

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Ruhrlandklinik Essen,  
Klinik für Pneumologie,  
Universitätsmedizin Essen

**Neuropsychologische Veränderungen von Kurzzeit- und  
Arbeitsgedächtnisfunktionen sowie Lern- und Merkfähigkeit bei  
Patienten nach Lungentransplantation**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Michael Neurath  
aus Velbert  
2022

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/78382

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20230605-093532-0

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Teschler  
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. rer. medic. S. Benson

Tag der mündlichen Prüfung: 18. April 2023

## Publikationen:

1. Neurath M., Schlaack C., Sommerwerck U., Jokisch D., Weinreich G., Föhring, M., Kamler M., Teschler H., Dlugaj M. (2014):  
Neuropsychological change in encoding and long-term retrieval memory function after lung transplantation.  
Eur Respir J 44, Suppl. 58, 265
2. Sommerwerck, U., Schlaack C., Neurath M., Dlugaj M., Jokisch D., Weinreich G., Föhring M., Kamler M., Teschler H. (2014):  
The influence of different immunosuppressive regimen on non-mnemonic cognitive functions in patients after lung transplantation.  
Eur Respir J 44, Suppl. 58, 266
3. Sommerwerck, U., Jokisch, D., Weinreich, G., Neurath, M., Heinze, C., Bessa, V., Aigner, C., Kamler, M., Taube, C., Rasche, K., Windisch, W., Jokisch, M. (2021):  
Cognitive Function After Lung Transplantation.  
Adv Exp Med Biol. 1324, 91-101

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
1.1	Lebensqualität nach Lungentransplantation	6
1.2	Das Gedächtnis	9
1.2.1	Das Kurzzeitgedächtnis	10
1.2.2	Das Langzeitgedächtnis	10
1.3	Calcineurin und Gedächtnis	12
1.3.1	Die Rolle von Calcineurin bei der Gedächtnisbildung	12
1.3.2	Calcineurin-Inhibitoren und Neurotoxizität	14
1.4	Ziele der Arbeit	18
<b>2</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>18</b>
2.1	Querschnittsstudie	18
2.1.1	Studiendurchführung	18
2.1.2	Studienpopulation	19
2.2	Testbatterie	20
2.2.1	Kognitive Funktionsbereiche	20
2.2.1.1	Verbaler Merk- und Lernfähigkeitstest	20
2.2.1.2	Zahlenspanne vorwärts/rückwärts – Blockspannbrett vorwärts/rückwärts	21
2.2.1.3	Benton-Test	24
2.2.2	Psychische Funktionsbereiche	25
2.2.2.1	Angst und Depression	25
2.2.2.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	26
2.2.2.3	Alltagsaktivitäten	27
2.3	Statistische Auswertung	27
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>28</b>
3.1	Kognitiver Funktionsbereich	28
3.1.1	VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	28
3.1.2	Zahlenspanne vorwärts/rückwärts - Blockspannbrett vorwärts/rückwärts	31
3.1.3	Benton-Test	33
3.2	Psychischer Funktionsbereich	35
3.2.1	HADS-D	35
3.2.2	SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand	38
3.2.3	NAA – Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala	49
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>73</b>

<b>9</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>75</b>
<b>10</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>78</b>
<b>12</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Lebensqualität nach Lungentransplantation

Mit fortschreitender medizinischer Entwicklung, wie der Verbesserung von Operationstechniken oder der Entwicklung neuer immunsuppressiver Therapien, wandelt sich auch der Anspruch, der an eine Lungentransplantation (LTX) gestellt wird. Mittlerweile ist die Lungentransplantation von einem experimentellen Verfahren zu einer etablierten Behandlungsmöglichkeit für Patienten im Terminalstadium einer Lungenerkrankung geworden, dass sowohl die Lebensqualität (Arcosy et al., 1999) als auch die Mortalität (Orens et al., 2009) verbessert. Zwischen Januar 1995 und Juni 2018 haben sich weltweit 69200 Patienten einer Lungentransplantation unterzogen (Chambers et al., 2019). Während der erste Empfänger einer einseitigen Lungentransplantation im Jahre 1963 nach bereits 18 Tagen verstarb, liegt das mediane Überleben bei adulten Empfängern mittlerweile bei 6,7 Jahren (Chambers et al., 2019).

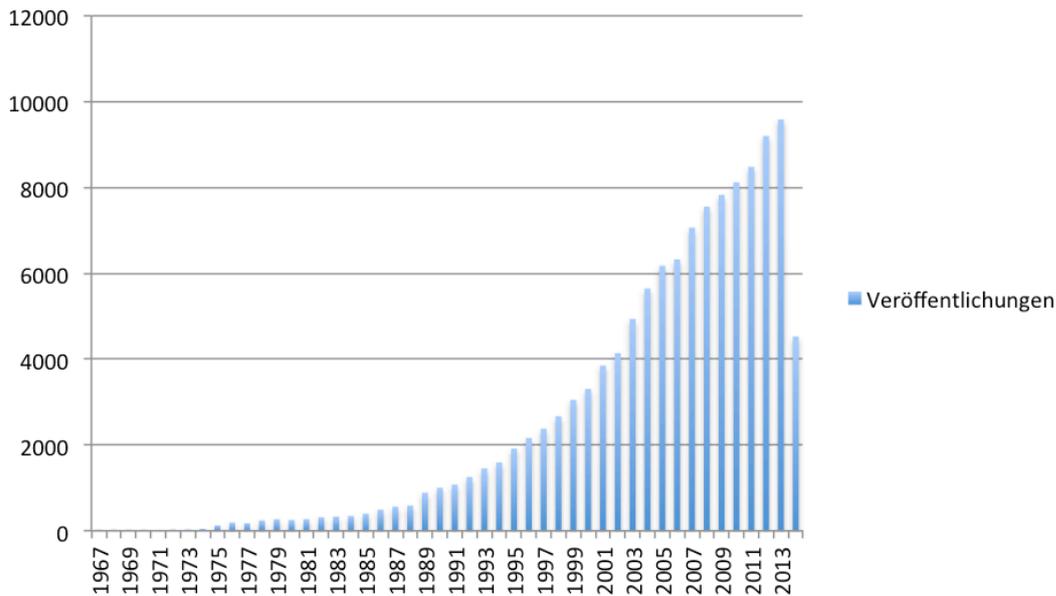
Lebenslimitierend ist insbesondere die „Chronic Lung Allograft Dysfunction“ (CLAD). Unter dem Oberbegriff CLAD werden verschiedene Entitäten des chronischen Transplantatversagens bei der Lungentransplantation zusammengefasst, die sich alle über einen Abfall des forcierten endexpiratorischen Volumens (FEV1) im Verlauf nach Transplantation definieren (Verleden et al., 2014). Darunter fällt die „Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction“ (NRAD), bei der der FEV1-Abfall mit einem Vorhandensein von Neutrophilen in der Broncho-Alveolären-Lavage (BAL) einhergeht und teilweise durch niedrigdosierte Azithromycin-Gabe zumindest partiell reversibel ist (Vos et al., 2012). NRAD ist ein prognostischer Marker für das Langzeitüberleben nach LTX und erhöht das Risiko für die Entwicklung eines „Bronchiolitis-Obliteransyndroms“ (BOS) (Verleden et al., 2011). Beim BOS findet der FEV1-Abfall histologisch sein Korrelat in einer obliterativen Bronchiolitis der kleinen Atemwege. Die Therapie des BOS ist relativ eingeschränkt und der Verlauf meistens fortschreitend und irreversibel. Als dritte Form der chronischen Abstoßung ist noch das „Restrictive Allograft Syndrom“ (RAS) zu nennen. Hierbei findet sich zusätzlich zum FEV1-Abfall ein restriktives Lungenfunktionsmuster, welches auch CT-morphologisch sichtbar wird (Sato et al., 2011). Weiterhin ist die Immunsuppression von prognostischer Bedeutung.

Eine Verlängerung der Überlebenszeit wurde erst durch die Zulassung des Immunsuppressivums Ciclosporin im Jahre 1981 ermöglicht. Empfänger einer Lungentransplantation wurden bis dahin mit Azathioprin, Prednisolon und Bestrahlung behandelt (Grover et al., 1997). Im Jahre 1983 gelangen an der University of Toronto die ersten beiden wirklich erfolgsversprechenden Lungentransplantationen, die unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A erstmals Überlebensraten von bis zu 6 Jahren ermöglichten (Toronto Lung Transplantat Group, 1986). Bei jeder LTX besteht die Herausforderung jedoch darin, nicht nur die reine Überlebenszeit des Empfängers zu verlängern, sondern zusätzlich auch noch eine gesteigerte Lebensqualität zu ermöglichen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Lebensqualität folgendermaßen:

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ (The WHOQOL Group, 1998). Diese weitgefaste Definition wird durch verschiedene Unterpunkte beeinflusst, zu denen körperliche und seelische Gesundheit, persönliche Freiheit, soziale Beziehungen und persönliche Vorstellungen gehören (The WHOQOL Group, 1998).

Zunehmende Wichtigkeit in der Medizin erlangt die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life; HRQL), welche sich in der Anzahl an Publikationen zum Thema niederschlägt (Abb. 1). Eine Suche in der Datenbank PubMed zum MeSH „Quality of Life“ liefert eine seit Jahren zunehmende Anzahl an Veröffentlichungen.



**Abb. 1** Anzahl Veröffentlichungen zum Thema HRQL

HRQL als multidimensionales Konstrukt schließt das Vorhandensein von Symptomen, Körperfunktionen, psychosoziale Gegebenheiten, den emotionalen Status und die kognitive Leistungsfähigkeit ein (Bullinger, 1991).

Mittlerweile wurde die Entwicklung der HRQL von Patienten sowohl vor als auch im Verlauf nach Lungentransplantation von verschiedenen Studien untersucht, die zusammengefasst zu dem Ergebnis kommen, dass eine Lungentransplantation die HRQL der Patienten generell deutlich verbessert (Singer, Chen et al., 2013). Eine Studie zeigt, dass eine höhere Lebensqualität sowohl mit einem verlängerten Überleben auf der Warteliste als auch nach LTX zusammenhängt (Squier et al., 1995). Der Einfluss einer LTX auf die verschiedenen Säulen der HRQL ist dabei unterschiedlich groß. Der größte Zuwachs an Lebensqualität wird im Bereich der Körperfunktion und weniger im Bereich der mentalen Gesundheit gemessen. Trotzdem nimmt die HRQL in allen Unterbereichen zu, wenn auch in unterschiedlichem Maße. Der größte Effekt findet sich dabei innerhalb des ersten Jahres nach LTX. In den ersten sechs Monaten nimmt die Lebensqualität am meisten zu und steigert sich dann weiter über die folgenden sechs Monate. Nach dem ersten Jahr hängt die weitere Entwicklung vom Auftreten von Komorbiditäten und Abstoßungsreaktionen ab und nimmt einen individuelleren Verlauf (Singer et al., 2013). Auch das Auftreten von durch die immunsuppressive Therapie verursachten Symptomen nimmt Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Kugler et al., 2013). Hierbei

ist zu beachten, dass die Erhebungen zur Lebensqualität auf einer subjektiven Einschätzung der Betroffenen beruhen.

Die kognitive Leistungsfähigkeit trägt auch einen Teil zur Lebensqualität bei. Bei Patienten mit COPD und chronischer Herzschwäche konnte gezeigt werden, dass in diesem Klientel kognitive Einschränkungen häufig auftreten (Yohannes et al., 2017), wahrscheinlich aufgrund einer über längere Zeit einwirkenden Hypoxie und Hyperkapnie (Parekh et al., 2005). Bei Patienten, die sich einer Lungentransplantation unterzogen hatten, ist die kognitive Leistungsfähigkeit bisher nur schlecht untersucht. So liegen nur wenige Studien zum Thema Neurokognition nach Lungentransplantation vor. Hoffman und Kollegen veröffentlichten 2012 eine erste prospektive Studie, die die Gedächtnisleistung von Patienten vor und nach LTX verglich (Hoffman et al., 2012). Dort zeigte sich nach LTX eine Verbesserung der verbalen Gedächtnisleistung, d.h. dass in einem Test-Setting durch Probanden nach LTX mehr Wortpaare erinnert werden konnten als in der Vergleichsgruppe ohne LTX. Eine weitere Studie von Cohen et al. zeigte, dass leichte kognitive Beeinträchtigungen in 67% der getesteten Patienten auftraten und damit nach LTX nicht unüblich sind (Cohen et al., 2014).

## **1.2 Das Gedächtnis**

Die Leistungsfähigkeit des Gedächtnisses von Patienten nach LTX ist Gegenstand dieser Untersuchung. Daher wird im Folgenden eine kurze Einführung über die Gedächtnissysteme und -mechanismen beim Menschen gegeben.

Unter Gedächtnis oder auch Mnestic wird im Allgemeinen die Fähigkeit des Menschen verstanden, innerhalb seines Nervensystems verschiedene Arten von Informationen aufzunehmen, zu speichern und wieder abzurufen.

Dabei lässt sich das menschliche Gedächtnis in verschiedene Subsysteme unterteilen, die hier anhand eines gebräuchlichen Modells erläutert werden (Kandel et al., 2013). Zunächst ist eine zeitliche Unterteilung des Gedächtnisses sinnvoll. Hier wird zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis unterschieden.

### 1.2.1 Das Kurzzeitgedächtnis

Das Kurzzeitgedächtnis ist in der Lage, eine begrenzte Anzahl von Informationen für einen Zeitraum von Sekunden bis wenigen Minuten zu speichern. Im Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (Baddeley et al., 1974) wird die Modellvorstellung des Kurzzeitgedächtnisses noch präzisiert und in weitere Teile untergliedert, die von der Modalität der Information abhängen:

- *phonologische Schleife*: verarbeitet sprachliche Informationen
- *visuell-räumlicher Skizzenblock*: speichert vorübergehend räumliche und visuelle Informationen

Die Funktion dieser beiden Subsysteme wird koordiniert durch ein drittes System, die *zentrale Exekutive*. Ihre Aufgabe besteht darin, die Aufmerksamkeit zwischen den beiden konkurrierenden Subsystemen zu bewegen, zu teilen oder zu fokussieren. Ebenso findet dort eine Überprüfung, Verarbeitung und Überführung von Informationen ins Langzeitgedächtnis statt.

Es wird angenommen, dass die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses nur begrenzt ist und  $7 \pm 2$  Informationen aufnehmen kann. Die individuelle Menge, die ein Mensch aufnehmen kann, wird als Gedächtnisspanne bezeichnet. Das Halten von Informationen kann allerdings durch Wiederholung (Rehearsal) verbessert werden (Müller et al., 2014).

### 1.2.2 Das Langzeitgedächtnis

Wenn Informationen innerhalb des Kurzzeitgedächtnisses hinreichend verarbeitet wurden, werden diese in das Langzeitgedächtnis überführt. Hier werden die Informationen anhand von übergeordneten Aspekten abgespeichert, die sich inhaltlich unterscheiden lassen (Abb. 2). Eine erste Unterteilung des Langzeitgedächtnisses findet in das *nicht-deklarative* und das *deklarative* Gedächtnis statt (Müller et al., 2014).

Das nicht-deklarative Gedächtnis hat Auswirkungen auf das Erleben äußerer Reize und das Verhalten eines Menschen, ohne dass es ihm bewusst wird. Auch innerhalb dieses Subsystems findet eine weitere Unterteilung in 4 Systeme statt.

