRF	Caregiver Teacher Report Form
GDH-HI	Glutamatdehydrogenase-hyperinsulinism
GK-HI	Glucokinase-hyperinsulinism
GLUD-1	Glutamate dehydrogenase 1
HADH	Hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
HbA1	Glykosilierte Hämoglobin-A-Kette
HI	Hyperinsulinismus
HOMA	Homeostasis Model Assessment
KATP-HI	ATP-sensitiver Kaliumkanal-Hyperinsulinismus
KATP-Kanäle	ATP-sensitive Kaliumkanäle
KCNJ11	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
KHI	Kongenitaler Hyperinsulinismus
KIR6.2	Inwardly rectifying potassium channel 6.2
MIM	Mendelian Inheritance in Man
Movement-ABC	Movement Assessment Battery for Children
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PHHI	Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy
PNHH	Persistent neonatal hypoglycemia with hyperinsulinism

SCHAD-HI	Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase hyperinsulinism
SE	Seltene Erkrankung
se-atlas	Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
SUR1	Sulphonylurea receptor 1
VT	Verhaltenstherapie
TRF	Teacher Report Form
YSR	Youth Self Report
ZIPSE	Zentrales Informationsportal über Seltene Erkrankungen

1 Einführung

Die kognitive, psychische und soziale Entwicklung eines Kindes wird durch genetische und sozio-emotionale Faktoren, neuronale und hormonelle Einflüsse sowie die Ernährung determiniert. Kongenitaler Hyperinsulinismus ist eine der schwerwiegendsten Ursachen für Entwicklungsstörungen im Säuglingsalter. In bis zu 50 % der Fälle kommt es zu Komplikationen; dies hat sich in den letzten 20 Jahren kaum verändert.

Der angeborene Hyperinsulinismus zählt zu den seltenen Erkrankungen, seine Prävalenz beträgt 1:40.000 – 1:50.000. Als Ursachen des kongenitalem Hyperinsulinismus konnten Mutationen des K-ATP-Kanals und Störungen der Glukose induzierte Insulinsekretion identifiziert werden (OMIM 256450, 600509, 600937, 601820, 609975, 606762 u. a.). Bisherige Untersuchungen haben gezeigt, dass Verzögerungen des Therapiebeginns die körperliche und geistige Entwicklung der Patienten irreversibel beeinträchtigen (Meissner et al., 2003). Wiederholte Episoden schwerer Hypoglykämien können zu permanenten neurologischen Schädigungen, Entwicklungsverzögerungen und kognitiven Retardierungen führen. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung ist daher bei kongenitalem Hyperinsulinismus essenziell, um dauerhafte Hirnschädigungen zu verhindern.

1.1 Darstellung des untersuchten Krankheitsbildes

Im Folgenden werden terminologische Betrachtungen des Begriffes Hyperinsulinismus, Epidemiologie, Ätiologie sowie Behandlungsmöglichkeiten und Prognose des Krankheitsbildes Hyperinsulinismus ausgeführt und näher erläutert.

1.1.1 Terminologie des angeborenen Hyperinsulinismus

Der kongenitale Hyperinsulinismus wurde erstmals 1954 von McQuarrie als „idiopathische Hypoglykämie des Kindesalters“ beschrieben. In der Folgezeit wurde auf unterschiedliche Bezeichnungen zurückgegriffen, u. a. „Leucin-sensitive Hypoglykämie“, „Insel-Dysregulationssyndrom“, „persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie des Kindesalters“ und „Nesidioblastose“ (de León & Stanley, 2007).

Obwohl der Begriff Nesodioblastose weiterhin in der Literatur erscheint, ist inzwischen erkannt worden, dass Nesidioblastose ein normales Merkmal der Pankreas im frühen Kindesalter darstellt und daher nicht benutzt werden sollte, um mit KHI assoziierte Läsionen zu beschreiben (Yakovac et al. 1971; Rahier et al. 2000). Auch die anderen früher benutzten

Begrifflichkeiten sind heutzutage obsolet, da man nachgewiesen hat, dass kongenitaler Hyperinsulinismus eine genetische und keine idiopathische Erkrankung ist (Arnoux et al., 2011). Die Bezeichnung „kongenitaler Hyperinsulinismus“ kurz KHI wird daher präferiert und als Oberbegriff für eine Gruppe von unterschiedlichen genetischen Defekten genutzt.

1.1.2 Epidemiologie und Klinik des angeborenen Hyperinsulinismus

Der KHI stellt ein klinisch, genetisch, morphologisch und funktionell heterogenes Krankheitsbild dar und ist eine der schwerwiegendsten Ursachen für persistierende und rezidivierende Hypoglykämien im Säuglingsalter (Dunne et al., 2004). Hypoglykämien sind Energiemangelsituationen, welche einmalig auftretend, akute, reversible Funktionsstörungen des Gehirns verursachen. Rezidivierende Hypoglykämien können hingegen das Gehirn dauerhaft schädigen, da insbesondere das Gehirn seine Energie vorwiegend aus Glukose bezieht. Von der Verfügbarkeit und Nutzbarkeit alternativer Substrate für die Energieversorgung des Organismus hängt die Gefährdung des Gehirns ab. Durch Hyperinsulinismus werden langanhaltende Hypoglykämien ausgelöst, da bei dieser Stoffwechsellage dem Organismus auch keine Ketonkörper oder freie Fettsäuren mehr zur Verfügung stehen. Die Hypoglykämien werden durch eine unregulierte, zum Teil exzessiv hohe Insulinsekretion hervorgerufen verbunden mit einem hohen Risiko neurologischer und vegetativer Komplikationen (Meissner & Mayatepek, 2005; Koletzko, 2007).

Die geschätzte Inzidenz des KHI wird mit 1:40.000 - 1:50.000 Neugeborenen angegeben (Delonlay et al., 2007), bei Ethnien mit hohem Anteil konsanguiner Eltern mit 1:2.500 (Meissner & Mayatepek, 2005). Klinisch wird zwischen einer neonatalen Form und einer infantilen Form unterschieden (Muntau, 2007). Bei der neonatalen Form sind die Neugeborenen häufig makrosom (Geburtsgewicht $\geq 4000\text{g}$) - in 50% der Fälle treten in den ersten Lebenstagen zerebrale Krampfanfälle auf. Zu den Symptomen der Hypoglykämie zählen Apnoen, Zittrigkeit, Trinkschwäche und Somnolenz. Die infantile Form manifestiert sich durch das Auftreten zerebraler Krampfanfälle. Der Begriff „Hyperinsulinismus“ kann zu Fehlschlüssen führen, wenn er ohne Kenntnis des aktuellen Glukosewertes interpretiert wird. Die vermehrte Ausschüttung des Insulins durch die β -Zelle ist auf den Zeitpunkt der Hypoglykämie bezogen. Durch die dysregulierte Insulinfreisetzung kommt es zu persistierenden milden bis schweren Hypoglykämien (Palladino et al., 2008, vergl. Abb. 1, folgende Seite).

Zur Vermeidung eines irreversiblen Hirnschadens durch die auftretenden Hypoglykämien ist eine rasche Diagnosestellung und Behandlung unerlässlich. Abzugrenzen ist der KHI von

transitorischen Formen in den ersten Lebenswochen. Hypoglykämien infolge einer Hyperinsulinämie sind charakterisiert durch einen Blutzuckerspiegel von $< 2,6$ mmol/l und eine Plasmainsulinkonzentration > 3 mU/l. Histologisch werden zwei Haupttypen des Hyperinsulinismus unterschieden, eine diffuse und eine fokale Form. Als Ausnahmefälle werden atypische Formen angeführt.

Alle beschriebenen Formen unterscheiden sich nicht im klinischen Erscheinungsbild. Die fokale Form ist häufig auf einen kleinen (ca. 5mm) Fokus begrenzt. Diese Form der Erkrankung trifft auf ca. 40-60% der betroffenen Kinder zu (de León & Stanley, 2007). Bei der diffusen Form verteilt sich die Erkrankung auf der gesamten Pankreas (Delonlay et al., 2007).

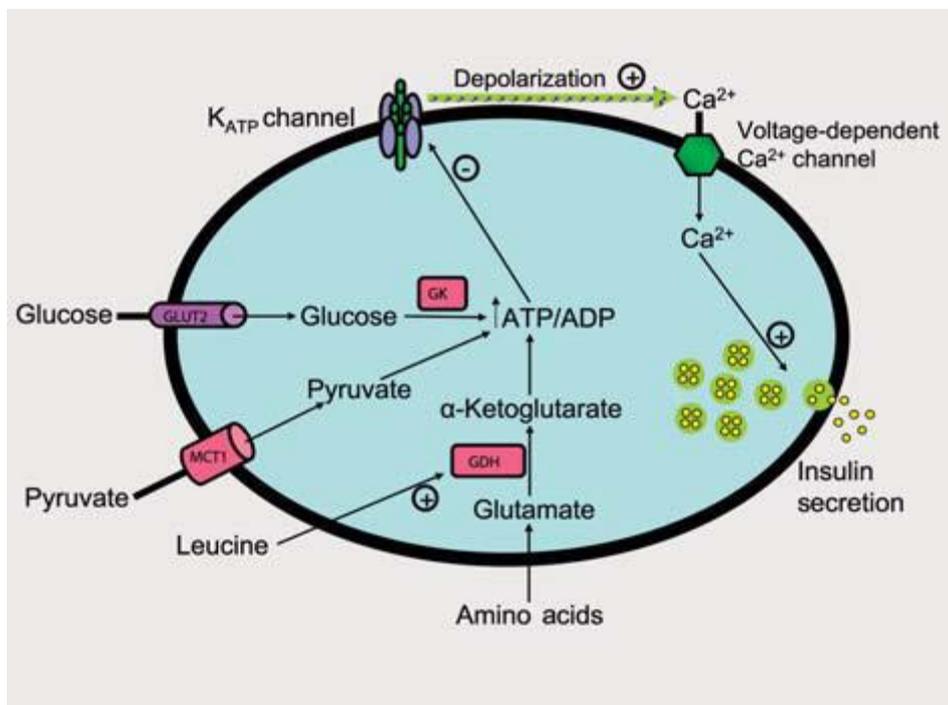


Abbildung 1: Mechanismus der Insulinsekretion in pankreatischen β-Zellen (Palladino, 2008).

1.1.3 Ätiologie des angeborenen Hyperinsulinismus

Dem KHI liegen unterschiedliche genetische Defekte zugrunde. Bisher wurden Mutationen in elf verschiedenen Genen identifiziert (Vajravelu et al., 2018); siehe Tabelle 1, S. 5. Trotz intensiver genetischer Untersuchungen kann bei ca. 40-50 % der betroffenen Patienten keine genetische Ursache gefunden werden. Beim persistierenden neonatalen Hyperinsulinismus handelt es sich fast immer um eine genetische Störung des Sulfonylharnstoff-Rezeptors oder des inward-rectifier Kaliumkanals, die gemeinsam den K-ATP-Kanal der β-Zelle der

Pankreas bilden. Die entsprechenden Gene liegen direkt nebeneinander in der Chromosomenregion 11p15.1. In beiden Genen, dem großen SUR1 Gen (39 Exone) und dem benachbarten KIR 6.2 Gen gibt es zahlreiche Mutationen, die zum rezessiv vererbten KHI führen (Muntau, 2007). In der Literatur werden weit über 100 Mutationen des ABCC8-Gens und 20 Mutationen des KCNJ11-Gens beschrieben (Mohnike et al., 2014). Einige Mutationen führen zu einer kompletten Inaktivität des K-ATP-Kanals, während andere die Kanaldichte oder das Antwortverhalten auf Nukleotide verändern (Fournet & Junien, 2003). Ein milderer klinischer Verlauf ist mit Mutationen im Glukokinase-Gen oder Glutamatdehydrogenase-Gen (Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom) assoziiert, welche autosomal-dominant vererbt werden (Muntau, 2007).

Hyperinsulinismus kann in Zusammenhang gebracht werden mit perinatalem Stress (wie Neugeborenenasphyxie), maternaler Toxikämie, Frühreife oder intrauterinen Entwicklungsverzögerungen, welche zu anhaltenden neonatalen Hypoglykämien führen (Palladino et al., 2008). Abzugrenzen sind neonataler Panhypopituitarismus, drogeninduzierte Hypoglykämien, Insulinome, Anti-Insulin und Insulinrezeptor stimulierende Antikörper, das Beckwith-Wiedemann Syndrom und angeborene Störungen der Glykosylierung.

Tabelle 1. Klassifikation genetischer Formen des kongenitalen Hyperinsulinismus (angelehnt an Vajravelu & De León, 2018 u. Meissner, 2010).

Erkrankung	Gen (Protein)	Vererbung	Besonderheit
KATP-HI-diffus	ABCC8 (SUR1) o. KCNJ11 (Kir6.2)	Meist autosomal-rezessiv, selten autosomal-dominant	Häufig schwere neonatale Form ohne ausreichendes Ansprechen auf Diazoxid
KATP-HI-fokal	Keimbahnmutationen ABCC8 o. KCNJ11 und Verlust maternalen Allele (11p15) in den fokalen Regionen	Nichtmendelischer Erbgang, geringes Wiederholungsrisiko	Klinisch ist eine Unterscheidung zwischen fokal und diffus nicht möglich
GDH-HI	GLUD1 (Glutamatdehydrogenase), »aktivierende« Mutationen	Autosomal-dominant	Meist konstante, leichte Hyperammonämie; gutes Ansprechen auf Diazoxid
GCK-HI	GCK (Glukokinase), »aktivierende« Mutationen	Autosomal-dominant	Von wenigen Patienten beschrieben, schwer zu diagnostizieren, Hypoglykämien bei Fasten und »reaktiv« postprandial
SCHAD-HI	Hadhs (Short-chain-3-hydroxyacylcoenzyme-A-Dehydrogenase)	Autosomal-rezessiv	3-Hydroxy-C4-Carnitin erhöht im Acylcarnitinprofil; gutes Ansprechen auf Diazoxid
EI-HI	SLC16A1 (MCT1)	Autosomal-dominant	Hypoglykämien v. a. nach anaerober Belastung
HNF4A-HI/ HNF1A-HI	HNF4A (HNF-4 α) o. HNF1A (HNF-1 α)	Heterozygote Mutationen, variabler Phänotyp	Transienter Hyperinsulinismus mit Makrosomie bei Geburt, aber auch persistierende Fälle, gutes Ansprechen auf Diazoxid
UCP2-HI	UCP2 (entkoppeltes Protein2)	Autosomal-rezessiv	Von wenigen Patienten beschrieben, Ansprechen auf Diazoxid

HI Hyperinsulinismus, EI »Exercise-induced«

Zur Diagnosestellung werden neben Untersuchungen der assoziierten Gene, Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und histologische Befunde herangezogen.

1.1.4 Behandlungsmöglichkeiten des angeborenen Hyperinsulinismus

Ziel der Therapie und Behandlung ist die Vermeidung hypoketotischer Hypoglykämien (Plasmaglukosekonzentration $< 3,5$ mmol/l) und den damit verbundenen Langzeitfolgen wie psychomotorische Retardierung und Epilepsie (Muntau, 2007). Die Behandlung der Patienten mit KHI ist stark von der Ausprägungsform (diffus oder fokal) abhängig. Die fokale Form kann durch eine Fokusresektion geheilt werden. Befindet sich der Fokus im Inneren der Pankreas, gestaltet sich die Resektion schwieriger, da die Gefahr erhöht ist, den Fokus nicht vollständig entfernt zu haben (Delonlay et al., 2007). Bei der diffusen Form wird eine konservative Behandlung empfohlen. Zur Differenzierung zwischen fokaler und diffuser Form wird die ^{18}F -Dopa PET-CT bzw. PET/MR durchgeführt, welche eine exakte Lokalisation des hyperfunktionellen Fokus ermöglicht. Andere bildgebende Verfahren wie CT, MRT und Szintigraphie haben sich in der Vergangenheit als ungeeignet erwiesen (Meissner & Mayatepek, 2005).

Die Therapie gestaltet sich in den ersten Lebenswochen äußerst schwierig, da erst im Laufe eines Therapieschemas das richtige Medikament herausgefunden werden muss. Die drei gängigsten Substanzen in der konservativen Behandlung sind neben Glukagon, Diazoxid und Octreotid. Zusätzlich werden zur Medikation abgestimmte Fütterpläne implementiert und ein engmaschiges Monitoring erfolgt. Dies erfordert ein konsequentes häusliches Management (Mazor-Aronovitch et al., 2009). Eine subtotale Pankreatektomie ist dennoch bei resistenten Formen gegenüber einer konservativen Therapie oft die einzige Möglichkeit, um weitere Hypoglykämien zu vermeiden. Ein Großteil der Patienten mit Pankreatektomie entwickelt infolgedessen in der Kindheit/ Pubertät einen Diabetes (Mazor-Aronovitch et al., 2007). Die Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus in der Pubertät nach subtotaler Pankreasresektion wird mit etwa 90%-iger Wahrscheinlichkeit angegeben. Daher wird zunächst versucht, eine konservative Therapie mit Diazoxid, Glukagon und Octreotid auszuschöpfen.

Neben der Entwicklung eines Diabetes ist das Operationsoutcome bei subtotaler Pankreatektomie oft unzufriedenstellend (Welters et al., 2018). Häufig kommt es zu persistierenden Hypo- bzw. Hyperglykämien und exokriner Pankreasinsuffizienz. Auch ist bisher sehr wenig bekannt über diesen sehr spezifischen Diabetestyp vor allem hinsichtlich des (Langzeit-)Managements. In der weiteren Behandlung pankreatektomierter Patienten spielt die Insulineinstellung somit eine sehr wichtige Rolle, um eine adäquate glykämische Kontrolle zu erhalten. Weitere Forschungsergebnisse stehen aber noch aus, um Patienten, welche auf eine Behandlung mit Diazoxid bzw. Octreotid nicht ansprechen, besser versorgen

zu können. In der Gesamtbetrachtung erfordert der kongenitale Hyperinsulinismus einen multidisziplinären Zugang, welcher in diesem Krankheitsbild erfahrene pädiatrische Endokrinologen, Radiologen, Chirurgen und Pathologen mit einbezieht.

1.1.5 Prognose und Komorbidität des angeborenen Hyperinsulinismus

Trotz des bestehenden Wissens über Pathogenese und Genetik des kongenitalen Hyperinsulinismus, stellt diese Erkrankung Pädiater vor zum Teil nicht zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten, welche weitreichende Folgen für die Betroffenen und deren Familien haben. Patienten mit angeborenem Hyperinsulinismus haben bei wiederholten hypoglykämischen Episoden ein erhöhtes Risiko, Entwicklungsschäden davon zu tragen. Hierzu zählen u. a. psychomotorische Entwicklungsverzögerungen und Lernstörungen. Deren Prävalenzrate wird mit 14-44% angegeben. Begleittherapien in Form von Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie - für die oftmals bestehende Essstörung - müssen frühzeitig eingesetzt werden, um dauerhafte Entwicklungsschäden zu verhindern (Muntau, 2007).

Ein Teil der Patienten erkrankt in der Folge an Epilepsie (Menni et al., 2001). Auch besteht nach subtotaler Pankreatektomie ein sehr hohes Risiko, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus zu entwickeln (Mazor-Aronovitch et al., 2007; Muntau, 2007, Beltrand et al., 2012).

In Deutschland wurde eine der bisher am größten angelegten retrospektiven Studien bezüglich des kongenitalen Hyperinsulinismus von der Düsseldorfer Arbeitsgruppe (Meissner et al., 2003) durchgeführt. Hierbei wurden die Patientendaten nationaler metabolischer und endokrinologischer Zentren zusammengefasst und es erfolgte eine Einteilung des Patientenkollektivs in normal entwickelte Patienten, leicht beeinträchtigte und schwer beeinträchtigte Patienten. In 44% der untersuchten 114 Fälle wurden Entwicklungsverzögerungen erfasst; in 18% der Fälle waren dies schwere Retardierungen, in 26% der Fälle milde Retardierungen. Ferner wurde herausgefunden, dass Verzögerungen in der motorischen und geistigen Entwicklung trotz frühzeitiger Behandlung auftraten. Ein Viertel der Patienten litt unter Epilepsie. Als Risikofaktor für mentale Retardierung wurde eine abweichende physiologische Blutzuckerkonzentration vom Normbereich nach der Pankreasoperation gefunden.

In einer Querschnittsstudie von Steinkrauss et al. (2005) wurden 68 Kinder mit KHI eingeschlossen, welche zwischen 1980 und 2000 im Children`s Hospital of Philadelphia behandelt wurden. Die Daten wurden mittels Telefoninterview mit den betroffenen Familien erhoben. Bei einem Drittel der Untersuchungspopulation wurden Entwicklungsverzögerungen berichtet. Ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsverzögerungen zeigten Kinder, welche

innerhalb der ersten Lebenswoche vorstellig geworden waren, sowie Kinder, welche auf die medikamentöse Behandlung nicht angesprochen hatten.

Eine weitere retrospektive Studie wurde von der österreichischen Arbeitsgruppe Mercimek-Mahmutoglu et al. (2008) durchgeführt. 14 zwischen 1978 und 2000 diagnostizierte KHI Patienten wurden basierend auf ihrer Krankenakte retrospektiv untersucht, wovon 13 Patienten an einer Follow-up Studie mittels Fragebogen oder klinisch, neurologisch und biochemisch erfasster Untersuchungsdaten 2004 teilnahmen. Die Hälfte der Patienten benötigte eine Pankreatektomie. Die Prävalenz einer mentalen Beeinträchtigung betrug 31%; 15 % litten an Epilepsie. Keiner der Patienten hatte einen Diabetes entwickelt.

Lord et al. (2015) untersuchten in einer Querschnittsstudie zwischen 1960 und 2008 121 pankreatektomierte KHI-Patienten. Hierbei wurden die Prävalenz von Diabetes sowie verhaltensneurologische Defizite bei KHI-Patienten erfasst. Das verhaltensneurologische Outcome von Patienten wurde mittels Fragebogen mit dem Adaptiven Behavior Assessment System-II (ABAS-II) und der Child Behavior Checklist (CBCL) erfasst. Bei 36% der Patienten lag ein Diabetes vor, wovon 9 Patienten diesen direkt nach der Pankreatektomie entwickelten. Verhaltensneurologische Auffälligkeiten wurden in 48% der Fälle berichtet. Im ABAS-II zeigten sich bei 28% der untersuchten Patienten auffällige Werte, im CBCL bei 16 % der untersuchten Patienten.

1.2 Psychosoziale Belastungen bei chronischen (Seltenen) Erkrankungen und angeborenem Hyperinsulinismus

Im folgenden Abschnitt werden die psychosozialen Auswirkungen bei chronischen Erkrankungen im Allgemeinen und bei Hyperinsulinismus im Besonderen dargestellt.

1.2.1 Chronische (Seltene) Erkrankungen und deren Auswirkung

Als chronische Erkrankungen fasst man Störungsbilder zusammen, welche über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben und schwer oder gar nicht heilbar sind (Lohaus & Hinrichs, 2013). Abzugrenzen sind chronische Erkrankungen von akuten Erkrankungen, die wie beispielsweise grippale Infekte in der Regel durch eine kurze Krankheitsdauer geprägt sind. In der Literatur variiert der Zeitraum, ab welchem von einer chronischen Erkrankung gesprochen wird (Warschburger, 2009). Zeitangaben reichen von etwa einem Monat bis zu einem Jahr. Charakteristisch hingegen ist, dass eine dauerhafte bis lebenslange, Behandlungsnotwendigkeit besteht. Ferner beeinflusst eine chronisch-körperliche Erkrankung

die psychische und soziale Entwicklung eines Kindes und seiner Familie nachhaltig. Durch die stetig steigende Lebenserwartung erhöht sich sowohl die Wahrscheinlichkeit als auch die Dauer chronischer Erkrankungen. Hierauf basierend hat sich das Krankheitsspektrum in Deutschland in den zurückliegenden Jahrzehnten zunehmend von akuten zu chronischen Krankheiten verschoben.

Nach der in Europa gültigen Definition ist eine Erkrankung "selten", wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen darunter leiden. (Bundesministerium für Gesundheit, 2022). Von den ca. 30.000 weltweit bekannten Krankheiten werden 8.000 zu den Seltenen Erkrankungen, auch „Orphan Diseases“ (Waisenkrankheiten) genannt, gezählt. Häufig ist eine Seltene Erkrankung schwer erkenn- und diagnostizierbar – etwa 80 % sind auf einen genetischen Ursprung zurückzuführen. Einige Seltene Erkrankungen werden bei der Geburt oder im frühen Kindesalter diagnostiziert, andere erst im Erwachsenenalter. Häufig handelt es sich bei Seltenen Erkrankungen um sehr schwere Erkrankungen, welche eine aufwendige Behandlung und Betreuung erfordern. Zudem gibt es nur wenige Experten oder Spezialambulanzen.

Laut der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) wird davon ausgegangen, dass in Deutschland wahrscheinlich mehr als 4 Millionen Menschen von Seltenen Erkrankungen betroffen sind. Dies hat zur Folge, dass es je Seltener Erkrankung zwischen 1 und 40.000 Betroffene in Deutschland gibt. Erschwerend kommt hinzu, dass die große Mehrzahl der Ärzte eine bestimmte Seltene Erkrankung häufig nur einmal – wenn überhaupt - während ihres Berufslebens sieht. Dies führt dazu, dass Patienten oft erst nach langer Zeit und nachdem sie viele unterschiedliche Ärzte aufgesucht haben eine Diagnose erhalten. Einige Patienten erhalten nie eine richtige Diagnose, entweder weil die Krankheit noch nicht bekannt ist oder weil die Diagnose erst nach dem Tod gestellt wird. Überwiegend fehlen adäquate Diagnoseverfahren oder sie sind unter den Ärzten noch nicht bekannt.

Hinzu kommt, dass aufgrund der geringen Fallzahlen die Forschung auf diesem Gebiet oft für Ärzte und pharmazeutische Unternehmen nicht „lukrativ“ ist, was zu fehlenden Medikamenten und anderen Therapieverfahren führt. Auch haben Seltene Erkrankungen anders als beispielweise in Frankreich keine Lobby. Daher ist die Existenz von Selbsthilfeorganisationen für Betroffene von (chronischen) Seltenen Erkrankungen und deren Angehörige von großer Bedeutung (Alsmeler & Rath, 2007). Selbsthilfevereinigungen übernehmen die Rolle als Ansprechpartner, Informant und Wegweiser. Der Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen erhöht die Akzeptanz und das Verständnis für die Erkrankung und wird von vielen Betroffenen als entlastend erlebt. Vor diesem

Hintergrund gründete sich auch das Elternportal von Kindern mit Hyperinsulinismus (<https://hyperinsulinismus.de>).

Mit der ACHSE wurde eine bundesweite Dachorganisation für Betroffene einer seltenen chronischen Erkrankung gegründet. Mit deren Unterstützung und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung wurde auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) 2013 gegründet. Dieses besteht aus 28 Bündnispartnern (Spitzen- und Dachverbände der wesentlichen Akteure des Gesundheitswesens) und setzt sich zum Ziel, die gesundheitliche Situation Betroffener in Deutschland zu verbessern. Entstanden sind in diesem Zusammenhang beispielsweise die Bildung eines Zentralen Informationsportals über Seltene Erkrankungen (ZIPSE) und ein Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (se-atlas). Im Netzwerk für kongenitalen Hyperinsulinismus (Collaborative Alliance on Congenital Hyperinsulinism – COACH) arbeiten Endokrinologen, Genetiker, Nuklearmediziner und Chirurgen zusammen, um eine optimale Diagnostik und Therapie des KHI gewährleisten zu können. Wenngleich die primäre Verursachung bei somatisch-chronischen Erkrankungen im physischen Bereich zu suchen ist, können sich vielfältige Folgen für die psychosoziale Entwicklung ergeben. Ferner können psychosoziale Folgen Rückwirkungen auf den somatischen Krankheitsverlauf haben und zur Aufrechterhaltung beziehungsweise Progredienz der Erkrankung beitragen.

Im folgenden Abschnitt werden die psychosozialen Folgen im Mittelpunkt der Diskussion stehen, da sie sowohl den Krankheitsverlauf beeinflussen als auch unabhängig von der Erkrankung das psychosoziale Wohlbefinden mitbestimmen.

1.2.2 Psychosoziale Belastungen bei chronischen Erkrankungen im Allgemeinen

Die Prävalenz chronischer Erkrankungen sowohl im Erwachsenen- als auch im Kinder- und Jugendbereich nimmt stetig zu (Warschburger & Petermann, 2002). Als ursächlich hierfür wird u. a. die heutzutage mögliche sowohl medikamentöse als auch therapeutische Behandlung von früher unheilbaren Erkrankungen angesehen. Laut Warschburger (2009) sind gegenwärtig ca. 23,7 % aller Kinder und Jugendlichen von mindestens einer chronischen Erkrankung betroffen. Hierbei erhöhen unterschiedliche Faktoren die Inzidenz und Prävalenz chronischer Erkrankungen (Noeker & Petermann, 2003). So nimmt die Inzidenz atopischer Erkrankungen wie u. a. Asthma bronchiale und Neurodermitis aufgrund verbesserter Hygienebedingungen zu (von Mutius, 2007).

Andererseits erhöht sich die Anzahl überlebender Risikokinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und assoziierten pränatalen Gesundheitsproblemen durch neonatologische Behandlungsfortschritte (Marlow, 2004). Zusätzlich nimmt die Prävalenz vieler chronischen Erkrankungen durch die verbesserte symptomatische kinderärztliche Behandlung und die damit bewirkte Verlängerung der Lebenserwartung zu (Perrin et al., 2007). Auch ist die Rate komorbider Störungen bei einer chronisch-körperlichen Erkrankung um das 2- bis 3fache erhöht (Lavigne & Faier-Routman, 1992; Warschburger, 2000). Diese erhöhte Komorbidität begründet sich in 3 unterschiedlichen Entwicklungspfaden, welche in der Behandlungsplanung unterschieden werden müssen (Noeker, 2006).

Bei der ätiologisch unabhängigen Komorbidität weisen die körperliche Erkrankung und die psychische Störung keine gemeinsamen Entstehungsbedingungen auf, wie beispielsweise beim gemeinsamen Auftreten von ADHS und Diabetes mellitus. Liegt eine einheitliche Entstehungsgeschichte als Ursache für die Komorbidität vor, gehen die körperliche Erkrankung und die psychische Störung auf eine einheitliche Ätiologie zurück. So kann die medizinische Behandlung der Erkrankung dann auch die Verhaltensstörung positiv beeinflussen. Dies kann zum Beispiel der Fall sein, wenn die Gabe eines Antiepileptikums nicht nur epileptische Anfälle unterdrückt, sondern auch eine begleitende Aufmerksamkeitsstörung, Impulsivität und Hyperaktivität bessert (Noeker et al., 2005).

Die größte Gruppe stellen aber diejenigen Kinder dar, bei denen eine misslungene Bewältigung der chronisch-körperlichen Erkrankung zur Entwicklung einer psychischen Störung führt, der so genannten konsekutiven Komorbidität. Anamnestisch geht bei einem derartigen Verlauf charakteristischerweise die körperliche Erkrankung der psychischen Störung voraus. Zum Zeitpunkt der Manifestation der psychischen Erkrankung lassen sich in der Anamnese häufig kritische Wendepunkte im Verlauf der chronischen Erkrankung finden (z. B. Rezidiv, Operation) oder es kommen krankheitsunabhängige kritische Lebensereignisse hinzu (z. B. Trennung der Eltern, Klassenwiederholung). Als Beispiel sind hier Kinder zu benennen, welche mit einer prämorbidem unauffälligen Entwicklung in Folge einer Krebserkrankung eine Depression oder posttraumatische Belastungsstörung entwickeln.

In der Gesamtbetrachtung weisen der Verlauf der Krankheitsbewältigung und das Risiko, eine psychische Störung zu entwickeln, eine große Variationsbreite auf (Barlow & Ellard, 2006; McClellan & Cohen, 2007). Seit etwa zwei Jahrzehnten befasst sich die Klinische Kinderpsychologie intensiv mit den Folgen psychosozialer Belastungen, die im Rahmen, chronischer Erkrankungen auftreten (u. a. Noeker & Petermann, 2008; Payot & Barrington 2011; Petermann et al., 1987; Roberts, 2009; Warschburger, 2000). Chronisch Kranke leiden

häufig unter Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten und befinden sich in dauerhafter Abhängigkeit von medizinischer Hilfe. Kommt es zu einer unzureichenden Bewältigung der erkrankungsbedingten Anforderungen, Belastungen und Einschränkungen, kann dies neben einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs auch zu Beeinträchtigungen des Selbstwert- und Kompetenzerlebens der Betroffenen führen. Dies wiederum birgt in der Folge die Gefahr der Entwicklung einer psychischen Erkrankung. Andererseits gefährdet eine psychische Vulnerabilität des betroffenen Kindes bzw. Jugendlichen den Erfolg der Krankheitsbewältigung, was in einen Teufelskreis münden kann.

Die medizinische Krankheitsprognose kann sich hierdurch verschlechtern, da die spezifische Krankheitsbewältigung und die allgemeine psychosoziale Entwicklung kontinuierlich über den gesamten Entwicklungsverlauf interagieren. Aus psychologischer Sicht können vier Verlaufstypen chronischer Erkrankungen unterschieden werden (Noeker & Haverkamp, 1997):

- Chronisch-episodisch verlaufende Erkrankungen
- Progredient oder lebensgefährlich verlaufende Erkrankungen
- Erkrankungen mit überdauernden Funktionseinbußen und Behinderungen
- Chronisch-funktionelle Störungen

Bei *chronisch-episodisch verlaufenden Erkrankungen* wechseln sich krisenhafte Zuspitzungen der Symptomatik (akute Exazerbation) mit relativ symptomarmen Phasen ab (z.B. Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Epilepsie und Neurodermitis). Zur Vermeidung von Krisen bei diesem Verlaufstypus sind im Sinne eines verantwortungsvollen Krankheitsmanagements die Umsetzung prophylaktischer Maßnahmen (z.B. Einhaltung von Diäten, Inhalationen, regelmäßige Medikamenteneinnahme) sowie rechtzeitiges und kompetentes Handeln in einer akuten Krise auf der Basis eines zuvor erarbeiteten und eingeübten Krisenplans notwendig. Das bedeutet, dass neben dem natürlichen Verlauf, dem Schweregrad der Erkrankung und den verfügbaren Therapieoptionen insbesondere dem Bewältigungsverhalten der Kinder und seiner Familie eine wichtige Rolle zukommt. Daher erfolgt kinderpsychologische Unterstützung bei chronisch-episodisch verlaufenden Erkrankungen vorrangig in Form von Patientenschulungen und Verhaltenstraining.

Progredient oder lebensgefährlich verlaufende Erkrankungen gehen mit einer objektiven bzw. subjektiv befürchteten Verkürzung der Lebensdauer einher. Zu den Erkrankungen mit einer verkürzten Lebensdauer zählen derzeit u. a. Mukoviszidose und verschiedene Varianten

von neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Typ Duchenne). Onkologische Erkrankungen (Leukämien, Lymphome, maligne Tumoren) führen zu einer subjektiv hohen Lebensbedrohlichkeitserwartung bei den betroffenen Familien, auch wenn de facto 70% der betroffenen Kinder ihre Krebserkrankung langfristig überleben. Familienberatung zur verbesserten psychischen Anpassung an die Lebensbedrohung und die strapaziösen Behandlungsanforderungen fungiert hier unterstützend (Petermann et al., 1987).

Erkrankungen mit überdauernden Funktionseinbußen und Behinderungen gehen mit mehr oder weniger irreversiblen sensorischen, motorischen oder kognitiven Einbußen einher. Zu nennen sind hier erworbene Beeinträchtigungen nach Unfällen, nach Früh- oder Mangelgeburt, genetische Syndrome mit phänotypischen Veränderungen (Noeker, 2010) und assoziierter Lernbehinderung (Noeker, 2005) oder geistiger Behinderung (Sarimski, 2005). Neben funktionellen Alltagsbeeinträchtigungen kommt es insbesondere bei diesem Verlaufstypus zu Stigmatisierungserfahrungen, sozialem Ausschluss und Selbstabwertungen aufgrund des erlebten körperlichen oder mentalen „Defizits“. In der Folge kann dies zu internalisierenden Verhaltensauffälligkeiten (u. a. sozialer Rückzug, soziale Angst, depressive Verstimmung) führen. Kinderpsychologisch unterstützend wird versucht, die funktionellen Einschränkungen weitestgehend rehabilitativ zu kompensieren. Die soziale Teilhabe und Integration werden unterstützt. Und zur Integration des Defiziterlebens in das Selbstkonzept des Patienten werden die Akzeptanz der verbleibenden Beeinträchtigungen und die Anpassung der Zukunftsaussichten durch die Eltern gefördert.

Chronisch-funktionelle Störungen zeigen sich symptomatisch auf der körperlichen Ebene. Mit Ausnahmen können keine umschriebenen organischen Ursachen gefunden werden und es liegt keine kurative Therapiemöglichkeit vor (Noeker, 2008). Hierzu zählen funktionelle Schmerzstörungen des Kindes- und Jugendalters beispielsweise in Form des funktionellen Bauchschmerzes, des Spannungskopfschmerzes und der Migräne (Denecke & Kröner-Herwig, 2000).

Wie in den obigen Ausführungen deutlich wurde, kommt neben den medizinischen Aspekten bei chronischen Erkrankungen insbesondere den psychosozialen Aspekten eine wesentliche Rolle zu. Hierzu zählt vor allem die Frage, wie Kinder und Jugendliche und deren Eltern sowohl kurz- als auch langfristig mit der veränderten Lebenssituation umgehen und sich an diese adaptieren können. Die Betreuung und Behandlung chronisch kranker Patienten verlangt somit die Orientierung an einem biopsychosozialen Modell, was eine interdisziplinäre Zusammenarbeit impliziert. Die multifaktorielle Sichtweise beinhaltet, dass Erkrankungen nicht nur auf der medizinischen Ebene – die der Schäden – betrachtet werden, sondern dass

die Behinderung bzw. Einschränkung als Ergebnis einer komplexen Wechselwirkung zwischen dem Gesundheitsproblem und den Kontextfaktoren angesehen werden sollte.

Nach Warschburger (1996) werden die psychosozialen Belastungen chronisch kranker Kinder und Jugendlicher nicht als Störung der zugrundeliegenden psychosozialen Befindlichkeit betrachtet, sondern als Folge der chronischen Erkrankung und den damit verbundenen Anforderungen und Einschränkungen (sekundäre psychosoziale Belastungen). Hierbei wird zwischen prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren unterschieden, wobei prädisponierende Bedingungen als sehr fraglich erscheinen. Zu den auslösenden Bedingungen zählen beispielsweise allgemeine (Stress-)Belastungen sowie die Bewältigung von Entwicklungsaufgaben. Aufrechterhaltende Faktoren können Belastungen in der Familie, schulische Schwierigkeiten, Ängste oder funktionelle Einschränkungen darstellen. In Abbildung 2 (folgende Seite) ist ein übergreifendes Belastungsprofil chronischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter exemplarisch dargestellt (vgl. Warschburger; 2000).

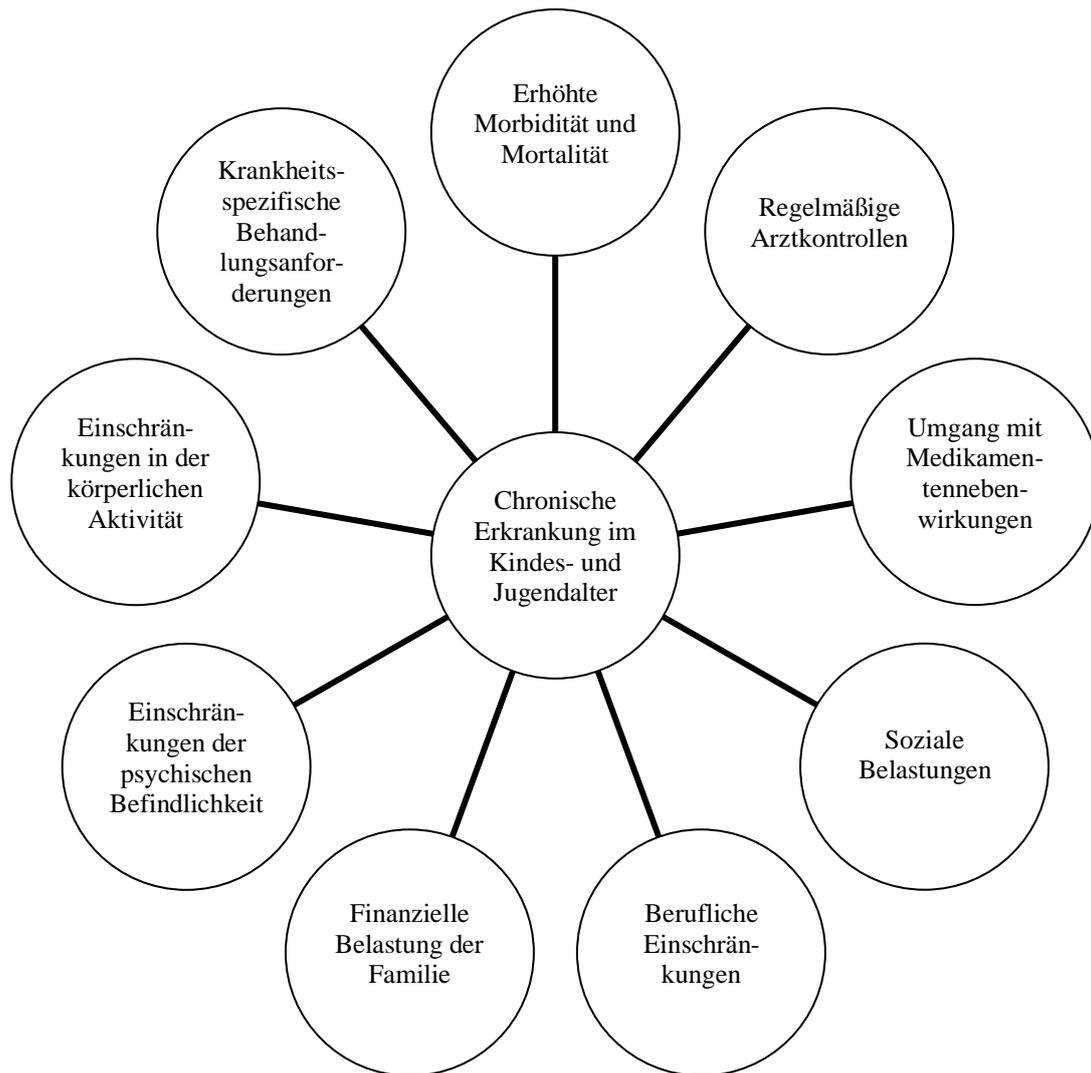


Abbildung 2. Belastungsprofil chronischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Warschburger, 2000)

Chronische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter müssen somit immer im Kontext der Erkrankung und im Kontext der Entwicklung betrachtet werden. Harper (1991) spricht in diesem Zusammenhang von einem „moving target“. So verändern sich die Belastungen mit dem Alter der Betroffenen sehr stark, wobei entwicklungs-spezifische Anforderungen (Entwicklungsaufgaben, vgl. Tab. 2, folgende Seite) und das sich ändernde Krankheitsverständnis der Kinder eine Rolle spielen.

Im Verlauf ihrer Entwicklung werden an Kinder und Jugendliche zahlreiche Anforderungen gestellt, welche es zu bewältigen gilt. So mag es für ein jüngeres Kind unbedeutend sein, dass seine Erkrankung die Berufsauswahl einschränkt, wohingegen dies für einen Jugendlichen,

eine erhebliche Belastung darstellen kann, insbesondere dann, wenn der angestrebte Berufswunsch aufgrund der Erkrankung nicht oder nur schwer realisierbar ist.

Tabelle 2. Entwicklungsaufgaben in der mittleren Kindheit und dem Jugendalter nach Havighurst (zitiert nach Seiffge-Krenke, 1994).

Mittlere Kindheit (6-12 Jahre)	Jugendalter (12-18 Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • Erlernen körperlicher Geschicklichkeit, die für gewöhnliche Spiele notwendig sind. • Aufbau einer positiven Einstellung zu sich als einem wachsenden Organismus. • Lernen, mit Altersgenossen zurecht zu kommen. • Erlernen eines angemessenen männlichen oder weiblichen sozialen Rollenverhaltens. • Entwicklung grundlegender Fertigkeiten im Lesen, Schreiben und Rechnen. • Entwicklung von Konzepten und Denkschemata, die für das Alltagsleben notwendig sind. • Entwicklung von Gewissen, Moral und einer Wertskala. • Erreichen persönlicher Unabhängigkeit. • Entwicklung von Einstellungen gegenüber sozialen Gruppen und Institutionen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neue und reifere Beziehungen zu Altersgenossen beiderlei Geschlechts aufbauen. • Übernahme der männlichen oder weiblichen Geschlechtsrolle. • Akzeptieren der eigenen körperlichen Erscheinung und effektive Nutzung des Körpers. • Emotionale Unabhängigkeit von den Eltern und von anderen Erwachsenen. • Vorbereitung auf Ehe und Familienleben. • Vorbereitung auf eine berufliche Karriere. • Werte und ein ethisches System erlangen, das als Leitfaden für das Verhalten dient – Entwicklung einer Ideologie. • Sozial verantwortliches Verhalten erstreben und erreichen.

Mit dem Alter der Kinder und Jugendlichen ändern sich die Aufgaben für die Eltern, wonach die Folgen chronischer Erkrankungen für Kind und Familie zusätzlich im Kontext der Familienentwicklungsaufgaben zu betrachten sind (vgl. Tab. 3, folgende Seite).

Tabelle 3. Familienentwicklungsaufgaben (nach Schneewind, 1999)

Stufe	Entwicklungsaufgaben für die Eltern
Familien mit jungen Kindern	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des Ehesystems, um Raum für ein Kind zu schaffen. • Koordinierung der Kindererziehung, des Umgangs mit Geld und der Haushaltsführung. • Neuorientierung der Beziehungen mit der erweiterten Familie, um Eltern und Großeltern mit einzubeziehen
Familien mit Jugendlichen	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Eltern-Kind-Beziehungen, um Jugendlichen zu ermöglichen, sich außerhalb des Familiensystems zu bewegen. • Neue Fokussierung auf die ehelichen und beruflichen Themen der mittleren Lebensspanne sowie die Hinwendung auf die gemeinsame Pflege und Sorge für die ältere Generation

Neben den zu bewältigenden Entwicklungsaufgaben geht eine chronische Erkrankung für die betroffenen Kinder und Jugendlichen mit zusätzlichen, potenziellen Belastungsquellen einher. Hierzu zählen beispielsweise: die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, der Umgang mit den Symptomen der Erkrankung und deren Berücksichtigung bei alltäglichen Aktivitäten, das Entstehen von Schulfehltagen aufgrund von Krankenhausaufenthalten oder der Umgang mit schmerzhaften Prozeduren und häufigen Krankenhausaufenthalten.

Diese zusätzlichen Belastungen im Sinne einer zweifachen Bewältigungsleistung können in der Folge mit den Entwicklungsaufgaben einer bestimmten Altersstufe kollidieren. Auch kann bei vielen chronischen Erkrankungen nicht davon ausgegangen werden, dass die Krankheitsanforderungen stabil bleiben. Je nach Krankheitsphase können die Krankheitsanforderungen stark variieren. Daraus resultierende Aufgaben und Anforderungen werden an die gesamte Familie eines chronisch kranken Kindes gestellt. So entsteht für die Eltern des betroffenen Kindes ein Mehraufwand durch die besondere Pflege. Hierdurch können Geschwisterrivalitäten entstehen. Sorgen um das kranke Kind bestimmen den Alltag. Es können Fragen nach „Schuld“ oder der Verursachung der Erkrankung aufkommen.

Hinzu kommen finanzielle Mehraufwendungen bzw. Belastungen für die Familien (z. B. durch häufige Fahrten ins Krankenhaus) oder es müssen spezielle familiäre Arrangements getroffen werden, um eine Betreuung zu gewährleisten. Je nach Krankheitsbild stehen bestimmte Anforderungen dabei im Vordergrund. Für ein krebskrankes Kind mit schlechter

Prognose kann dies die Auseinandersetzung mit den Themen „Sterben und Tod“ bedeuten. Als krankheitsübergreifende Aspekte sind Krankhausaufenthalte, diagnostische Prozeduren, häufige Arztkontakte, der Umgang mit einem veränderten Selbstbild und die allgemeine Akzeptanz der Erkrankung zu betrachten. Vorliegende Studien zur psychosozialen Belastung weisen darauf hin, dass der medizinischen Diagnose eine untergeordnete Rolle zukommt (Stein & Jessop, 1989; Wallander et al., 1988). Eine übergeordnete Rolle scheinen Krankheitsdimensionen wie u. a. Sicherheit bezüglich des Verlaufs, Sichtbarkeit der Symptome, die Prognose, das Alter bei Erstmanifestation, der Grad der funktionellen Einschränkungen und die medizinische Behandlung einzunehmen (Jessop & Stein, 1985; Thompson & Gustafson, 1996).

Eine sehr wesentliche Anforderung im Umgang mit einer chronischen Erkrankung stellt das Befolgen von ärztlichen Therapieanweisungen – die Compliance – dar (Dunbar-Jacob et al., 1993; Seiffge-Krenke & Kollmar, 1996). Studien belegen, dass trotz verbesserter Medikation und Versorgungsmöglichkeiten die Rate der letalen Verläufe sowie die Anzahl der Krankenhaustage zum Beispiel beim kindlichen Asthma in den letzten Jahrzehnten relativ unbeeinflusst blieb. Als eine Erklärungsmöglichkeit wird hierbei eine mangelnde Compliance der Betroffenen herangezogen (Clark, 1998; Weinstein, 1998). Das Ausmaß der Compliance für die Einnahme der Medikamente wird bei chronisch kranken Kindern und Jugendlichen mit etwa 50% angegeben (La Greca & Schumann, 1995; Rudd 1993), was nicht höher als die Zufallswahrscheinlichkeit ist. Matsui kam in seiner Untersuchung zu der Schlussfolgerung, dass demographische Variablen wie Alter, sozioökonomischer Status und Geschlecht einen eher geringen Einfluss auf die Compliance zu besitzen scheinen. Wohingegen eine ungünstige Familienstruktur einen wahrscheinlichen Risikofaktor darstellt. Weiter fand er heraus, dass sich Erkrankungen mit einem asymptomatischen Verlauf (wie z.B. Asthma) ungünstig auf die Compliance auswirken. Weniger komplexe und kurzandauernde Therapieregimes und Überzeugungen von der Nützlichkeit des Vorgehens begünstigen indes eine höhere Compliance. Auch wird eine internale Kontrollüberzeugung als complianceförderlich eingestuft (Fotheringham & Swayer, 1995; Meichenbaum & Turk, 1994). Insgesamt ist die vorliegende Befundlage aber in vielen Punkten sehr widersprüchlich und die meisten empirischen Untersuchungen liegen zum Krankheitsbild Asthma vor.

Uneinheitlich gestaltet sich auch das Bild bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. So fanden Tamaroff et al. (1992) in ihrer Studie keine Hinweise auf soziodemographische Unterschiede (Alter, Geschlecht) oder Unterschiede im Behandlungsmodus (Dauer und Kontinuität der Behandlung, Komplexität, Involviertheit der Eltern) zwischen krebserkrankten

Kindern und Jugendlichen, welche die Behandlung befolgten und solchen, die sie nicht befolgten. Noncompliant Kinder und Jugendliche hatten weniger entwickelte Krankheitskonzepte, nahmen sich als weniger vulnerabel wahr und leugneten eher ihre Erkrankung. Manne et al. (1993) berichteten indes einen hohen Einfluss soziodemographischer Variablen auf die Höhe der Compliance. So gingen ein geringer sozioökonomischer Status und ein junges Alter mit einer geringeren Compliance einher. Generell wird davon ausgegangen, dass es keine „Compliance-Persönlichkeit“ gibt, da das Finden von Typologien von complianten und noncomplianten Patienten bisher fehlgeschlagen ist. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei Compliance nicht um ein stabiles Persönlichkeitsmerkmal handelt, sondern um ein multifaktorielles Geschehen, welches daher immer im konkreten Kontext betrachtet werden muss.

Bender und Milgrom (1997) schlussfolgern, dass sich Patientenschulungsprogramme auf die Frage der Compliance konzentrieren sollten. Allgemein geht man davon aus, dass ausgeprägte psychosoziale Folgen und hohe Überlagerungen mit den regulären Entwicklungsaufgaben das Risiko für ein negatives Bewältigungs- und Entwicklungsergebnis erhöhen. Wohingegen man annimmt, dass psychosoziale Schutzfaktoren beim Kind und der Familie und ein funktionierendes soziales Netzwerk die Auswirkungen dieser Belastungen abmildern können (Moos, 2002).

In einer Metaanalyse von Lavigne und Faier-Routman (1992), bei der 87 empirische Studien zur psychischen Anpassung (im Sinne von Selbstachtung, Selbstkonzept, internalisierenden oder externalisierenden Problemen) von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 und 19 Jahren verglichen worden, zeigte sich, dass chronisch kranke Kinder verstärkt psychische Probleme, internalisierende und externalisierende Symptome sowie ein niedrigeres Selbstwertgefühl im Vergleich zu den jeweils verwandten Kontrollstichproben aufwiesen. Internalisierende Störungsbilder zeigten sich wahrscheinlicher als externalisierende. Des Weiteren zeigte sich wie in zahlreichen anderen Studien auch (vgl. Achenbach, McConaughy & Howell, 1987), dass Eltern und Lehrer in ihren Urteilen zum Ausmaß der internalisierenden und externalisierenden Probleme nicht übereinstimmten. Ferner deuteten die Ergebnisse auf stärkere Beeinträchtigungen bei neurologischen Störungen und Sinnesbeeinträchtigungen hin. Eine chronische Erkrankung stellt somit einen Risikofaktor für Verhaltensauffälligkeiten und psychische Probleme dar, wobei das Ausmaß der Einschränkungen in Abhängigkeit vom jeweiligen Störungsbild schwankt. In Abbildung 3 (folgende Seite) ist der Bewältigungsprozess von chronischen Erkrankungen in Form eines Prozessmodells zusammenfassend dargestellt:

Verlaufsformen der chronisch-körperlichen Erkrankung

- Krankheiten mit episodisch-rezidivierendem Verlauf (z. B. Asthma bronchiale, Diabetes, Neurodermitis)
- Krankheiten mit progredientem oder lebensbedrohlichem Verlauf (z. B. Leukämie)
- Erkrankungen mit überdauernder Funktionseinschränkung und Behinderung (z. B. Zerebralparese)
- Chronisch-funktionelle Störungsbilder (z. B. funktionelle Kopf- oder Bauchschmerzen)

Erkrankungs- und behandlungsbedingte Belastungen und Anforderungen

- Anforderungen zur Therapiemitarbeit
- Erkrankungs- und behandlungsbedingte Schmerzen und Beschwerden
- Psychosoziale Folgen
- Funktionseinschränkung und Behinderung

Moderierende Faktoren

- Bewältigung aktueller Entwicklungsaufgaben
- Erkrankungsbezogene und nicht-erkrankungsbezogene Risiko- und Schutzfaktoren

Bewältigungsprozess

- Krankheitsmanagement: Compliance mit den Therapieanforderungen
- Selbstregulation von Schmerzen und Beschwerden
- Krankheitsbewältigung psychosozialer Folgen: Problemlösung und Emotionsregulation

Bewältigungs- und Entwicklungsergebnis

- Psychische Störung
- Einbußen der Lebensqualität
- Vergleichbare Entwicklung wie bei gesunden Kindern
- Entwicklungsgewinn und Herausbildung einer Resilienz

Abbildung 3. Prozessmodell zur Bewältigung einer chronisch-körperlichen Erkrankung (nach Noeker & Petermann, 2013)

Für das Verständnis von Bewältigungsprozessen bei chronisch kranken Kindern und Jugendlichen werden zwei Ansätze als bedeutsam angesehen: die transaktionale Stresstheorie und die Modelle zum Krankheits- und Selbstmanagement (Noeker & Petermann, 2008).