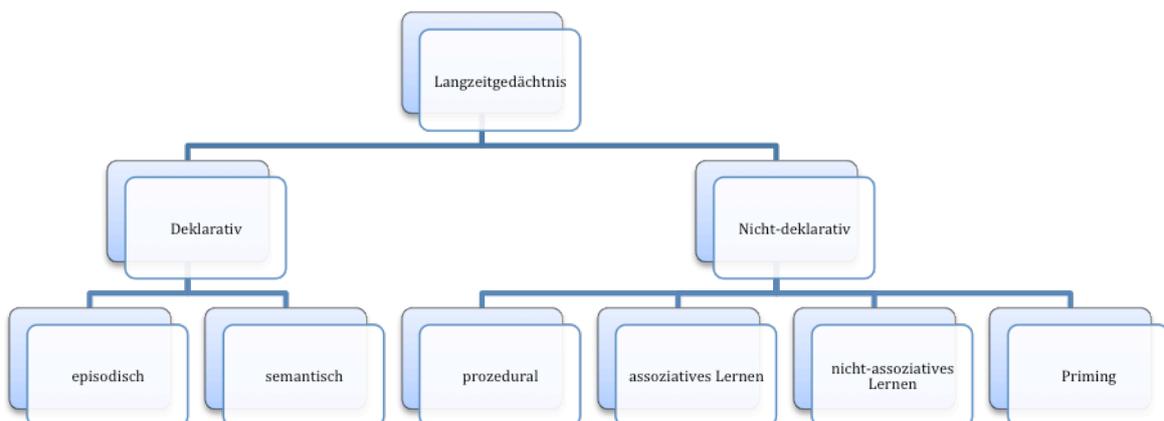
- *prozedurales Gedächtnis*: speichert motorische Fähigkeiten, wie Radfahren, aber auch Fertigkeiten wie Rechenoperationen oder Sprache
- *Assoziatives Lernen*: enthält Verhaltensweisen, die durch klassische oder operante Konditionierung erlernt wurden
- *Nicht-assoziatives Lernen*: enthält Verhaltensweisen, die durch Habituation oder Sensitivierung erlernt wurden, also verminderte oder erhöhte Reaktion auf einen mehrfach dargebotenen Reiz
- *Priming*: speichert perzeptuelle Eindrücke, d.h. dass bereits bekannte Reize schneller verarbeitet werden können (z.B. bekannte Gerüche)

Diese Gedächtnisformen finden unterbewusst statt und die Informationen des nicht-deklarativen Gedächtnisses sind einem bewussten Abruf durch den Menschen nicht zugänglich.

Im Gegensatz dazu steht das deklarative Subsystem des Langzeitgedächtnisses. Hier werden alle Informationen gespeichert, die sich bewusst und zielgerichtet abrufen lassen. Das deklarative Gedächtnis wird wiederum in 2 Subsysteme unterteilt.

- *episodische Gedächtnis*: Speicher für persönliche Erlebnisse und Erfahrungen
- *semantisches Gedächtnis*: Speicher für Daten und Fakten

Die nachstehende Grafik zeigt einen Überblick über die Systematik des Langzeitgedächtnisses:



**Abb. 2** Systematik des Langzeitgedächtnisses (angelehnt an Kandel et al., 2013)

Bei der Informationsverarbeitung im deklarativen Gedächtnis sind vier eigenständige Prozesse zu unterscheiden, die nacheinander ablaufen und die Gedächtnisbildung leisten. *Encoding* (Kodierung) ist der erste Prozess, bei dem neue Informationen zunächst erfasst und dann mit bereits vorhandenen Informationen verknüpft werden. Diese hängt davon ab, wie stark die Aufmerksamkeit auf die Information gerichtet ist und wie gut die Verknüpfung mit bereits gut gesicherten bekannten Informationen gelingt.

*Storage* (Speicher) bezieht sich auf die neuronalen Mechanismen und Hirnareale, die an der Speicherung der Informationen beteiligt sind. Im Gegensatz zum Kurzzeitgedächtnis geht man davon aus, dass die Aufnahmekapazität des Langzeitgedächtnisses unbegrenzt ist.

*Consolidation* (Konsolidierung) bezeichnet die Stabilisierung der noch vorläufig gespeicherten und labilen Information. Dabei kommt es durch geänderte Genexpression und Proteinsynthese zu strukturellen Änderungen an den Synapsen, die eine dauerhafte Speicherung möglich machen.

*Retrieval* (Wiederabruf) letztendlich ist der Prozess, bei dem gespeicherte Informationen wieder ins Bewusstsein gerufen werden. Dieser Vorgang ist keinesfalls nur passiv; ganz im Gegenteil müssen verschiedene Arten von Informationen aus unterschiedlichen Arealen des Gehirns in einem konstruktiven Prozess zu einem sinnvollen Ganzen zusammengefasst werden. Dies gelingt besser, wenn ein Hinweis vorhanden ist, der an die ursprünglich gespeicherte Information erinnert (Kandel et al. 2013).

## **1.3 Calcineurin und Gedächtnis**

### **1.3.1 Die Rolle von Calcineurin bei der Gedächtnisbildung**

Die Bildung von Gedächtnis ist ein sehr komplexer Vorgang, der auf molekularer Ebene kompliziert und noch nicht vollständig verstanden ist.

Es wird davon ausgegangen, dass zwei Klassen von Proteinen eine entscheidende Rolle in diesem System spielen: Proteinkinasen und Proteinphosphatasen (Mansuy, 2003). Die Balance zwischen diesen beiden Gruppen hat Einfluss auf die Prozesse des Lernens und des Erinnerns. Calcineurin ist in der Gruppe der Phosphatasen ein Enzym, das nicht nur in den T-Lymphozyten an der Immunantwort des Körpers beteiligt ist, sondern auch in großer Menge in Nervenzellen vorkommt und dort in eine Vielzahl von Prozessen eingebunden ist.

Calcineurin findet sich prä- und postsynaptisch, im Zytoplasma und ist an Prozessen innerhalb des Zellkerns beteiligt. Präsynaptisch sind die nacheinander ablaufenden Vorgänge, die Exo- und Endozytose ermöglichen, abhängig von Calcineurin. Postsynaptisch nimmt Calcineurin durch Interaktion mit Proteinkinasen Einfluss auf Signalwege. Ferner ist Calcineurin im Zytoplasma der Nervenzelle an der Regulation der  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase beteiligt. Schlussendlich ist Calcineurin durch Interaktion mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren entscheidend an der Genexpression im Nucleus beteiligt und leistet somit einen Beitrag bei Hirnprozessen, für die eine strukturelle Änderung der Nervenzelle nötig ist (Mansuy, 2003).

Die Hirnfunktion wird durch die Fülle an Calcineurin innerhalb der Nervenzellen, die Vielzahl an Substraten, mit denen es interagiert, die unterschiedlichen intrazellulären Orte, an denen es vorkommt und die strukturellen Regulationsmechanismen, an denen Calcineurin beteiligt ist, gekennzeichnet. Anhand von Tierexperimenten konnte diese Stellung belegt werden (Mansuy, 2003).

Erste Hinweise auf die Rolle von Calcineurin bei der Gedächtnisfunktion gab es bei Experimenten mit Küken, denen Cyclosporin oder FK506 (zwei Calcineurin-Inhibitoren) intrakraniell verabreicht wurde, bevor mit diesen ein einfaches Experiment zur Konditionierung durchgeführt wurde. Küken, denen man die Calcineurin-Inhibitoren verabreicht hatte, konnten die Assoziation zwischen einer schlecht schmeckenden Bohne und ihrer Farbe nicht erinnern (Bennet et al., 2002). Zusätzliche Studien mit Ratten zeigten jedoch ein gegenteiliges Bild. Ratten, denen Calcineurin-Antisense-Oligonukleotide ins Hirn injiziert wurden, diese also nicht mehr in der Lage waren Calcineurin zu produzieren, erinnerten sich 24 Stunden nach Durchführung eines Angst-Konditionierungs-Test besser an das Erlernte als die Ratten der Kontrollgruppe, die keiner Behandlung unterzogen wurden (Ikegami et al., 2000). Es bestand also eine Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen. Auf der einen Seite führte die Inhibition von Calcineurin zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung von Küken, auf der anderen Seite bewirkte eine geringere Konzentration von Calcineurin in Ratten eine Verbesserung.

Gleichzeitig zu diesen pharmakologischen Studien wurden Experimente zu diesem Thema mit gentechnisch veränderten Tieren durchgeführt.

Transgene Mäuse, die exzessiv Calcineurin im Gehirn produzierten, hatten nicht nur Störungen im räumlichen Lernen und Erinnern, sondern auch in der Unterscheidung von neuen und bereits bekannten Objekten (Mansuy et al., 1998). Umgekehrt waren transgene

Mäuse einer weiteren Studie, deren Calcineurin in den Neuronen inhibiert wurde, besser im räumlichen Lernen und behielten dieses Wissen auch länger. Knock-out Mäuse, bei denen die regulatorische Untereinheit Calcineurin B abgeschaltet war und somit Calcineurin stets in der aktiven Form vorlag, schnitten in Tests zum räumlichen Gedächtnis ebenfalls schlechter ab (Malleret et al., 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Calcineurin spezieübergreifend eine bedeutende Rolle in der Gedächtnisfunktion spielt, auch wenn die genauen molekularen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. Es lässt sich jedoch davon ausgehen, dass Calcineurin als negativer Regulator der Gedächtnisleistung wirkt (Mansuy et al., 2003).

### **1.3.2 Calcineurin-Inhibitoren und Neurotoxizität**

Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin A und Tacrolimus gehören zu den Eckpfeilern einer immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation. Immunsuppressive Therapieregime unterscheiden sich eventuell von Zentrum zu Zentrum leicht, jedoch ist als Standard eine Tripleimmuntherapie international etabliert. Dieses Triple besteht aus einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus), einem Antimetaboliten (meist Mycophenolat-Mofetil oder auch Azathioprin) und einem Kortikosteroid (Methylprednisolon oder Prednisolon) (Scheffert et al., 2014).

Eine randomisierte Studie von Treede und Kollegen zeigte keinen Unterschied im Ein- und Dreijahresüberleben zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus, so dass beide Calcineurininhibitoren Anwendung in der Therapie nach LTX finden (Treede et al., 2012). Als Alternative steht noch eine Triple-Kombination aus einem Calcineurininhibitor, einem mTOR-Inhibitor (Sirolimus oder Everolimus) und einem Kortikosteroid zur Verfügung. Diese moderneren Therapieregime haben den Vorteil, dass die Rate an durch Immunsuppressiva induzierte Niereninsuffizienzen geringer ausfällt (Gullestad et al., 2010).

Im Gegensatz zu anderen Organtransplantationen bleibt diese Tripletherapie den Patienten nach LTX ein Leben lang erhalten. Während beispielsweise nach einer Nierentransplantation ein Absetzen der Steroide (Khwaja et al., 2010) oder sogar ein Austausch von Cyclosporin A gegen einen mTOR-Inhibitor und damit eine

Calcineurininhibitor-freie Therapie möglich sein kann (Hocker et al., 2011), ist eine Fortführung als Duotherapie in dieser Form bei einer LTX undenkbar.

Die Höhe der Dosierung von Calcineurininhibitoren nach LTX orientiert sich an der Dauer, die seit der Transplantation vergangen ist. Hierbei sind die Ziel- bzw. Talspiegel der Immunsuppressiva im Blut direkt nach LTX regelhaft höher und nehmen im Verlauf ab. In Tab. 1 sind exemplarisch die Zielspiegel im Blut von Cyclosporin A und Talspiegel von Tacrolimus dargestellt, die an der Ruhrlandklinik, dem Westdeutschen Lungenzentrum der Universitätsmedizin Essen, in den verschiedenen Phasen nach LTX Anwendung finden. Hier wird deutlich, dass nach mehr als einem Jahr nach LTX Blutspiegel angestrebt werden, die nur noch die Hälfte der Ausgangsspiegel ausmachen.

Zeit nach LTX	Cyclosporin Zielspiegel im Blut	Tacrolimus Talspiegel im Blut
1. Monat	1300-1760 ng/ml	14-19 ng/ml
2.-3. Monat	900-1300 ng/ml	um 14 ng/ml
4.-6. Monat	800-1200 ng/ml	11-14 ng/ml
7.-12 Monat	900 ng/ml	7-11 ng/ml
1.-2. Jahr	650-900 ng/ml	5-7 ng/ml
ab 3. Jahr	550-750 ng/ml	5-7 ng/ml

**Tab. 1** Ziel- bzw. Talspiegel der Calcineurininhibitoren

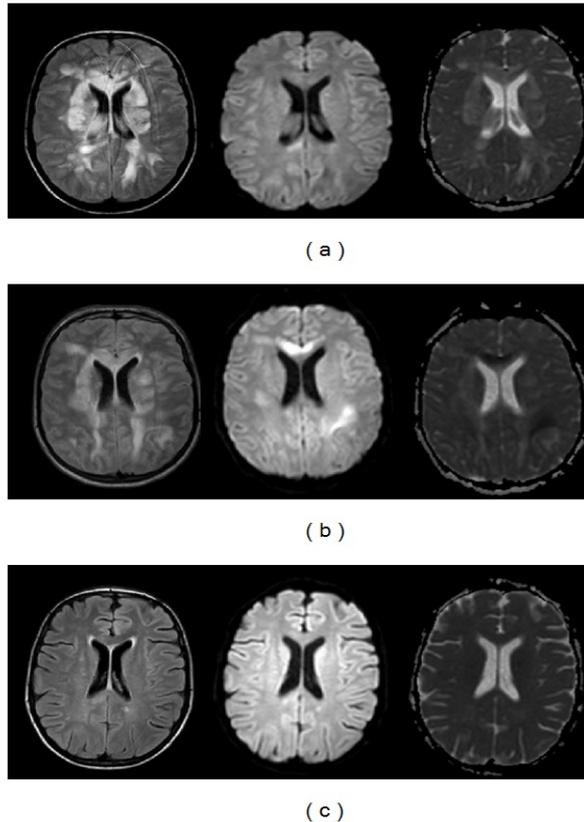
Der Benefit eines verlängerten Überlebens der Patienten durch die Anwendung von Calcineurininhibitoren wird jedoch auch mit einer Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erkauft, zu denen neben Nephrotoxizität auch eine direkte Neurotoxizität gehört. Kopfschmerzen, Krämpfe, veränderter geistiger Status, Halluzinationen und Paresen gehören unter anderem zu den Hauptsymptomen, die eine Schädigung des zentralen Nervensystems anzeigen und auch schon bei therapeutischen Blutspiegeln der Medikamente auftreten können (Palmer et al., 1991).

Es werden verschiedene Mechanismen angenommen, die zu dieser Neurotoxizität führen. Cyclosporin A und FK506 sind sehr lipophil und binden im Plasma an Low Density Lipoprotein (LDL) (Anghel et al., 2013). Da auch die Astrozyten der Blut-Hirn-Schranke mit Rezeptoren für LDL ausgestattet sind, ist eine direkte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke durch Calcineurin-Inhibitoren denkbar (Sklar et al., 2006).

Des Weiteren wird eine erhöhte Produktion von Endothelin bei Gabe von Calcineurin-Inhibitoren beobachtet, die neben einer systemischen Hypertension auch cerebrovaskuläre Spasmen mit lokalen Ischämien verursachen kann (Nishiguchi et al., 2009). Ebenso können subkortikale Ödeme aus einer direkten Endothelschädigung mit nachfolgendem Versagen der Autoregulation resultieren.

Auch Veränderungen in der Funktion der Mitochondrien mit Abnahme der Energieproduktion und daraus folgendem Zelltod der Neuronen sind denkbar (Illsinger et al., 2011).

Die Symptome einer Schädigung des zentralen Nervensystems wie hier beschrieben treten meist in den ersten Wochen bis Monaten nach Transplantation auf und entwickeln sich zu einem akuten Geschehen, das auch in bildgebenden Verfahren ein Korrelat findet. Das „Posteriore Reversible Enzephalopathie Syndrom“ (PRES) ist durch Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krampfanfälle und veränderten mentalen Status bei gleichzeitig radiologisch nachweisbarem Ödem in der weißen Hirnsubstanz der parieto-occipitalen Region charakterisiert (Pedraza et al., 2009). PRES wurde 1997 bei LTX-Patienten beschrieben (Thyagarajan et al., 1997) und steht in Zusammenhang mit der Einnahme von Calcineurininhibitoren nach soliden Organtransplantationen (Tsang et al., 2010). Abb. 3 von Wu und Kollegen zeigt die MRT-Aufnahmen eines Patienten nach LTX mit der Entwicklung eines PRES und vollständiger Regression nach Absetzen des Calcitonininhibitors im Verlauf (Wu et al., 2014).