Der transaktionalen Stresstheorie nach (Lazarus, 2006) setzt sich die Bewertung im Vorfeld des jeweiligen Bewältigungsverhaltens aus zwei komplementären kognitiven Prozessen zusammen. Der primäre Einschätzungsprozess (primary appraisal) richtet sich auf die mögliche Bedrohung, Schädigung oder Herausforderung, die in der Situation enthalten sein kann. Wohingegen der sekundäre Einschätzungsprozess (secondary appraisal) sich auf die Bewältigungsoptionen richtet, die zur Abwendung der wahrgenommenen Bedrohung oder Schädigung zur Verfügung stehen. Nach einem Bewältigungsversuch kommt es dann jeweils zu einer Neueinschätzung (reappraisal) der Situation und evtl. zu einer Modifizierung des Bewältigungsverhaltens, wenn beispielsweise die eigenen Ziele und Bedürfnis nicht erreicht wurden. Wenn ein unbefriedigendes Bewältigungsergebnis auf eigenes Versagen zurückgeführt wird, kann es zu Zweifeln an der eigenen Kompetenz und einem vermindertem Selbstwerterleben kommen, was die Entwicklung des Kindes insgesamt beeinträchtigen kann (Skinner & Zimmer-Gembeck, 2007).

Modelle des Krankheits- und Selbstmanagements beziehen sich auf selbstregulierte Prozesse mit deren Hilfe chronisch Kranke ihr Verhalten im Umgang mit der Erkrankung vor allem in Behandlungssituationen optimieren können (Creer, 2000; Kanfer, Reinecker & Schmelzer, 2011). Zunächst werden konkrete Behandlungsziele verbindlich vereinbart (goal selection), um das Verpflichtungsgefühl und die Motivation von Kind und Eltern (commitment) zu erhöhen. Erforderliche erkrankungs- und behandlungsbezogene Informationen zur effektiven Behandlungssteuerung und Zielerreichung werden im nächsten Schritt gesammelt. Selbst- und Fremdbeobachtung erfolgen über die symptombezogene Selbstbeobachtung (self-monitoring) des Kindes einerseits (beispielsweise in Form von Beschwerdeprotokollen) sowie die Erhebung relevanter diagnostischer Informationen durch den Arzt andererseits, um wiederum die Behandlung zu verbessern. Auf der Basis dieser Erhebungen wird in kritischen Behandlungs- und Alltagssituationen eine Entscheidung über das weitere Therapieprocedere getroffen. In einer Notfallsituation kann dann die konkrete Handlungsdurchführung (self-reaction) mehr oder weniger stark vom definierten Behandlungsziel abweichen. Im letzten Schritt erfolgt eine Handlungs- und Selbstbewertung (self-evaluation). Wird die eigene Handlungskompetenz positiv bewertet, kommt es zu einer erneuten Handlungsdurchführung bzw. anspruchsvolleren Zielformulierung für zukünftige Bewältigungsversuche, wohingegen eine negative Selbstbewertung zu vermeidenden oder ausweichenden Verhaltensweisen

führen kann. So kann beispielsweise ein Kind mit Diabetes mellitus, welchem es trotz Anstrengungen nicht gelingt, stabile Blutzuckerwerte zu erreichen, in Folge einer negativen Selbstbewertung passiv und resignierend reagieren.

Bei der Betrachtung psychosozialer Implikationen von chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter darf der jeweilige kognitive und psychosoziale Entwicklungsstand nicht außer Acht gelassen werden. So werden bestimmte Aspekte wie beispielsweise die potenzielle Letalität mit zunehmendem Alter bewusster realisiert. Disparat zum Erwachsenenalter ist es im Kindes- und Jugendalter wesentlich bedeutsamer, den kognitiven Entwicklungsstand zu betrachten. Nach Lohaus (1996) kann die kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen in vier Stufen eingeteilt werden: sensomotorisches Stadium (Alter: bis 2 Jahre), präoperationales Stadium (Alter: 3 bis 6 Jahre), konkret-operationales Stadium (Alter 7 bis 11 Jahre) und formal-operationales Stadium (Alter: ab 12 Jahre).

Die *sensomotorische Phase* bezeichnet die Phase des vorbegrifflichen Denkens. Die präoperationale Phase zeichnet sich durch eine Konzentration auf das unmittelbar Beobachtbare aus. Kinder sind in dieser Phase noch nicht in der Lage, mehrere Zustände gleichzeitig zu betrachten und können sich noch nicht in die Perspektive anderer versetzen (egozentrische Sichtweise). Ursache-Wirkungszusammenhänge werden noch nicht erkannt, sondern sie stehen als unverbundene Einzelaspekte nebeneinander. Übertragen auf das Krankheitsverständnis bedeutet dies, dass sich die Kinder auf sichtbare und fühlbare Symptome konzentrieren. Auch lässt die egozentrische Sichtweise die Kinder nicht nachvollziehen, dass andere von außen ihre Symptome und Schmerzen nicht beurteilen können. Zur Erklärung der Erkrankung werden häufig irrationale Konzepte herangezogen, z.B. dass die Krankheit als Strafe für eigenes Fehlverhalten angesehen wird („Magisches Denken“).

In der *konkret-operationalen Phase* ist das Denken zwar noch an konkrete Erfahrungen gebunden, aber die einzelnen Erfahrungen können zunehmend in Zusammenhang gebracht werden. Ein Perspektivwechsel ist möglich und verschiedene Zustände können gleichzeitig betrachtet werden. Bezogen auf das Krankheitsverständnis bedeutet dies, dass irrationale Erklärungen zugunsten realistischer Ansätze fallen gelassen werden. Durch Perspektivwechsel wird es möglich, dass Behandlungsintentionen und das Informationsbedürfnis von außen sichtbar sind. Krankheit kann in dieser Phase als ein längerfristiger Prozess mit unterschiedlichen Zuständen angesehen werden.

In der darauffolgenden *formal-operationalen Phase* finden abstrakte Denkoperationen und hypothetisches Denken ihren Eingang. Ab diesem Entwicklungsstadium können komplexe

Zusammenhänge nachvollzogen werden und gleichzeitig können mehrere Zustände betrachtet werden. In Bezug auf das Krankheitsverständnis kann die multifaktorielle Bedingtheit von Erkrankungen erfasst werden. Wechselwirkungen, beispielsweise zwischen Stress und Gesundheitszustand, können nachvollzogen werden. Die Krankheit kann nicht nur aus der Betroffenenpersicht, sondern auch aus weiteren Perspektiven (z.B. aus Sicht der Gesellschaft) beurteilt werden.

In Tabelle 4 sind die Stufen der kognitiven Entwicklung und deren Relevanz für das Krankheits- und Behandlungsverständnis von Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von drei Jahren zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4. Stufen der kognitiven Entwicklung von Kindern und Jugendlichen im Zusammenhang mit deren Krankheits- und Behandlungsverständnis (Warschburger & Petermann, 2002)

Präoperationales Entwicklungsstadium (ca. 3 bis 6 Jahre)	Konkret-operationales Entwicklungsstadium (ca. 7 bis 11 Jahre)	Formal-operationales Entwicklungsstadium (ca. ab 12 Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • Konzentration auf sichtbare oder fühlbare Symptome • Keine oder wenig realistische Vorstellungen über Krankheitsursachen und Krankheitsverläufe („magisches Denken“) • Geringes Verständnis für die Prozesshaftigkeit von Erkrankungen • Geringes Verständnis für die Intentionen anderer, die eigene Situation zu verstehen 	<ul style="list-style-type: none"> • Verständnis einfacher Relationen zwischen Krankheitsursache und Wirkung („physiologisches Denken“) • Zunehmendes Verständnis für die Prozesshaftigkeit von Erkrankungen • Verständnis für Sachverhalte, die konkret beschrieben werden (konkrete Symptome, konkrete Therapien etc.) • Fähigkeit, Denken und Gefühle anderer zu erschließen und Wissen, dass auch andere dies können 	<ul style="list-style-type: none"> • Verständnis für komplexe Funktionszusammenhänge („psychophysiologisches Denken“) • Fähigkeit, abstrahierte Modelle (auch hypothetisch) auf andere Sachverhalte zu übertragen • Fähigkeit, Sachverhalte aus den verschiedensten Perspektiven zu betrachten (z.B. Krankheit aus individueller und gesellschaftlicher Perspektive) • Fähigkeit, Denken und Gefühle anderer zu erschließen und Wissen, dass auch andere dies können

Zu den wichtigsten kinderpsychologischen Interventionen bei chronisch-körperlichen Erkrankungen zählen die strukturierte Patientenschulung, die Familienberatung und eine verhaltenstherapeutisch ausgerichtete Psychotherapie. Die Patientenschulung findet in der Regel in der Gruppe mit anderen betroffenen Kindern statt, wobei die Kompetenz und Motivation des Kindes sowie deren Eltern eine gewichtige Rolle zukommt. Vor allem Kinder mit episodisch verlaufenden Erkrankungen (s. o.) können durch ihr Bemühen den Krankheitsverlauf und ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität wesentlich beeinflussen (Gillibrand & Stevenson, 2006; Noeker & Peterson, 2008). Standardisierte Materialien und Übungen werden in der „Schulung“ eingesetzt, durch welche krankheits- und behandlungsbezogenes Wissen und Fertigkeiten in kindgerechter Gestaltung vermittelt werden sollen. Die Eltern werden gleichfalls in die Schulung miteinbezogen. Schwerpunkte einer Schulung können dabei folgende Zielstellungen bilden: Vermittlung von Krankheits- und Behandlungswissen, verhaltensnahe Einübung von Bewältigungsfertigkeiten sowie die Stärkung von Behandlungsmotivation und Bereitschaft zur Therapiemitarbeit.

In der Familienberatung geht es vorderdringlich um die emotionale Verarbeitung der sehr bedrohlichen Erkrankung und um die Klärung möglicher Schuldgefühle bezüglich der Verursachung der Krankheit. Auch kann versucht werden, einzelne Familienmitglieder vor Überforderung zu schützen (insbesondere hochbelastete Mütter). Dies beinhaltet auch die Sicherung der Lebensqualität und psychischen Gesundheit nicht nur beim betroffenen Kind, sondern auch bei den Geschwistern und Eltern. Auch wird versucht, durch die Familienberatung eine offene interfamiliäre Kommunikation zum Krankheitsgeschehen und insgesamt den familiären Zusammenhalt (Kohärenz) sowie das Verpflichtungsgefühl zur gemeinsamen Bewältigung der familiären Krise zu stärken.

Treten komorbide psychische Störungen auf, ist eine verhaltenstherapeutisch fundierte Psychotherapie angezeigt. Diese muss die Wechselbeziehungen zwischen körperlicher Erkrankung und psychischer Störung im Blick behalten und differenzieren, ob die psychische Störung eine ätiologisch unabhängige Komorbidität darstellt oder aus einer ungünstigen Bewältigung der körperlichen Erkrankung resultiert (Noeker, 2006). Bekannt ist beispielsweise, dass eine Essstörung als Folge diätischer Anpassungen bei Diabetes mellitus auftreten kann (Herpertz et al., 2006). Zu einer Panikstörung kann es infolge wiederholter Erfahrung bei Luftnot bei Asthma bronchiale kommen (Hasler et al., 2005). Eine posttraumatische Belastungsstörung kann als Folge der Konfrontation mit der Lebensbedrohung und den strapaziösen Behandlungsmaßnahmen bei Tumor- und Leukämieerkrankungen (Rourke et al., 2007) ausgelöst werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Therapieanforderungen, Krankheitsbeschwerden, Schmerzen sowie multiplen psychosozialen Folgen einer chronisch-körperlichen Erkrankung die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Bewältigung der alterstypischen Entwicklungsaufgaben beeinträchtigen. Durch gezielte kinderpsychologische Interventionen kann die Krankheitsbewältigung aber in maßgeblicher Weise verbessert werden.

1.2.3 Psychosoziale Belastungen bei angeborenem Hyperinsulinismus im Speziellen

Das Alltagsleben mit einem an kongenitalen Hyperinsulinismus erkrankten Kind stellt die Eltern vor besondere Herausforderungen. Der Blutzucker muss regelmäßig gemessen werden, das Kind muss kontinuierlich ernährt und ein Notfallmanagement muss beherrscht werden. Auch haben die jungen Erwachsenen häufig mit einer Reihe von Langzeitkomplikationen zu kämpfen. Bedingt durch die dauerhaft bestehende Gefahr einer Hypoglykämie findet sich bei den Eltern der Patienten die Tendenz, ihre Kinder „zu überfüttern“.

Mazor-Aronovitch et al. (2007) fanden in ihrer Untersuchung mittels Fragebogen Hinweise auf Übergewicht, insbesondere bei Patienten mit diffuser Form. Dies wird einerseits mit einer vermehrten Nahrungszufuhr erklärt, welche dann später zur Gewohnheit werden kann. Andererseits wird vermutet, dass es bei unbemerktem Absinken des Glukosespiegels zum spontanen Überessen kommen kann. Zur weitergehenden Charakterisierung des Krankheitsverlaufs könnte man den kongenitalen Hyperinsulinismus am ehesten den chronisch-episodisch verlaufenden Erkrankungen zuordnen (s. oben). Kontrollierte Studien stehen bisher aber noch aus, welche psychosoziale Belastungen von Kindern und Jugendlichen mit kongenitalem Hyperinsulinismus im Speziellen untersuchen.

1.3 Darstellung der wissenschaftlichen Zielstellung

Wie aus den aufgeführten Studien erkennbar ist, stellt der Umgang mit angeborenem Hyperinsulinismus die Betroffenen und deren Angehörigen vor große Herausforderungen. Bisher existieren keine Studien, welche das entwicklungsbezogene Langzeit-Outcome der Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus bis hin zum Erwachsenenalter untersuchen. Auch fehlen derzeit standardisierte testpsychologische Untersuchungen dieses Patientenlientels bezüglich ihres motorischen und kognitiven Entwicklungsstandes. Zahlreiche Autoren haben in der Vergangenheit insbesondere auf die Bedeutung einer adäquat entwickelten Motorik für die Gesamtentwicklung hingewiesen und betrachteten motorische

Defizite sowohl als Ursache als auch als Folge perzeptueller, kognitiver und sozialer Entwicklungsstörungen. Sowohl bei geistig behinderten als auch bei verhaltensgestörten Kindern werden Veränderungen im Bewegungsverhalten, d. h. in der Motorik, auffällig (Eggert, 1971). Bisherige Studien zum kongenitalen Hyperinsulinismus untersuchten die beschriebenen Retardierungen zumeist mittels Fragebogen und Interviews. Kontrollierte Studien stehen noch aus.

Die vorliegende Arbeit untersuchte daher Patienten mit angeborenem Hyperinsulinismus bezüglich ihrer kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen Entwicklung. Ziel dieser Untersuchung war eine Erhebung des Langzeit-Outcomes bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenem Hyperinsulinismus, um einerseits mögliche Entwicklungsdefizite aufdecken bzw. eine statistisch gesicherte Prognosestellung erhalten zu können. Unter Zuhilfenahme testpsychologischer Untersuchungsverfahren wurde überprüft, ob und inwieweit bei den Patienten im Vergleich zu den altersentsprechenden Normstichproben signifikante Unterschiede bezüglich ihrer intellektuellen und motorischen Fähigkeiten bestanden.

Ferner wurden psychosoziale Kompetenzen bei Kindern mit Hyperinsulinismus erfasst, um eine Aussage über die sozial-emotionale Entwicklung der Betroffenen treffen zu können. Bei der Auswahl der Verfahren wurde darauf geachtet, dass diese möglichst umfassend, Stärken und Schwächen der Kinder und Jugendlichen erfassen, um zukünftig frühzeitig Fördermaßnahmen einleiten und prognostische Aussagen treffen zu können und ein ressourcenorientiertes Vorgehen zu unterstützen. Die vorliegende Untersuchung wurde als Querschnittsuntersuchung angelegt. Ein Teil der Patienten zeigte sich darüber hinaus aber bereit an erneuten Kontrolluntersuchungen teilzunehmen, so dass auch Aussagen zum Entwicklungsverlauf dieser Patienten getroffen werden konnten.

1.3.1 Fragestellungen und Hypothesen

Im folgenden Abschnitt werden bisherige Erkenntnisse zusammenfassend dargestellt und Hypothesen abgeleitet. Bei Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus besteht ein erhöhtes Risiko, durch rezidivierende Hypoglykämien Entwicklungsretardierungen auszubilden. Bisher vorliegende Untersuchungen geben eine Prävalenzrate von 14-44% an (Muntau, 2007). Die Untersuchungsergebnisse der bisher am größten angelegten retrospektiven Studie zum kongenitalen Hyperinsulinismus der Düsseldorfer Arbeitsgruppe (Meissner et al., 2003) ergaben eine Prävalenzrate von 44% bezüglich Entwicklungsverzögerungen. Hiervon wiesen 18% der untersuchten Fälle schwere

Retardierungen und 26% der untersuchten Fälle milde Retardierungen auf. Auch wurde herausgefunden, dass Verzögerungen in der motorischen und geistigen Entwicklung trotz frühzeitiger Behandlung auftraten. Ferner stellt die Erkrankung für die Betroffenen und die betroffenen Familien eine große Belastung in emotionaler Hinsicht dar. Die dauerhaft bestehende Gefahr einer Hypoglykämie schwebt wie ein Damoklesschwert über der Familie. Auf der Grundlage der bisher vorliegenden Literatur und der Zielsetzung der Untersuchung ließen sich nachfolgende Fragestellungen formulieren und Hypothesen ableiten:

1. Inwieweit unterscheiden sich Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit angeborenem Hyperinsulinismus hinsichtlich ihrer kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen Entwicklung von der altersentsprechenden Normalbevölkerung?

Hypothese 1: Betroffene mit angeborenem Hyperinsulinismus weisen im Vergleich zur altersentsprechenden Norm Entwicklungsdefizite auf.

2. Welchen Einfluss hat der Zeitpunkt der Diagnosestellung auf den späteren Outcome der Betroffenen?

Hypothese 2: Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Grad der Entwicklungsverzögerung.

3. Welchen Einfluss hat die Art der Mutation auf den Outcome der Patienten?

Hypothese 3: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Art der Mutation und dem Outcome der Patienten, so dass Betroffene aufgrund ihrer Genmutation klassifiziert werden können.

4. Bestehen Outcome-Unterschiede zwischen diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten?

Hypothese 4: Octreotid-behandelte Patienten weisen einen schlechteren Outcome auf als diazoxid-behandelten Patienten.

5. Welche Auswirkung hat die Nutzung des 18F-Dopa PET-CT als Untersuchungsmethode für Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus?

Hypothese 5: Patienten, welche nach Einführung des 18F-Dopa PET-CT als Untersuchungsmethode bei kongenitalem Hyperinsulinismus (2003) diagnostiziert wurden, weisen einen besseren Outcome auf als Patienten, welche vor Einführung dieser Methode diagnostiziert wurden.

6. Welchen Einfluss hat der angeborene Hyperinsulinismus auf die sozial-emotionale Entwicklung der Betroffenen?

Hypothese 6.1: Betroffene Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene weichen bezüglich ihres Sozialverhaltens und ihrer sozialen Integrität von der altersentsprechenden Normalbevölkerung ab.

Hypothese 6.2: Aufgrund des bei Eltern von betroffenen Kindern und Jugendlichen häufig anzutreffenden überfürsorglichen Erziehungsstils, wird vermutet, dass die Betroffenen häufiger unter Ängsten leiden als nicht betroffene Gleichaltrige.

Hypothese 6.3: Eltern und Lehrer bzw. Erzieher unterscheiden sich in ihren Urteilen zum Ausmaß internalisierender und externalisierender Probleme der betroffenen Kinder und Jugendlichen aufgrund der erhöhten Sensibilität der Eltern gegenüber dem Erkrankungsbild ihrer Kinder.

2 Material und Methoden

2.1 Stichprobe

Die verwendeten Daten wurden in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Magdeburg unter der Leitung von Prof. Dr. med. Mohnike und in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf in Kooperation mit der Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Dr. med. Meissner, welche in Deutschland neben Magdeburg eine der führenden Zentren im Forschungsbereich zum Hyperinsulinismus darstellt, erhoben.

2.1.1 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählten das Vorliegen transienter Verlaufsformen des KHI sowie das fehlende Einverständnis der Eltern. Die Teilnahme an der Studie konnte durch die betroffenen Patienten und die Sorgeberechtigten im Verlauf jederzeit und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden, ohne hierdurch das Anrecht auf eine weitere Behandlung zu verlieren.

2.1.2 Einschlusskriterien

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war das Vorliegen eines angeborenen Hyperinsulinismus, welcher durch eine gesicherte Mutation in SUR1 oder Kir6.2 nachgewiesen war. Das Einverständnis der Patienten und Sorgeberechtigten zur Teilnahme an der Befragung und Auswertung zu wissenschaftlichen Zwecken sowie zum Datenschutz wurde schriftlich festgehalten.

2.1.3 Patienten

Die Stichprobe setzte sich aus 60 Patienten, 36 Jungen/ Männer (60.0%) und 24 Mädchen/ Frauen (40.0%) zusammen, welche im Zeitraum von Mai 2008 bis November 2013 untersucht wurden. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug insgesamt 7.33 Jahre ($SD=10.57$); das Altersminimum lag bei 3 Monaten und das Altersmaximum bei 57 Jahren. Das Alter der männlichen Patienten betrug im Mittel 6.0 Jahre ($SD=6.61$), das der weiblichen Patienten 9.4 Jahre ($SD=14.58$). Zu den Patienten lagen molekulargenetische oder histologische Befunde vor, so dass einerseits zwischen den zwei Hauptformen fokal ($n=9$) und diffus ($n=48$) unterschieden werden konnte und die Patienten andererseits bezüglich des zugrundeliegenden

genetischen Defekts unterteilt werden konnten. Drei Patienten wiesen eine atypische Form auf. Defekte betrafen die Gene ABCC8 ($n=18$), KCNJ11 ($n=5$), Glucokinase ($n=3$) und GDH ($n=2$). Eine Pankreatektomie war bei 22 (36,7%) der 60 Patienten durchgeführt worden. Aufgrund der drohenden Gefahr von irreversiblen Hirnschädigungen bei angeborenem Hyperinsulinismus durch rezidivierende Hypoglykämien bestand bei den Eltern der betroffenen Kinder und Jugendlichen wie auch bei den Betroffenen selbst ein hohes Interesse kontinuierlich untersucht zu werden. Die Motivation zur Teilnahme an der vorliegenden Studie war daher als sehr hoch einzuschätzen. Das Ethikvotum der Otto-von-Guericke-Universität lag zu der hier dargestellten Nachuntersuchung vor (AZ: 27/08).

2.1.4 Datenverarbeitung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago IL, USA), Version 22.0. Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ (alle p -Werte $\leq 0,05$ gelten als signifikant) angenommen. Die deskriptive Beschreibung der Merkmalsvariabilität der untersuchten Daten erfolgte bei Vorliegen einer Normalverteilung anhand der arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen. Für nicht normalverteilte Merkmale wurde der Median oder Häufigkeiten angegeben. Für inferenzstatistische Überprüfungen wurden t -Tests, einfaktorische und multifaktorielle Varianzanalysen eingesetzt. Bei nominal- und ordinalskalierten Daten wurden Zusammenhänge mittels des CHI-Quadrat-Tests berechnet. Korrelationen wurden mittels Pearson Produkt-Moment-Korrelation bestimmt.

2.2 Einbettung der Studie in das Gesamtuntersuchungsprogramm

Die vorliegende Studie war Teil eines umfangreichen Gesamtuntersuchungsprogramms von Betroffenen mit angeborenem Hyperinsulinismus. Im Folgenden werden die Untersuchungselemente der Gesamtstudie im Einzelnen vorgestellt.

2.2.1 Klinische und neurologische Untersuchung

Als Basisdiagnostik neben der erhobenen Anamnese erfolgte zur Komplettierung der Befunde und zur Bewertung des Allgemeinzustands des Patienten eine standardisierte körperliche Untersuchung. Hierbei wurden Körpergröße, Gewicht, Blutdruck, Puls sowie ein interner Status erhoben. Zielorientiert lag ein weiterer Schwerpunkt auf einer gründlichen

neurologischen Untersuchung des Funktions- und Leistungszustands des Nervensystems, um bereits bestehende neurologische Defizite zu erkennen. Diese umfasste die Untersuchung der Hirnnerven, der Motorik, der Sensibilität, des Reflexstatus, der Bewegungskoordination insbesondere des Gangbildes als komplexes Zusammenspiel.

2.2.2 Glukosesensor für kontinuierliche Blutzuckermessung über max. 4 Tage

Zur kontinuierlichen Messung der Glukose erfolgte die Anlage eines Messensors im Unterhautfettgewebe. Hierbei wurden die interstitiellen Glukosekonzentrationen bestimmt. Da nicht direkt der Blutzucker gemessen wird, erfolgte eine Stunde nach Anlegen des Gerätes die Kalibrierung mit dem aktuellen Blutzucker. Um längere Fehlmessungen zu vermeiden, erfolgte täglich eine Zwischenauswertung.

2.2.3 Oraler Glukosetoleranztest

Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) ist ein Zuckerbelastungstest zur Erfassung der Glukoseverwertung. Es erfolgte die Einlage einer Venenverweilkanüle, um mehrfache Punktionen zur Blutentnahme zu vermeiden. In diesem Zusammenhang erfolgt die Blutentnahme zur Bestimmung folgender Laborparameter: BB, Nüchternglukose, HbA1c, C-Peptid, Nüchterninsulin, Elektrolyte, Insulinzellautoantikörper, Transaminasen, Amylase, Lipase. Zum Zeitpunkt 0 erfolgte eine Nüchternblutzuckermessung, zum Ausschluss eines bereits bestehenden Diabetes mellitus. Innerhalb der nächsten 5 Minuten wurde eine festgelegte gewichtsadaptierte Glukosemenge (Kinder 1,75 g/kg KG, maximal 75 g) oral verabreicht. In definierten Zeitabständen von 30, 60, 90 und 120 Minuten erfolgte die Messung der Glukosekonzentration, des Insulins sowie C-Peptids aus der Venenverweilkanüle im Blut. Sollte nach 120 Minuten der pathologische Grenzwert nicht unterschritten werden, erfolgte die Verlängerung des Testes um weitere 30 Minuten. Diagnostisch sollten mit Hilfe dieses Tests pathologische Blutzuckerläufe (gestörte Glukoseverwertung), Insulinsekretionsstörungen, die Area under the Curve (AUC), sowie der HOMA-Index erfasst werden. Trotz optimalen Ansprechens auf die Therapie sollten mit Hilfe des kontinuierlichen Glukosemonitorings größere Schwankungen und unerkannte Hypoglykämien erkannt werden.

2.2.4 EEG

Eine Routine-EEG-Ableitung dauert ungefähr 30 Minuten und stellt eine unkomplizierte und für den Patienten nicht belastende Untersuchungsmethode dar. Zur klinischen Bewertung wurde eine Aufzeichnung in mindestens zwölf Kanälen von verschiedenen Elektrodenkombinationen angefertigt. Ziel dieser Untersuchung an diesem Patientenkollektiv war die Erhebung pathologischer Erregungsmuster, im Sinne von Frequenzänderungen, fokaler Auffälligkeiten und epilepsietypischer Potenziale als Folge hypoglykämischer Schädigungen in frühester Kindheit.

2.2.5 Sonographie

Die Sonographie des Abdomens als non-invasives und risikoarmes bildgebendes Verfahren diente der Darstellung der Oberbauchorgane und der harnableitenden Organe. Schwerpunkt lag hierbei auf der Darstellung von pathologischen Veränderungen der parenchymatösen Organe als Folge der Grunderkrankung, sowie auf der Volumetrie der Bauchspeicheldrüse. Auf der folgenden Seite befindet sich eine schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs:

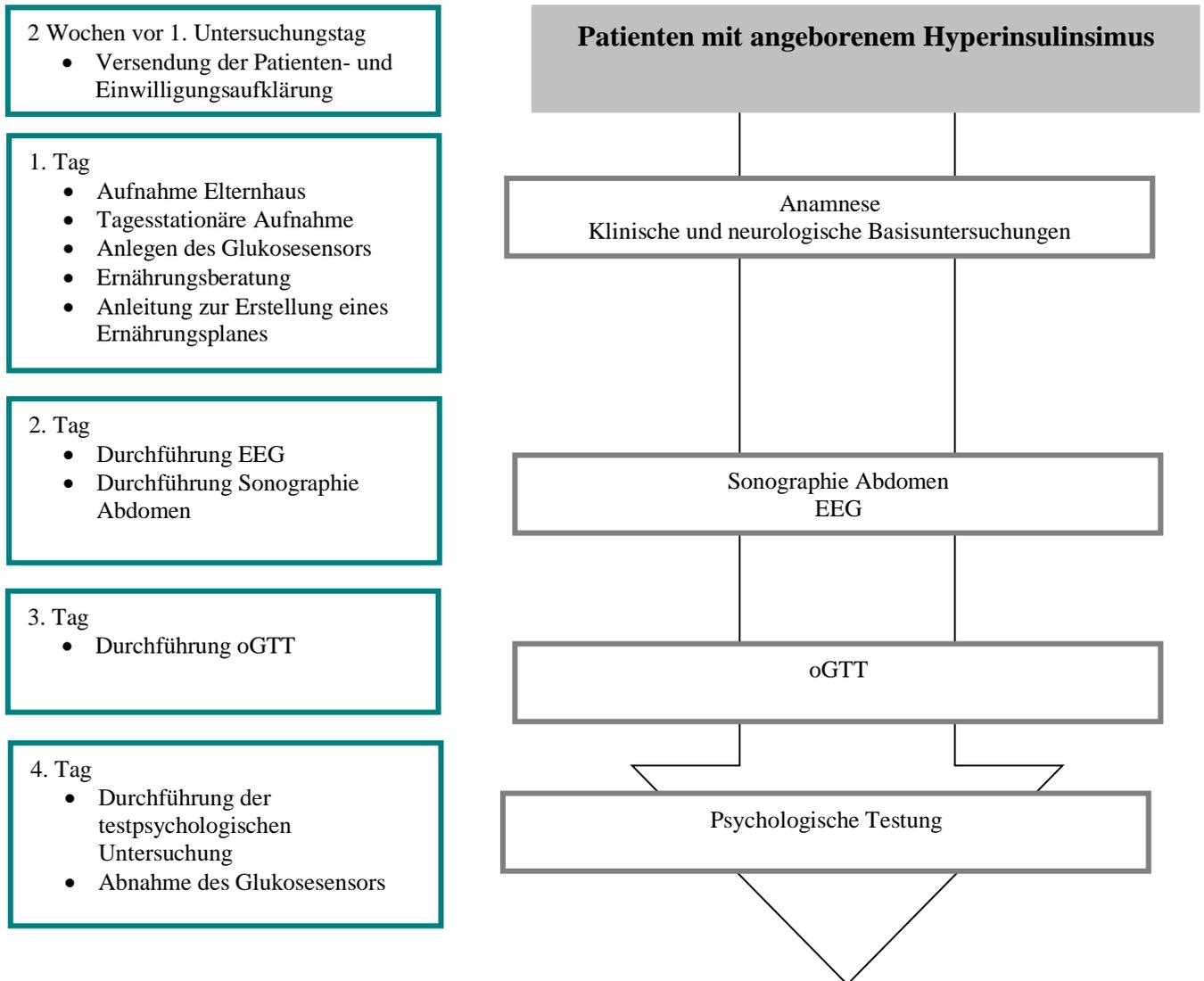


Abbildung 4. Ablaufschema der Nachuntersuchungen bei Patienten mit angeborenem Hyperinsulinismus

2.3 Psychologische Messverfahren, Auswertungsmodi

Im folgenden Abschnitt werden die eingesetzten Untersuchungsverfahren vorgestellt und die angewandten Auswertungsmodi erörtert.

2.3.1 Verwendete Messinstrumente

Im Folgenden sind die Testverfahren aufgeführt, welche in der Untersuchung zum Einsatz kamen. Es wurden ausschließlich Testverfahren in das Untersuchungsdesign aufgenommen, welche auch im englischsprachigen Raum eingesetzt werden. Hiermit soll ein späterer

Vergleich mit internationalen Daten ermöglicht werden. Eine Übersicht zu den eingesetzten Verfahren wird in Tabelle 5 gegeben.

Tabelle 5. Übersicht zu den verwendeten Testverfahren

Testverfahren	Erfasster Altersbereich	Untersuchungsbereiche
Bayley-III	0;1 bis 3;6 Jahre	Erfassung des allgemeinen Entwicklungsstandes
K-ABC (6. teilweise ergänzte Auflage)	2;6 bis 12;5 Jahre	Erfassung intellektueller Fähigkeiten und erworbener Fertigkeiten
HAWIK-IV (1.Auflage)	6;0 bis 16;11 Jahre	Erfassung des praktischen, verbalen und allgemeinen Intelligenzniveaus
HAWIE-R (2., korrigierte Auflage)	16;0 bis 74;11 Jahre	Erfassung des praktischen, verbalen und allgemeinen Intelligenzniveaus
Movement ABC-2	3;0 bis 16;11 Jahre	Erfassung des motorischen Entwicklungsstandes
CBCL 1 ½-5 (Deutsche Fassung)	1 ½ bis 5;0 Jahre	Erfassung von Kompetenzen und Problembereichen
CBCL 4-18 (2.Auflage)	4;0 bis 18;0 Jahre	Erfassung von Kompetenzen und Problembereichen
C-TRF 1 ½-5 (Deutsche Fassung)	1 ½ bis 5;0 Jahre	Erfassung von Kompetenzen und Problembereichen
TRF (1.Auflage)	5;0 bis 18;0 Jahre	Erfassung von Kompetenzen und Problembereichen
YSR (1.Auflage)	11;0 bis 18;0 Jahre	Erfassung von Kompetenzen und Problembereichen
YASR (1.Auflage)	18;0 bis 30;0 Jahre	Erfassung von Kompetenzen und Problembereichen

Den zeitlichen Einsatz der testpsychologischen Verfahren in Abhängigkeit vom Lebensalter stellen nachstehende Untersuchungsdesigns dar. Aus Übersichtlichkeitsgründen zeigen die folgenden Graphiken den Einsatz der Verfahren bis zum 25. Lebensjahr an. Ältere Patienten wurden mit den gleichen Testinstrumentarien untersucht wie 25-jährige Patienten:

Eingesetzte Verfahren zur Messung der motorischen und kognitiven Entwicklung in Abhängigkeit vom Lebensalter

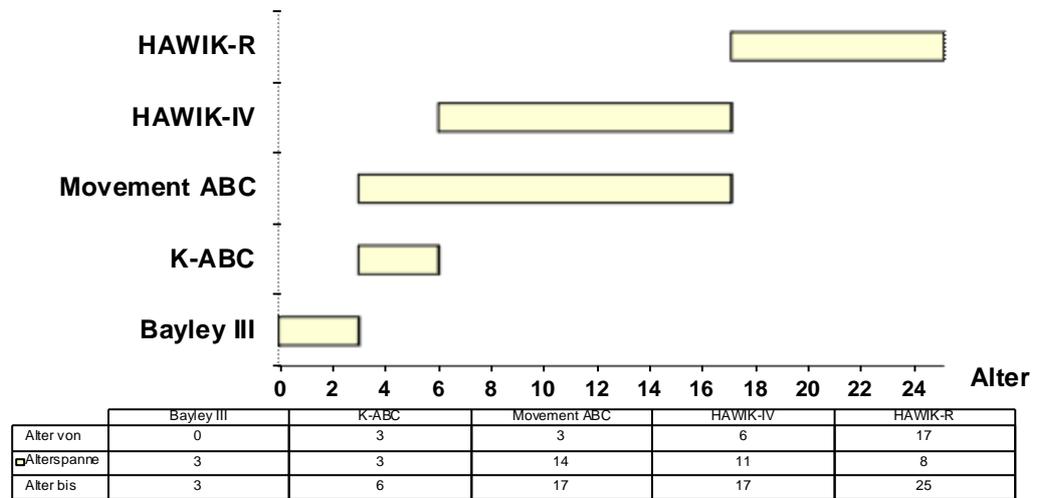


Abbildung 5. Zeitlicher Einsatz der Verfahren zur Erfassung der motorischen und kognitiven Entwicklung in Abhängigkeit vom Lebensalter

Zeitlicher Einsatz der Verfahren zur Selbst- und Fremdbeurteilung

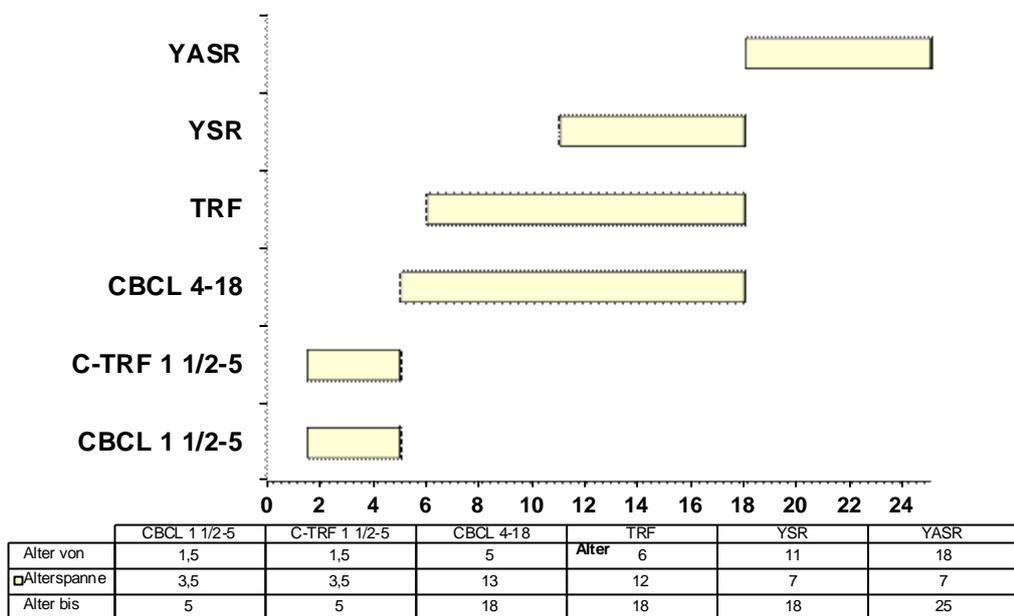


Abbildung 6. Zeitlicher Einsatz der Verfahren zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten und Verhaltenskompetenzen

2.3.2 Beschreibung der verwendeten Testverfahren

Im Folgenden sind die oben aufgeführten Testverfahren und Fragebogen näher erläutert.

2.3.2.1 Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III)

Der Bayley-III (Bayley, 2006) erfasst kindliche Leistungen und Fertigkeiten der ersten Lebensjahre und zählt zum Goldstandard der allgemeinen Entwicklungsdiagnostik (Altersbereich: 0;1-3;6 Jahre). Mit dem Bayley-III lassen sich Aussagen über die kognitive, sprachliche, motorische und sozial-emotionale Entwicklung treffen. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann ein Entwicklungsprofil erstellt werden. Bei Mehrfachuntersuchungen können Entwicklungsverläufe in skalenspezifischen Wachstumskurven dokumentiert werden. Die kognitive Skala umfasst mit 91 Aufgaben Aspekte der Sensomotorik, Explorationsverhalten und Handhabung von Gegenständen, Objektbeziehungen, Begriffsbildung, Gedächtnis sowie weitere spezifische kognitive Leistungen. Die Sprachskala wird durch die Unterskalen rezeptive Kommunikation und expressive Kommunikation mit insgesamt 97 Aufgaben repräsentiert. Motorische Fähigkeiten sind mit insgesamt 138 Aufgaben zu feinmotorischen und grobmotorischen Befähigungen vertreten. Die sozial-emotionale Entwicklung wird unter Zuhilfenahme eines Fragebogens in Anlehnung an ein Verfahren von Greenspan (2004) erfasst. Hierbei werden sozial-emotionale Meilensteine wie z.B. altersentsprechende emotionale Regulation, Interesse an Dingen und Geschehnissen, Kommunikationsbedürfnis, Beziehungen zu anderen Menschen, angemessener Einsatz von Emotionen in der Interaktion und bei der Lösung von Problemen überprüft. Die Durchführung, Auswertung und Interpretation dieses Untersuchungsverfahrens erfolgt in hohem Maße objektiv, bei einer Reliabilität von etwa .90.

2.3.2.2 Kaufmann Assessment Battery for Children (K-ABC)

Die deutsche Version der K-ABC von Melchers und Preuß (2009) ist eine Testbatterie zur Erfassung von intellektuellen Fähigkeiten und spezifischen Fertigkeiten von Vorschul- und Schulkindern (Altersbereich: 2;6-12;5 Jahre). Konzeptuell steht bei diesem Verfahren nicht der Inhalt der Aufgaben, sondern der Prozess der Lösungsfindung im Vordergrund. Die K-ABC besteht aus insgesamt 16 Untertests, von denen je nach Alter maximal 13 durchgeführt werden. Die Skala einzelheitlichen Denkens (SED) mit den Untertests Handbewegungen, Zahlennachsprechen und Wortreihe und die Skala ganzheitlichen Denkens (SGD) mit den Untertests Zauberfenster, Wiedererkennen von Gesichtern, Gestaltschließen, Dreiecke,

bildhaftes Ergänzen, räumliches Gedächtnis und Fotoserie werden zur Skala intellektueller Fähigkeiten (SIF) zusammengefasst. Die Fertigkeitenskala (FS) mit den Untertests Wortschatz, Gesichter und Orte, Rechnen, Rätsel, Lesen/Buchstabieren und Lesen/Verstehen misst erworbene Fähigkeiten. Des Weiteren kann mit Hilfe der Sprachfreien Skala, bestehend aus einer Kombination von Untertests, die ohne Benutzung von Sprache gestisch-mimisch dargeboten und rein motorisch beantwortet werden können (Wiedererkennen von Gesichtern, Handbewegungen, Dreiecke, Fotoserie, räumliches Gedächtnis) die intellektuelle Leistungsfähigkeit bei gehörlosen oder hörgeschädigten, sprach- oder sprechgestörten, autistischen oder fremdsprachigen Kindern geschätzt werden. Die Zuverlässigkeit für die vier Skalen über alle elf Altersstufen wird mit .83 bis .98 angegeben.

2.3.2.3 Movement Assessment Battery for Children – 2 (Movement-ABC-2)

Die Movement-ABC-2 (Petermann, 2011) ermöglicht die diagnostische Untersuchung der motorischen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen und stellt eine deutsche Adaptation des englischen Originals (Henderson, Sudgen & Barnett, 2007) dar. Das Untersuchungsverfahren ermöglicht eine Überprüfung der motorisch-koordinativen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3;0 bis 16;11 Jahren. Aufgrund des weit gefassten Altersbereiches stehen insgesamt drei altersspezifische Testbatterien zur Verfügung, wobei eine Untergliederung in die Altersbereiche: 3;0 bis 6;11 Jahre, 7;0 bis 10;11 Jahre und 11;0 bis 16;11 Jahre erfolgt. Es werden die Funktionen Handgeschicklichkeit (HG), Ballfertigkeit (BF) und die Fähigkeit zur statischen und dynamischen Balance (BL) untersucht. Für jede Altersgruppe liegen insgesamt acht Untertests vor. Die Reliabilität dieses Verfahrens wird mit ca. .92 bis .98 angegeben.

2.3.2.4 Hamburg-Wechsler –Intelligenztest für Kinder (HAWIK-IV)

Der HAWIK-IV (Petermann & Petermann, 2007) ist die deutschsprachige Version des WISC-IV und erfasst kognitive Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen auf der Basis mehrerer Leistungsindizes im Sinne des Globalkonzepts von Wechsler (Altersbereich: 6;0-16;11 Jahre). Dieses Untersuchungsverfahren gehört zu den am häufigsten angewendeten Intelligenztests bei Kindern weltweit. Der HAWIK-IV besteht aus insgesamt 15 Untertests – 10 Kerntests (Mosaik-Test, Gemeinsamkeiten finden, Zahlen nachsprechen, Bildkonzepte, Zahlen-Symbol-Test, Wortschatztest, Buchstaben-Zahlen-Folgen, Matrizen-Test, Allgemeines Verständnis und Symbol-Suche) und 5 optionalen Untertests (Bilder ergänzen, Durchstreich-Test,

Allgemeines Wissen, Rechnerisches Denken, Begriffe erkennen). Aus den Ergebnissen lässt sich ein Leistungsprofil mit den jeweiligen Teilleistungsstärken und -schwächen des Kindes bzw. Jugendlichen erstellen. Basierend auf den Ergebnissen der Skalen Sprachverständnis, wahrnehmungsgebundenes logisches Denken, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit kann ferner ein Gesamt-IQ gebildet werden. Die Gesamttestreliabilität beträgt .97.

2.3.2.5 HAWIE-R

Der HAWIE-R entspricht konzeptuell dem HAWIK-III und erfasst gleichermaßen die praktische, die verbale und die allgemeine Intelligenz im Sinne des Globalkonzepts von Wechsler, aus welchen sich ein individuelles Leistungsprofil der zu Untersuchenden ableiten lässt. Mit diesem Verfahren können die Altersgruppen von 16 bis 74 Jahren hinsichtlich ihrer intellektuellen Fähigkeiten untersucht werden. Der HAWIE-R besteht aus elf Untertests (6 Verbaltests und 5 Handlungstests), welche in einem Verbal- und Handlungs-IQ zusammengefasst werden. Für die Untertests liegen die internen Konsistenzen zwischen $r = .71$ und $r = .96$, für den Handlungsteil bei $r = .90$, für den Verbal- und den Gesamtteil bei $r = .96$ (Tewes 1994).

2.3.2.6 Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL 4-18)

Der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL 4-18) ist die deutsche Fassung der Child Behavior Checklist for ages 4-18, die mittlerweile in 50 Sprachen übersetzt wurde. Der Fragebogen erfasst das Urteil von Eltern über psychosoziale Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und somatische Beschwerden von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 18 Jahren. Aus den insgesamt acht erfassbaren Syndromskalen (Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, Soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten) werden Skalen zu internalisierendem und externalisierendem Verhalten sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten gebildet. Der CBCL 4-18 bildet mit dem Fragebogen für Jugendliche (YSR) und dem Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TRF) ein Fragebogensystem und kann mit diesen verglichen werden, wodurch eine Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten und Verhaltenskompetenzen aus mehreren Perspektiven ermöglicht wird. Die internen

Konsistenzen für den Gesamtwert sowie für die Skalen „Internalisierendes Verhalten“ und „Externalisierendes Verhalten“ wird mit $r > .85$ angegeben (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998a).

2.3.2.7 Elternfragebogen für Klein- und Vorschulkinder (CBCL 1 ½ -5)

Der Elternfragebogen für Klein- und Vorschulkinder (CBCL 1 ½ -5) ist die deutsche Fassung der Child-Behavior Checklist 1 ½-5 und entspricht vom Aufbau und der Konzeption dem CBCL 4-18. Aus den insgesamt 99 Problem-Items werden wie auch beim CBCL 4-18 sieben Problemskalen (Emotionale Reaktivität; Ängstlich/Depressiv; Körperliche Beschwerden; Sozialer Rückzug; Schlafprobleme; Aufmerksamkeitsprobleme und Aggressives Verhalten) sowie drei übergeordnete Skalen gebildet, die externalisierende Auffälligkeiten, internalisierende Auffälligkeiten und die Gesamtauffälligkeit abbilden. Des Weiteren können DSM-orientierte Skalen gebildet werden. Bei den Problemskalen (Syndromskalen) werden Ausprägungen mit einem T-Wert ≥ 70 als klinisch auffällig eingeschätzt. Für die übergeordneten Skalen der internalisierenden Störungen, der externalisierenden Störungen und für den Gesamtwert wurde der Cut-Off-Wert für klinische Auffälligkeit bei einem T-Wert von 63 definiert. Die internen Konsistenzen werden für die übergeordneten Skalen mit $r > .86$ angegeben (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1993).

2.3.2.8 Fragebogen für Jugendliche (YSR)

Der Fragebogen für Jugendliche ist die deutsche Fassung des Youth Self-Report (YSR). Mit dem YSR können Selbsteinschätzungen der eigenen Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten und emotionalen Probleme bei Jugendlichen im Alter von 11 bis 18 Jahren erfasst werden. Im ersten Teil des Fragebogens werden Kompetenzen erfragt; im zweiten Teil – bestehend aus 119 Items – werden Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten, körperliche Beschwerden sowie sozial erwünschte Verhaltensweisen zur Beantwortung beschrieben. Der YSR ist im ersten Teil mit dem Elternfragebogen (CBCL 4-18) weitgehend identisch. Bis auf 16 Items wurden im zweiten Teil alle Items des Elternfragebogens übernommen. Aus den insgesamt acht erfassbaren Syndromskalen (Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, Soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten) werden Skalen zu internalisierendem und externalisierendem Verhalten sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten gebildet. Für die

übergeordneten Skalen werden interne Konsistenzen von $r > .86$ angegeben (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998b).

2.3.2.9 Erzieherfragebogen über das Verhalten von Klein- und Vorschulkindern (C-TRF 1 ½-5)

Die deutsche Fassung der Caregiver-Teacher Report Form (C-TRF 1 ½-5) stellt zum Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TRF) ein äquivalentes Untersuchungsverfahren für den Altersbereich 1 ½ bis 5 Jahre dar. Aus den insgesamt 99 Problem-Items werden sechs Problemskalen (Emotionale Reaktivität; Ängstlich/Depressiv; Körperliche Beschwerden; Sozialer Rückzug; Aufmerksamkeitsprobleme und Aggressives Verhalten) sowie drei übergeordnete Skalen gebildet, die externalisierende Auffälligkeiten, internalisierende Auffälligkeiten und Gesamtauffälligkeit abbilden. Ferner können DSM-orientierte Skalen gebildet werden. Insgesamt 83 Items stellen Entsprechungen der Elternversion (CBCL 1 ½-5) dar. Die internen Konsistenzen der übergeordneten Verfahren werden mit $r > .88$ angegeben (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1993).

2.3.2.10 Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TFR)

Der Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TRF) entspricht konzeptuell dem Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL 4-18) und kann mit dem Fragebogen für Jugendliche (YSR) verglichen werden. Der TRF enthält aber noch zusätzlich weitere 27 Fragen, die direkt auf die Schulsituation und das Lehrer-Schüler-Verhältnis gerichtet sind und nicht im Elternfragebogen (CBCL) erfragt werden. Mit diesem Verfahren können Schüler im Alter von 5 bis 18 Jahren untersucht werden. Aus den insgesamt acht erfassbaren Syndromskalen (Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, Soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten) werden wie bei CBCL 4-18 und YSR die Skalen Internalisierendes Verhalten und Externalisierendes Verhalten sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten gebildet. Für die übergeordneten Skalen werden interne Konsistenzen von $r > .80$ angegeben (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1993d).

3 Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse aus der statistischen Auswertung dargestellt. Zunächst erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse bezogen auf die Gesamtstichprobe. Im Anschluss erfolgt eine Zuordnung der Ergebnisse zu den Altersgruppen: Frühkindliche Entwicklung (0-3 Jahre), Frühes Kindesalter (3-6 Jahre), Spätes Kindes- und Jugendalter (6-17 Jahre) und Erwachsenenalter (ab 18 Jahren). Die Zuordnung der Altersgruppen erfolgte auf der Grundlage der angewendeten testpsychologischen Verfahren (siehe Abb. 4 und 5), um verfahrensbedingte Unterschiede besser kontrollieren zu können.

3.1 Ergebnisse der Gesamtstichprobe

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Gesamtstichprobe dargestellt. Insgesamt weisen 9 (15,5%) von 58 untersuchten Patienten kognitive, 7 (26,9%) von 26 untersuchten Patienten sprachliche, 17 (38,6%) von 44 untersuchten Patienten motorische und 1 Patient (3,9%) von 26 untersuchten Patienten sozial-emotionale Entwicklungsdefizite auf. Verhaltensauffälligkeiten, basierend auf den elterlichen Fragebogeneinschätzungen, ließen sich bei 4 (12,5%) von 32 untersuchten Patienten finden. Der Mittelwert der Gesamtstichprobe hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten beträgt 94,1 ($SD=15,7$; $MIN=39$, $MAX=132$). Zwei (3,4%) der 58 untersuchten Patienten weisen nach ICD-10 Kriterien eine leichte Intelligenzminderung (IQ-Bereich von 50-69; „Intelligenzalter“ von 9 bis unter 12 Jahren) und 2 Patienten (3,4%) eine mittelgradige Intelligenzminderung (IQ-Bereich von 35-49; „Intelligenzalter“ von 6 bis unter 9 Jahren) auf. Eine schwere Intelligenzminderung (IQ-Bereich von 20-34; „Intelligenzalter“ von 3 bis unter 6 Jahren) oder schwerste Intelligenzminderung (IQ unter 20; „Intelligenzalter“ unter 3 Jahren) weist keiner der untersuchten Patienten auf. In Tabelle 6 (folgende Seite) sind die eingesetzten Untersuchungsverfahren hinsichtlich der Fallzahlgröße und Geschlechteraufteilung übersichtlich dargestellt.

Tabelle 6. Deskriptive Übersicht zu den verwendeten Testverfahren

Untersuchungsverfahren	<i>n</i>	männlich	weiblich	Alter*
Bayley-III	26	17	9	1,2 (<i>SD</i> =0,57)
K-ABC	13	6	7	4,6 (<i>SD</i> =1,22)
HAWIK-IV	12	9	3	9,9 (<i>SD</i> =2,44)
HAWIE-R	7	3	4	32,0 (<i>SD</i> =13,34)
Movement-ABC	18	11	7	7,36 (<i>SD</i> =3,28)
CBCL 1 ½-5	16	7	9	3,3 (<i>SD</i> =1,40)
C-TRF	6	3	3	4,0 (<i>SD</i> =1,74)
CBCL 4-18	16	12	4	9,3 (<i>SD</i> =3,73)
TRF	6	3	3	9,7 (<i>SD</i> =3,04)
YSR	3	3	0	15,5 (<i>SD</i> =2,65)

*Durchschnittsalter in Jahren

Deskriptive Ergebnisse der Gesamtstichprobe hinsichtlich kognitiver, sprachlicher, motorischer und sozial-emotionaler Fähigkeiten sind in Tabelle 7 zusammenfassend dargestellt. Die Resultate zum kognitiven Outcome basieren auf den Gesamtestwerten (IQ-Skala) der Testverfahren: Bayley-III, K-ABC, HAWIK-IV und HAWIE-R. Das sprachliche Outcome (IQ-Skala) wurde mit der Skala Sprachliche Fähigkeiten des Bayley-III erfasst. Das motorische Outcome (IQ-Skala) basiert auf den Gesamtestwerten der Movement-ABC und den Ergebnissen der Skala Motorische Fähigkeiten des Bayley-III. Sozial-emotionale Fähigkeiten (IQ-Skala) wurden mit der Skala Sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III erfasst.

Tabelle 7. Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe

Fähigkeiten	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
Kognitive Fähigkeiten	58	94,1	15,7	39	132
Sprachliche Fähigkeiten*	26	89,2	9,8	71	109
Motorische Fähigkeiten	44	86,8	15,3	46	112
Sozial-emotionale Fähigkeiten*	26	96,7	10,6	80	115

* Untersuchungsergebnisse des Bayley-III (Skalen Sprachliche Fähigkeiten und Sozial-emotionale Fähigkeiten)

In der Gesamtbetrachtung weisen auf der Grundlage der durchgeführten Untersuchungstests 28 von 60 Patienten (46,7%) Entwicklungsverzögerungen in mindestens einem der oben aufgeführten Entwicklungsbereiche auf. Im Folgenden werden die Outcome-Variablen der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation einzeln dargestellt. Die Berechnung des Unterschiedes zwischen der Untersuchungsstichprobe und der Norm erfolgte mittels *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 10 für die Untertests bzw. 100 für die Indizes und Hauptskalen. Aus dem *t*-Wert und den Freiheitsgraden (*df*) wurde die Effektgröße *r* berechnet. Bezugnehmend auf eine Studie von Gignac und Szodorai (2016) wird von folgenden Effektstärken ausgegangen: kleiner Effekt (ab $r=0,1$), mittlerer Effekt (ab $r=0,2$) und starker Effekt (ab $r=0,3$).

3.1.1 Kognitiver Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation

Hinsichtlich des kognitiven Outcomes der Gesamtstichprobe basierend auf den Ergebnissen der Skala kognitive Fähigkeiten des Bayley-III, der Skala intellektueller Fähigkeiten des K-ABC (SIF), des Gesamt-IQ des HAWIK-IV und des Gesamt-IQ des HAWIE-R ergibt sich im *t*-Test bei einer Stichprobe (Testwert: 100) ein signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung ($t=-2,847$; $p=0,006$; $r=0,353$).

3.1.2 Sprachlicher Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation

Zur Berechnung des sprachlichen Outcomes wurde die Skala Sprachliche Fähigkeiten des Bayley-III herangezogen. Hierbei ergibt sich im *t*-Test bei einer Stichprobe (Testwert: 100) ein signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung ($t=-5,622$; $p=0,000$; $r=0,747$).