**Abb. 3** PRES nach LTX a) vasogenes Ödem der weißen Substanz b) unvollständiger Rückgang des Ödems c) vollständige Auflösung des Ödems (Wu et al., 2014)

Über die Langzeitwirkung, die Calcineurin-Inhibitoren auf das Gehirn und damit auch auf die Neurokognition der Patienten haben, ist zur Zeit wenig bekannt. Eine Studie von Kahl und Kollegen konnte zeigen, dass eine kurzfristige Einnahme von Calcineurin-Inhibitoren in gesunden Probanden keinen signifikanten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hatte (Kahl et al, 2017). Eine längerfristige Einnahme von Calcineurin-Inhibitoren nach Nierentransplantation (Martinez-Sanchis et al., 2011), allogener Knochenmarktransplantation (Padovan et al., 1998) und allogener Stammzelltransplantation (Scherwath et al., 2013) hatte jedoch einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit.

Es ist wenig über die neurokognitive Leistungsfähigkeit von Patienten bekannt, die sich einer Lungentransplantation unterzogen haben. Objektive Messdaten liegen nur in Form von wenigen Studien vor, obwohl die Beobachtungen der klinischen Behandler eine Beeinträchtigung nahelegen. In der Ambulanz des Westdeutschen Lungenzentrums am Universitätsklinikum Essen wirkten langzeittransplantierte Patienten im Vergleich zu

anderen Organempfängern vergesslicher und generell kognitiv verlangsamt. Dieser subjektive Eindruck sollte nun durch eine Studie erfasst werden.

## **1.4 Ziele der Arbeit**

Gegenstand dieser Dissertationsarbeit ist eine Studie zum Thema Neurokognition und Lebensqualität nach Lungentransplantation.

Daher wurde in einer Querschnittsstudie die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten umfassend und systematisch mittels standardisierter Tests untersucht und zusätzlich die Lebensqualität, Angst und Depression erfasst.

Thesen dieser Untersuchung sind:

- die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten nimmt mit der Zeit, die seit der LTX vergangen ist, ab.
- die Lebensqualität verschlechtert sich mit der Zeit, die seit der LTX vergangen ist.

Eine ergänzende Frage ist, ob sich in diesem Patientenkollektiv vermehrte Hinweise auf Angst oder Depression ergeben.

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Querschnittsstudie**

In der pneumologischen Ambulanz der Ruhrlandklinik Essen, Westdeutsches Lungenzentrum der Universitätsmedizin Essen, wurden ab dem 21. März 2013 über den Zeitraum von einem Jahr konsekutiv 106 Probanden in diese analytische Querschnittsstudie eingeschlossen.

#### **2.1.1 Studiendurchführung**

Die Patienten, die am LTX-Nachsorgeprogramm des Essener Lungentransplantationsprogrammes teilnehmen, kommen turnusmäßig (alle 4 Wochen bis 3 Monate) zu Verlaufskontrollen und Routineuntersuchungen in die pneumologische Ambulanz der Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum der Universitätsmedizin

Essen. Dort wurden die Patienten durch einen Arzt des Transplantationsprogrammes über die Querschnittstudie informiert und es wurde die Bereitschaft zur Teilnahme erfragt. Potenzielle Probanden haben eine Patienteninformation erhalten und haben schriftlich eingewilligt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Zustand nach Lungentransplantation	Instruktionsverständnis so stark gestört, dass Tests nicht valide durchgeführt werden können
schriftliche Einwilligung nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung	sprachliche Barriere, die ein Verständnis der gestellten Aufgaben nicht zuließ
Volljährigkeit	

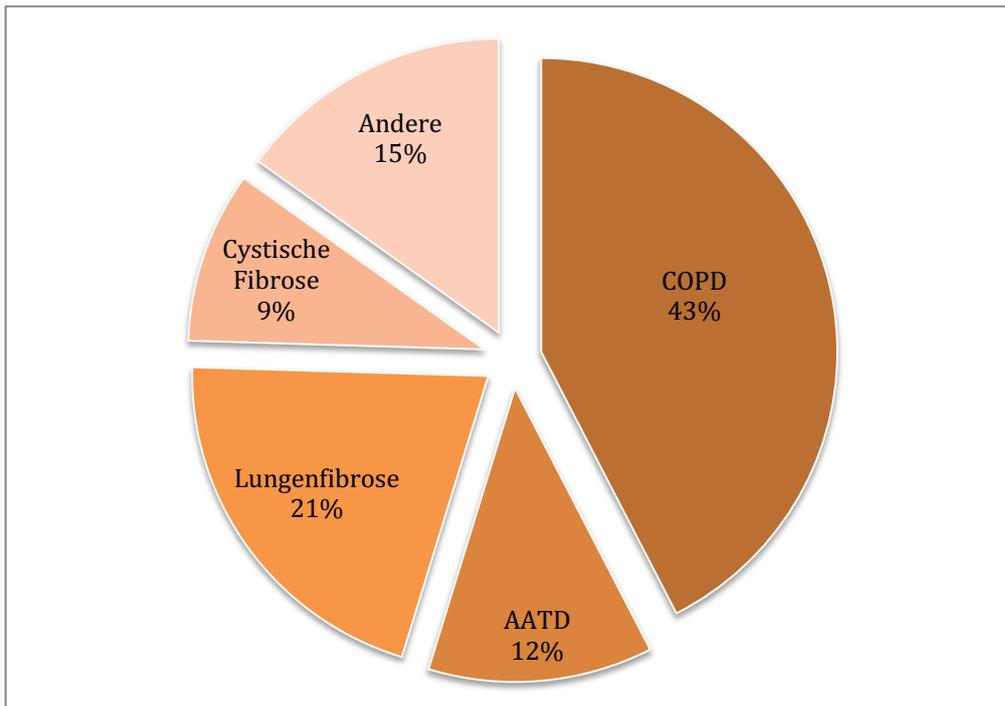
**Tab. 2** Ein- und Ausschlusskriterien für die Querschnittsuntersuchung

Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung wurde mit den Probanden in einem ruhigen Raum ohne Störeinflüsse eine Testbatterie mit verschiedenen neuropsychologischen Tests (siehe unter 2.2) ohne Unterbrechung durchgeführt. Dies ermöglichte die Bearbeitung der Aufgaben unter standardisierten Bedingungen. Im Anschluss daran wurden die Probanden noch zu ihrer Lebensqualität, Alltagsaktivitäten und Angst/Depression befragt.

### 2.1.2 Studienpopulation

Die vorliegende Studie umfasst eine Population von 106 Probanden, die sich einer LTX unterzogen hatten und zur Nachsorge von der pneumologischen Ambulanz der Ruhrlandklinik betreut wurden.

Davon waren 49 Probanden weiblich und 57 männlich. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Grunderkrankungen vor LTX. Das Durchschnittsalter innerhalb der Kohorte betrug  $54,7 \pm 9,1$  Jahre und seit Lungentransplantation waren durchschnittlich  $67,8 \pm 42,3$  Monate vergangen.



**Abb. 4** Verteilung der Grunderkrankungen vor LTX

(AATD: Alpha1-Antitrypsinmangel; Andere: Pulmonale Hypertonie, Histiozytosis X)

Zur Zeit der Testung waren innerhalb der Tripletherapie 52,8% der Probanden mit Tacrolimus immunsupprimiert, 29,2% nahmen Cyclosporin A ein und 19,8% der Patienten wurden mit Sirolimus behandelt.

Der Body-Mass-Index betrug durchschnittlich  $24,8 \pm 4,5$ .

## 2.2 Testbatterie

### 2.2.1 Kognitive Funktionsbereiche

Mit Hilfe einer Testbatterie aus standardisierten neuropsychologischen Verfahren wurden verschiedene kognitive Funktionsbereiche untersucht. Dazu gehörten die verbale Lern- und Merkfähigkeit, das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, sowie die figurale Merkfähigkeit und visuo-konstruktive Leistungen. Nachfolgend werden die Testverfahren im Detail erläutert.

#### 2.2.1.1 Verbaler Merk- und Lernfähigkeitstest

Mit dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) wurde die verbale Lernfähigkeit und das verbale Gedächtnis der Probanden getestet. Der VLMT ist ein Test



Bei der Zahlenspanne vorwärts werden den Probanden Zahlenreihen mit zunehmender Länge vorgesprochen, die diese direkt im Anschluss zu wiederholen haben. Beginnend mit 3 Ziffern verlängerte sich die übernächste Zahlenreihe jeweils um eine Ziffer, wobei es für jede richtig wiedergegebene Reihe einen Punkt gibt. Der Test wird beendet, sobald 2 Zahlenreihen derselben Länge nicht korrekt wiedergegeben werden bzw. der Test nach zwei Zahlenreihen mit 8 Ziffern vom Versuchsleiter beendet wird.

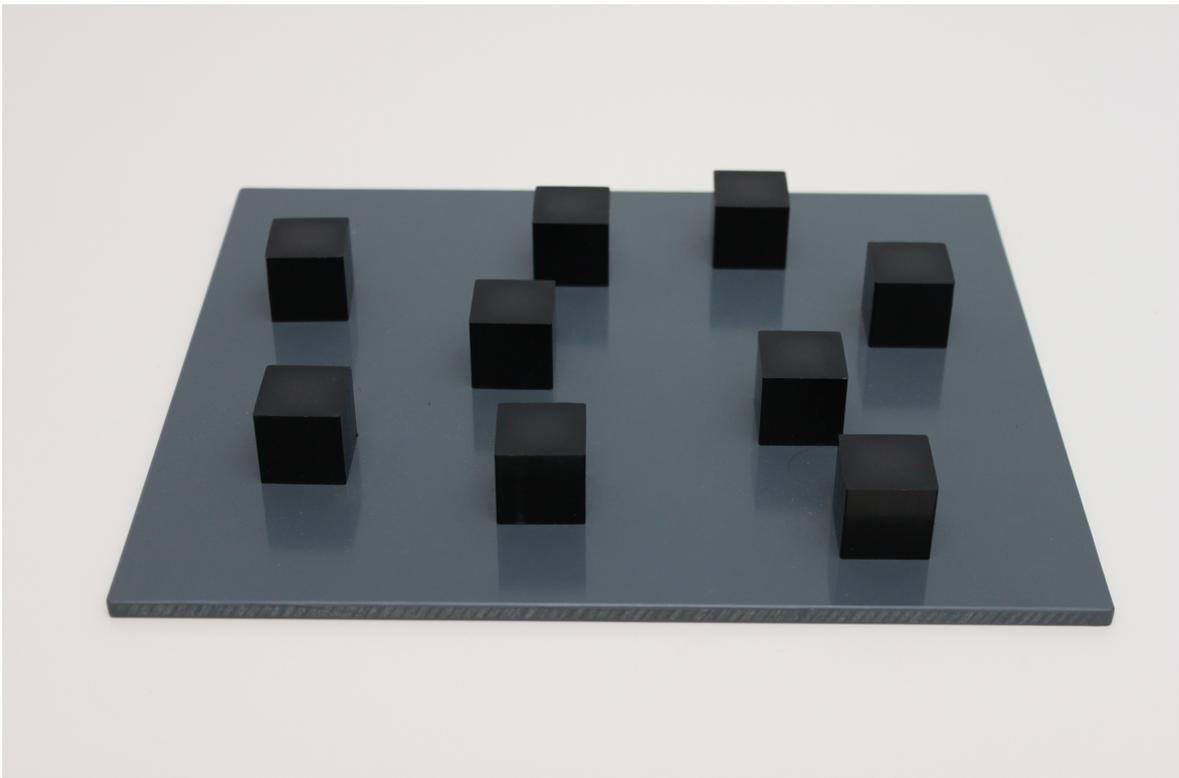
Zahlenreihe vorwärts		Ergebnis
1.	6 - 2 - 9	
	3 - 7 - 5	
2.	5 - 4 - 1 - 7	
	8 - 3 - 9 - 6	
3.	3 - 6 - 9 - 2 - 5	
	6 - 9 - 4 - 7 - 1	
4.	9 - 1 - 8 - 4 - 2 - 7	
	6 - 3 - 5 - 4 - 8 - 2	
5.	1 - 2 - 8 - 5 - 3 - 4 - 6	
	2 - 8 - 1 - 4 - 9 - 7 - 5	
6.	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4	
	5 - 9 - 1 - 8 - 2 - 6 - 4 - 7	

**Abb. 5** Beispielabbildung von Zahlenreihe vorwärts

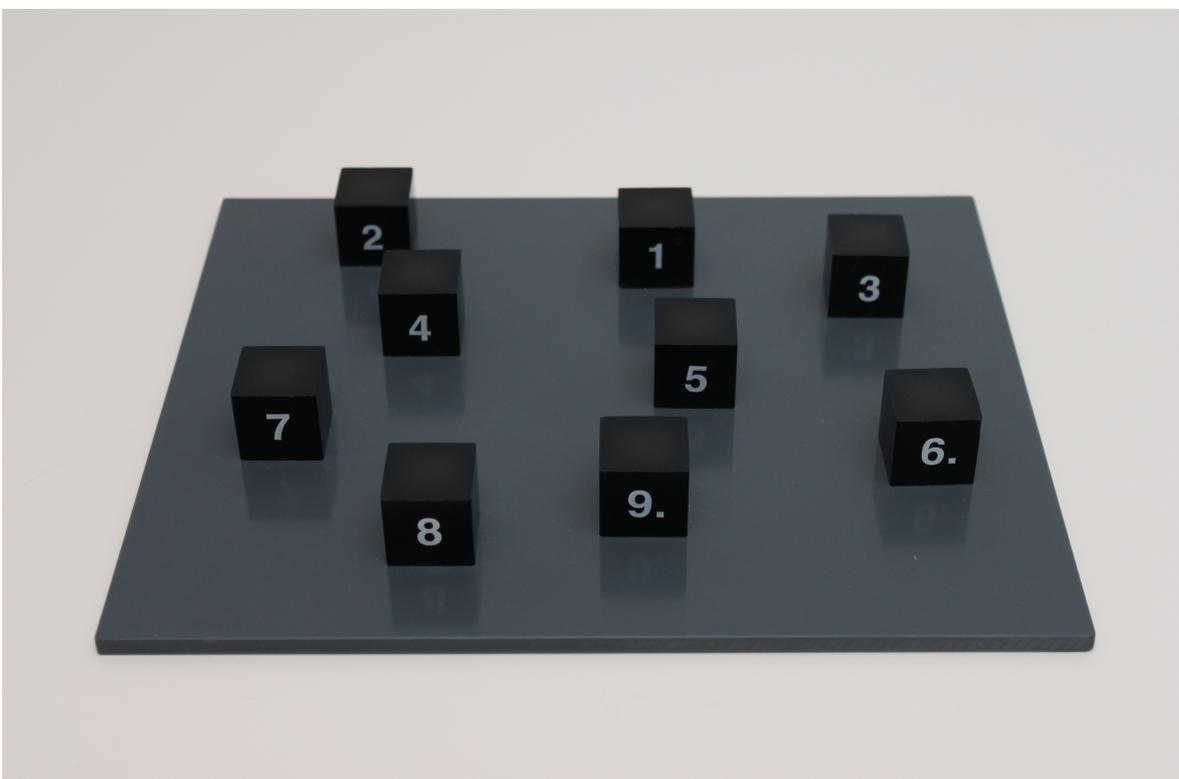
Im Anschluss wird die Zahlenspanne rückwärts durchgeführt. Hierbei werden den Probanden erneut Zahlenreihen in aufsteigender Länge dargeboten, die diese nun in umgekehrter Reihenfolge wiederholen sollen. Beginnend mit 2 Ziffern wird die Zahlenspanne rückwärts analog der Zahlenspanne vorwärts durchgeführt, wobei die zu erreichende Maximallänge 7 Ziffern beträgt.

Bei der Blockspanne vorwärts/rückwärts wird die visuell-räumliche Kurz- und Arbeitsgedächtniskapazität erfasst. Der Test besteht aus einem Blockbrett, auf dem 9 schwarze Blöcke in Würfelform in unsystematischer Weise angebracht sind. Das Blockbrett wird zwischen Proband und Versuchsleiter positioniert und der Versuchsleiter tippt im Sekundentakt eine vorgegebene Reihe von Blöcken an, die vom

Probanden unmittelbar nach Darbietung zu reproduzieren ist.