3.1.3 Motorischer Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation

Auch bezüglich des motorischen Outcomes der Gesamtstichprobe ergibt sich im t -Test bei einer Stichprobe (Testwert: 100) ein signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung ($t=-5,732$; $p=0,000$; $r=0,658$).

3.1.4 Sozial-emotionaler Outcome der Gesamtstichprobe im Vergleich zur Normpopulation

Aufgrund der unterschiedlichen Bewertung und Interpretation müssen die Ergebnisse der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III und die Ergebnisse der Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten gesondert voneinander betrachtet werden. Die Ergebnisse des Bayley-III werden anhand der IQ-Skala ($M=100$, $SD=15$) normiert. Unterdurchschnittliche Werte (sozial-emotionaler $IQ < 85$) zeigen sozial-emotionale Entwicklungsverzögerungen auf. Der CBCL 1 ½-5, der C-TRF 1 ½-5, der CBCL 4-18, der TRF und der YSR werden hingegen anhand der T-Wert-Skala ($M=50$, $SD=10$) normiert, wobei überdurchschnittliche Ergebnisse Entwicklungsauffälligkeiten aufzeigen. Für die Fragebogen gilt ein T-Wert von ≥ 70 als gesichert hoch auffällig (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998).

3.1.4.1 Ergebnisse des Bayley-III zu sozial-emotionalen Fähigkeiten

Im t -Test bei einer Stichprobe (Testwert: 100) hinsichtlich sozial-emotionaler Fähigkeiten im Bayley-III ergibt sich kein signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung ($t=-1,576$; $p=0,128$; $r=0,301$).

3.1.4.2 Ergebnisse der Fragebogenauswertung

Mit der CBCL 1 ½-5, der C-TRF 1 ½-5, der CBCL 4-18, der TRF und dem YSR wurden Verhaltensauffälligkeiten bei den Patienten untersucht. Für den Altersbereich 4-18 Jahre ergibt sich im t -Test bei einer Stichprobe vs. den Erwartungswert von 50 bezüglich der Gesamtskalen der Verhaltensfragebogen ein signifikanter Unterschied der Einschätzungen der Eltern mit einem M von 60,9 ($SD=9,6$; $t=4,573$; $p=0,000$; $r=0,763$) zur Normbevölkerung. Demgegenüber lassen sich für den Altersbereich 1 ½-5 Jahre, für die Einschätzungen der Lehrer und für die Selbsteinschätzungen der Betroffenen keine signifikanten Unterschiede zur Normbevölkerung finden. Die Ergebnisse der Gesamtskalen der einzelnen Fragebogen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Mittelwertunterschiede der Gesamtskalen der Fragebogen im Vergleich zur Normbevölkerung (Testwert=50)

Fragebogen	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 1 ½-5 (N=16)	48,3	10,1	0,176	-0,694	15	0,498
C-TRF 1 ½-5 (N=6)	55,5	8,2	0,590	1,635	5	0,163
CBCL 4-18 (N=16)	60,9	9,6	0,763	4,573	15	0,000**
TRF (N=6)	50,5	10,8	0,051	0,114	5	0,914
YSR (N=3)	59,3	7,5	0,836	2,154	2	0,164

* = $p < .05$; ** = $p < .01$

Ein Vergleich der Subskalen der Fragebogen mit dem Testwert 50 wurde nicht vorgenommen, da der Fragebogaufbau bzw. die Fragebogenkonzeption der CBCL 1 ½-5, der C-TRF 1 ½-5, der CBCL 4-18, der TRF und des YSR keine Berechnung von T-Werten unter 50 für die Subskalen vorsieht und somit die Nullhypothese nicht erfüllt ist. Im *t*-Test bei einer Stichprobe vs. den Erwartungswert von 50 ergibt sich hinsichtlich der gesonderten Betrachtung der zusammengefassten Einschätzungen der Eltern (Gesamttestwerte CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18; $M=54,9$; $SD=11,5$; $n=32$) ein signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung. Hinsichtlich der zusammengefassten Einschätzungen der Erzieher/ Lehrer (Gesamttestwerte C-TRF u. TRF; $M=53,7$; $SD=9,9$; $n=12$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung. Die Ergebnisse sind Tabelle 9 (folgende Seite) zu entnehmen.

Tabelle 9. Mittelwertunterschied der Fragebogen-Gesamttestwerte im Vergleich zur Normbevölkerung hinsichtlich Elterneinschätzungen und Einschätzungen der Erzieher/ Lehrer (Testwert=50)

Fragebogen	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18 (N=32)	54,9	11,5	0,397	2,409	31	0,022*
C-TRF 1 ½-5 u. TRF (N=12)	53,7	9,9	0,360	1,278	11	0,228

* = $p < .05$

Im Folgenden werden Zusammenhänge zwischen den Einschätzungen der Eltern, den Einschätzungen der Erzieher, den Einschätzungen der Lehrer und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen untersucht. Hierzu wurde die Korrelation nach Pearson berechnet und die Gesamtskalen der Verhaltensfragebogen zur Berechnung herangezogen. Im Vergleich der Einschätzungen der Eltern (Altersbereich: 1½-5) mit den Einschätzungen der Erzieher (Altersbereich: 1½-5) ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern und den Einschätzungen der Erzieher (Altersbereich 1 ½-5)

		C-TRF
CBCL 1 ½-5	Korrelation nach Pearson	-0,659
	Signifikanz (2-seitig)	0,341
	<i>n</i>	4

Im Vergleich der Einschätzungen der Eltern mit den Einschätzungen der Lehrer (Altersbereich: 6-18) ergibt sich ein signifikanter positiver Zusammenhang (siehe Tabelle 11, folgende Seite).

Tabelle 11. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern und den Einschätzungen der Lehrer (Altersbereich 6-18)

		TRF
CBCL 4-18	Korrelation nach Pearson	0,901*
	Signifikanz (2-seitig)	0,014
	<i>n</i>	6

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Im Vergleich der Einschätzungen der Eltern (Altersbereich: 6-18) mit den Selbsteinschätzungen der Betroffenen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang (siehe Tab. 12).

Tabelle 12. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen (Altersbereich 11-18)

		YSR
CBCL 4-18	Korrelation nach Pearson	-0,240
	Signifikanz (2-seitig)	0,846
	<i>n</i>	3

Zusammenhänge zwischen den Einschätzungen der Lehrer und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen sind aufgrund fehlender Lehrerfragebogen nicht berechenbar.

Es lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den zusammengefassten Einschätzungen der Eltern und den zusammengefassten Einschätzungen der Erzieher/ Lehrer finden (siehe Tab. 13).

Tabelle 13. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern, der Erzieher/ Lehrer und der Betroffenen der Fragebogen-Gesamttestwerte

		C-TRF u. TRF
CBCL 1 ½-5 u.	Korrelation nach Pearson	0,090
CBCL 4-18	Signifikanz (2-seitig)	0,781
	<i>n</i>	12

Zur Bestimmung der Mittelwertunterschiede wurden *t*-Tests bei verbundenen Stichproben durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 14 dargestellt sind. Es ergeben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den elterlichen Einschätzungen (Gesamttestwerte CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18; $M=57,1$; $SD=9,7$, $n=12$) und den Einschätzungen der Erzieher/ Lehrer (C-TRF u. TRF; $M=53,7$; $SD=9,9$, $n=12$) einerseits und den elterlichen Einschätzungen (Gesamttestwerte CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18; $M=53,0$; $SD=3,6$, $n=3$) und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen (Gesamttestwerte YSR; $M=59,3$; $SD=7,5$, $n=3$) andererseits.

Tabelle 14. *t*-Tests bei verbundenen Stichproben/ Differenz der elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzung und Differenz der elterlichen Einschätzung und Selbsteinschätzung

Fragebogen-Paare	<i>M</i> *	<i>SD</i> *	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18 vs. C-TRF 1 ½-5 u. TRF	3,4	13,2	0,894	11	0,391
CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18 vs. YSR	-6,3	9,1	-1,209	2	0,350

* Gepaarte Differenzen

Aufgrund des oben beschriebenen signifikanten Mittelwertunterschiedes für den Altersbereich 4-18 Jahre hinsichtlich der elterlichen Einschätzung im *t*-Test bei einer Stichprobe vs. den Erwartungswert von 50 wurde gesondert für diesen Altersbereich ein *t*-Tests bei verbundenen Stichproben berechnet. Hierbei wurden die Gesamtskala der CBCL 4-18 ($M= 59,6$; $SD=8,5$) und die zusammengefassten Gesamtskalen der C-TRF und der TRF ($M=50,3$; $SD=9,8$) für diesen Altersbereich ($n=8$) miteinander verglichen. Der Mittelwertunterschied stellt sich hierbei als signifikant dar ($t=6,109$, $p=0,000$), siehe Tabelle 15 (folgende Seite).

Tabelle 15. *t*-Test bei verbundenen Stichproben/ gepaarte Differenz der elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzung für den Altersbereich 4-18

Fragebogen-Paare	<i>M</i> *	<i>SD</i> *	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 4-18 vs. C-TRF 1 ½-5 u. TRF	9,4	4,3	6,109	7	0,000**

* Gepaarte Differenzen

** = $p < .01$

3.1.5 Vergleich der Hauptformen des KHI

Im Folgenden werden die Hauptformen des KHI (fokal und diffus) in Beziehung zu den Outcome-Variablen (kognitiver Outcome, sprachlicher Outcome, motorischer Outcome, sozial-emotionaler Outcome) der Gesamtstichprobe gesetzt, wofür jeweils die Gesamtskalenwerte hinzugezogen wurden. Beim Vergleich der Hauptformen des KHI zeigen sich hinsichtlich des kognitiven Outcomes beim Vergleich von fokaler ($M=97,8$; $SD= 19,6$; $n=9$) und diffuser Form ($M=93,7$; $SD=15,3$; $n=47$) im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,228$; $p=0,635$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefasst:

Tabelle 16. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (kognitiver Outcome)

Kognitiver Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	0,706	54	0,483
Varianzen sind nicht gleich	0,596	9,962	0,564

Beim Vergleich der fokalen Form ($M=89,6$; $SD= 10,8$; $n=5$) und der diffusen Form ($M=89,1$; $SD=9,9$; $n=21$) hinsichtlich des sprachlichen Outcomes zeigen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben gleichfalls keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,344$; $p=0,563$). Tabelle 17 (folgende Seite) enthält eine Aufstellung der weiteren Ergebnisse des Mittelwertvergleiches.

Tabelle 17. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sprachlicher Outcome)

Sprachlicher Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	0,111	24	0,913
Varianzen sind nicht gleich	0,104	5,694	0,921

Hinsichtlich des motorischen Outcomes lassen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich von fokaler Form ($M=86,8$; $SD=23,2$; $n=6$) und diffuser Form ($M=86,8$; $SD=14,5$; $n=36$) gleichfalls keine signifikanten Unterschiede finden (Levene-Test: $F=1,235$; $p=0,273$). Die weiteren Resultate des *t*-Tests für Mittelwertgleichheit sind in Tabelle 18 (folgende Seite) zusammengefasst.

Tabelle 18. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sprachlicher Outcome)

Motorischer Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	0,000	40	1,000
Varianzen sind nicht gleich	0,000	5,669	1,000

Die Ergebnisse bezüglich der sozial-emotionalen Entwicklung werden aufgrund der oben beschriebenen unterschiedlichen Bewertung der Skala sozial-emotionaler Fähigkeiten des Bayley-III und der Verhaltensfragebogen gesondert betrachtet. Es erfolgt zunächst eine Betrachtung der Skala sozial-emotionaler Fähigkeiten des Bayley-III. Im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben lassen sich im Vergleich von fokaler Form ($M=101,0$; $SD=13,9$; $n=5$) und diffuser Form ($M=95,7$; $SD=9,8$; $n=21$) hinsichtlich der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,909$; $p=0,350$) finden. Tabelle 19 (folgende Seite) stellt die weiteren Ergebnisse des Mittelwertvergleiches dar:

Tabelle 19. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sozial-emotionaler Outcome des Bayley-III)

Sozial-emotionaler Outcome/ Bayley-III	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	1,004	24	0,325
Varianzen sind nicht gleich	0,806	4,989	0,457

Bei Betrachtung der Gesamttestwerte der elterlichen Fragebogenergebnisse (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18) hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten ergeben sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich von fokaler Form ($M=50,8$; $SD=5,2$; $n=4$) und diffuser Form ($M=55,6$; $SD=12,7$; $n=25$) keine signifikanten Mittelwertunterschiede (Levene-Test: $F=2,610$; $p=0,118$). In Tabelle 20 (folgende Seite) sind die weiteren Ergebnisse des Mittelwertvergleiches zusammengefasst.

Tabelle 20. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18)

Sozial-emotionaler Outcome (CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18)	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-,753	27	0,458
Varianzen sind nicht gleich	-1,349	10,264	0,206

3.1.6 Vergleich von K-ATP-Kanal Gendefekten und Metabolien

Im Folgenden wurde der Einfluss des Unterschiedes zwischen K-ATP-Kanal Gendefekten und Metabolien auf die Outcome-Variablen (kognitiver Outcome, sprachlicher Outcome, motorischer Outcome, sozial-emotionaler Outcome) untersucht. Beim Vergleich von K-ATP-Kanal-Gendefekten („channelopathies“; $M=95,6$; $SD=14,0$; $n=23$) und Metabolien („metabolopathies“; $M=99,6$; $SD=12,2$; $n=5$) als Ursache für kongenitalen Hyperinsulinismus zeigen sich hinsichtlich des kognitiven Outcomes im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,129$; $p=0,722$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Gendefekte (kognitiver Outcome)

Kognitiver Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-0,591	26	0,560
Varianzen sind nicht gleich	-0,645	6,493	0,541

Auch hinsichtlich des sprachlichen Outcomes zeigen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich von K-ATP-Kanal-Gendefekten ($M=87,2$; $SD=10,8$; $n=10$) und Metabolien ($M=91,0$; $n=1$) keine signifikanten Unterschiede ($t=-0,337$; $p=0,744$). Hinsichtlich des motorischen Outcomes lassen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich von K-ATP-Kanal-Gendefekten ($M=85,1$; $SD=16,3$; $n=18$) und Metabolien ($M=84,0$; $SD=5,7$; $n=2$) gleichfalls keine signifikanten Unterschiede finden (Levene-Test: $F=1,650$; $p=0,215$). Die weiteren Resultate des *t*-Tests für Mittelwertgleichheit sind in Tabelle 22 (folgende Seite) zusammengefasst.

Tabelle 22. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Gendefekte (motorischer Outcome)

Motorischer Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	,094	18	,926
Varianzen sind nicht gleich	,200	3,530	,852

Bezüglich der Ergebnisse der sozial-emotionalen Entwicklung erfolgt wieder eine gesonderte Betrachtung der Skala sozial-emotionaler Fähigkeiten des Bayley-III und der Verhaltensfragebogen. Für die Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III lassen sich folgende Ergebnisse finden. Im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben zeigen sich im Vergleich von K-ATP-Kanal-Gendefekten ($M=95,5$; $SD=11,9$; $n=10$) und Metabolien ($M=100,0$; $n=1$) keine signifikanten Unterschiede ($t=-0,361$; $p=0,727$). Auch bei Betrachtung der Gesamttestwerte der Elternurteile (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18) hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten ergeben sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich von K-ATP-Kanal-Gendefekten ($M=53,6$; $SD=14,0$; $n=14$) und Metabolien ($M=56,0$; $SD=13,2$; $n=3$) keine signifikanten Mittelwertunterschiede (Levene-Test: $F=0,077$; $p=0,786$). In Tabelle 23 sind die weiteren Ergebnisse des Mittelwertvergleiches zusammengefasst.

Tabelle 23. *t*-Test für Mittelwertgleichheit der Gendefekte (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18)

Sozial-emotionaler Outcome (CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18)	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-0,275	15	0,787
Varianzen sind nicht gleich	-0,286	3,042	0,793

3.1.7 Vergleich von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten

Beim Vergleich von diazoxid-behandelten Patienten ($M=94,1$; $SD=14,7$; $n=33$) und octreotid-behandelten Patienten ($M=94,3$; $SD=14,5$, $n=10$) zeigen sich hinsichtlich des kognitiven Outcomes im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,055$; $p=0,816$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst:

Tabelle 24. *t*-Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (kognitiver Outcome)

Kognitiver Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-0,040	41	0,969
Varianzen sind nicht gleich	-0,040	15,021	0,969

Auch hinsichtlich des sprachlichen Outcomes zeigen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich von diazoxid-behandelten Patienten ($M=88,5$; $SD=8,9$; $n=16$) und octreotid-behandelten Patienten ($M=90,4$; $n=7$) keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,015$; $p=0,903$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 25 (folgende Seite) dargestellt.

Tabelle 25. *t*-Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (sprachlicher Outcome)

Sprachlicher Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-0,476	21	0,639
Varianzen sind nicht gleich	-0,474	11,418	0,644

Hinsichtlich des motorischen Outcomes lassen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich von diazoxid-behandelten Patienten ($M=88,0$; $SD=15,1$; $n=25$) und octreotid-behandelten Patienten ($M=82,6$; $SD=19,6$; $n=9$) gleichfalls keine signifikanten Unterschiede finden (Levene-Test: $F=0,695$; $p=0,411$). Die weiteren Resultate des *t*-Tests für Mittelwertgleichheit sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26. *t*-Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (motorischer Outcome)

Motorischer Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	0,851	32	0,401
Varianzen sind nicht gleich	0,752	11,630	0,467

Hinsichtlich der sozial-emotionalen Entwicklung erfolgt wieder eine gesonderte Betrachtung der Skala sozial-emotionaler Fähigkeiten des Bayley-III und der Verhaltensfragebogen. Für die Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III zeigen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben zwischen diazoxid-behandelten Patienten ($M=92,8$; $SD=8,6$; $n=16$) und octreotid-behandelten Patienten ($M=100,0$; $SD=11,6$; $n=7$) keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,145$; $p=0,708$). Tabelle 27 stellt die weiteren Ergebnisse dar.

Tabelle 27. *t*-Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (sozial-emotionaler Outcome)

Sozial-emotionaler Outcome*	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-1,688	21	0,110
Varianzen sind nicht gleich	-1,479	9,021	0,173

* Skala Sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III

Auch bei Betrachtung der Gesamttestwerte der Elternurteile (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18) hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten ergeben sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben zwischen diazoxid-behandelten Patienten ($M=53,6$; $SD=10,7$; $n=20$) und octreotid-behandelten Patienten ($M=56,3$; $SD=3,1$; $n=3$) keine signifikanten Mittelwertunterschiede (Levene-Test: $F=2,883$; $p=0,104$). In Tabelle 28 sind die weiteren Ergebnisse des Mittelwertvergleiches zusammengefasst.

Tabelle 28. *t*-Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18)

Sozial-emotionaler Outcome (CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18)	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-0,438	21	0,666
Varianzen sind nicht gleich	-0,286	11,967	0,369

3.1.8 Geschlechtsspezifische Ergebnisse der Gesamtstichprobe

Zur Überprüfung des Einflusses des Faktors Geschlecht auf die Outcome-Variablen (kognitiver Outcome, sprachlicher Outcome, motorischer Outcome und sozial-emotionaler Outcome) wurden *t*-Tests bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Untersuchungsergebnisse zeigen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kognitiven Outcomes (Levene-Test: $F=0,012$; $p=0,914$), des sprachlichen Outcomes (Levene-Test: $F=0,145$; $p=0,706$), des motorischen Outcomes (Levene-Test: $F=0,069$; $p=0,795$) und des sozial-emotionalen Outcome (Levene-Test: $F=0,219$; $p=0,644$; basierend auf den Ergebnissen der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III). Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 29 (folgende Seite) und Tabelle 30 (folgende Seite).

Tabelle 29. Geschlechterspezifische Gruppenstatistiken der Outcome-Variablen

	Geschlecht	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Kognitiver Outcome	männlich	35	96,8	15,6
	weiblich	23	90,0	15,4
Sprachlicher Outcome	männlich	17	88,5	9,4
	weiblich	9	90,3	11,1
Motorischer Outcome	männlich	28	85,4	16,2
	weiblich	16	89,1	13,9
Sozial-emotionaler Outcome	männlich	17	98,5	10,4
	weiblich	9	93,3	10,6

* Skala Sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III

Tabelle 30. *t*-Tests für Mittelwertgleichheit (Outcome-Variablen)

		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Kognitiver Outcome	Varianzen sind gleich	1,641	56	0,106
	Varianzen sind nicht gleich	1,646	47,7652	0,106
Sprachlicher Outcome	Varianzen sind gleich	-0,438	24	0,666
	Varianzen sind nicht gleich	-0,414	14,143	0,685
Motorischer Outcome	Varianzen sind gleich	-0,752	42	0,456
	Varianzen sind nicht gleich	-0,785	35,474	0,438
Sozial-emotionaler Outcome	Varianzen sind gleich	1,202	24	0,241
	Varianzen sind nicht gleich	1,196	16,159	0,249

* Skala Sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III

Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Untersuchungsergebnisse der Fragebogengesamtskalen ergeben sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtskalen der CBCL 1 ½-5 (Levene-Test: $F=0,055$; $p=0,817$), der C-TRF (Levene-Test: $F=6,127$; $p=0,069$), der CBCL 4-18 (Levene-Test: $F=2,112$; $p=0,168$) und der TRF (Levene-Test: $F=2,059$; $p=0,225$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 31 (folgende Seite) und Tabelle 32 (folgende Seite) dargestellt.

Geschlechtsunterschiede können für den YSR nicht berechnet werden, da hierzu nur Ergebnisse von drei männlichen Patienten vorliegen.

Tabelle 31. Geschlechterspezifische Gruppenstatistiken der Fragebogenergebnisse basierend auf den Gesamtskalen (T-Skala)

	Geschlecht	n	M	SD
CBCL 1 ½-5	männlich	7	52,9	9,3
	weiblich	9	44,7	9,7
C-TRF	männlich	3	54,0	2,7
	weiblich	3	57,0	12,5
CBCL 4-18	männlich	12	61,0	10,3
	weiblich	4	60,8	8,2
TRF	männlich	3	46,3	14,6
	weiblich	3	54,7	5,1

Tabelle 32. *t*-Tests für Mittelwertgleichheit (geschlechtsspezifische Betrachtung der Gesamtskalen der Fragebogen)

		t	df	p
CBCL 1 ½-5	Varianzen sind gleich	1,711	14	0,109
	Varianzen sind nicht gleich	1,722	13,329	0,108
C-TRF	Varianzen sind gleich	-0,407	4	0,705
	Varianzen sind nicht gleich	-0,407	2,179	0,721
CBCL 4-18	Varianzen sind gleich	0,044	14	0,966
	Varianzen sind nicht gleich	0,049	6,528	0,962
TRF	Varianzen sind gleich	-0,934	4	0,403
	Varianzen sind nicht gleich	-0,934	2,489	0,432

Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der zusammengefassten elterlichen Einschätzungen (Levene-Test: $F=0,147$; $p=0,704$) und der zusammengefassten erzieherisch-pädagogischen Einschätzungen (Levene-Test: $F=0,209$; $p=0,657$) der Verhaltensfragebogen

ergeben sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Mittelwertunterschiede. In Tabelle 33 und in Tabelle 34 sind die weiteren Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 33. Geschlechtsspezifische Gruppenstatistiken der Fragebogenergebnisse der zusammengefassten elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzungen (T-Skala, Vergleich der Gesamttestwerte)

	Geschlecht	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
CBCL 1 ½-5 u.	männlich	19	58,5	9,8
CBCL 4-18	weiblich	13	49,5	11,9
C-TRF u. TRF	männlich	6	51,5	11,5
	weiblich	6	55,8	8,6

Tabelle 34. *t*-Tests für Mittelwertgleichheit (geschlechtsspezifischen Betrachtung der zusammengefassten elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzung)

		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 1 ½-5 u.	Varianzen sind gleich	2,332	30	0,027
CBCL 4-18	Varianzen sind nicht gleich	2,246	22,472	0,035
C-TRF u. TRF	Varianzen sind gleich	-0,739	10	0,477
	Varianzen sind nicht gleich	-0,739	9,291	0,478

3.1.9 Einfluss der Pankreatektomie auf den Outcome

Im Folgenden wird der Einfluss der Pankreatektomie auf das kognitive, sprachliche, motorische und sozial-emotionale Outcome der Patienten untersucht. Hierzu wurden die Gesamttestwerte zur Berechnung genutzt. Bei der Berechnung des Mittelwertunterschieds von operierten Patienten ($M=93,8$; $SD=19,1$; $n=21$) und nicht operierten Patienten ($M=94,3$; $SD=13,8$; $n=37$) hinsichtlich des kognitiven Outcomes ergeben sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=1,180$; $p=0,282$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 35 (folgende Seite) zusammengefasst.

Tabelle 35. Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des kognitiven Outcomes

Kognitiver Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-,113	56	,911
Varianzen sind nicht gleich	-,103	32,003	,919

Im Vergleich von operierten Patienten ($M=91,7$; $SD=9,6$; $n=10$) und nicht operierten Patienten ($M=87,7$; $SD=9,9$; $n=16$) hinsichtlich des sprachlichen Outcomes ergeben sich im t -Test bei unabhängigen Stichproben gleichfalls keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,056$; $p=0,816$). Tabelle 36 stellt die weiteren Ergebnisse zusammenfassend dar:

Tabelle 36. Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des sprachlichen Outcomes

Sprachlicher Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-1,045	24	,306
Varianzen sind nicht gleich	-1,053	19,694	,305

Beim Vergleich von operierten Patienten ($M=89,8$; $SD= 18,4$ $n=16$) und nicht operierten Patienten ($M=85,0$; $SD=13,3$; $n=28$) hinsichtlich des motorischen Outcomes ergeben sich im t -Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=3,508$; $p=0,068$). Tabelle 37 stellt die weiteren Ergebnisse des Mittelwertvergleichs dar.

Tabelle 37. Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des motorischen Outcomes

Motorischer Outcome	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Varianzen sind gleich	-1,002	42	,322
Varianzen sind nicht gleich	-0,917	24,080	,368

Auch hinsichtlich des sozial-emotionalen Outcome (basierend auf den Ergebnissen der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III) ergeben sich im Vergleich von operierten Patienten ($M=98,0$; $SD=11,8$ $n=10$) und nicht operierten Patienten ($M=95,9$; $SD=10,0$ $n=16$) im t -Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede (Levene-Test: $F=0,571$; $p=0,547$). In Tabelle 38 sind die weiteren Ergebnisse des Mittelwertvergleiches dargestellt.

Tabelle 38. Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des sozial-emotionalen Outcomes

Sozial-entionaler Outcome*	t	df	p
Varianzen sind gleich	-0,476	24	,638
Varianzen sind nicht gleich	-0,458	16,868	,653

* Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III

Beim Vergleich von operierten Patienten und nicht operierten Patienten hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten lassen sich bezüglich der Gesamtskalen des CBCL 1 ½-5 (Levene-Test: $F=0,018$; $p=0,894$), des CBCL 4-18 (Levene-Test: $F=1,648$; $p=0,220$), des TRF und des YSR im t -Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede finden. Bezüglich des C-TRF kann kein Mittelwertvergleich von pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten vorgenommen werden, da zum C-TRF ausschließlich Ergebnisse von nicht pankreatektomierten Patienten vorliegen. Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 39 (folgende Seite) und Tabelle 40 (folgende Seite).

Tabelle 39. Gruppenstatistiken der Fragebogenergebnisse der Gesamtskalen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten (T-Skala)

	Pankreatektomie	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
CBCL 1 ½-5	nein	12	49,0	9,9
	ja	4	46,0	11,8
CBCL 4-18	nein	10	62,8	10,2
	ja	6	57,8	8,3
TRF	nein	1	60,0	
	ja	5	48,6	10,9
YSR	nein	1	59,0	
	ja	2	59,5	10,6

Tabelle 40. *t*-Tests für Mittelwertgleichheit der Fragebogenergebnisse der Gesamtskalen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten (T-Skala)

		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 1 ½-5	Varianzen sind gleich	0,502	14	0,623
	Varianzen sind nicht gleich	0,458	4,520	0,668
CBCL 4-18	Varianzen sind gleich	1,006	14	0,332
	Varianzen sind nicht gleich	1,060	12,436	0,309
TRF	Varianzen sind gleich	0,957	4	0,393
	Varianzen sind nicht gleich			
YSR	Varianzen sind gleich	-0,038	1	0,976
	Varianzen sind nicht gleich			

Auch beim Vergleich von operierten Patienten und nicht operierten Patienten hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten, basierend auf den zusammengefassten elterlichen (Levene-Test: $F=0,626$; $p=0,436$) und zusammengefassten erzieherisch-pädagogischen Einschätzungen (Levene-Test: $F=0,095$; $p=0,764$) zeigen sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede. Eine Ergebnisdarstellung erfolgt in Tabelle 41 (folgende Seite) und Tabelle 42 (folgende Seite).

Tabelle 41. Gruppenstatistiken zusammengefassten elterlichen und zusammengefassten erzieherisch-pädagogischen Gesamteinschätzungen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten (T-Skala)

	Pankreatektomie	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
CBCL 1 ½-5 u.	nein	22	55,7	11,8
CBCL 4-18	ja	10	53,1	11,1
C-TRF u. TRF	nein	7	57,3	8,1
	ja	5	48,6	10,9

Tabelle 42. *t*-Tests für Mittelwertgleichheit der zusammengefassten elterlichen und zusammengefassten erzieherisch-pädagogischen Gesamteinschätzungen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten

		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 1 ½-5 u.	Varianzen sind	0,585	30	0,563
CBCL 4-18	nicht gleich			
	Varianzen sind	0,600	18,590	0,556
	nicht gleich			
C-TRF u. TRF	Varianzen sind	1,593	10	0,142
	gleich			
	Varianzen sind	1,511	7,057	0,174
	nicht gleich			

3.1.10 Einfluss des Manifestationszeitpunktes des KHI auf den kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen Outcome

Zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen Manifestationszeitpunkt des KHI und Outcome (kognitiver Outcome, sprachlicher Outcome, motorischer Outcome, sozial-emotionaler Outcome) wurde jeweils eine einfaktorische ANOVA durchgeführt. Der Manifestationszeitpunkt ist hierbei wie folgt definiert: neonatal (≤ 10 Lebenstage), infantil (> 10 Tage, ≤ 6 Monate) und Alter > 6 Monate. Es ergeben sich hinsichtlich des kognitiven Outcomes der Gesamtstichprobe keine signifikanten Gruppenunterschiede ($F=0,188$; $p=0,829$). Tabelle 43 enthält eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Mittelwertvergleiche ($M=100$, $SD=15$).

Tabelle 43. Deskriptive Statistik des kognitiven Outcomes hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI

Manifestation des KHI	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
neonatal	42	92,9	18,0	39	132
infantil	6	96,5	7,2	88	105
>6 Monate	7	95,6	5,8	87	104

Hinsichtlich des sprachlichen Outcomes der Gesamtstichprobe basierend auf den Ergebnissen der Skala Sprachliche Fähigkeiten des Bayley-III ergeben sich bezüglich des Manifestationszeitpunktes des KHI keine signifikanten Gruppenunterschiede ($F=0,537$; $p=0,592$). In Tabelle 44 sind die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche zum sprachlichen Outcome dargestellt.

Tabelle 44. Deskriptive Statistik des sprachlichen Outcomes hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI

Manifestation des KHI	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
neonatal	21	89,7	10,2	71	109
infantil	2	91,5	3,5	89	94
>6 Monate	3	83,7	10,0	74	94

In der einfaktoriellen ANOVA zum motorischen Outcome der Gesamtstichprobe hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI ergeben sich gleichfalls keine signifikanten Mittelwertunterschiede ($F=0,140$; $p=0,870$). Tabelle 45 (folgende Seite) sind die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche zu entnehmen.

Tabelle 45. Deskriptive Statistik des motorischen Outcomes hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI

Manifestation des KHI	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
neonatal	33	86,6	15,9	46	112
infantil	4	90,8	15,3	76	112
>6 Monate	5	88,4	16,0	67	112

Bezüglich des Mittelwertvergleichs hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI zum sozial-emotionalen Outcome der Gesamtstichprobe erfolgt aufgrund der bereits beschriebenen unterschiedlichen Interpretation der Ergebnisse eine gesonderte Betrachtung der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III und der elterlichen und erzieherisch/ pädagogischen Fragebogeneinschätzungen (Gesamttestwerte). In der einfaktoriellen ANOVA der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI ergeben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede ($F=3,249$; $p=0,057$). In Tabelle 46 sind die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs dargestellt.

Tabelle 46. Deskriptive Statistik der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI

Manifestation des KHI	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
neonatal	21	99,1	10,3	80	115
infantil	2	90,0	7,1	85	95
>6 Monate	3	85,0	0,0	85	85

In der einfaktoriellen ANOVA der Gesamttestwerte der elterlichen Einschätzungen (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18) hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI ergeben sich gleichfalls keine signifikanten Mittelwertunterschiede ($F=0,984$; $p=0,387$). In Tabelle 47 (folgende Seite) sind die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 47. Deskriptive Statistik der Gesamtwerte der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18 hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI

Manifestation des KHI	<i>n</i>	<i>M*</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
neonatal	23	53,4	11,3	29	73
infantil	3	54,3	9,1	46	64
>6 Monate	4	62,0	12,8	49	77

*T-Wert-Normierung

In der einfaktoriellen ANOVA der Gesamtwerte der erzieherisch/pädagogischen Einschätzungen (C-TRF und TRF) hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Mittelwertunterschiede ($F=0,046$; $p=0,956$). Tabelle 48 (folgende Seite) sind die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs zu entnehmen.

Tabelle 48. Deskriptive Statistik der Gesamtwerte der Fragebogen C-TRF und TRF hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI

Manifestation des KHI	<i>n</i>	<i>M*</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
neonatal	8	53,6	11,2	31	67
infantil	2	51,5	12,0	43	60
>6 Monate	1	51,0		51	51

*T-Wert-Normierung

3.2 Ergebnisse der Altersgruppen

Im Folgenden erfolgt eine Zuordnung der Untersuchungsergebnisse zu den einzelnen Altersgruppen; welche sich an dem altersgestuften Einsatz der Verfahren – Bayley-III, K-ABC, HAWIK-IV und HAWIE-R - orientiert. Dies erfolgte, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse innerhalb einer Gruppe zu erhöhen, da innerhalb einer Gruppe mit deckungsgleichen Verfahren untersucht wurde.

3.2.1 Altersgruppe: Frühkindliche Entwicklung

In der Altersgruppe der frühkindlichen Entwicklung (0-2;5 Jahre) zeigen 12 von 26 Kindern (46,2%) Entwicklungsverzögerungen, in mindestens einem Entwicklungsbereich auf, wobei

motorische Defizite (34,6%) im Vordergrund stehen ($n=9$). Kognitive Beeinträchtigungen ergaben sich bei zwei Kindern (7,7%), sprachliche Defizite bei sieben Kindern (26,9%) und ein Kind wies sozial-emotionale Beeinträchtigungen auf (3,9%). In Tabelle 49 werden die einzelnen Ergebnisse übersichtlich zusammengefasst.

Tabelle 49. Entwicklungsdefizite der Frühkindlichen Entwicklung (0-2;5 Jahre)

Untersuchungs- stichprobe	Kognitive Defizite	Sprachliche Defizite	Motorische Defizite	Sozial- emotionale Defizite
$n=26$	$n=2$	$n=7$	$n=9$	$n=1$

Bei Betrachtung der einzelnen Hauptskalen des Bayley-III liegen die Mittelwerte der sprachlichen Skala ($M=89,2$; $SD=9,8$) und der motorischen Skala ($M=88,0$; $SD=16,5$) signifikant unterhalb der Vergleichsnorm. Die Mittelwerte der kognitiven Skala ($M=96,5$, $SD=13,1$) und der sozial-emotionalen Skala ($M=96,7$; $SD=10,6$) unterscheiden sich nicht signifikant vom Testwert. Die Berechnung erfolgte mittels t -Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 100. Aus dem t -Wert und den df wurde die Effektgröße r berechnet. Eine Auflistung der Ergebnisse ist Tabelle 50 zu entnehmen.

Tabelle 50. Mittelwertvergleich der Hauptskalen des Bayley-III (Erwartungswert: 100)

Skala	M	SD	r	t	df	p
Kognitive Skala	96,5	13,1	0,260	-1,348	25	,190
Sprachliche Skala	89,2	9,8	0,747	-5,622	25	,000**
Motorische Skala	88,0	16,5	0,598	-3,731	25	,001**
Sozial-emotionale Skala	96,7	10,6	0,301	-1,576	25	,128

* = $p < .05$; ** = $p < .01$

3.2.2 Altersgruppe: Frühes Kindesalter

In der Altersgruppe des frühen Kindesalters (hier 2;6-5;11 Jahre) weisen 6 der insgesamt 15 untersuchten Kinder (40,0%) Entwicklungsdefizite in mindestens einem der untersuchten Leistungsbereiche auf. Hierbei zeigen sich kognitive Beeinträchtigungen bei 3 von 13 Kindern (23,1%). 3 von 8 untersuchten Kindern (37,5%) zeigen motorische Entwicklungsrückstände auf, wovon zwei Kinder unterentwickelte Ballfertigkeiten als auch

unterentwickelte Balancefähigkeiten aufweisen und ein Kind Entwicklungsdefizite hinsichtlich Balancefähigkeiten aufzeigt. Klinisch relevante Verhaltensauffälligkeiten (Gesamtskalen: $T > 70$) lassen sich bezogen auf das Elternurteil (Gesamtwert-CBCL 1 ½-5, Gesamtwert CBCL 4-18) bei einem Kind finden. Klinisch relevante Verhaltensauffälligkeiten bezogen auf das Erzieherurteil (Gesamtwert-C-TRF) lassen sich für diese Altersgruppe nicht finden. In Tabelle 51 sind die gefundenen Entwicklungsdefizite des Frühen Kindesalters (2;6-5;11 Jahre) übersichtlich dargestellt.

Tabelle 51. Entwicklungsdefizite des Frühen Kindesalters (2;6-5;11 Jahre)

Untersuchungs- stichprobe	Kognitive Defizite	Motorische Defizite	Verhaltens- auffälligkeiten
<i>n</i> =13	<i>n</i> =3		
<i>n</i> =8		<i>n</i> =3	
<i>n</i> =11			<i>n</i> =1

Die Ergebnisse zum kognitiven Outcome der Patienten des frühen Kindesalters (2;6-5;11 Jahre) basieren auf den Resultaten der Patienten im K-ABC. Im *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 100 ergeben sich bezüglich der Hauptskalen des K-ABC signifikante Unterschiede zum Testwert für die Fertigkeitenskala auf dem 1%-Niveau und für die Skala ganzheitlichen Denkens und die Skala intellektueller Fähigkeiten auf dem 5%-Niveau. Die Ergebnisse sind in Tabelle 52 (folgende Seite) zusammengefasst.

Tabelle 52. Mittelwertvergleich der Hauptskalen der K-ABC (Erwartungswert: 100)

Skala	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Skala einzelheitlichen Denkens (N=13)	92,3	17,3	0,421	-1,608	12	0,134
Skala ganzheitlichen Denkens (N=14)	94,2	7,3	0,637	-2,979	13	0,011*
Skala intellektueller Fähigkeiten (N=13)	93,5	10,3	0,546	-2,258	12	0,043*
Fertigkeitenskala (N=13)	84,6	14,7	0,737	-3,779	12	0,003**
Sprachfreie Skala (N=9)	98,3	12,1	0,144	-0,413	8	0,691

* = $p < .05$; ** = $p < .01$

Die Ergebnisse zum motorischen Outcome der Patienten des frühen Kindesalters (2;6-5;11 Jahre) basieren auf den Resultaten der Patienten in der Movement-ABC Altersgruppe 1 (3-6 Jahre). Im *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 100 ergeben sich bezüglich der Hauptskalen der Movement-ABC (Altersgruppe 1, 3-6 Jahre) signifikante Unterschiede zum Testwert für die Skala Ballfertigkeiten und für den Gesamttestwert auf dem 5%-Niveau. Die Ergebnisse sind in Tabelle 53 (folgende Seite) abgebildet.

Tabelle 53. Mittelwertvergleich der Hauptskalen der Movement-ABC (Erwartungswert: 100) für die Altersgruppe des Frühen Kindesalters (2;6-5;11 Jahre)

Hauptskalen der Movement-ABC	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Handgeschicklichkeit (N=9)	93,3	10,9	0,544	-1,835	8	0,104
Ballfertigkeiten (N=9)	88,3	11,7	0,726	-2,985	8	0,017*
Balance (N=8)	90,0	21,4	0,447	-1,323	7	0,227
Gesamttestwert (N=8)	86,3	11,3	0,794	-3,454	7	0,011*

* = $p < .05$; ** = $p < .01$

Bezüglich der Hauptskalen der Verhaltensfragebogen zeigt sich in der Altersgruppe des frühen Kindesalters (2;5-5;11 Jahre) im *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 50 ein signifikanter Unterschied zum Erwartungswert von 50 auf dem 5%-Niveau für die Skala Internalisierende Verhaltensauffälligkeiten der CBCL 4-18. In Tabelle 54 (folgende Seite) erfolgt eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 54. Mittelwertvergleich der Hauptskalen der CBCL/ 1 ½-5, der C-TRF/ 1 ½-5 und der CBCL/ 4-18 (Erwartungswert: 50) für die Altersgruppe des Frühen Kindesalters (2;5-5;11 Jahre)

Skala	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL/ 1 ½-5 - Internalisierend (N=11)	51,6	5,9	0,264	0,866	10	0,407
CBCL/ 1 ½-5 - Externalisierend (N=11)	47,0	10,6	0,284	-0,936	10	0,371
CBCL/ 1 ½-5 – Gesamtwert (N=11)	47,9	8,3	0,256	-0,837	10	0,422
C-TRF/ 1 ½-5 - Internalisierend (N=4)	57,5	8,2	0,727	1,833	3	0,164
C-TRF/ 1 ½-5 - Externalisierend (N=4)	54,3	11,3	0,388	0,751	3	0,507
C-TRF/ 1 ½-5 - Gesamtwert (N=4)	56,8	10,2	0,607	1,322	3	0,278
CBCL/ 4-18 – Internalisierend (N=4)	60,5	5,8	0,922	3,656	3	0,035*
CBCL/ 4-18 – Externalisierend (N=4)	61,8	9,4	0,821	2,492	3	0,088
CBCL/ 4-18 – Gesamtwert (N=4)	61,5	11,1	0,767	2,068	3	0,130

* = $p < .05$; ** = $p < .01$

3.2.3 Altersgruppe: Spätes Kindes- und Jugendalter

In der Altersgruppe des späten Kindes- und Jugendalters (hier: 6;0-17;11 Jahre, s. Zsfg. Tab. 55, folgende Seite) weisen in der Gesamtbetrachtung 8 von insgesamt 12 untersuchten Kinder und Jugendlichen Entwicklungsdefizite in einem oder mehreren Bereichen auf. Hierbei zeigen ein Kind (8,3%) kognitive und 5 Kinder (50%) motorische Defizite auf. Hinsichtlich der motorischen Entwicklungsdefizite zeigt 1 Kind Entwicklungsdefizite in allen drei gemessenen Bereichen (Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balancefähigkeit) auf. 2 Kinder weisen Defizite hinsichtlich Balancefähigkeiten auf. 1 Kind zeigt Entwicklungsdefizite hinsichtlich der Handgeschicklichkeit und 1 weiteres Kind weist Entwicklungsdefizite hinsichtlich

Handgeschicklichkeit und Ballfertigkeiten auf. Bei 4 (36,4%) der 11 untersuchten Kinder und Jugendlichen zeigen sich klinisch relevante Verhaltensauffälligkeiten (Gesamtskalen: $T > 70$).

Tabelle 55. Entwicklungsdefizite des Späten Kindes- und Jugendalters (6;0-17;11 Jahre)

Untersuchungs- stichprobe	Kognitive Defizite	Motorische Defizite	Verhaltensauffälligkeiten
<i>n</i> =12	<i>n</i> =1		
<i>n</i> =10		<i>n</i> =5	
<i>n</i> =11			<i>n</i> =4

Die Ergebnisse zum kognitiven Outcome der Patienten des späten Kindes- und Jugendalters (6-17 Jahre) basieren auf den Resultaten der Patienten im HAWIK-IV. Im *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 100 ergeben sich bezüglich der Hauptskalen des HAWIK-IV (*n*=11) keine signifikanten Unterschiede zum Testwert. Eine Ergebnisdarstellung erfolgt in Tabelle 56.

Tabelle 56. Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen des HAWIK-IV und der Unterschied zum Erwartungswert (100) für die Altersgruppe des Späten Kindes- und Jugendalters (6;0-17;11 Jahre)

HAWIK-IV-Hauptskalen	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Sprachverständnis	99,0	19,4	0,054	-0,179	11	0,861
Wahrnehmungsgebundenes Logisches Denkens	96,8	22,9	0,147	-0,493	11	0,632
Arbeitsgedächtnis	97,3	16,2	0,169	-0,569	11	0,581
Verarbeitungsgeschwindigkeit	92,6	20,4	0,354	-1,257	11	0,235
Gesamt-IQ	95,2	20,1	0,244	-0,834	11	0,422

Die Ergebnisse zum motorischen Outcome der Patienten des Späten Kindesalters (6-17 Jahre) basieren auf den Resultaten der Patienten in der Movement-ABC Altersgruppe 2 (3-6 Jahre), Movement-ABC Altersgruppe 2 (7-10 Jahre) und Movement-ABC Altersgruppe 3 (11-16 Jahre). Im *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 100 (*N*=10) ergeben sich bezüglich der Hauptskalen der Movement-ABC signifikante Unterschiede zum Testwert für

die Skala Ballfertigkeiten auf dem 5%-Niveau und für den Gesamttestwert auf dem 5%-Niveau. Die Ergebnisse sind in Tabelle 57 dargestellt.

Tabelle 57. Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen der Movement-ABC und der Unterschied zum Erwartungswert (100) für die Altersgruppe des Späten Kindes- und Jugendalters (6-17 Jahre)

Hauptskalen der Movement-ABC	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
Handgeschicklichkeit	88,0	18,6	0,563	-2,041	9	0,072
Ballfertigkeiten	85,0	19,3	0,634	-2,459	9	0,036*
Balance	88,5	18,4	0,550	-1,975	9	0,080
Gesamttestwert	84,0	16,1	0,723	-3,138	9	0,012*

* = $p < .05$; ** = $p < .01$

Bezüglich der Gesamtskalen der Verhaltensfragebogen zeigen sich in der Altersgruppe des späten Kindes- und Jugendalters (6-17 Jahre) im *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 50 signifikante Unterschiede zum Normwert für die Skalen internalisierende („Internalisierend“) und externalisierende („Externalisierend“) Verhaltensauffälligkeiten des CBCL 4-18 auf dem 5%-Niveau und für die Skala Gesamtwert der CBCL4-18 auf dem 1%-Niveau. Die weiteren Skalen unterscheiden sich nicht signifikant vom Testwert. In Tabelle 58 (folgende Seite) erfolgt eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse.

Tabelle 58. Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen der CBCL 4-18, der TRF und des YSR und der Unterschied zum Erwartungswert (50) für die Altersgruppe des Späten Kindes- und Jugendalters (6-17 Jahre)

Fragebogen-Hauptskalen	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
CBCL 4-18 - Internalisierend (N=11)	58,9	9,6	0,697	3,076	10	0,012*
CBCL 4-18 - Externalisierend (N=11)	57,4	8,6	0,670	2,850	10	0,017*
CBCL 4-18 – Gesamtwert (N=11)	61,2	9,9	0,765	3,755	10	0,004**
TRF - Internalisierend (N=6)	50,5	11,9	0,046	0,103	5	0,922
TRF - Externalisierend (N=6)	52,8	7,9	0,366	0,880	5	0,419
TRF - Gesamtwert (N=6)	50,5	10,8	0,051	0,114	5	0,914
YSR – Internalisierend (N=2)	49,5	7,8	0,091	-0,091	1	0,942
YSR – Externalisierend (N=2)	55,0	5,7	0,781	1,250	1	0,430
YSR – Gesamtwert (N=2)	63,0	5,7	0,956	3,250	1	0,190

* = $p < .05$; ** = $p < .01$

3.2.4 Altersgruppe: Erwachsenenalter

In der Altersgruppe des Erwachsenenalters (ab 18 Jahre, siehe Zsfg. Tabelle 59, folgende Seite) zeigen 3 (42,9%) von 7 untersuchten Erwachsenen kognitive Einbußen auf. Klinisch relevante Verhaltensauffälligkeiten (Gesamttestwerte: $T > 70$) lassen sich bezogen auf das Elternurteil (Gesamtwert-CBCL 4-18) und Lehrerurteil (Gesamtwert-TRF) für diese Altersgruppe nicht finden. Für die Altersgruppe des Erwachsenenalters (ab 18 Jahre) liegen aber nur Fragebogenergebnisse eines einzelnen Patienten vor. Die Ergebnisse zum

kognitiven Outcome der Patienten des Erwachsenenalters basieren auf den Resultaten der Patienten im HAWIE-R.

Tabelle 59. Entwicklungsdefizite des Erwachsenenalters (ab 18 Jahre)

Untersuchungsstichprobe	Kognitive Defizite	Verhaltensauffälligkeiten
<i>n</i> =7	<i>n</i> =3	
<i>n</i> =1		<i>n</i> =0

Im *t*-Test für eine Stichprobe vs. den Erwartungswert von 100 ergeben sich bezüglich der Hauptskalen des HAWIE-R (*N*=7) keine signifikanten Unterschiede zum Testwert. Eine Ergebnisdarstellung erfolgt in Tabelle 60.

Tabelle 60: Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen des HAWIK-IV und der Unterschied zum Erwartungswert (100) für die Altersgruppe des Erwachsenenalters (ab 18 Jahre)

HAWIE-R-Hauptskalen	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
HAWIE-R Verbalteil	85,7	23,3	0,552	-1,620	6	0,156
HAWIE-R Handlungsteil	85,7	17,1	0,671	-2,216	6	0,069
HAWIE-R Gesamttest	84,4	23,4	0,584	-1,764	6	0,128

Ein Mittelwertvergleich hinsichtlich der Fragebogen-Gesamtskalen kann nicht erfolgen, da wie oben beschrieben hierzu nur Auswertungsergebnisse eines einzelnen Patienten hinsichtlich des Elternfragebogens vorliegen. In Tabelle 61 sind die Ergebnisse der einzelnen Altersgruppen zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 61. Zusammenfassung der Altersgruppenspezifischen Ergebnisse

	0-3 Jahre	3-6 Jahre	6-17 Jahre	ab 18 Jahre
Kognitive Defizite	2 (26)	3 (13)	1 (12)	3 (7)
Sprachliche Defizite	7 (26)	-	-	-
Motorische Defizite	9 (26)	3 (8)	5 (10)	-
Sozial-emotionale Defizite	1 (26)	0 (13)	4 (11)	0 (1)

3.2.5 Vergleich der Altersgruppen hinsichtlich des kognitiven, motorischen und sozial-emotionalen Outcome

Im Folgenden werden die Altersgruppen Frühkindliche Entwicklung (0-3 Jahre), Frühes Kindesalter (3-6 Jahre), Spätes Kindes- und Jugendalter (6-17 Jahre) und Erwachsenenalter (ab 18 Jahre) hinsichtlich des kognitiven, des sprachlichen, des motorischen und sozial-emotionalen Outcome miteinander verglichen. In der einfaktoriellen ANOVA ergeben sich hinsichtlich des kognitiven Outcomes keine signifikanten Gruppenunterschiede ($F=1,180$; $p=0,326$). Tabelle 62 enthält eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Altersgruppen. In Abbildung 7 ist der Mittelwertvergleich der einzelnen Altersgruppen hinsichtlich des kognitiven Outcomes dargestellt.

Tabelle 62. Deskriptive Statistik der Altersgruppen (kognitiver Outcome)

Altersgruppe	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
0-3 Jahre	26	96,5	13,1	60	120
3-6 Jahre	12	92,8	10,4	80	111
6-17 Jahre	13	95,8	19,3	44	132
ab 18 Jahre	7	84,4	23,4	39	104

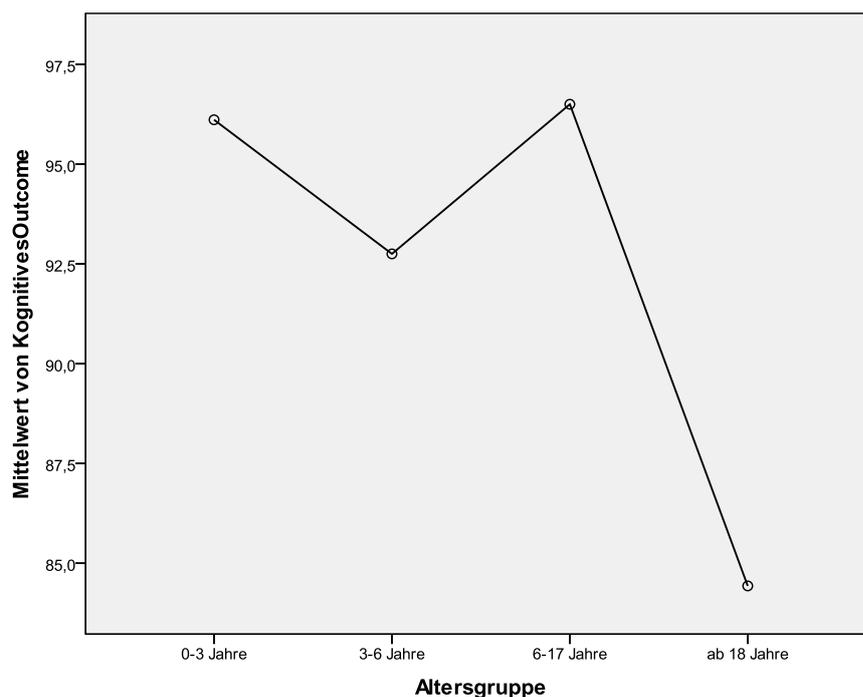


Abbildung 7. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum kognitiven Outcome

Eine Berechnung der einfaktoriellen ANOVA bezüglich des sprachlichen Outcomes ist nicht möglich, da das sprachliche Outcome der Patienten mit dem Bayley-III erfasst wurde. Dieses Untersuchungsverfahren umfasst ausschließlich die Altersgruppe 0-3 Jahre. Hinsichtlich des motorischen Outcomes ergeben sich in der einfaktoriellen ANOVA gleichfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede ($F=0,203$; $p=0,817$). In Tabelle 63 sind die Ergebnisse des Mittelwertvergleiches zusammengefasst. In Abbildung 8 ist der Mittelwertvergleich der einzelnen Altersgruppen hinsichtlich des motorischen Outcomes dargestellt.

Tabelle 63. Deskriptive Statistik der Altersgruppen (motorischer Outcome)

Altersgruppe	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
0-3 Jahre	26	88,0	16,5	46	112
3-6 Jahre	7	85,7	12,1	70	105
6-17 Jahre	11	84,6	15,4	55	110

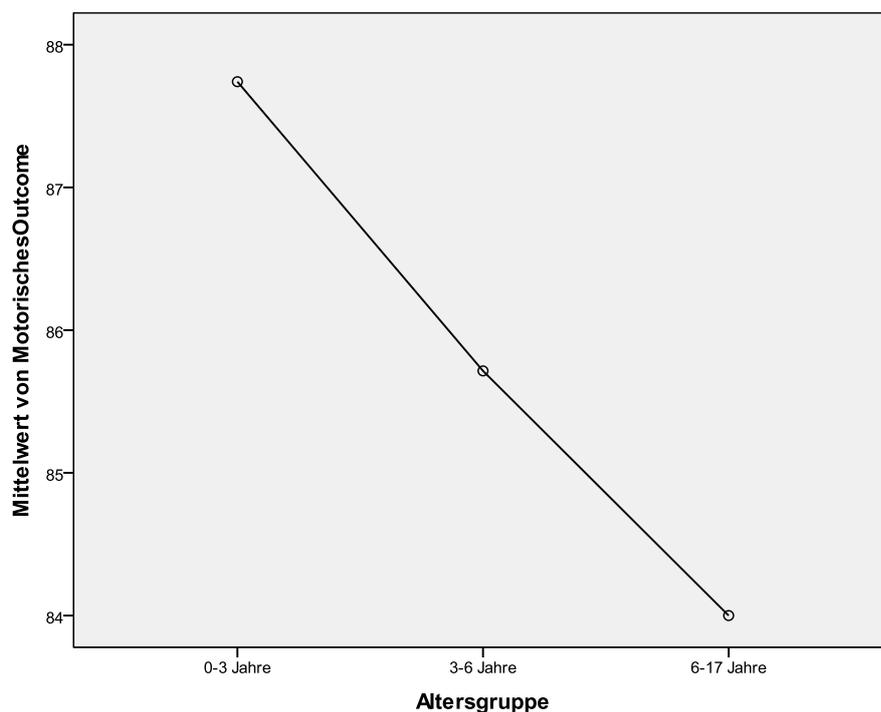


Abbildung 8. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum motorischen Outcome

Bezüglich des sozial-emotionalen Outcomes erfolgt ausschließlich eine Betrachtung der Verhaltensfragebogen (Elterneinschätzung; Erzieher-/Lehrereinschätzung), da die Skala

sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III nur die Altersgruppe 0-3 Jahre umfasst und somit keine Berechnung von Gruppenunterschieden zulässt (siehe auch sprachlicher Outcome bezüglich Gruppenunterschieden). In der einfaktoriellen ANOVA der elterlichen Fragebogeneinschätzungen basierend auf dem Gesamtwert ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied auf dem 5%-Niveau ($F=3,273$; $p=0,036$). In Tabelle 64 sind die Ergebnisse des Mittelwertvergleichs zusammengefasst und in Abbildung 8 bildlich dargestellt.