**Abb.6** Blockspannbrett aus Sicht des Probanden



**Abb. 7** Blockspannbrett aus Sicht des Untersuchers

Die Kurzzeitgedächtnisspanne wird erfasst, indem Blocksequenzen mit zunehmender Länge präsentiert werden. Beginnend mit 2 Blöcken wird im übernächsten Durchgang die Itemfolge um jeweils einen Block erhöht. Für jede richtig rekapitulierte Blockreihe erhalten die Probanden einen Punkt. Beendet wird der Test, wenn zwei Blockreihen derselben Länge nicht korrekt wiedergegeben werden können bzw. wenn der Proband die Maximallänge von 8 Blöcken zweimal richtig wiederholt hat.

Im Anschluss wird die Blockspanne rückwärts durchgeführt. Hierbei werden analog zur Blockspanne vorwärts Blockreihen in ansteigender Länge dargeboten, die vom Probanden in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen sind. Beginnend mit 2 Blöcken ist eine Maximallänge von 7 Blöcken zu erreichen. Beendet wird der Test wie bei der Blockspanne vorwärts.

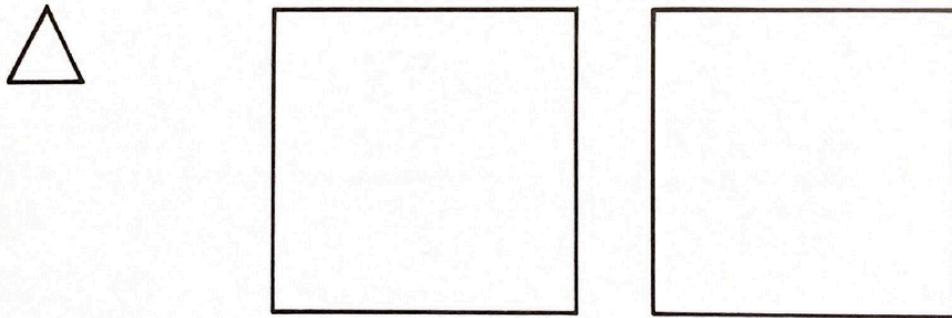
Zahlenspanne und Blockspannbrett testen jeweils zentrale Eigenschaften des verbalen und räumlich-visuellen Kurz- und Arbeitsgedächtnis (Schellig et al., 2009).

### **2.2.1.3 Benton-Test**

Mittels Benton-Test werden die figurale Merkfähigkeit und visuo-konstruktive Fähigkeiten getestet. Durch ihn lassen sich Probleme des Gedächtnisses, der Motorik, der Raumorientierung und auch der Aufmerksamkeit feststellen (Benton et al., 2009).

Kognitive Einschränkungen in diesem Bereich lassen sich durch den Benton-Test gut aufdecken bzw. einschätzen (Coman et al., 1999).

Der **Benton-Test** misst über die Anzahl der richtigen Zeichnungen und die Anzahl der falschen Zeichnungen die **figurale Merkfähigkeit und die visuo-konstruktiven Fähigkeiten** der Probanden und deckt so Probleme in diesem Gedächtnisteil, der Motorik, der Raumorientierung und der Aufmerksamkeit auf.



**Abb. 8** Exemplarische Abbildung einer Stimuluskarte des Benton-Test (Benton et al., 2009).

Bei diesem Papier- und Bleistiftverfahren zeigt der Testleiter dem Probanden 10 standardisierte Stimuluskarten mit einer oder mehreren zweidimensionalen geometrischen Figuren für jeweils 10 Sekunden. Unmittelbar nach Präsentation einer Karte ist es die Aufgabe, dieses Muster aus dem Gedächtnis möglichst genau nachzuzeichnen, wobei die Komplexität der Vorlagen mit Dauer des Testes zunimmt.

Im Handbuch wird definiert, welche Kriterien die Zeichnungen erfüllen müssen, um als richtig oder falsch gewertet zu werden.

## **2.2.2 Psychische Funktionsbereiche**

### **2.2.2.1 Angst und Depression**

Angst und Depressivität wurden mittels der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) gemessen (Herrmann-Lingen et al., 2011). Die Skala dient zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen. Der Einsatz als Screeningverfahren sowohl zur Beurteilung des Schweregrades als auch des Verlaufs ist möglich (Preljevic et al., 2012). 14 Aussagen sind in vier Stufen von den Probanden zu beantworten, wobei jeweils 7 Aussagen die Ausprägung der ängstlichen und der depressiven Symptomatik getrennt erfassen (Abb. 27 im Anhang). Der Gesamtsummenwert der Skala trifft eine Aussage über

die allgemeinen psychischen Belastungen, denen die Probanden ausgesetzt sind, wobei auch leichtere Ausprägungen gut erfasst werden (Herrmann-Lingen et al., 2011).

Die HADS-D wird ausgewertet, indem die Punktwerte der im Fragebogen angekreuzten Aussagen aufaddiert werden. Hierdurch lässt sich eine Aussage über die Belastung des Probanden in den Teilbereichen **Angst und Depression** treffen. Die Skala ist nicht zur Diagnosestellung geeignet, kann aber Auffälligkeiten in diesem Bereich als Screeningverfahren aufdecken. Hierbei werden Abstufungen in der erreichten Gesamtsumme vorgenommen:

- weniger als 8 Punkte: unauffällig
- 8-10 Punkte: suspekt
- mehr als 10 Punkte: auffällig

#### **2.2.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand gemessen. Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument, das sowohl in erkrankten als auch in gesunden Populationen anwendbar ist. Er ist international weit verbreitet und in verschiedenen Populationen geprüft (Bengel et al., 2008).

Der Fragebogen erfasst mittels 36 Items die körperlichen, psychischen und sozialen Dimensionen der subjektiven Gesundheit auf acht Skalen. Dazu gehören:

- körperliche Funktionsfähigkeit (Ausmaß der Funktionsbeeinträchtigung körperlicher Aktivität)
- körperliche Rollenfunktion (Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder alltägliche Aktivitäten beeinträchtigt)
- körperliche Schmerzen (Ausmaß des Einflusses von Schmerz auf die normale Arbeit)
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung (persönliche Beurteilung der eigenen Gesundheit)
- Vitalität (Gefühl der Müdigkeit oder voller Schwung)
- soziale Funktionsfähigkeit (Ausmaß, in dem Gesundheit oder emotionale Probleme die sozialen Aktivitäten beeinträchtigen)
- emotionale Rollenfunktion (Ausmaß, in dem emotionale Probleme die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigen)

- psychisches Wohlbefinden (erfasst die allgemeine psychische Gesundheit)

Ausgewertet wird der Fragebogen durch Addition der angekreuzten Items pro Skala, was eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Probanden zulässt (Bullinger et al., 1998). Die Antworten im Fragebogen ergeben für jeden Teilbereich des Tests in Summe einen Punktwert im Bereich von 0 bis 100.

### **2.2.2.3 Alltagsaktivitäten**

Die Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala (NAA) ist ein Kurzfragebogen aus dem Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) (Oswald et al., 1997). Die NAA enthält 20 Feststellungen, die von den Probanden dreistufig zu beantworten waren. Hierbei gab der Proband an, ob bestimmte Handlungen von ihm regelmäßig, manchmal oder nie ausgeführt werden. Zehn Feststellungen betreffen instrumentelle Aktivitäten mit unterschiedlichem Schweregrad, sechs Feststellungen fragen die Gedächtnisleistung im Alltag ab und vier Items erfassen soziale Aktivitäten der Probanden. Durch die Selbstauskünfte lassen sich individuelle Einschränkungen in der eigenen Aktivität aus Sicht der Probanden erkennen, die von Angehörigen oftmals noch nicht wahrgenommen werden.

Durch Aufaddieren der Itemantworten lässt sich eine Aktivitätseinschränkung operationalisieren. Die Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala (NAA) ist für verschiedene Altersgruppen normiert. In dieser Untersuchung werden Abweichungen von der Norm um 2 Standardabweichungen nach unten (entspricht Prozentrang 14-19) als auffällige Befunde eingestuft (Oswald et al., 1997). In dieser Untersuchung wurden die Ergebnisse des NAA für die 3 Gruppen erhoben und anschließend die Mittelwerte miteinander verglichen.

## **2.3 Statistische Auswertung**

Die ermittelten Testergebnisse wurden mittels des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics für Mac/Windows Version 22 ausgewertet. Dabei wurde das Signifikanzniveau aufgrund des Vergleiches von 3 Gruppen mittels Bonferroni-Korrektur auf  $p=0,017$  festgelegt.

Die getestete Population wurde in 3 Gruppen in Abhängigkeit der Zeitspanne seit Transplantation aufgeteilt.

Gruppe 1: der Zeitraum seit LTX lag bei 13 Probanden weniger als 12 Monate zurück.

Gruppe 2: der Zeitraum seit LTX lag bei 36 Probanden zwischen 12 und 60 Monate zurück.

Gruppe 3: der Zeitraum nach LTX lag bei 57 Probanden bereits mehr als 5 Jahre zurück.

Der Vergleich der erhaltenen Daten des kognitiven Funktionsbereichs erfolgte anhand des Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben. Hieran schloss sich eine Post-Hoc-Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben an, um die Mittelwerte der durchgeführten Tests in den Untergruppen auf signifikante Unterschiede zu untersuchen.

Mit den Ergebnissen des psychischen Funktionsbereichs wurde ebenso verfahren, wobei bei der NAA noch eine Analyse der beobachteten Häufigkeiten mittels Chi-Quadrat-Test vorgenommen wurde.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Kognitiver Funktionsbereich**

Entsprechend der Zielsetzung dieser Studie wurde zunächst die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden ausgewertet und die Leistungsparameter der einzelnen Tests innerhalb der 3 Gruppen wurden miteinander verglichen. Zunächst werden die Ergebnisse des kognitiven Funktionsbereichs (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Zahlenspanne vorwärts/rückwärts, Blockspannbrett vorwärts/rückwärts und Benton-Test) dargestellt.

Anschließend folgt die Auswertung des psychischen Funktionsbereichs. Hierbei werden die erhobenen Befunde aus HADS-D (Depression/Angst), SF-36 und NAA zusammengefasst.

#### **3.1.1 VLMT – Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest**

In Tabelle 3 sind Leistungsparameter des VLMT dargestellt. Die Anzahl der Wörter, die nach dem ersten Lerndurchgang erinnert wurden, nennt sich Supraspanne und die Lernleistung misst sich an der Anzahl der erinnerten Wörter nach Lerndurchgang 5. Die Anzahl der vergessenen Wörter nach Interferenz und nach 30minütigem Intervall zeigt die **Enkodierungs- und Abrufleistung** und die Anzahl der richtig wiedererkannten Wörter misst die **Wiedererkennungslleistung**.

		Supraspanne	Lernleistung	Enkodierungs- und Abrufleistung Verlust nach Interferenz	Verlust nach Intervall	Wiedererkennungsleistung
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13	13	13	13	13
	Mittelwert	5,92	11,92	2,15	2,77	13,85
	SD	1,977	2,326	1,772	1,691	1,281
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36	36	36	36	36
	Mittelwert	6,28	12,17	2,17	1,53	13,53
	SD	2,16	1,859	1,781	1,859	2,091
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57	57	57	57	57
	Mittelwert	5,82	11,35	2,56	2,07	13,77
	SD	1,501	2,774	1,946	1,811	1,439
Gesamt	n	106	106	106	106	106
	Mittelwert	5,99	11,7	2,38	1,97	13,7
	SD	1,802	2,454	1,864	1,839	1,663
Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test		0,509	0,395	0,661	<b>0,017*</b>	0,998

\*p<0,017

**Tab. 3** Mittelwerte der Leistungsparameter des VLMT und die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass nur die erreichten Mittelwerte im Bereich **Enkodierungs- und Abrufleistung** bei „Verlust nach Intervall“ im Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede aufwiesen. Bei der daraufhin durchgeführten Post-hoc-Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test unterschieden sich die erreichten Mittelwerte von Gruppe 1 signifikant von denen von Gruppe 2. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 war jedoch nicht signifikant (Tab. 4).

	<u>Enkodierungs- und Abrufleistung</u> Verlust nach 30-minütigem Intervall
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,012*
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,043
Gruppe 2 - Gruppe 3	0,088

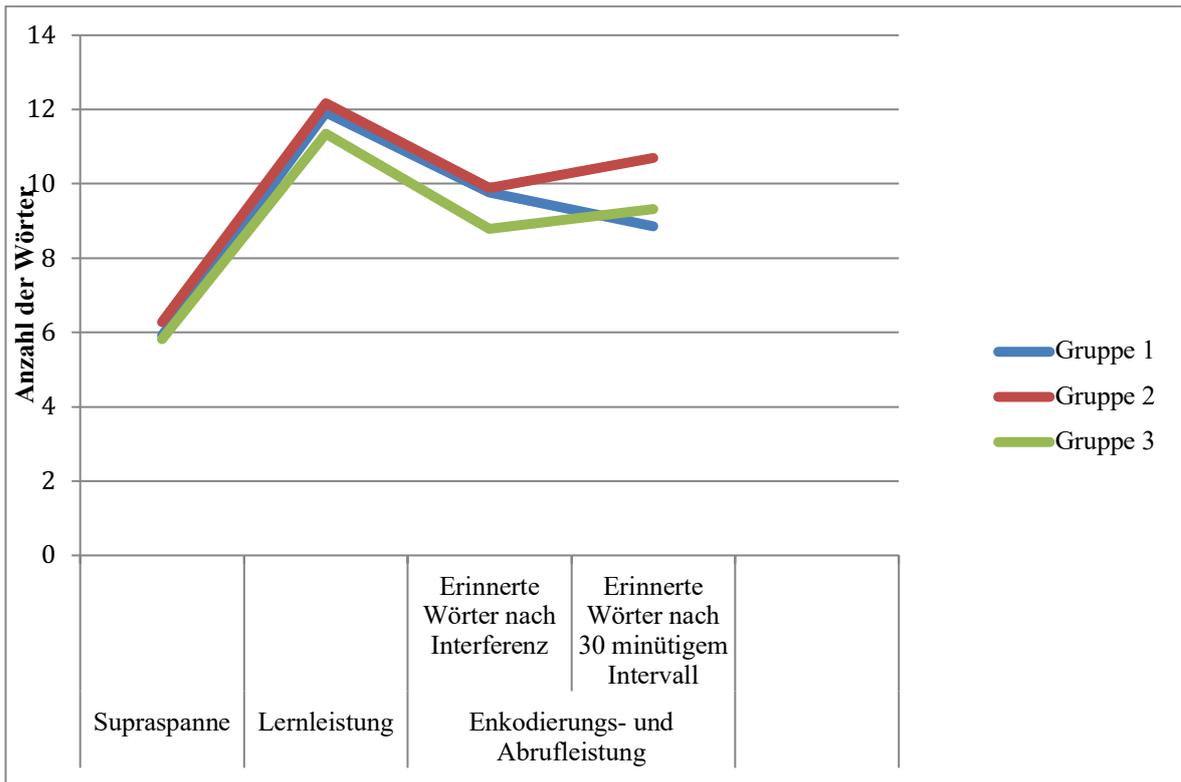
\*p<0,017

**Tab. 4** Post-hoc-Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test

Die Probanden, deren LTX zwischen einem und fünf Jahren zurücklag, hatten signifikant bessere Ergebnisse in der Abrufleistung als Probanden, die noch kein Jahr transplantiert waren. Zwar nahm bei Probanden, die schon länger als 5 Jahre transplantiert waren, die Abrufleistung ebenfalls wieder ab. Die Unterscheide zwischen den Gruppen waren jedoch nicht signifikant.

In Abbildung 9 sind die Mittelwerte der 3 Gruppen außerdem grafisch dargestellt.

**Zusammenfassend** stellt sich im VLMT eine **Verbesserung der Abrufleistung** bei den lungentransplantierten Probanden nach einem Jahr dar.

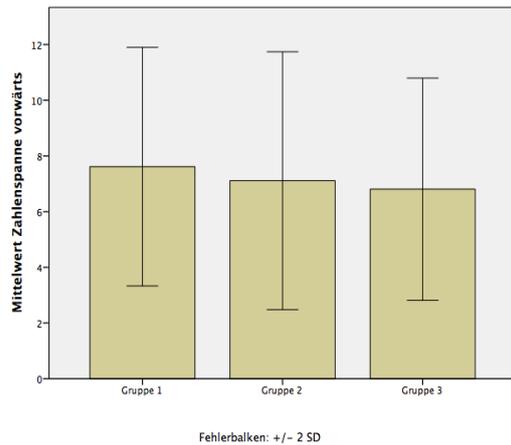


**Abb. 9** Verbale Merk- und Lernfähigkeitsleistung

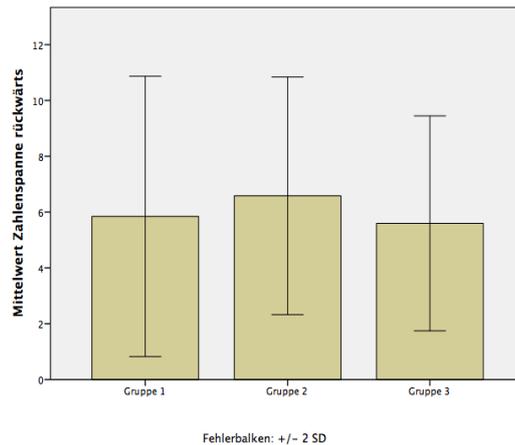
### 3.1.2 Zahlenspanne vorwärts/rückwärts - Blockspannbrett vorwärts/rückwärts

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte der Leistungsparameter von Zahlenspanne vorwärts/rückwärts und von Blockspannbrett vorwärts/rückwärts dargestellt. Diese Tests messen die **Leistungsfähigkeit des verbalen bzw. visuell-räumlichen Kurz- und Arbeitsgedächtnisses**.

Die Zahlenspanne vorwärts/rückwärts zeigt die Leistung im verbalen Kurz- und Arbeitsgedächtnis. Aus Abbildung 10 ist ersichtlich, dass im Subtest für Zahlenspanne vorwärts die Mittelwerte der erreichten Punkte mit Dauer seit Transplantation zwar abnehmen, wobei dieser Unterschied im Kruskal-Wallis-Test jedoch nicht signifikant ist (Tab. 5).



**Abb. 10** Mittelwerte Zahlenspanne vorwärts



**Abb. 11** Mittelwerte Zahlenspanne rückwärts

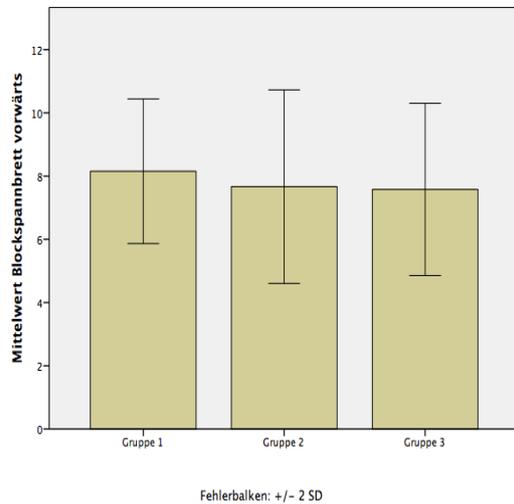
		Zahlenspanne		Blockspannbrett	
		vorwärts	rückwärts	vorwärts	rückwärts
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13	13	13	13
	Mittelwert	7,62	5,85	8,15	7,54
	SD	2,142	2,512	1,144	1,984
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36	36	36	36
	Mittelwert	7,11	6,58	7,67	7,11
	SD	2,315	2,13	1,531	1,785
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57	57	57	57
	Mittelwert	6,81	5,6	7,58	6,84
	SD	1,995	1,926	1,362	1,781
Gesamt	n	106	106	106	106
	Mittelwert	7,01	5,96	7,68	7,02
	SD	2,122	2,102	1,398	1,805
Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test		0,433	0,138	0,345	0,358

\*p<0,017

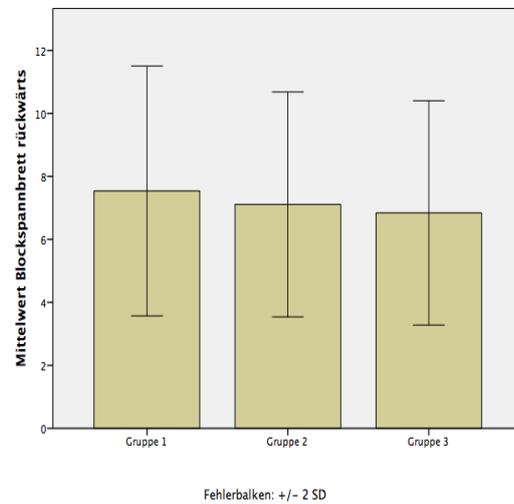
**Tab. 5** Mittelwerte verbales und visuell-räumliches Kurz- und Arbeitsgedächtnis

Aus Abbildung 11 geht hervor, dass Gruppe 2 im Subtest Zahlenspanne rückwärts im Mittel zwar mehr Punkte erreicht, jedoch ist hier der Unterschied im Kruskal-Wallis-Test ebenfalls nicht signifikant (Tab. 5).

Blockspannbrett vorwärts/rückwärts misst die **Leistung im visuell-räumlichen Kurz- und Arbeitsgedächtnis**. Abbildung 12 und 13 zeigen die Mittelwerte der Leistungsparameter im grafischen Vergleich.



**Abb. 12** Mittelwerte Blockspannbrett vorwärts



**Abb. 13** Mittelwerte Blockspannbrett rückwärts

Auch bei diesem Subtest zeigt sich mit Dauer seit der Transplantation ein stetiger Abfall in der Höhe der Mittelwerte. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten sowohl im Bereich „vorwärts“ als auch „rückwärts“ kein Signifikanzniveau, so dass sich für das **visuell-räumliche Kurz- und Arbeitsgedächtnis** im Verlauf der Dauer einer LTX keine signifikanten Veränderungen feststellen ließen. Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test sind ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt.

**Zusammenfassend** lassen sich zwischen den Gruppen in Bezug auf **Zahlenspanne vorwärts/rückwärts - Blockspannbrett vorwärts/rückwärts** keine Unterschiede in der Leistungsfähigkeit des verbalen bzw. visuell-räumlichen Kurz- und Arbeitsgedächtnisses feststellen.

### 3.1.3 Benton-Test

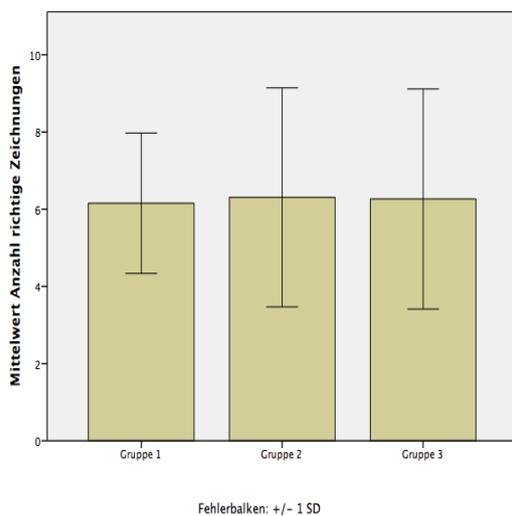
Im Benton-Test lassen sich keine signifikanten Unterschiede im Bereich der figuralen Merkfähigkeit und der visuo-konstruktiven Fähigkeiten zwischen den Gruppen feststellen

und die Dauer seit Transplantation scheint keinen messbaren Einfluss auf die Leistung der Probanden zu haben (Tabelle 6 und Abbildungen 14 und 15).

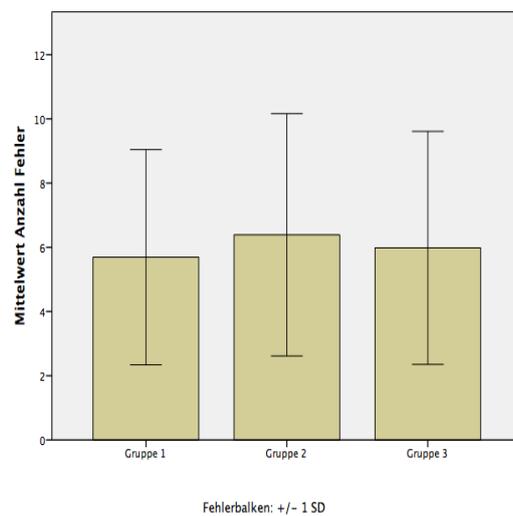
		<b>Benton Test</b>	
		richtige Zeichnungen	Fehler
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13	13
	Mittelwert	6,15	5,69
	SD	1,984	3,351
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36	36
	Mittelwert	6,31	6,39
	SD	2,837	3,774
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57	57
	Mittelwert	6,26	5,98
	SD	2,851	3,628
Gesamt	n	106	106
	Mittelwert	6,26	6,08
	SD	2,72	3,62
Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test p		0,969	0,815

**Tab. 6** Mittelwerte Benton-Test und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test

Wie in Tabelle 6 dargestellt, liegen die Mittelwerte der Anzahl an richtigen Zeichnungen innerhalb der Gruppen recht nah beieinander. Wie auch die grafische Darstellung in Abbildung 14 schon vermuten lässt, zeigten diese Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test keine Signifikanz.



**Abb. 14** Mittelwerte Anzahl richtiger Zeichnungen im Benton-Test



**Abb. 15** Mittelwerte Anzahl Fehler im Benton-Test

Gruppe 2 machte zwar im Mittel im Benton-Test mehr Fehler als Gruppe 1 und Gruppe 3, aber wie schon bei der Anzahl der richtigen Zeichnungen gab es zwischen den Gruppen auch bei diesem Leistungsparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 6 und Abb. 15).

### 3.2 Psychischer Funktionsbereich

Im Weiteren werden die Ergebnisse der Fragebögen, die den psychischen Funktionsbereich der Probanden erfassen, dargestellt

#### 3.2.1 HADS-D

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse des Tests für den **Teilbereich Depression** dargestellt. In Gruppe 1 fanden sich weder suspekte noch auffällige Befunde im HADS-D Depression. Hier lagen alle Summenwerte unter 8 Punkten. In Gruppe 2 wurden bei 37 getesteten Probanden 2 suspekte und 1 auffälliger Befund festgestellt. In Gruppe 3 fanden sich bei insgesamt 57 Probanden 4 suspekte und 2 auffällige Testergebnisse. Tabelle 7 zeigt nochmals die Übersicht und stellt auch den prozentualen Anteil dar.

		Depression		
		unauffällig	suspekt	auffällig
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	Anzahl	12	0	0
	Prozent	100%	0%	0%
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	Anzahl	33	2	1
	Prozent	91,66%	5,55%	2,77%
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	Anzahl	51	4	2
	Prozent	89,47%	7,01%	3,50%
Gesamt	Anzahl	96	6	3
	Prozent	91,42%	5,74%	2,85%

**Tab. 7** Ergebnisse für den Bereich Depression des HADS-D

In der gesamten Studienpopulation finden sich bei 106 erfassten Probanden 5,74% suspekte und 2,85% auffällige Befunde.

In den erreichten Mittelwerten der Gesamtsummen ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tab. 8).

Der Kruskal-Wallis-Test erreichte mit  $p=0,071$  nur knapp kein Signifikanzniveau (Tab. 8), so dass ein statistischer Fehler der 2. Art aufgrund der kleinen Stichprobe nicht ausgeschlossen werden kann.

		HADS-D Depression
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	12
	Mittelwert	1,75
	SD	2,598
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	3,28
	SD	3,076
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57
	Mittelwert	3,39
	SD	2,969
Gesamt	n	105
	Mittelwert	3,16
	SD	2,984
Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test	p	0,071

**Tab. 8** Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test für den Bereich Depression des HADS-D

Im Weiteren werden die Ergebnisse des HADS-D im **Teilbereich Angst** erläutert. In Gruppe 1 fanden sich 2 suspekte Befunde. In Gruppe 2 fielen 10 Probanden mit suspekten und 3 Probanden mit auffälligen Testergebnissen auf. In Gruppe 3 waren 6 Probanden suspekt im Teilbereich Angst und 5 Probanden auffällig (Tab. 9).

		Angst		
		unauffällig	suspekt	auffällig
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	Anzahl	10	2	0
	Prozent	83,33%	16,66%	0
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	Anzahl	23	10	3
	Prozent	63,88%	27,77%	8,33
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	Anzahl	46	6	5
	Prozent	80,7%	10,52%	8,77%
Gesamt	Anzahl	79	18	8
	Prozent	75,23%	17,14%	7,62%

**Tab. 9** Ergebnisse für den Bereich Angst des HADS-D

Auffällig im Teilbereich Angst des HADS-D innerhalb der Studienpopulation ist, dass insgesamt 17,14% der erhobenen Befunde suspekt und 7,62% auffällig sind. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass insgesamt 24,76% der getesteten Probanden in Bereich Angst keine unauffälligen Ergebnisse erzielen.

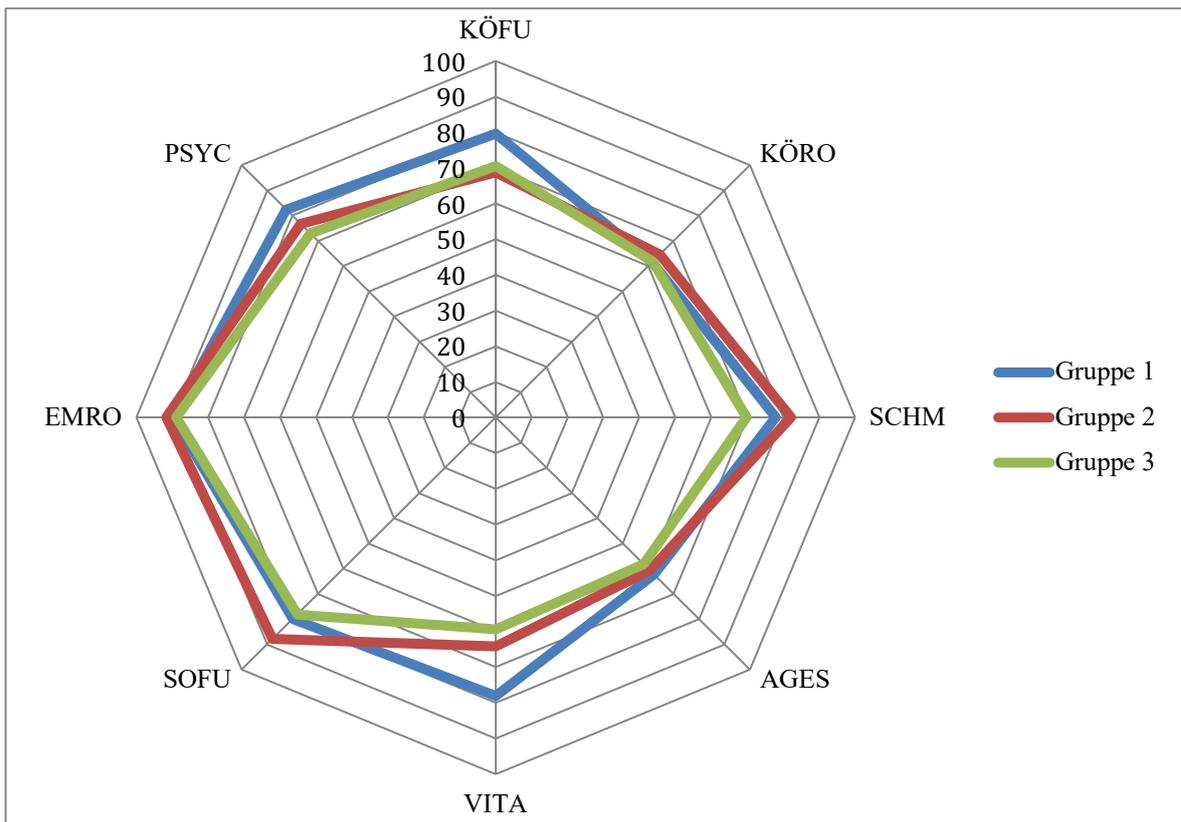
Im Weiteren wurden auch im Bereich Angst die Mittelwerte der Gruppen miteinander verglichen. Hier ergaben sich zwischen den Gruppen im Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede (Tab. 10)

		Angst
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	12
	Mittelwert	3,75
	SD	3,571
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	5,64
	SD	3,666
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57
	Mittelwert	5,19
	SD	3,373
Gesamt	n	105
	Mittelwert	5,18
	SD	3,373
Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test	p	0,248

**Tab. 10** Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test für den Bereich Angst des HADS-D

### 3.2.2 SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand

In dieser Untersuchung mittels SF-36 Fragebogen wurden die Mittelwerte der ermittelten Punktwerte innerhalb der Gruppen miteinander verglichen und mittels Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede untersucht. Abbildung 16 gibt einen Überblick über die erreichten Mittelwerte in den Teilbereichen für Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), Körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Schmerz (SCHM), Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), Vitalität (VITA), Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), Emotionale Rollenfunktion (EMRO) und Psychisches Wohlbefinden (PSYC). Aus Gründen der Übersichtlichkeit finden sich die Mittelwerte der Teilbereiche grafisch dargestellt in Abbildung 16. Im Folgenden werden die Ergebnisse für den signifikanten Teilbereich „Vitalität“ besprochen.