Tabelle 64. Deskriptive Statistik der Altersgruppen (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18)

Altersgruppe	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
0-3 Jahre	5	50,8	14,1	29	68
3-6 Jahre	14	50,0	9,2	30	69
6-17 Jahre	12	62,2	10,0	47	77
ab 18 Jahre	1	56,0			

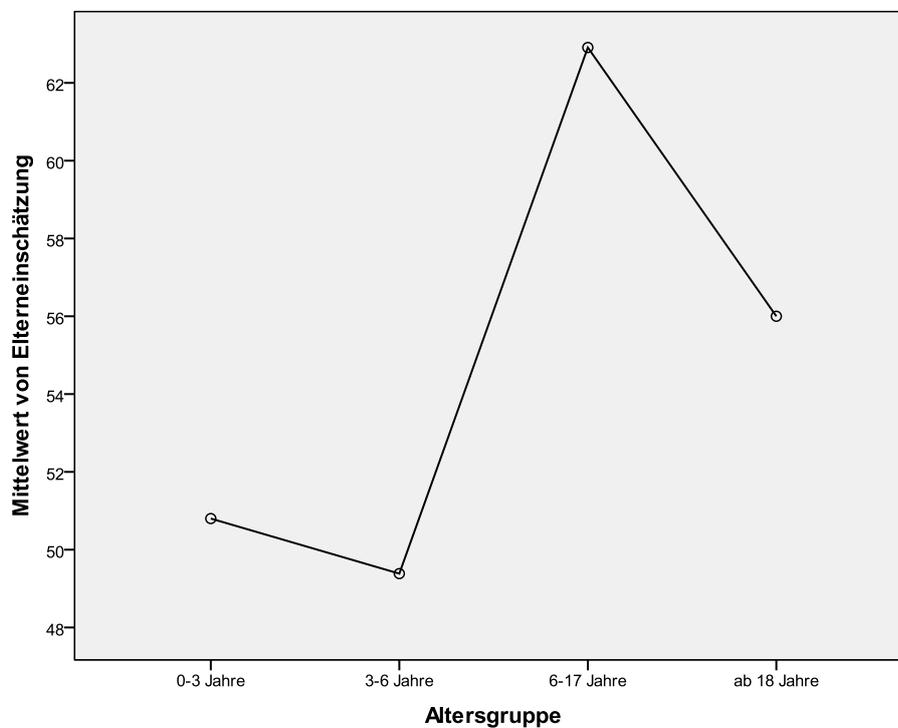


Abbildung 9. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum sozial-emotionalen Outcome (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18)

Zur Klärung für welche 2 Fallgruppen die Mittelwerte sich signifikant unterscheiden wurde ein Mehrfachvergleichstest (Post-hoc-Mehrfachvergleich) durchgeführt. Ein Post-Hoc-Test kann für die Gesamtstichprobe nicht durchgeführt werden, da die Altersgruppe Erwachsenenalter nur eine Fallzahlgröße von 1 enthält. Aus diesem Grund wurde die Altersgruppe Erwachsenenalter bei der Durchführung des Post-Hoc-Tests ausgeschlossen. Beim Vergleich der Altersgruppen der Frühkindlichen Entwicklung (0-3 Jahre), der Altersgruppe Frühes Kindesalter (3-6 Jahre) und der Altersgruppe Spätes Kindes- und Jugendalter (6-17 Jahre) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen der Altersgruppe „Frühes Kindesalter“ (3-6 Jahre) und der Altersgruppe Spätes Kindes- und Jugendalter (6-17 Jahre). Eine Darstellung der Ergebnisse des Mehrfachvergleichs erfolgt in Tabelle 65.

Tabelle 65. Post-Hoc-Test der Altersgruppen „Frühkindliche Entwicklung“, „Frühes Kindesalter“ und „Spätes Kindes- und Jugendalter“ zum Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18

Altersgruppe		Mittlere Differenz	Standardfehler	<i>p</i>
0-3 Jahre	3-6 Jahre	1,415	6,8	0,996
	6-17 Jahre	-11,367	7,0	0,397
3-6 Jahre	0-3 Jahre	-1,415	6,8	0,996
	6-17 Jahre	-12,782*	3,9	0,010
6-17 Jahre	0-3 Jahre	11,367	7,0	0,397
	3-6 Jahre	12,782*	3,9	0,010

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

In der einfaktoriellen ANOVA der Eltern- bzw. Lehrer-/Erzieherurteile (basierend auf dem jeweiligen Gesamtwert) ergibt sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($F=0,561$; $p=0,589$). Es erfolgt hierbei nur ein Vergleich der Altersgruppen Frühkindliche Entwicklung, Frühes Kindesalter und Spätes Kindes- und Jugendalter, da für die Altersgruppe des Erwachsenenalters keine Fragebogenergebnisse hinsichtlich pädagogischer Einschätzungen vorliegen. In Tabelle 66 (folgende Seite) sind die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche zusammenfassend dargestellt und in Abbildung 10 (folgende Seite) bildlich verdeutlicht.

Tabelle 66. Deskriptive Statistik der Altersgruppen (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen C-TRF und TRF)

Altersgruppe	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
0-3 Jahre	2	57,0	8,5	51	63
3-6 Jahre	4	56,8	10,2	43	67
6-17 Jahre	6	50,5	10,8	31	60

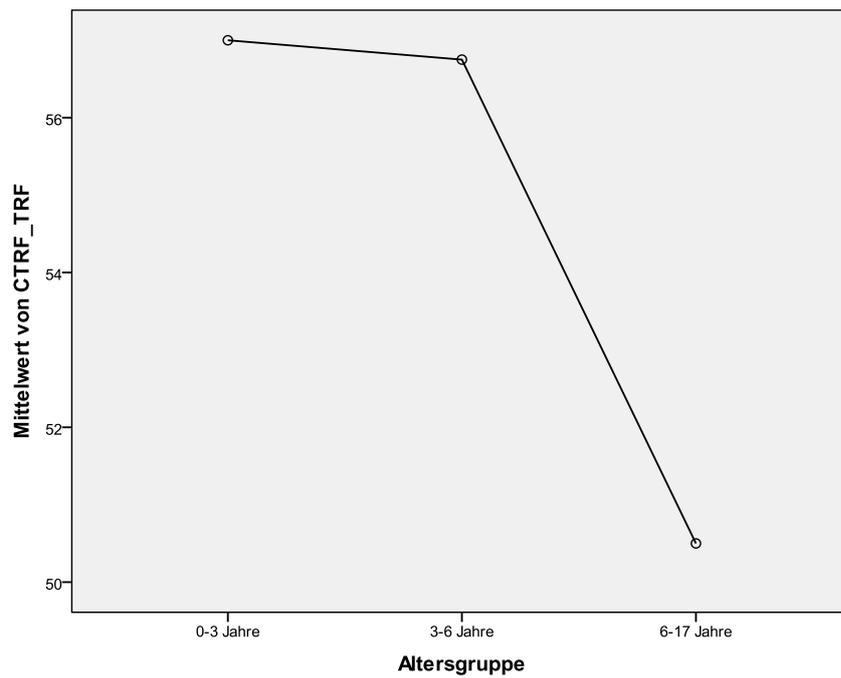


Abbildung 10. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum sozial-emotionalen Outcome (C-TRF und TRF)

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die zuvor dargestellten Ergebnisse in Beziehung zu den theoretischen Grundlagen und aufgestellten Hypothesen gesetzt und diskutiert werden. Im Anschluss werden mögliche Ansätze für die weitere Forschung aufgezeigt. Bei der ersten Fragestellung wurde untersucht, inwieweit sich Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit angeborenem Hyperinsulinismus hinsichtlich ihrer kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen Entwicklung von der altersentsprechenden Normalbevölkerung unterscheiden. Die erste zu prüfende Hypothese (**Hypothese 1**) lautete: „Betroffene mit angeborenem Hyperinsulinismus weisen im Vergleich zur altersentsprechenden Norm Entwicklungsdefizite auf.“ Mit einem Mittelwert von 94,1 und einem r von 0,35 ($p=0,006$) hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten unterscheidet sich die Untersuchungsstichprobe signifikant von der altersentsprechenden Normbevölkerung. Bezüglich sprachlicher Fähigkeit ergibt sich mit einem Mittelwert von 89,2 und einem r von 0,75 ($p=0,000$) ein gleichfalls signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung. Auch hinsichtlich motorischer Fähigkeiten zeigt sich mit einem Mittelwert von 86,8 und einem r von 0,66 ($p=0,000$) ein signifikanter Unterschied zwischen Untersuchungsstichprobe und Normbevölkerung. Der Mittelwert von 96,7 hinsichtlich sozial-emotionaler Fähigkeiten, basierend auf den Ergebnissen der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III, unterscheidet sich hingegen nicht signifikant von der Norm. Die postulierte Hypothese 1 konnte somit hinsichtlich kognitiver, sprachlicher und motorischer Entwicklungsdefizite bestätigt werden. Im Vergleich zur retrospektiven Studie der Düsseldorfer Arbeitsgruppe (Meissner et al., 2003) bei welcher in 44% der insgesamt 114 untersuchten Fälle Entwicklungsdefizite erfasst wurden, zeigen sich auch fast deckungsgleich in der vorliegenden prospektiven Studie in 46,7 % ($n=28$) der insgesamt 60 untersuchten Fälle Entwicklungsverzögerungen. Von der Düsseldorfer Arbeitsgruppe wurden ausschließlich kognitive und motorische Entwicklungsdefizite retrospektiv erfasst. Betrachtet man in der vorliegenden prospektiven Studie ausschließlich kognitive und motorische Entwicklungsverzögerungen zeigen sich in 40,0 % ($n=24$) der insgesamt 60 untersuchten Fälle Entwicklungsdefizite.

Hypothese 2 untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Manifestationszeitpunkt des kongenitalen Hyperinsulinismus und den Outcome-Variablen zum Entwicklungsstand der Untersuchten. Hypothese 2 lautete: „Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Grad der Entwicklungsverzögerung.“ Hinsichtlich des kognitiven Outcomes ergeben sich in der einfaktorischen ANOVA keine signifikanten

Gruppenunterschiede ($F=0,188$; $p=0,829$). Auch hinsichtlich des sprachlichen Outcomes ($F=0,537$; $p=0,592$), des motorischen Outcomes ($F=0,140$; $p=0,870$) und des sozial-emotionalen Outcome ($F=3,249$; $p=0,057$), basierend auf den Ergebnissen der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III, lassen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede finden. Ferner zeigen sich unter Berücksichtigung der elterlichen Fragebogengesamtschätzungen ($F=0,984$; $p=0,3387$) und erzieherisch-pädagogischen Fragebogengesamtschätzungen ($F=0,046$; $p=0,956$) in Bezug auf Verhaltensauffälligkeiten keine signifikanten Mittelwertunterschiede in der einfaktoriellen ANOVA. Es konnte somit, wie vermutet, kein Zusammenhang zwischen Diagnosezeitpunkt und Outcome der Patienten hergestellt werden. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit dem Untersuchungsergebnis der Düsseldorfer Arbeitsgruppe (Meissner et al., 2003), welche herausfanden, dass Verzögerungen in der motorischen und geistigen Entwicklung trotz frühzeitiger Behandlung auftraten.

Mit **Hypothese 3** wurde der Einfluss des genetischen Defektes auf den Outcome der Patienten untersucht. Hypothese 3 lautete: „Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Art der Mutation und dem Outcome der Patienten, so dass Betroffene aufgrund ihrer Genmutation klassifiziert werden können.“ Bezüglich des kognitiven Outcomes ergeben sich im t -Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Gruppenunterschiede ($t=-0,645$; $p=0,541$). Auch hinsichtlich des sprachlichen Outcomes ($t=-0,337$; $p=0,744$), des motorischen Outcomes ($t=0,200$; $p=0,852$) und des sozial-emotionalen Outcomes ($t=-0,361$; $p=0,727$), basierend auf der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III, zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Ferner ergeben sich für die Gesamtauffälligkeitswerte der Elternurteile (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18) hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten im Vergleich von K-ATP-Kanal-Gendefekten und Metabolien keine signifikanten Mittelwertunterschiede ($t=-0,286$; $p=0,793$). Hypothese 3 konnte somit nicht bestätigt werden. Dieses Resultat steht im Widerspruch mit der zum KHI existierenden Literatur (Muntau, 2007). Hier wird postuliert, dass Gendefekte des K-ATP-Kanals (Mutationen im Sulfonylharnstoff-Rezeptorgen) zur schweren, neonatalen Form des Hyperinsulinismus führen, wohingegen bei Metabolopathien (Mutationen im Glucokinase-Gen oder Glutamatdehydrogenase-Gen) ein milderer klinischer Verlauf zu erwarten ist. Hierzu ist aber anzumerken, dass aufgrund der geringen Fallzahlgröße, der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gruppen Signifikanzen nur bei sehr großen Mittelwertunterschieden aufgetreten wären. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlgruppen sollten hier zur erneuten Überprüfung der Hypothese erfolgen. Sollten sich auch bei größeren Fallzahlen keine Unterschiede in den Outcome-Variablen

abzeichnen, wäre zu diskutieren, ob diese Gleichheit der Ergebnisse evtl. dadurch zustande kommt, dass die schwere Verlaufsform des KHI sich neonatal manifestiert und somit sehr früh erkannt und behandelt werden kann, wohingegen mildere Verlaufsformen sich zumeist später manifestieren (z. B. im Kleinkindesalter) und somit auch erst später als schwere Formen erkannt werden, wodurch es zu einem „Ausgleich“ möglicher kognitiver Folgeschäden kommen könnte. Unabhängig hiervon wären auch protektive Faktoren wie beispielsweise Neuroplastizität zu diskutieren.

Hypothese 4 untersuchte aufbauend auf Hypothese 3 die Frage, ob Outcome-Unterschiede zwischen diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten vorliegen. Schwere, neonatale Formen des kongenitalen Hyperinsulinismus („Channelopathien“) sprechen zumeist nicht auf Diazoxid an und können bei fehlenden Alternativoptionen häufig nur mit Octreotid behandelt werden, wohingegen mildere Krankheitsverläufe („Metabolopathien“) in der Regel ein gutes Ansprechen auf Diazoxid zeigen. Hypothese 4 lautete: „Diazoxid-behandelte Patienten weisen ein besserer Outcome als Octreotid-behandelte Patienten auf.“ Bezüglich des kognitiven Outcomes ergeben sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Gruppenunterschiede ($t=-0,040$; $p=0,969$). Auch hinsichtlich des sprachlichen Outcomes ($t=-0,474$; $p=0,644$), des motorischen Outcomes ($t=0,752$; $p=0,467$) und des sozial-emotionalen Outcomes ($t=-1,479$; $p=0,173$), basierend auf der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III, zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auch für die Gesamtauffälligkeitswerte der Elternurteile (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18) ergeben sich im Vergleich von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten keine signifikanten Mittelwertunterschiede ($t=-0,286$; $p=0,369$). Auch Hypothese 4 konnte somit nicht bestätigt werden. In Übereinstimmung mit Hypothese 3 ist aber auch hier anzumerken, dass auf der Grundlage der geringen Fallzahlengröße nur sehr große Gruppenunterschiede sich als signifikant erwiesen hätten. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallgruppen sollten hier noch erfolgen. Sollten sich auch dann keine Unterschiede zwischen den Gruppen abzeichnen, sind die bereits bei Hypothese 3 ausgeführten Überlegungen zu diskutieren.

Mit **Hypothese 5** wurde die Auswirkung der Einführung des 18F-Dopa PET-CT als Untersuchungsmethode auf den Outcome der Patienten untersucht. Mit dieser Untersuchungsmethode kann bei Patienten mit kongenitalen Hyperinsulinismus zwischen fokaler und diffuser Form unterschieden werden. Hypothese 5 lautete: „Patienten, welche nach Einführung des 18F-Dopa PET-CT als Untersuchungsmethode bei kongenitalen Hyperinsulinismus (2003) diagnostiziert wurden, weisen einen besseren Outcome auf als

Patienten, welche vor Einführung dieser Methode diagnostiziert wurden.“ Im t -Test bei unabhängigen Stichproben ergeben sich hinsichtlich des kognitiven Outcomes keine signifikanten Gruppenunterschiede ($t=-1,081$; $p=0,292$). Auch hinsichtlich des motorischen Outcomes lassen sich keine signifikanten Unterschiede finden ($t=-0,466$; $p=0,650$). Ein Gruppenvergleich zum sprachlichen und sozial-emotionalen Outcome des Bayley war nicht möglich, da hierzu nur Daten von Patienten vorliegen, welche nach 2003 diagnostiziert wurden. Für das sozial-emotionale Outcome basierend auf den Elternurteilen (Gesamtauffälligkeitswerte CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18, T-Skala) ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied ($t=1,864$; $p=0,072$).

Mit **Hypothese 6** wurde der Einfluss des Erkrankungsbildes des kongenitalen Hyperinsulinismus auf die sozial-emotionale Entwicklung der Betroffenen untersucht. Noeker et al. (2005) gehen davon aus, dass den größten Anteil von Kindern mit chronischen Erkrankungen die Kinder ausmachen, bei denen eine misslungene Bewältigung der chronisch-körperlichen Erkrankung zur Entwicklung einer psychischen Störung führt (sog. Konsekutive Komorbidität). Nach Barlow und Ellard (2006) sowie McClellan und Cohen (2007) weisen der Verlauf der Krankheitsbewältigung und das Risiko, eine psychische Störung zu entwickeln, eine große Variationsbreite bei chronischen Erkrankungen auf. Allgemein wird aber davon ausgegangen, dass chronisch Kranke häufig unter Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten leiden und die dauerhafte Abhängigkeit von medizinischer Hilfe eine zusätzliche Belastung darstellt. Kommt es hierbei zu einer unzureichenden Bewältigung der erkrankungsbedingten Anforderungen, Belastungen und Einschränkungen kann dies neben einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs auch zu Beeinträchtigungen des Selbstwert- und Kompetenzerlebens der Betroffenen führen, was die Entwicklung einer psychischen Erkrankung begünstigen kann. Warschburger (1996) geht davon aus, dass die psychosozialen Belastungen chronisch kranker Kinder und Jugendlicher nicht als Störung der zugrundeliegenden psychosozialen Befindlichkeit, sondern als Folge der chronischen Erkrankung und den damit verbundenen Anforderungen und Einschränkungen (sekundäre psychosoziale Belastungen) angesehen werden müssen. Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass die Therapieanforderungen, Krankheitsbeschwerden, Schmerzen sowie multiplen psychosozialen Folgen einer chronisch-körperlichen Erkrankung die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Bewältigung der alterstypischen Entwicklungsaufgaben beeinträchtigen. **Hypothese 6.1** lautete daher: „Betroffene Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene weichen bezüglich ihres Sozialverhaltens und ihrer sozialen Integrität von der altersentsprechenden Normalbevölkerung ab.“ Bezüglich der Skala

sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III ergibt sich im *t*-Test bei einer Stichprobe (Testwert: 100) kein signifikanter Unterschied zur Normbevölkerung ($t=-1,576$; $p=0,128$). Hinsichtlich der Gesamtskalen der Fragebogen ergibt sich für den CBCL 4-18 mit einem Mittelwert von 60,9 ein signifikanter Unterschied zur Norm ($t=4,573$; $p=0,000$). Die Einschätzungen der Eltern für den Altersbereich 1 ½-5 ($t=-0,694$; $p=0,498$), die Einschätzungen der Erzieher ($t=1,635$; $p=0,163$), die Einschätzungen der Lehrer ($t=0,114$; $p=0,914$) und die Selbsteinschätzungen der Betroffenen ($t=2,154$; $p=0,164$) unterscheiden sich hingegen nicht signifikant von der Normbevölkerung. Hypothese 6 konnte somit hinsichtlich der Elternurteile für den Altersbereich 4-18 bestätigt werden.

Das Alltagsleben mit einem an kongenitalen Hyperinsulinismus erkrankten Kind stellt die Eltern vor besondere Herausforderungen. Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus haben bei wiederholten hypoglykämischen Episoden ein erhöhtes Risiko, Entwicklungsschäden davon zu tragen, was zu deutlichen innerfamiliären Belastungen und Erwartungsängsten führt. Auch findet sich aufgrund der dauerhaft bestehenden Gefahr einer Hypoglykämie bei den Eltern der Patienten die Tendenz, ihre Kinder zu überfüttern (Mazor-Aronovitch et al.; 2007). **Hypothese 6.2** lautete daher: „Aufgrund des bei Eltern von betroffenen Kindern und Jugendlichen häufig anzutreffenden überfürsorglichen Erziehungsstils, wird vermutet, dass die Betroffenen häufiger unter Ängsten leiden als nicht betroffene Gleichaltrige.“ Ein Vergleich der Syndromskalen der Fragebogen mit dem Testwert 50 konnte nicht vorgenommen werden, da der Fragebogaufbau bzw. die Fragebogenkonzeption der CBCL 1 ½-5, der C-TRF 1 ½-5, der CBCL 4-18, der TRF und des YSR keine Berechnung von T-Werten unter 50 für die Subskalen vorsieht und somit die Nullhypothese nicht erfüllt ist. Für die Problemskalen bzw. Syndromskalen der Fragebogen werden Ausprägungen mit einem T-Wert ≥ 70 als klinisch auffällig betrachtet. Hinsichtlich der Elternurteile ließ sich nur bei 1 (6,3%) von 16 Kindern im CBCL 1 ½-5 auf der DSM-orientierten Skala Angst eine klinisch relevante Auffälligkeit ($T=73$) finden. Auch beim CBCL 4-18 ergab sich nur bei 1 (6,3 %) von 16 Kindern eine klinisch relevante Auffälligkeit auf der Skala Angst/Depressivität ($T=77$). Für den TRF und den YSR ließen sich keine klinisch relevanten Auffälligkeiten für die Skala Angst/ Depressivität finden. Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse wird Hypothese 6.2 als nicht erfüllt betrachtet und abgelehnt. Eine Reevaluierung dieses Ergebnisses an einer Kontrollstichprobe wird aber als notwendig erachtet.

Die Diagnose einer chronischen Erkrankung stellte für die betroffenen Familien eine besondere Herausforderung dar. Oft muss ein Notfallmanagement beherrscht werden und

mitunter wurden Notfälle des eigenen Kindes hautnah erlebt, beziehungsweise die Angst vor einem möglichen Notfall belastet das gesamte Familiensystem. Hinzu kommen neben den alltäglichen Belastungen, veränderte Zukunftsaussichten und mitunter existenzielle Sorgen, welche vielfältige Strategien der Familien erfordern (Bachmann; 2014). **Hypothese 6.3** lautete vor diesem Hintergrund: „Eltern und Lehrer bzw. Erzieher unterscheiden sich in ihren Urteilen zum Ausmaß internalisierender und externalisierender Probleme der betroffenen Kinder und Jugendlichen aufgrund der erhöhten Sensibilität der Eltern gegenüber dem Erkrankungsbild ihrer Kinder.“ Zum Vergleich der Ergebnisse der elterlichen und pädagogisch-erzieherischen Einschätzungen hinsichtlich von Verhaltensauffälligkeiten wurden *t*-Tests bei verbundenen Stichproben durchgeführt und die Gesamtskalen der Verhaltensfragebogen zur Berechnung herangezogen. Es ergeben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den zusammengefassten elterlichen Einschätzungen (Gesamttestwerte CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18) und den zusammengefassten Einschätzungen der Erzieher/ Lehrer (Gesamttestwerte C-TRF u. TRF) einerseits ($t=0,894$; $p=0,391$) und den zusammengefassten elterlichen Einschätzungen (Gesamttestwerte CBCL 1 ½-5 u. CBCL 4-18) und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen (Gesamttestwerte YSR) andererseits ($t=-1,209$; $p=0,350$). Zusammenhänge zwischen den Einschätzungen der Lehrer und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen waren aufgrund fehlender Lehrerfragebogen nicht berechenbar. Allerdings ergab sich ein signifikanter Mittelwertunterschied bei der Betrachtung der Gesamtskala der CBCL 4-18 und den zusammengefassten Gesamtskalen der C-TRF und der TRF ($t=6,109$, $p=0,000$). Hypothese 6.3. ist somit nur für den Altersbereich 4-18 als erfüllt zu betrachten.

Ferner wurden in der vorliegenden Untersuchung die Hauptformen des KHI (fokal und diffus) mit den Outcome-Variablen (kognitiver Outcome, sprachlicher Outcome, motorischer Outcome und sozial-emotionaler Outcome) verglichen. Es ließen sich für keine der Outcome-Variablen im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben signifikante Gruppenunterschiede finden. Auch hinsichtlich des Geburtsgewichts bezogen auf das Gestationsalter (LGA, AGA und SGA) zeigten sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben im Vergleich mit den Outcome-Variablen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Im Vergleich des Outcomes von pankreatektomierten Patienten und nicht-pankreatektomierten Patienten ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich von Patienten mit syndromalem Hyperinsulinismus und Patienten ohne syndromale Erkrankung zeigte sich im *t*-Test bei unabhängigen Stichproben ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des kognitiven Outcomes ($t=2,605$; $p=0,012$) und des motorischen Outcomes ($t=2,587$; $p=0,013$). Für den

sprachlichen Outcome ($t=1,621$; $p=0,118$) und den sozial-emotionalen Outcome (Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III: $t=1,138$; $p=0,267$) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit syndromalem Hyperinsulinismus und Patienten ohne syndromale Erkrankung gefunden. Auch hinsichtlich der Elternurteile ($t=-1,163$; $p=0,254$) und der Erzieherurteile ($t=0,555$; $p=0,608$) ergaben sich im t -Test bei unabhängigen Stichproben keine signifikanten Unterschiede. Zum TRF und YSR lagen keine Daten von Patienten mit syndromalem Hyperinsulinismus vor, so dass ein Gruppenvergleich nicht möglich war. Des Weiteren wurde untersucht, ob geschlechtsspezifische Unterschiede für die Gesamtuntersuchungstichprobe vorliegen. Für keine der Outcome-Variablen ließen sich im t -Test bei unabhängigen Stichproben geschlechtsspezifische Unterschiede finden.