**Abb. 16** Netzdiagramm mit grafischer Darstellung der Mittelwerte der 8 Teilbereiche im SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand

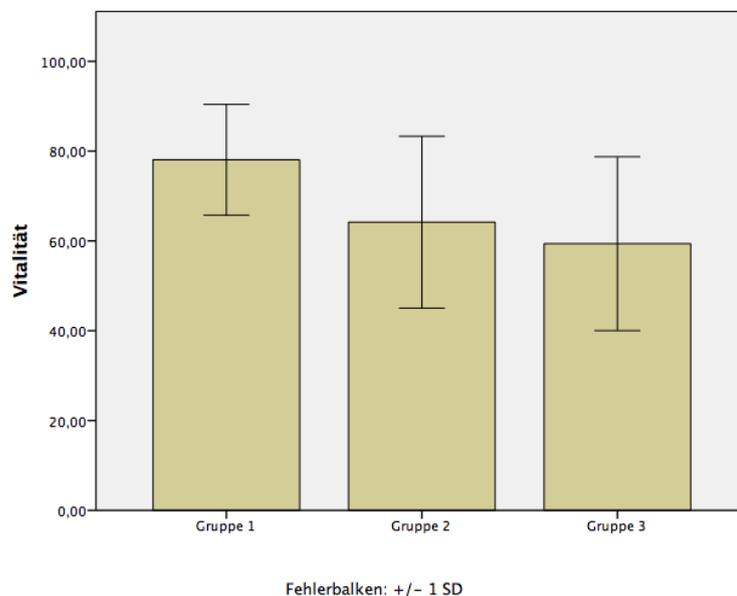
Für „**Vitalität**“ zeigte der Kruskal-Wallis-Test einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppen (Tab. 11). Der Bereich ‚Vitalität‘ des SF-36 erfragt von den Probanden, ob diese ein Gefühl der Müdigkeit haben oder sich voller Schwung fühlen.

		VITA
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13
	Mittelwert	78,07
	SD	12,34
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	64,17
	SD	19,14
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57
	Mittelwert	59,39
	SD	19,37
Gesamt	n	106
	Mittelwert	63,3
	SD	19,37
Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test	p	0,009*

\*p<0,017

**Tab. 11** Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Walis-Test für „Vitalität“

Aus Tabelle 11 ist ersichtlich, dass die erreichten Mittelwerte mit zunehmender Zeit nach Transplantation abnehmen. In Abb. 17 sind die erreichten Mittelwerte der 3 Gruppen graphisch dargestellt.



**Abb. 17** Mittelwerte Vitalität

Beim post-hoc durchgeführten Mann-Whitney-U-Test fanden sich signifikante Unterschiede in den Mittelwerten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ( $p=0,003$ ). Die anderen Paarvergleiche erreichte kein Signifikanzniveau (Tab. 12). Es zeigt sich also, dass die Probanden, die weniger als ein Jahr transplantiert waren, deutlich mehr Schwung verspürten als die Probanden, die schon länger als fünf Jahre transplantiert waren.

	VITA
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,019
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,003*
Gruppe 2 - Gruppe3	0,336

\* $p<0,017$

**Tab. 12** Ergebnis des Kruskal-Walis-Test für „Vitalität“

Die weiteren Teilbereiche des SF-36 lieferten keine signifikanten Unterschiede und werden im Folgenden dargestellt.

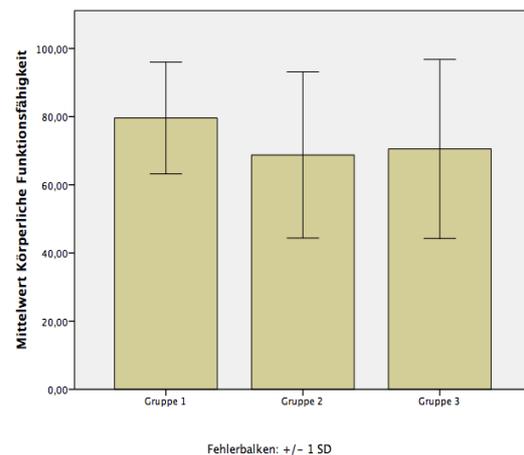
Die Mittelwerte für den Teilbereich „**Körperliche Funktionsfähigkeit**“ sind in Tabelle 13 dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 14).

		KÖFU
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13
	Mittelwert	79,6
	SD	16,39
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	68,75
	SD	24,39
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57
	Mittelwert	70,53
	SD	26,27
Gesamt	n	106
	Mittelwert	71,04
	SD	26,66

**Tab. 13** Mittelwerte Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)

	KÖFU
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,215
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,443
Gruppe 2 - Gruppe 3	0,623
p<0,017	

**Tab. 14** Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für KÖFU



**Abb. 18** Mittelwerte Körperliche Funktionsfähigkeit

Die Mittelwerte für den Teilbereich „**Körperliche Rollenfunktion**“ sind in Tabelle 15 dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 16).

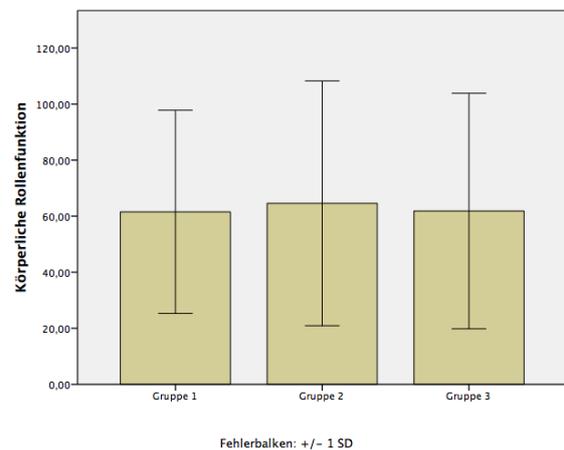
		<b>KÖRO</b>
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13
	Mittelwert	61,54
	SD	36,25
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	64,58
	SD	43,66
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57
	Mittelwert	61,84
	SD	42,02
Gesamt	n	106
	Mittelwert	62,74
	SD	41,58

**Tab. 15** Mittelwerte Körperliche Rollenfunktion

	<b>KÖRO</b>
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,535
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,762
Gruppe 2 - Gruppe 3	0,67

p<0,017

**Tab. 16** Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für KÖRO



**Abb. 19** Mittelwerte Körperliche Rollenfunktion

Die Mittelwerte für den Teilbereich „Schmerz“ sind in Tabelle 17 dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 18).

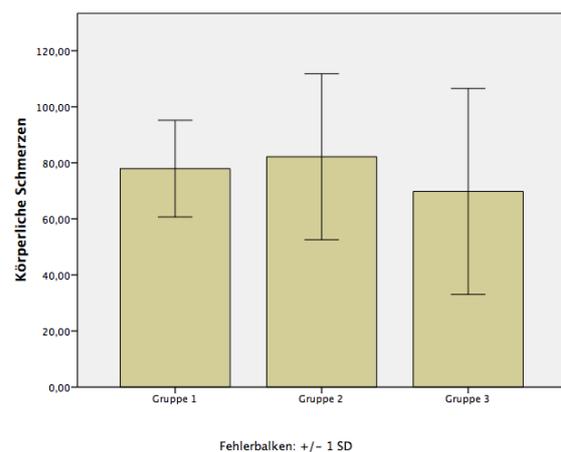
		SCHM
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13
	Mittelwert	77,92
	SD	17,26
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	82,17
	SD	29,61
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57
	Mittelwert	69,79
	SD	36,74
Gesamt	n	106
	Mittelwert	74,99
	SD	32,86

**Tab. 17** Mittelwerte Schmerz

	SCHM
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,169
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,968
Gruppe 2 - Gruppe 3	0,073

p<0,017

**Tab. 18** Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für SCHM



**Abb. 20** Mittelwerte für Schmerz

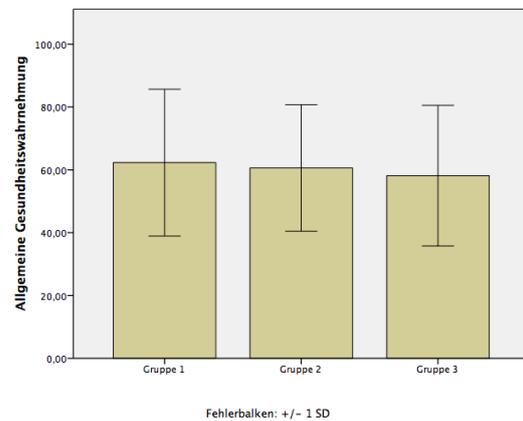
Die Mittelwerte für den Teilbereich „**Allgemeine Gesundheitswahrnehmung**“ sind in Tabelle 19 dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 20).

		AGES
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13
	Mittelwert	62,31
	SD	23,36
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	60,61
	SD	20,14
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	57
	Mittelwert	58,16
	SD	22,39
Gesamt	n	106
	Mittelwert	59,5
	SD	21,62

**Tab. 19** Mittelwerte Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)

	AGES
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,777
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,581
Gruppe 2 - Gruppe 3	0,499
p<0,017	

**Tab. 20** Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für AGES



**Abb. 21** Mittelwerte Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

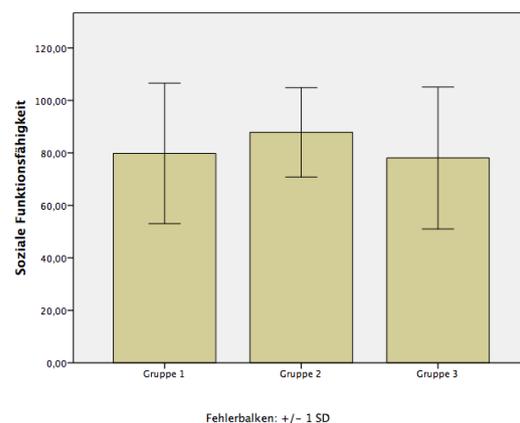
Die Mittelwerte für den Teilbereich „**Soziale Funktionsfähigkeit**“ sind in Tabelle 21 dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 22).

		SOFU
Gruppe 1	n	13
(< 12 Monate seit LTX)	Mittelwert	79,81
	SD	26,78
Gruppe 2	n	36
(12-60 Monate seit LTX)	Mittelwert	87,85
	SD	17,03
Gruppe 3	n	57
(>60 Monate seit LTX)	Mittelwert	78,07
	SD	27,07
Gesamt	n	106
	Mittelwert	81,6
	SD	24,29

**Tab. 21** Mittelwerte Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)

	SOFU
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,458
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,896
Gruppe 2 - Gruppe3	0,154
p<0,017	

**Tab. 22** Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für SOFU



**Abb. 22** Mittelwerte Soziale Funktionsfähigkeit

Die Mittelwerte für den Teilbereich „**Emotionale Rollenfunktion**“ sind in Tabelle 23 dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 24).

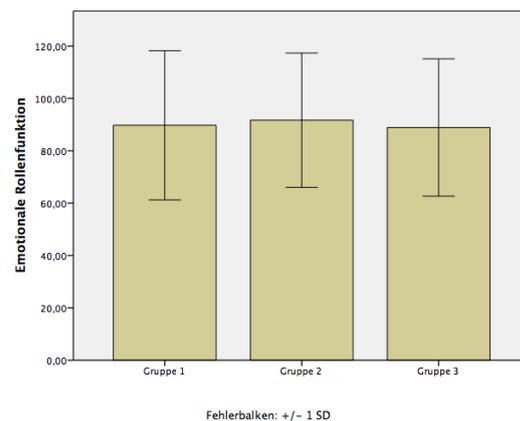
		<b>EMRO</b>
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	n	13
	Mittelwert	89,74
	SD	28,5
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	n	36
	Mittelwert	91,67
	SD	25,67
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	n	56
	Mittelwert	88,89
	SD	26,23
Gesamt	n	106
	Mittelwert	89,93
	SD	26,09

**Tab. 23** Mittelwerte Emotionale Rollenfunktion (EMRO)

	<b>EMRO</b>
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,705
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,863
Gruppe 2 - Gruppe 3	0,439

p<0,017

**Tab. 24** Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für EMRO



**Abb. 23** Mittelwerte Emotionale Rollenfunktion

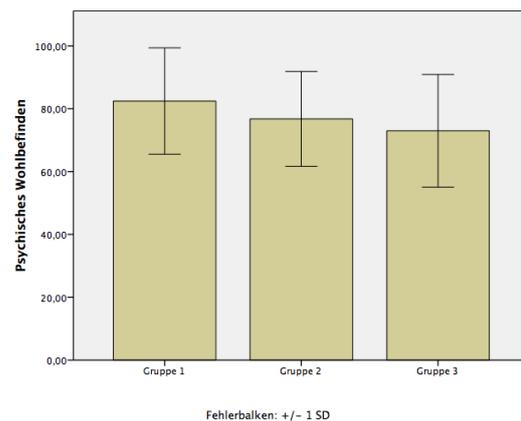
Die Mittelwerte für den Teilbereich „**Psychisches Wohlbefinden**“ sind in Tabelle 25 dargestellt. Im Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 26).

		PSYC
Gruppe 1	n	13
(< 12 Monate seit LTX)	Mittelwert	82,46
	SD	16,93
	<hr/>	
Gruppe 2	n	36
(12-60 Monate seit LTX)	Mittelwert	76,78
	SD	15,08
	<hr/>	
Gruppe 3	n	56
(>60 Monate seit LTX)	Mittelwert	72,98
	SD	17,94
	<hr/>	
Gesamt	n	106
	Mittelwert	75,43
	SD	17,04

**Tab. 25** Mittelwerte Psychisches Wohlbefinden (PSYC)

	PSYC
	p
Gruppe 1 - Gruppe 2	0,176
Gruppe 1 - Gruppe 3	0,055
Gruppe 2 - Gruppe 3	0,454
p<0,017	

**Tab. 26** Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für PSYC



**Abb. 24** Mittelwerte Psychisches Wohlbefinden

### 3.2.3 NAA – Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala

In Gruppe 1 fanden sich keine Abweichungen von der Norm um mehr als 2 Standardabweichungen, so dass keine auffälligen Befunde in dieser Gruppe erhoben werden konnten. In Gruppe 2 fanden sich 4 auffällige Befunde bei 32 unauffälligen Erhebungen. In Gruppe 3 lieferten 48 Probanden unauffällige Ergebnisse bei 9 auffälligen Befunden (Tab. 27). Diese unterschiedliche Auftretenshäufigkeit innerhalb der Gruppen war im Chi-Quadrat-Test mit  $p=0,284$  nicht signifikant.