Darüber hinaus konnte ein Teil der Untersuchungstichprobe ($n=18$) durch eine Retestung erfasst werden. Im t -Test bei verbundenen Stichproben ergeben sich für den kognitiven Outcome ($t=0,693$; $p=0,129$), den sprachliche Outcome ($t=0,746$; $p=0,534$), den motorischen Outcome ($t=0,925$; $p=0,386$) und den sozial-emotionalen Outcome basierend auf den Ergebnissen der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III ($t=1,000$; $p=0,423$) keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Auch bezüglich der Verhaltensfragebogen zeigen sich hinsichtlich der Elternurteile ($t=-0,433$; $p=0,683$) und der Lehrerurteile ($t=2,168$; $p=0,162$) im t -Test bei verbundenen Stichproben keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Zu beobachten ist aber eine Verringerung der Mittelwerte von der Erstuntersuchung zur Wiederholungsuntersuchung über alle Outcome-Variablen hinweg: kognitiver Outcome (M : $T1=97,7$; $T2=92,7$), sprachlicher Outcome (M : $T1=89,7$; $T2=85,3$), motorischer Outcome (M : $T1=83,3$; $T2=81,0$), sozial-emotionaler Outcome (M : $T1=103,3$; $T2=95,0$). Es wird empfohlen, diesen Ansatz weiter zu verfolgen, um herauszufinden, ob diese beobachteten qualitativen Veränderungen auch bei größeren Fallzahlen vorzufinden sind und um eine statistische Signifikanz abzusichern.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde in einer erstmalig durchgeführten psychodiagnostisch standardisiert angelegten prospektiven Studie der kognitive, motorische, sprachliche und sozial-emotionale Outcome von Betroffenen mit KHI untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Untersuchungspopulation hinsichtlich der kognitiven ($t=-2,847$; $p=0,006$; $r=0,353$), sprachlichen ($t=-5,622$; $p=0,000$; $r=0,747$) und motorischen Entwicklung ($t=-5,732$; $p=0,000$; $r=0,658$) von der Normpopulation signifikant unterscheidet. Insbesondere die Dominanz motorischer Entwicklungsverzögerungen (17 von 44 untersuchten Patienten) weist auf die Wichtigkeit der frühzeitigen Einbindung der betroffenen Patienten in adäquaten Therapien hin, u. a. Frühförderung, Ergotherapie und Physiotherapie. Es ließ sich kein Zusammenhang zum Basisdefekt, zur medikamentösen Einstellung (Diazoxid vs. Octreotid) und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung finden. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlgruppen stehen hier noch aus, um diese Ergebnisse zu validieren, insbesondere vor dem Hintergrund der inzwischen neu beschriebenen Genmutationen. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen dem Outcome der Patienten und der Einführung des ^{18}F -Dopa PET-CT als Untersuchungsmethode gefunden werden. Beim Vergleich von Patienten mit syndromalen Hyperinsulinismus und Patienten ohne syndromale Erkrankung zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des kognitiven Outcomes ($t=2,605$; $p=0,012$) und des motorischen Outcomes ($t=2,587$; $p=0,013$). Bei Betrachtung der sozial-emotionalen Entwicklung der Betroffenen zeigte sich bezogen auf die elterlichen Einschätzungen (CBCL 4-18) ein signifikanter Unterschied zwischen der Untersuchungspopulation und der Normpopulation ($t=4,573$; $p=0,000$, $r=0,763$). Therapieanforderungen, Krankheitsbeschwerden, Schmerzen sowie multiple psychosoziale Folgen einer chronisch-körperlichen Erkrankung beeinträchtigen die Lebensqualität von Betroffenen. Psychoedukative Ansätze zur Etablierung und Verbesserung des Selbstmanagements sowie elterliches Training, Aufklärung und enge Zusammenarbeit mit den Behandlern sind wichtig, um einen adäquaten Umgang mit der Erkrankung zu fördern und psychosoziale Probleme frühzeitig erkennen zu können.

Letztlich möchte ich darum bitten, die vorliegenden Resultate im Kontext zu betrachten. "Der IQ ist ein theoretisches Konstrukt, das nichts darüber aussagt, wie der jeweilige Mensch seine Fähigkeiten einsetzt." (Weiß, 2021, S. 332). Psychische Faktoren wie Selbstwirksamkeitserleben, Motivation, Empathie u. a. beeinflussen unser Handeln und Wirken gleichermaßen. Wünschen wir den Betroffenen und ihren Familien, eine Balance mit

der Erkrankung zu finden, um trotz der Einschränkungen und Widrigkeiten ein sinnerfülltes Leben führen zu können.

Literaturverzeichnis

- (1) Achenbach TM, McConaughy SH, Howell CT. Child/ adolescent behavioral and emotional problems: Implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychol Bull* 1987;101:213-232.
- (2) Alsmeler G, Rath D. Selbsthilfearbeit bei einer seltenen chronischen Erkrankung. *Ophthalmologie* 2007;104:127-131.
- (3) Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist. Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). Einführung und Anleitung zur Handauswertung mit deutschen Normen (2. Aufl.). 1998a. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- (4) Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist. Fragebogen für Jugendliche; deutsche Bearbeitung der Youth Self-Report Form der Child Behavior Checklist (YSR). Einführung und Anleitung zur Handauswertung mit deutschen Normen (2. Aufl.). 1998b. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- (5) Arnoux JP, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:63.
- (6) Bachmann S. Die Situation von Eltern chronisch kranker Kinder. 2014 Göttingen: Hogrefe 15-35.
- (7) Barlow JH, Ellard DR. The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: An overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev* 2006;32:19-31.
- (8) Bayley, N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd ed.). Administration Manual. 2006b San Antonio: Psychological Corporation.
- (9) Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012;35:198-203.
- (10) Bender B, Milgrom H. Lessons from asthma treatment nonadherence in chronic illness. 1997 *New Med*;1:69-72.
- (11) Bundesministerium für Gesundheit. Seltene Erkrankungen. 2022 <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>, Zugriff: 22.01.2022
- (12) Clark NM. Management of asthma by parents and children. In Kotses H, Harver A. (Eds.): *Self-management of asthma*. 1998 New York: Dekker 271-291.
- (13) Creer TL. Self-management of chronic illness. In Boekarts M, Pintrich PR, Zeidner M (Eds.). *Handbook of self-regulation*. 2000 San Diego: Academic Press 601-629.

-
- (14) Denecke H, Kröner-Herwig B. Kopfschmerz-Therapie mit Kindern und Jugendlichen. Ein Trainingsprogramm. 2000 Göttingen: Hogrefe.
- (15) DeLeón DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Endocrinol Metab* 2007;1:57-68.
- (16) Delonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L, Giugea I, Verkarre V, Aigrain Y, Santiago-Ribeiro MJ, Polak M, Robert JJ, Bellanne-Chantelot C, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Jaubert F. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 2007;38:387-399.
- (17) Dunbar-Jacob J, Dunning EJ, Dwyer K. Compliance research in pediatric and adolescent populations: Two decades of research. In Kranegor NA, Epstein L, Johnson SB, Yaffe SJ (Eds.): *Developmental aspects of health compliance behaviour*. 1993 Hillsdale: Lawrence Erlbaum 29-51.
- (18) Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: From basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 2004;84:239-275.
- (19) Eggert D. Eine Untersuchung zur Motorik behinderter Kinder. *Z Heilpäd.* 1971;3:199-203.
- (20) Fotheringham MJ, Swayer MG. Adherence to recommended medical regimens in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:72-78.
- (21) Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res* 2003;59(1):30-34.
- (22) Gignac GE, Szodorai ET. Effect size guidelines for individual differences researchers. *Pers Individ Differ* 2016;102:74-78.
- (23) Gillibrand R, Stevenson J. The extended health belief model applied to the experience of diabetes in young people. *Br J Health Psychol* 2006;11:155-169.
- (24) Greenspan, SI. *Greenspan social-emotional growth chart: A screening questionnaire for infants and young children*. 2004 San Antonio: Harcourt.
- (25) Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, Rössler W, Angst J. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1224-1230.
- (26) Harper DC. *Paradigms for investigating rehabilitation and adaptation to childhood disability and chronic illness*. *J Pediatr Psychol* 1991;16:533-542.
- (27) Henderson SE, Sudgen DA, Barnett AL. *Movement Assessment Battery for children - Second Edition (Movement ABC-2)*. 2007 London: Harcourt Assessment.
- (28) Herpertz S, Petrak F, Kruse J, Kulzer B, Lange K, Albus C. Ess-Störungen und Diabetes mellitus. *Ther Umsch* 2006;63:515-519.

-
- (29) Jessop DJ, Stein REK. Uncertainty and its relation to the psychological and social correlates of chronic illness in children. *Soc Sci Med* 1985;20:993-999.
- (30) Kanfer FH, Reinecker H, Schmelzer D. *Selbstmanagement-Therapie. Ein Lehrbuch für die klinische Praxis.* 2011 Berlin: Springer 19-37.
- (31) Koletzko B. *Kinder- und Jugendmedizin.* 2007 Heidelberg: Springer Medizin Verlag 167-198.
- (32) La Greca AM, Schuman WB. Adherence to prescribed medical regimens. In Roberts MC (Ed.): *Handbook of pediatric psychology.* 1995 New York: Guilford 55-83.
- (33) Lavigne JV, Faier-Routman J. Psychological adjustment to pediatric physical disorders: A meta-analytic review. *J Pediatr Psychol* 1992;17:133-157.
- (34) Lazarus RS. Emotions and interpersonal relationships: Toward a person-centered conceptualization of emotions and coping. *J Pers* 2006;74:9-46.
- (35) Lohaus A. Krankheitskonzepte von Kindern aus entwicklungspsychologischer Sicht. In Schmitt GM, Kammerer E, Harms E (Hrsg.): *Kindheit und Jugend mit chronischer Erkrankung.* 1996 Göttingen: Hogrefe 3-14.
- (36) Lohaus A, Heinrichs N. Psychosoziale Belastungen bei chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. In Lohaus A, Heinrichs N (Hrsg.): *Chronische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.* 2013 Weinheim, Basel: Beltz Verlag 15-31.
- (37) Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, Adzick NS, Stanley CA, De Leòn DD. High risk of diabetes and neurobehavioral deficits in individuals with surgically treated hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4133-4139.
- (38) Manne SL, Jacobsen PB, Gorfinkle K, Gerstein F, Redd WH. Treatment adherence difficulties among children with cancer: The role of parenting style. *J Pediatr Psychol* 1993;18:47-62.
- (39) Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child* 2004;89:224-228.
- (40) Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. *Pediatr Clin N Am* 1997;44:1-14.
- (41) Mazor-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, Hirsch HJ, Pinhas-Hamiel O, Modan-Moses D, Glaser B, Landau H. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2007;157:491-497.
- (42) Mazor-Aronovitch K, Landau H, Gillis D. Surgical versus non-surgical treatment of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6(3):424-430.
- (43) McClellan CB, Cohen LL. Family Functioning in children with chronic illness compared with healthy controls: A critical review. *J Pediatr* 2007;150:221-223.
- (44) McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycaemia in infants: clinical significance of problem and treatment. *A.M.A. Am J Dis Child* 1954;87:399-428.

-
- (45) Meichenbaum D, Turk DC. Therapiemotivation des Patienten. Ihre Förderung in Medizin und Psychotherapie: ein Handbuch. 1994 Bern: Huber 32-55.
- (46) Meissner T. Hyperinsulinismus. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg.). Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 2010 Berlin Heidelberg: Springer Verlag 130-137.
- (47) Meissner T, Mayatepek E. Kongenitaler Hyperinsulinismus. *Monatsschr Kinderheilkd* 2005;5:483-492.
- (48) Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol* 2003;149:43-51.
- (49) Melchers P, Preuß U. Kaufman Assessment Battery for children (deutsche Version) (8., unveränd. Aufl.). 2009 Frankfurt/M.: Pearson Assessment.
- (50) Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne, Barbier V. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-479.
- (51) Mercimek-Mahmutoglu S, Rami B, Feucht M, Herle M, Rittinger O, Stoeckler-Ipsiroglu S, Schober E. Long-term follow-up of patients with congenital hyperinsulinism in Austria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:523-532.
- (52) Mohnike, K, Wieland I, Barthlen W, Vogelgesang S, Empting S, Mohnike W, Meissner T, Zenker M. Clinical and genetic evaluation of patients with KATP channel mutations from the German registry for congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2014;81(3):156-168.
- (53) Moos RH. Life stressors, social resources and coping skills in youth: applications to adolescents with chronic disorders. *J Adolesc Health* 2002;30(4):22-29.
- (54) Muntau AC. Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und sonstige angeborene Stoffwechselstörungen. In: Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 2007 Heidelberg: Springer Verlag 160-182.
- (55) Nestorowicz A, Wilson BA, Schoor KP, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene are associated with familial hyperinsulinism in Ashkenazi Jews. *Hum Mol Genet* 1996;5:1813-1822.
- (56) Noeker M. Lernstörungen bei chronischer Erkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2005;153:630-639.
- (57) Noeker M. Psychologische Diagnostik bei chronischer Erkrankung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006;154:326-337.
- (58) Noeker M. Adaption und Lebensqualität bei anorektalen Malformationen: Empirische Befunde, theoretisches Modell, psychodiagnostische Erfassung und verhaltensmedizinische Intervention. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2010;59:52-70.

-
- (59) Noeker M. Funktionelle und somatoforme Störungen im Kindes- und Jugendalter. 2008 Göttingen: Hogrefe 21-32.
- (60) Noeker M, Haverkamp F. Chronische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Entwicklung einer Typologie und Zuordnung spezifischer pädiatrisch-psychologischer Interventionskonzepte. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997;145:387-394.
- (61) Noeker M, Haverkamp-Krois A, Haverkamp F. Development of mental health dysfunction in childhood epilepsy. *Brain Dev* 2005;27:5-16.
- (62) Noeker M, Petermann F. Entwicklungsorientierte Betrachtung chronischer Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. *Z Klin Psychol Psychother* 2003;51:191-229.
- (63) Noeker M, Petermann F. Chronisch-körperliche Erkrankungen. In Petermann F (Hrsg.) *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie* 2008 Göttingen: Hogrefe 515-532.
- (64) Noeker M, Petermann F. Chronische Erkrankungen. In Petermann F, Schneider W (Hrsg.) *Angewandte Entwicklungspsychologie, Band 7* 2008 Göttingen: Hogrefe 635-676.
- (65) Noeker M, Petermann F. Chronisch-körperliche Erkrankungen. In Petermann F (Hrsg.) *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie* 2013 Göttingen: Hogrefe 535-552.
- (66) Otonkoski T, Ammälä C, Huopio H. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy in Finland. *Diabetes* 1999;48:408-415.
- (67) Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: When an insulin level is not always enough. *Clin Chem* 2008;54(2):256-263.
- (68) Payot A, Barrington KJ. The quality of life of young children and infants with chronic medical problems: a review of the literature. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2011;41:91-101.
- (69) Perrin JM, Bloom SR, Gortmaker SL. The increase of childhood chronic conditions in the United States. *JAMA* 2007;297:2755-2759.
- (70) Petermann F. Movement assessment battery for children-2 (movement ABC-2); deutsch-sprachige Adaption nach S. E. Henderson, D. A. Sudgen und A. L. Barnett. 2011 Frankfurt/M.: Pearson 19-34.
- (71) Petermann F, Noeker U, Bode U. *Psychologie chronischer Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 1987 München: Psychologie Verlags Union 162-183.
- (72) Petermann F, Petermann U (Hrsg.). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (HAWIK-IV)*. 2007 Göttingen: Hogrefe.
- (73) Rahier J, Guit Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child*. 2000;82:108-112.

-
- (74) Roberts M (Ed.). Handbook of pediatric psychology. 2009 New York: Guilford 153-188.
- (75) Rourke MT, Hobbie WL, Schwartz L, Kazak AE. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in young adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:177-182.
- (76) Rudd P. The measurement of compliance: medication taking. In Kranegor NA, Epstein L, Johnson SB, Yaffe SJ (Eds.): *Developmental aspects of health compliance behaviour*. 1993 Hillsdale: Lawrence Erlbaum 185-213.
- (77) Sarimski K. *Psychische Störungen bei behinderten Kindern und Jugendlichen*. 2005 Göttingen: Hogrefe 11-45.
- (78) Schneewind KA. *Familienpsychologie*. 1999 Stuttgart: Kohlhammer 11-49.
- (79) Seiffge-Krenke I. Entwicklungsrückstände durch chronische Krankheit? *Kindh Entwickl* 1994;3:16-23.
- (80) Seiffke-Krenke I, Kollmar F. Der jugendliche Diabetiker und sein Arzt: Diskrepanzen in der Einschätzung der Arzt-Patienten-Beziehung und der Compliance. *Kindh Entwickl* 1996;5:240-248.
- (81) Skinner EA, Zimmer-Gembeck MJ. The development of coping. *Annu Rev Psychol* 2007;58:119-144.
- (82) Stein REK, Jessop DJ. What diagnosis does not tell: The case for a noncategorical approach to chronic illness in childhood. *Soc Sci Med* 1989;29:769-778.
- (83) Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA. Effects of hypoglycaemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs* 2005;20:109-118.
- (84) Tamaroff MH., Festa RS, Adesman AR, Walco GA. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr*. 1992;120:812-817.
- (85) Tewes U. *HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung*. 1994 Bern: Verlag Hans Huber.
- (86) Thompson RJ, Gustafson KE. *Adaption to chronic childhood illness*. 1996 Washington: American Psychological Association 57-86.
- (87) Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:568-75.
- (88) von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis – The epidemiological evidence. *Immunobiology* 2007;212:433-439.
- (89) Volmer T & Kielhorn A. Compliance und Gesundheitsökonomie. In F. Petermann (Hrsg.): *Compliance und Selbstmanagement* 1998 Göttingen: Hogrefe 45-72.

-
- (90) Wallander JL, Varni JW, Babani L, Banis HAT, Wilcox KT. Children with chronic physical disorders: Maternal reports of their psychological adjustment. *J Pediatr Psychol* 1988;13:197-212.
- (91) Warschburger P. Belastungserleben und Bewältigungsanforderungen. In Hagen von C, Schwarz HP (Hrsg.) *Psychische Entwicklung bei chronischer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter*. 2009 Stuttgart: Kohlhammer 27-38.
- (92) Warschburger P. Chronisch kranke Kinder und Jugendliche. *Psychosoziale Belastungen und Bewältigungsanforderungen*. 2000 Göttingen: Hogrefe 75-154.
- (93) Warschburger P, Petermann F. Belastungen bei chronisch kranken Kindern und deren Familien. In Petermann F (Hrsg.). *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie und – psychotherapie*. 2002 Göttingen: Hogrefe 479-511.
- (94) Weinstein AG. Adherence. In Kotses H, Harver A. (Eds.): *Self-management of asthma*. 1998 New York: Dekker 329-378.
- (95) Weiß C. Statistik und Intelligenz – eine wechselvolle Beziehung. In Holm-Hadulla RM, Funke J, Wink M (Hrsg.). *Intelligenz: Theoretische Grundlagen und praktische Anwendungen*. 2021 Heidelberg: University Publishing 313-337.
- (96) Welters A, Meissner T, Grulich-Henn J, Fröhlich-Reiterer E, Warncke K, Mohnike K, Blankenstein O, Menzel U, Datz N, Bollow E, Holl RW. Characterization of diabetes following pancreatic surgery in patients with congenital hyperinsulinism. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(230):1-10.
- (97) Yakovac WC, Baker L, Hummeler K. β -cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr* 1971;79:226-231.

Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Evaluation der kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-emotionalen
Entwicklung von 60 Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus**

in der Universitätskinderklinik Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Stoffwechsel und der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

mit Unterstützung durch

Prof. Dr. med. Klaus Mohnike und Prof. Dr. med. Bernhard Bogerts

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Dipl.-Psych. Anja Ludwig

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Publikationen

Ludwig A, Enke S, Heindorf J, Empting S, Meissner T, Mohnike K. Formal neurocognitive testing in 60 patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2018;89:1-6.

Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, Meissner T, Marquard, J, Holl R, Mohnike K. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011;20:45-49.

Posterpreis

Posterpreis der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie e.V. Standardisierte psychologische Untersuchung von 54 Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus 2013

Magdeburg, den

Dipl.-Psych. Anja Ludwig

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Mechanismus der Insulinsekretion in pankreatischen β -Zellen (Palladino, 2008).....	3
Abb. 2. Belastungsprofil chronischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Warschburger, 2000).....	15
Abb. 3. Prozessmodell zur Bewältigung einer chronisch-körperlichen Erkrankung (nach Noeker & Petermann, 2013).....	20
Abb. 4. Ablaufschema der Nachuntersuchungen bei Patienten mit angeborenem Hyperinsulinismus.....	33
Abb. 5. Zeitlicher Einsatz der Verfahren zur Erfassung der motorischen und kognitiven Entwicklung in Abhängigkeit vom Lebensalter.....	35
Abb. 6. Zeitlicher Einsatz der Verfahren zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten und Verhaltenskompetenzen.....	35
Abb. 7. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum Kognitiven Outcome.....	75
Abb. 8. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum Motorischen Outcome.....	76
Abb. 9. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum Sozial-emotionalen Outcome (CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18).....	77
Abb. 10. Mittelwertvergleich der Altersgruppen zum Sozial-emotionalen Outcome (C-TRF und TRF).....	79

Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Klassifikation genetischer Formen des kongenitalen Hyperinsulinismus (angelehnt an Vajravelu & De León, 2018 u. Meissner, 2010).....	5
Tab. 2. Entwicklungsaufgaben in der mittleren Kindheit und dem Jugendalter nach Havighurst (zitiert nach Seiffge-Krenke, 1994).....	16
Tab. 3. Familienentwicklungsaufgaben (nach Schneewind, 1999).....	17
Tab. 4. Stufen der kognitiven Entwicklung von Kindern und Jugendlichen im Zusammenhang mit deren Krankheits- und Behandlungsverständnis (Warschburger & Petermann, 2002).....	23
Tab. 5. Übersicht zu den verwendeten Testverfahren.....	34
Tab. 6. Deskriptive Übersicht zu den verwendeten Testverfahren.....	42
Tab. 7. Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe.....	43
Tab. 8. Mittelwertunterschiede der Gesamtskalen der Fragebogen im Vergleich zur Normbevölkerung (Testwert=50).....	45
Tab. 9. Mittelwertsunterschied der Fragebogen-Gesamttestwerte im Vergleich zur Normbevölkerung hinsichtlich Elterneinschätzungen und Einschätzungen der Erzieher/ Lehrer (Testwert=50).....	46
Tab.10. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern und den Einschätzungen der Erzieher (Altersbereich 1 ½-5).....	46
Tab. 11. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern und den Einschätzungen der Lehrer (Altersbereich 6-18).....	47
Tab. 12. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern und den Selbsteinschätzungen der Betroffenen (Altersbereich 11-18).....	47
Tab. 13. Korrelationen zwischen den Einschätzungen der Eltern, der Erzieher/ Lehrer und der Betroffenen der Fragebogen-Gesamttestwerte.....	47
Tab. 14. <i>t</i> -Tests bei verbundenen Stichproben/ Differenz der elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzung und Differenz der elterlichen Einschätzung und Selbsteinschätzung.....	48
Tab. 15. <i>t</i> -Test bei verbundenen Stichproben/ gepaarte Differenz der elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzung für den Altersbereich 4-18.....	49
Tab. 16. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (kognitiver Outcome)....	49
Tab. 17. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sprachlicher Outcome).....	50

Tab. 18. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sprachlicher Outcome).....	50
Tab. 19. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sozial-emotionaler Outcome des Bayley-III).....	51
Tab. 20. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Hauptformen des KHI (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18).....	51
Tab. 21. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Gendefekte (kognitiver Outcome).....	52
Tab. 22. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Gendefekte (motorisches Outcome).....	52
Tab. 23. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit der Gendefekte (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18).....	53
Tab. 24. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (kognitiver Outcome).....	53
Tab. 25. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (sprachlicher Outcome).....	54
Tab. 26. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (motorisches Outcome).....	54
Tab. 27. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (sozial-emotionaler Outcome).....	54
Tab. 28. <i>t</i> -Test für Mittelwertgleichheit von diazoxid-behandelten Patienten und octreotid-behandelten Patienten (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18).....	55
Tab. 29. Geschlechterspezifische Gruppenstatistiken der Outcome-Variablen.....	56
Tab. 30. <i>t</i> -Tests für Mittelwertgleichheit (Outcome-Variablen).....	56
Tab. 31. Geschlechterspezifische Gruppenstatistiken der Fragebogenergebnisse basierend auf den Gesamtskalen (T-Skala).....	57
Tab. 32. <i>t</i> -Tests für Mittelwertgleichheit (geschlechtsspezifische Betrachtung der Gesamtskalen der Fragebogen).....	57
Tab. 33. Geschlechtsspezifische Gruppenstatistiken der Fragebogenergebnisse der zusammengefassten elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzungen (T-Skala, Vergleich der Gesamtestwerte).....	58
Tab. 34. <i>t</i> -Tests für Mittelwertgleichheit (geschlechtsspezifischen Betrachtung der zusammengefassten elterlichen und erzieherisch-pädagogischen Einschätzung)....	58
Tab. 35. Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des kognitiven Outcomes.....	59

Tab. 36.	Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des sprachlichen Outcomes.....	59
Tab. 37.	Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des motorischen Outcomes.....	59
Tab. 38.	Mittelwertvergleich operierter und nicht operierter Patienten hinsichtlich des sozial-emotionalen Outcomes.....	60
Tab. 39.	Gruppenstatistiken der Fragebogenergebnisse der Gesamtskalen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten (T-Skala).....	61
Tab. 40.	<i>t</i> -Tests für Mittelwertgleichheit der Fragebogenergebnisse der Gesamtskalen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten (T-Skala).....	61
Tab. 41.	Gruppenstatistiken zusammengefassten elterlichen und zusammengefassten erzieherisch-pädagogischen Gesamteinschätzungen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten (T-Skala).....	61
Tab. 42.	<i>t</i> -Tests für Mittelwertgleichheit der zusammengefassten elterlichen und zusammengefassten erzieherisch-pädagogischen Gesamteinschätzungen bei pankreatektomierten und nicht pankreatektomierten Patienten.....	62
Tab. 43.	Deskriptive Statistik des kognitiven Outcomes hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI.....	63
Tab. 44.	Deskriptive Statistik des sprachlichen Outcomes hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI.....	63
Tab. 45.	Deskriptive Statistik des motorischen Outcomes hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI.....	64
Tab. 46.	Deskriptive Statistik der Skala sozial-emotionale Fähigkeiten des Bayley-III hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI.....	64
Tab. 47.	Deskriptive Statistik der Gesamtwerte der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18 hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI.....	65
Tab. 48.	Deskriptive Statistik der Gesamtwerte der Fragebogen C-TRF und TRF hinsichtlich des Manifestationszeitpunktes des KHI.....	65
Tab. 49.	Entwicklungsdefizite der Frühkindlichen Entwicklung (0-2;5 Jahre).....	66
Tab. 50.	Mittelwertvergleich der Hauptskalen des Bayley-III (Erwartungswert: 100)...	66
Tab. 51.	Entwicklungsdefizite des Frühen Kindesalters (2;6-5;11 Jahre).....	67
Tab. 52.	Mittelwertvergleich der Hauptskalen der K-ABC (Erwartungswert: 100).....	68

Tab. 53.	Mittelwertvergleich der Hauptskalen der Movement-ABC (Erwartungswert : 100) für die Altersgruppe des Frühen Kindesalters (2;6-5;11 Jahre).....	69
Tab. 54.	Mittelwertvergleich der Hauptskalen der CBCL/ 1 ½-5, der C-TRF/ 1 ½-5 und der CBCL/ 4-18 (Erwartungswert: 50) für die Altersgruppe des Frühen Kindesalters (2;5-5;11 Jahre).....	70
Tab. 55.	Entwicklungsdefizite des Späten Kindes- und Jugendalters (6;0-17;11 Jahre).	71
Tab. 56.	Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen des HAWIK-IV und der Unterschied zum Erwartungswert (100) für die Altersgruppe des Späten Kindes- und Jugendalters (6;0-17;11 Jahre).....	71
Tab. 57.	Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen der Movement-ABC und der Unterschied zum Erwartungswert (100) für die Altersgruppe des Späten Kindes- und Jugendalters (6-17 Jahre).....	72
Tab. 58.	Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen der CBCL 4-18, der TRF und des YSR und der Unterschied zum Erwartungswert (50) für die Altersgruppe des Späten Kindes- und Jugendalters (6-17 Jahre).....	73
Tab. 59.	Entwicklungsdefizite des Erwachsenenalters (ab 18 Jahre).....	74
Tab. 60.	Mittelwerte und Standardabweichungen der Hauptskalen des HAWIK-IV und der Unterschied zum Erwartungswert (100) für die Altersgruppe des Erwachsenenalters (ab 18 Jahre).....	74
Tab. 61.	Zusammenfassung der Altersgruppenspezifischen Ergebnisse.....	74
Tab. 62.	Deskriptive Statistik der Altersgruppen (kognitiver Outcome).....	75
Tab. 63.	Deskriptive Statistik der Altersgruppen (motorisches Outcome).....	76
Tab. 64.	Deskriptive Statistik der Altersgruppen (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18).....	77
Tab. 65.	Post-Hoc-Test der Altersgruppen Frühkindlichen Entwicklung, Frühes Kindesalter und Spätes Kindes- und Jugendalter zum Outcome der Fragebogen CBCL 1 ½-5 und CBCL 4-18.....	78
Tab. 66.	Deskriptive Statistik der Altersgruppen (sozial-emotionaler Outcome der Fragebogen C-TRF und TRF).....	79