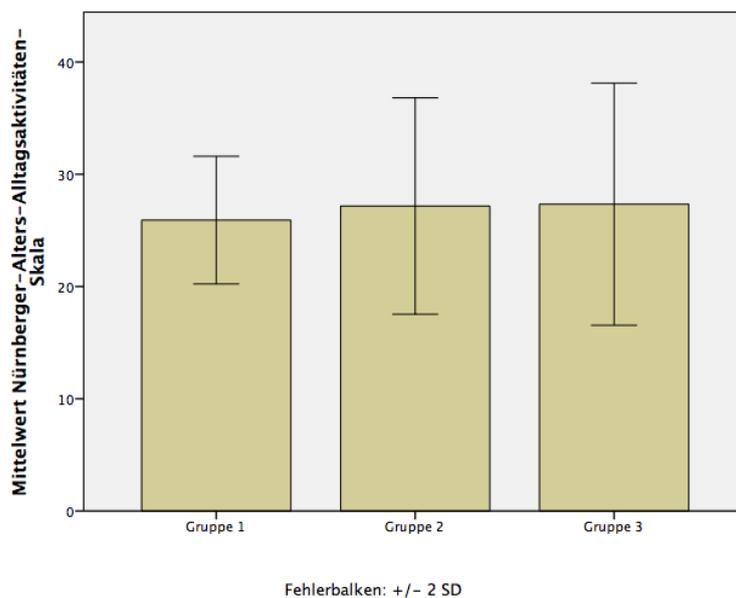
		NAA	
		unauffällig	auffällig
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	Anzahl	12	0
	Prozent	100%	0%
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	Anzahl	32	4
	Prozent	88,89%	11,11%
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	Anzahl	48	9
	Prozent	84,21%	15,79%
Gesamt	Anzahl	92	13
	Prozent	87,62%	12,38%

**Tab. 27** Ergebnisse der Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala

		NAA
Gruppe 1 (< 12 Monate seit LTX)	Mittelwert	25,92
	n	12
	SD	2,843
Gruppe 2 (12-60 Monate seit LTX)	Mittelwert	27,17
	n	36
	SD	4,820
Gruppe 3 (>60 Monate seit LTX)	Mittelwert	27,33
	n	57
	SD	5,393
Gesamt	Mittelwert	27,11
	n	105
	SD	4,952
Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test	p	0,432

**Tab. 28** Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Wallis-Test für Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala

Die erreichten Mittelwerte der drei Gruppen lagen recht nah beieinander und unterschieden sich nicht signifikant im Kruskal-Wallis-Test (Tab. 28 und Abb. 25).



**Abb. 25** Mittelwerte Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala

## 4 Diskussion

In dieser Querschnittsstudie wurden bei 106 lungentransplantierten Patienten etablierte Parameter der Neurokognition und Lebensqualität mittels standardisierter Tests untersucht und zusätzlich Parameter der Angst und Depression erfasst. Die Ergebnisse dieser Studien bilden eine Momentaufnahme für die Situation von Patienten im Zeitraum bis zu einem (Gruppe 1), bis zu fünf (Gruppe 2) und fünf und mehr Jahre (Gruppe 3) nach Lungentransplantation (LTX). Patienten, die schon länger als 1 Jahr transplantiert waren, zeigten eine höhere Leistung in der Encodierungs- und Abrufleistung des verbalen Gedächtnisses als Patienten, deren LTX kürzer als 1 Jahr zurücklag. Kein signifikanter Unterschied fand sich in den Testreihen für die Charakterisierung des Kurz- und Arbeitsgedächtnis mittels Blockspannbrett und Zahlenspanne. Die figurale Merkfähigkeit und die visuo-konstruktiven Fähigkeiten zeigten im Benton-Test ebenfalls keine relevanten Unterschiede. Zwar waren nur 8,6% der Erhebungen im Screening mit HADS-D verdächtig auf Depression, allerdings fanden sich bei 24,6% der Patienten nach LTX aufgrund von „suspekten“ Befunde im HADS-D Hinweise auf das mögliche Vorliegen von Angststörungen. Obwohl es sich bei unserem Design um eine Querschnittsuntersuchung mit singulärer Datenerhebung im Sinne einer Momentaufnahme und nicht um eine prospektive Längsschnittuntersuchung mit im zeitlichen Verlauf immer wieder in der gleichen Gruppe durchgeführter Datenerhebung handelt, können daraus zwar keine Wandlungsprozesse und Prognosen abgeleitet werden. Es handelt sich also um eine Situationsbeschreibung bei Patienten nach LTX zum Zeitpunkt der Erhebung, die zudem einen Vergleich mit den publizierten Daten und die Generierung von Forschungsbedarf ermöglicht.

Eine systematisches Literatursuche in PubMed zeigt, dass die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten nach LTX noch immer wenig untersucht ist und objektive Messdaten kaum vorliegen. Nach aktuellen Daten hat die LTX nicht nur einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, sondern auch auf die Lebensdauer nach Transplantation. Der größte potenzielle Nutzen findet sich nach heutigem Kenntnisstand bei Patienten mit höherem Lungenallokationswert, mit Lungenfibrose oder Mukoviszidose (Vock et al., 2017)

Im Hinblick auf die Mortalität nach LTX fand eine Studie von Smith und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der neurokognitiven Leistungsfähigkeit vor und Mortalität nach Transplantation. Patienten mit einer schlechteren Gedächtnisfunktion hatten auch ein signifikant verkürztes Überleben. Auch das Vorhandensein von Depression zeigte sich als negativer Prädiktor für die Überlebenszeit (Smith et al., 2014).

Hoffman et al. veröffentlichten 2012 eine erste prospektive Studie, die Veränderungen in der Neurokognition von 49 Patienten zeigte, die sich einer LTX unterzogen hatten. In dieser Studie erfolgte die Testung der Neurokognition vor Transplantation und 6 Monate danach. Obwohl die Messwerte der exekutiven Funktion und des verbalen Gedächtnisses im Allgemeinen sowohl vor als auch nach der Lungentransplantation im Normalbereich lagen, war die verbale Gedächtnisleistung nach der Transplantation im Vergleich zum Ausgangswert signifikant gebessert. Die Scores der Exekutivfunktion verbesserten sich bei jüngeren Patienten, verschlechterten sich jedoch bei älteren Patienten nach LTX. Bei zirka 30% der Patienten fand sich eine signifikante Verschlechterung der kognitiven Leistung vom Ausgangswert bis nach der Transplantation. Diese Patienten waren älter und tendenziell weniger gebildet (Hoffman et al., 2012).

Eine einzige weitere Studie von Cohen et al. befasste sich mit der Neurokognition nach Lungentransplantation. In dieser Untersuchung zeigte sich, dass leichte kognitive Beeinträchtigungen (Mild Cognitive Impairment; MCI) in 67% der getesteten Patienten auftraten. Ein MCI ist definiert als ein Übergangsbereich zwischen einer normalen kognitiven Leistungsfähigkeit und einer klinisch apparenten Alzheimer Erkrankung. Der Alltag der Patienten wird hierbei nicht wesentlich beeinflusst (Winblad et al., 2004). Mittelschwere kognitive Beeinträchtigungen traten nur bei 5% der Untersuchten auf. Dieser Schweregrad bedeutet, dass die abnehmende kognitive Leistungsfähigkeit die Alltagsfähigkeiten der Patienten im Sinne einer beginnenden und klinisch apparenten Demenz bereits einschränkt (Nasreddine et al., 2005). Cohen et al. konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Ischämiedauer des Transplantats und der kognitiven Leistungsfähigkeit nach LTX zeigen. Eine verlängerte Ischämiezeit war assoziiert mit schlechterer Gedächtnisleistung. Nichtsdestotrotz fand sich in dieser Studie im EuroQol Fragebogen, einem weitverbreiteten Instrument der präferenzbasierten Lebensqualitätsmessung nach Transplantation eine signifikant bessere Lebensqualität als davor (Cohen et al., 2014).

Die vorliegende Arbeit soll den Wissenstand zum Thema Neurokognition und HRQL nach Lungentransplantation erweitern. Langzeituntersuchungen mit lungentransplantierten Patienten liegen noch nicht vor, so dass diese Untersuchung durch den Vergleich von Patienten mit unterschiedlich lang zurückliegender LTX mögliche Unterschiede in der neurokognitiven Leistungsfähigkeit im Verlauf nach Lungentransplantation aufzeigen könnte.

Ausgangspunkt für diese Arbeit war die klinische Hypothese, dass langzeittransplantierte Patienten nach LTX im Vergleich zu anderen Organempfängern, die in der Transplantationsambulanz der Ruhrlandklinik betreut werden, vergesslicher und generell kognitiv verlangsamt erscheinen.

Doch im VLMT waren nach Datenerhebung und Vergleich der Gruppen untereinander in den Bereichen Supraspanne und Lernleistung keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Nach Interferenzliste war auch die Anzahl der erinnerten Wörter nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich die Encodierungs- und Abrufleistung nach 30minütigem Intervall zeigte Unterschiede. Hier schnitten die Probanden, die schon länger als fünf Jahre transplantiert waren, signifikant besser ab als die, die noch kein Jahr transplantiert waren. Dieses Ergebnis ist insoweit überraschend, dass sich aus der subjektiven Wahrnehmung der behandelnden Ärzte ein anderes Bild vermuten ließ. Als Gründe für dieses Ergebnis sind verschiedene Faktoren denkbar. Eine Überlegung beruht auf einer Studie von Smith et al (Smith et al., 2014). Hier wurde gezeigt, dass eine schlechtere neurokognitive Leistung ein Prädiktor für ein schlechteres Überleben ist. Es ist daher denkbar, dass in der Gruppe der Langzeittransplantierten bereits eine Selektion stattgefunden hat und Patienten mit schlechter Leistungsfähigkeit früher versterben, so dass Patienten mit besserer Leistungsfähigkeit in dieser Gruppe überrepräsentiert sind. Das Überleben der am besten angepassten Individuen könnte man im Sinne der Darwin'schen Evolutionstheorie als weiteres Beispiel für ein „Survival of the Fittest“ anführen.

Auch die regelhaft höhere Dosierung der Immunsuppressiva in der Gruppe der erst kürzlich Transplantierten kann Einfluss auf die Ergebnisse haben. Insbesondere die Calcineurininhibitoren könnten eine zentrale Rolle spielen, da diese bei suszeptiblen Individuen direkt neurotoxisch wirken (Palmer et al., 1991). Eine Datenerhebung mittels

VLMT bei Patienten, die noch vor einer Lungentransplantation stehen und danach in Verbindung mit einer Spiegelbestimmung der Immunsuppressiva und Clearancefunktion könnte hier mehr Aufschluss bringen, da dies eine Einordnung der Leistungsfähigkeit von Gruppe 1 erleichtern würde. Weitere Studien mit einer prospektiven Verfolgung der Patienten vor und nach Lungentransplantation erscheinen deshalb sinnvoll, zumal die Ergebnisse von Querschnittstudien eine Momentaufnahme bilden, während Längsschnittstudien individuelle Wandlungsprozesse ausdrücken.

In den Tests, die das Kurz- und Arbeitsgedächtnis prüfen (Zahlenspanne vorwärts/rückwärts, Blockspannbrett vorwärts/rückwärts), zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Hoffmann et al. konnten in ihrer Studie (Hoffman et al., 2012) jedoch zeigen, dass sich bei Patienten, die sich einer Lungentransplantation unterzogen hatten, im Vergleich zu den Ergebnissen vor LTX das verbale Gedächtnis nach 6 Monaten verbessert hatte. Da das in dieser Querschnittsstudie untersuchte Kollektiv jedoch nicht auch schon vor der Lungentransplantation getestet wurde, ist unklar, auf welchem Niveau sich die hier untersuchten Patienten vor der Transplantation befanden und ob nach Transplantation eine Verbesserung messbar ist. Ein Vergleich zwischen gematchten Patienten der Gruppe 1 und auf der Warteliste, die sich unmittelbar vor einer Transplantation befinden, wäre in diesem Zusammenhang zwar interessant, doch wäre eine prospektive Längsschnittuntersuchung besser geeignet, individuelle Wandlungsprozesse im Hinblick auf Kurz- und Arbeitsgedächtnis zu charakterisieren.

Von den vier Tests, die den Bereich Kurz- und Arbeitsgedächtnis prüfen (Zahlenspanne vorwärts/rückwärts; Blockspannbrett vorwärts/rückwärts) lieferte in dieser Studie auch kein Untertest signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Daher lässt sich für diesen Bereich der Neurokognition keine richtungweisende Aussage über zu erwartende Veränderungen im Kurz- und Arbeitsgedächtnis nach LTX treffen.

Figurale Merkfähigkeit und visuo-konstruktive Fähigkeiten wurden mittels Benton-Test charakterisiert. In diesem Teil der Testbatterie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In der Literatur finden sich keine Publikationen, bei denen visuo-konstruktive Fähigkeiten und figurale Merkfähigkeit im Rahmen von Organtransplantationen beleuchtet werden. Somit bietet sich hier noch ein weites Feld für ergänzende Studien insbesondere im Vergleich zwischen gelisteten und bereits transplantierten Patienten.

Mittels HADS-D wurde das Patientenkollektiv auf das Vorhandensein von Angst und Depression untersucht. Im Gesamtkollektiv fanden sich bei 105 erfassten Probanden 5,74% suspekte und 2,85% auffällige Befunde. Dies entspricht im Wesentlichen der Prävalenz von Depression in der deutschen Normalbevölkerung, die im Jahr 2013 bei 8,1% lag (Busch et al., 2013). Hierbei ist noch zu berücksichtigen, dass es sich beim HADS-D nur um ein Screeningtool handelt. Eine Diagnosestellung ausschließlich mit diesem Fragebogen verbietet sich. Die Anzahl der tatsächlich depressiven Patienten ist vermutlich in der Studiengruppe noch kleiner. Dieses Ergebnis deckt sich mit Untersuchungen von Caine und Kollegen (Caine et al., 1996) und Goetzmann und Kollegen (Goetzman et al., 2005). In diesen Studien zum Thema Depression nach LTX war die Prävalenz von Depression ebenfalls vergleichbar mit der Normalbevölkerung. Trotzdem ist die Depression ein relevantes Problem nach Organtransplantationen. In einer Übersichtsarbeit zu diesem Thema stellten Dew et al. fest, dass 63% der Transplantierten im Laufe der ersten Jahre nach dem Eingriff von Depression oder Angst betroffen sind. In ihrer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Depression das Mortalitätsrisiko nach Transplantation um 65% steigert. Diese Arbeit schloss jedoch auch Studien ein, die Herz-, Lungen-, Leber- und Nierentransplantation betrachteten. Fraglich ist daher, ob sich die Ergebnisse dieser Metaanalyse auf lungentransplantierte Patienten übertragen lassen (Dew et al., 2015).

In dieser Studie unterschieden sich die Mittelwerte der erreichten Punkte innerhalb der Gruppen nicht signifikant, auch wenn der Vergleich zwischen den Gruppen mit  $p=0,071$  nur knapp kein vorab definiertes Signifikanzniveau erreichte. Hier bietet sich ein Ansatzpunkt für weitere Studien zum Thema Depression im Rahmen von Lungentransplantationen. Rodrigue und Kollegen (Rodrigue et al., 2005) sowie Vermeulen und Kollegen (Vermeulen et al., 2003) und Cohen und Kollegen (Cohen et al., 2014) beleuchteten in ihren Untersuchungen eben dieses Thema aus dem Blickwinkel der Lebensqualität. Cohen und Mitarbeiter fanden Depressionen in einer Größenordnung, die auch in unserer Studie vorlag und berichteten für die ersten Monaten nach LTX keine relevante Zunahme der Symptome. In beiden anderen Studien stieg bei lungentransplantierten Patienten das Ausmaß der Depression erst nach 3 Jahren an. Das Kollektiv dieser Dissertation zeigt zumindest eine Tendenz, die die Untersuchungen von Rodrigue und Vermeulen stützt und Anlass geben sollte für weitere Studien, in denen auch

der Einfluss von Confoundern wie Immunsuppression und chronische Abstoßung prospektiv analysiert wird.

Ein anderes Bild zeigt sich bei der Auswertung des HADS-D im Teilbereich Angst. Subjektiv wirkten Patienten nach LTX auf die Behandler in der Nachsorge ängstlicher und besorgter. Auffällig ist in dieser Untersuchung der hohe Anteil an auffälligen oder suspekten Befunden, die ermittelt wurden. In der gesamten Studienpopulation fanden sich 17,14% suspekte und 7,62% auffällige Befunde. Zusammengefasst heißt dies, dass fast jeder vierte untersuchte Patient im HADS-D keine unauffälligen Befunde bezüglich Angst hat. Einen vergleichbaren Prozentsatz von LTX-Patienten mit Hinweisen auf Angststörung fanden Cohen et al. in einer retrospektiven Untersuchung zur kognitiven Funktion, psychischen Gesundheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach LTX (Cohen et al, 2014). Der höchste Anteil an pathologischen Befunden findet sich in unserem Kollektiv in Gruppe 2. Dort liefert der Test bei 36,1% der Untersuchten nicht normale Werte. Der HADS-D wurde mittlerweile in all seinen Übersetzungen in mehreren hundert Studien verwendet, liefert valide Ergebnisse und ist sehr etabliert. Er eignet sich nicht nur sehr gut zur Aufdeckung von Depression, sondern auch von Angststörungen (Bjelland et al., 2002). Einerseits fanden bereits Cohen und Mitarbeiter heraus, dass stärkere emotionale Belastbarkeit mit geringerer psychischer Belastung in den Bereichen Depression korreliert (Cohen et al, 2014). Andererseits ist die Erkennung und Behandlung einer Depression nach LTX von hoher klinischer Relevanz, da die Betroffenen zu einer schlechteren Compliance bezüglich der konsequenten Einnahme von Medikamenten (z.B. Immunsuppressiva) und anderen Therapien neigen, die nach LTX von prognostischer Bedeutung sind.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich ferner, dass das Auftreten von Angst bei Patienten nach LTX ein relevantes und nicht zu unterschätzendes Problem ist, insbesondere bei Patienten, die zwischen 1 und 5 Jahren transplantiert sind. Auch Vermeulen et al. untersuchten in der bereits oben zitierten Studie ihre Studienpopulation auf das Vorhandensein von Angst. In ihrer Untersuchung kam es mehr als 3 Jahren nach LTX zu einem sprunghaften Anstieg der Level im Bereich Angst, während sie Häufigkeit in der Zeit davor vergleichbar mit der Normalpopulation waren. Vermeulen et al. nutzen jedoch mit dem STAI Score ein anderes Tool zur Erfassung der Angst. Daher sind die Ergebnisse nur bedingt miteinander vergleichbar. In der vorliegenden Arbeit findet sich der höchste Anteil an suspekten und auffälligen Befunden in der Gruppe an Probanden,

deren LTX zwischen einem und fünf Jahren zurückliegt, erfasst also auch die Patienten, deren LTX mehr als 3 Jahre zurückliegt, so dass sich die Ergebnisse beider Untersuchungen stützen. Das follow-up der Probanden bei Vermeulen et al. endete jedoch nach 55 Monaten, so dass keine Daten von Probanden, die länger als 5 Jahre transplantiert waren, vorliegen.

Zwar konnten Dew und Kollegen in ihrer bereits oben zitierten Metaanalyse keinen Effekt von Angst auf Mortalität und Morbidität bei Patienten nach Organtransplantation zeigen, allerdings kann das Vorhandensein von Angst einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nehmen. Dass nahezu jeder vierte Untersuchte keine normalen Werte im Screening auf Angst vorweisen kann, erfordert daher eine weitere eingehende Auseinandersetzung mit dieser Thematik. Eine regelhafte Verwendung des HADS-D im Rahmen von routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen und eine frühzeitige psychologische Beratung oder Intervention könnte hier für eine Verbesserung sorgen. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zum Thema Angst nach LTX erscheinen sinnvoll. Eine Studienpopulation mit regelmäßiger psychologischer Begleitung und eine entsprechende Kontrollgruppe ohne Intervention könnte mittels HADS-D und SF-36 im Verlauf beobachtet werden, um etwaige Effekte sichtbar zu machen.

Mit Hilfe der Nürnberger-Alters-Alltagsskala wurden Einschränkungen in den Alltagsfähigkeiten der Probanden untersucht im Hinblick auf die Frage, ob Patienten nach LTX Einschränkungen von instrumentellen Fähigkeiten, ihrer Gedächtnisleistung oder sozialen Fähigkeiten wahrnehmen. Hier zeigte sich im Verlauf eine zunehmende Anzahl an pathologischen Ergebnissen. In den 3 Gruppen stieg der prozentuale Anteil der Patienten mit eingeschränkter Alltagsaktivität mit zunehmender Zeit nach LTX tendenziell an. Es fand sich aber kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den drei Gruppen.

Zum Thema Alltagsaktivität nach LTX liegen zum heutigen Zeitpunkt keine international publizierten Studien vor. Eine einzelne Studie mit einer sehr kleinen Studienpopulation befasst sich mit der Alltagsaktivität bei Patienten nach Lebertransplantation. Van den Berg-Emons und Kollegen verfolgten dabei einen anderen Ansatz und maßen die Alltagsaktivität der Probanden mittels einer 24-stündigen Aufzeichnung der Bewegungen durch Beschleunigungssensoren (van den Berg-Emons et al., 2006). In dieser Studie waren die lebertransplantierten Patienten weniger aktiv als die Vergleichsgruppe, die Unterschiede allerdings ebenfalls nicht signifikant. Durch die niedrige Fallzahl von 16

Probanden ist die Aussagekraft dieser Untersuchung allerdings sehr begrenzt und die Ergebnisse sind nur bedingt übertragbar. Durch den nur kurzen Beobachtungszeitraum von 24 Stunden ist auch ein Hawthorne-Effekt denkbar, was bedeutet, dass die Probanden ihr natürliches Verhalten geändert haben, in dem Wissen an einer Studie teilzunehmen und unter Beobachtung zu stehen.

Die Messung mittels NAA ermittelt ebenfalls die Alltagsaktivität. Im NAA werden Aktivitäten erfragt, die lungentransplantierte Patienten eher vermeiden sollen, wie z.B. der Besuch von Konzerten und Großveranstaltungen. Daher erreichen Patienten nach LTX allein schon durch den Umstand, dass sie transplantiert sind, schlechtere Werte als die Norm. Im Vergleich der Gruppen untereinander ist dieser Effekt allerdings unerheblich, da dieser Umstand alle Untersuchten betrifft. Auch ist der NAA erst ab einem Alter von 55 Jahren normiert. Für Menschen jüngerer Alters liegen keine Vergleichsdaten vor. Um dennoch alle in dieser Arbeit untersuchten Probanden erfassen zu können, wurde auf Patienten, die jünger als 55 Jahre waren die Normierung der jüngsten Altersgruppe von 55 bis 69 Jahren angewandt. Durch die um 14 Jahre weitgefaste Spannbreite der Normgruppe erscheint eine Anwendung auf Patienten, die auch etwas jünger sind, dennoch vertretbar.

In den acht Subskalen des SF-36 Fragebogens zum Gesundheitszustand fanden sich in diesem Kollektiv der Patienten nach LTX in der Subskala für **Vitalität** signifikante Unterschiede. Die Gruppe 1 erreichte hier signifikant mehr Punkte als die beiden anderen Gruppen. Es überrascht nicht, dass sich Patienten im ersten Jahr nach LTX voller Lebenskraft fühlen. Viele Probanden berichteten von der Transplantation als „zweiten Geburtstag“ oder als „geschenkte Jahre“. Als chronisch Lungenerkrankte waren sie über einen langen Zeitraum einem hohen Leidensdruck ausgesetzt, der nach LTX meist erheblich abnahm. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Lebensqualität nach LTX deutlich zunimmt (Buschbach et al., 1994; Gross et al., 1994; Mac Naughton et al, 1998). Der Abfall der Punktwerte für Vitalität in den beiden anderen Gruppen erklärt sich möglicherweise dadurch, dass die anfängliche Euphorie im Verlauf der Jahre etwas abnimmt, da das Leben mit transplantierte Lunge trotzdem noch mit Einschränkungen und neu hinzutretenden Nebenwirkungen verbunden ist. Kugler und Kollegen zeigten in ihrer Studie den negativen Einfluss des Auftretens von Nebenwirkungen auf die Lebensqualität von Patienten mit LTX (Kugler et al., 2007). In einer weiteren Studie zum Thema Lebensqualität nach LTX erzielten Kugler et al. bei Verwendung des “Quality of Life Profile for Chronic Diseases Questionnaire” vergleichbare Ergebnisse wie in der

vorliegenden Arbeit. Die Selbsteinschätzungen von 280 LTX-Patienten in diesem Fragebogen waren für alle Dimensionen der gesamten Stichprobe hoch und blieben auch bei mittel- und langfristig bis zu 14 Jahren Überlebenden relativ ähnlich (Kugler et al., 2005).

Für weitere Untersuchungen zu diesem Thema wäre es der Vollständigkeit halber sinnvoll Erhebungen zur Lebensqualität bereits bei Patienten auf der Warteliste vorzunehmen. Zwar ist die Zunahme der Lebensqualität in den ersten Monaten nach LTX gut belegt, trotzdem würde dies eine Einordnung der Ergebnisse der Patienten nach Lungentransplantation insbesondere dann erleichtern, wenn außerdem eine Stichprobe von Patienten befragt würde, die aus den verschiedensten Gründen nicht für eine LTX geleistet werden konnten.

Diese Studie hat klare Limitationen. Die Gesamtzahl der in dieser Querschnittsstudie erfassten LTX-Patienten ist mit 106 relativ klein und das Kollektiv sehr heterogen. Da die Lungentransplantation zwar ein mittlerweile etabliertes, aber dennoch aufwendiges und mit Risiken behaftetes Verfahren ist, ist die Anzahl der Patienten im Vergleich mit anderen Disziplinen der Organtransplantation infrage kommenden Probanden naturgemäß kleiner. In diese Untersuchung wurden daher nahezu alle Patienten mit Zustand nach LTX eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der Ruhrlandklinik im Nachsorgeprogramm regelmäßig behandelt wurden. Die größte Limitation besteht aber in der Tatsache, dass es sich nicht um eine Längs-, sondern um eine Querschnittsuntersuchung handelt und weder die Daten vor der LTX noch eines gematchten Kollektivs auf der Warteliste zur LTX erfasst werden konnten. Die Nachteile einer Querschnittsstudie liegen klar auf der Hand: Während Querschnittstudien eine Momentaufnahme der aktuellen Situation darstellen, gestatten Längsschnittstudien die Analyse von Veränderungen und Entwicklungen im zeitlichen Verlauf. Werden außerdem die klinischen Daten vor der LTX erfasst, kann zudem analysiert werden, ob die statistischen Endpunkte zumindest teilweise von einem Confounder beeinflusst werden.

Eine weitere methodische Limitation der vorliegenden Untersuchung findet sich in den Einschlusskriterien (Tab. 2). Es konnten nur Probanden erfasst werden, deren kognitive Leistungsfähigkeit ausreichend war, um zumindest die Fragestellung der verschiedenen Tests ausreichend verstehen und befolgen zu können. Bei einigen wenigen Patienten nach

LTX wurde dieses Einschlusskriterium nicht erfüllt, so dass deren kognitive Leistungsfähigkeit in dieser Studie keinen Einfluss findet. Doch scheint die Zahl der exkludierten Patienten so gering, dass das untersuchte Kollektiv zumindest für dieses Zentrum als repräsentativ betrachtet werden kann.

Die Einteilung des Probandenkollektivs in 3 Gruppen erfolgte nach ausgewählten Gesichtspunkten. In Gruppe 1 wurden Patienten eingeschlossen, deren Lungentransplantation maximal 1 Jahr zurücklag. Die Überlegung dahinter war, dass im ersten Jahr nach LTX die Dosierung der Immunsuppressiva regelhaft höher war als im Zeitraum danach, und zwar weil die empfohlene Dosierung vom Zeitpunkt nach LTX und entzündlichen Komplikationen abhängt oder geändert wird, um eine akute Abstoßung des Transplantats zu verhindern. Das Auftreten von direkten neurotoxischen Effekten durch Calcineurin-Inhibitoren wäre im ersten Jahr nach LTX am wahrscheinlichsten. In Gruppe 3 wurden Patienten eingeschlossen, deren Transplantation mehr als 5 Jahre zurücklag. Bei diesen Patienten ist am ehesten zu vermuten, dass eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit sichtbar wird, da hier durch die kumulative Dosis der neurotoxischen Calcineurin-Inhibitoren neurotoxische Effekte wahrscheinlicher werden.

Bezüglich des zukünftigen Forschungsbedarf lässt sich auf Grund der Tatsache, dass die neurokognitive Leistungsfähigkeit, Lebensqualität, Depression und Angststörungen von Patienten nach Lungentransplantation bisher nur von einigen wenigen Studien in heterogenen Kollektiven und oft ohne Kontrollgruppe bzw. Einfluss von Confoundern untersucht wurden, folgendes schlussfolgern: Die publizierten Untersuchungen zu diesem Thema zeigten Veränderungen in der Gedächtnisleistung der Probanden und das Vorhandensein von kognitiven Einschränkungen. Insbesondere über den Langzeitverlauf der Leistungsfähigkeit und Risikofaktoren ist aber wenig bekannt. Die Veränderungen in der Gedächtnisleistung zwischen den Gruppen waren eher heterogen. So konnte kein eindeutiger Trend im Laufe der Zeit nach LTX ermittelt werden. Daher bietet es sich einerseits an, in einem regelmäßigen follow-up das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv weiterzuverfolgen, um den Verlauf der Gedächtnisleistung individuell darstellen zu können. Eine Längsschnittstudie mit dieser Studienpopulation wären wahrscheinlich um einiges aussagekräftiger und die erste zu diesem Thema. Insbesondere sollten aber alle Patienten bereits bei der Vorbereitung zur Entscheidung über die Aufnahme auf die Warteliste für eine LTX mit unserer Testbatterie untersucht werden, und zwar unabhängig

davon, ob sie final gelistet werden oder nicht. Dies würde einen Prä-/Postvergleich und die Analyse der Auswirkungen auf die LTX selbst ermöglichen. Im Zuge einer Nachverfolgung der untersuchten Gruppe würde sich auch ein Blick auf die Gesamtüberlebenszeit der Patienten lohnen, um zu ermitteln, ob die kognitive Leistungsfähigkeit in diesem Kollektiv einen Einfluss auf die Lebensdauer nach LTX hat.

## 5 Zusammenfassung

Die neurokognitive Leistungsfähigkeit (NKLF) von Patienten nach Lungentransplantation (LTX) ist bisher nur schlecht untersucht und nur wenige Studien befassen sich mit diesem Thema. Klinische Erfahrungen von behandelnden Ärzten lassen jedoch eine Beeinträchtigung der NKLF mit zunehmender Dauer nach LTX vermuten. Daher wurde in dieser Querschnittsstudie die Gedächtnisleistung von 106 Patienten mit bis zu einem Jahr (n=13), ein bis fünf (n=36) Jahre und mehr als fünf Jahre (n=57) nach LTX analysiert. Zusätzlich wurde in diesen 3 Gruppen die Lebensqualität, das Vorhandensein von Depression und Angst und die allgemeine Alltagsaktivität erfasst.

Im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest zeigten Patienten, die schon länger als 1 Jahr transplantiert waren, eine höhere Leistung in der Encodierungs- und Abrufleistung des verbalen Gedächtnisses als Patienten, deren LTX kürzer als 1 Jahr zurücklag. Mittels Blockspannbrett und Zahlenspanne wurde das Kurz- und Arbeitsgedächtnis getestet. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die figurale Merkfähigkeit und die visuo-konstruktiven Fähigkeiten wurden mittels Benton-Test erfasst, der ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zeigte. Unklar ist allerdings, ob tatsächlich kein Effekt vorhanden war oder ein vorhandener Effekt nicht nachgewiesen werden konnte. Angst und Depression wurden mittels Hospital Anxiety and Depression Scale gescreent. Verdächtig auf Depression waren 8,6% der Befunde, was in etwa der deutschen Normalbevölkerung entspricht. Allerdings wurden 24,6% der Erhebungen im Bereich Angst durch den verwendete Screeningfragebogen als „suspekt“ klassifiziert.

Im SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand erreichte Gruppe 1 im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant höhere Werte im Bereich „Vitalität“. In den anderen Subgruppen des SF-36 gab es zwischen den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Ein follow-up der untersuchten Kohorte wäre sinnvoll, um den Verlauf der Gedächtnisleistung verfolgen zu können, da sich durch die vorliegende Arbeit hier kein eindeutiges Bild ergibt. Auch die hohe Prävalenz von Angst verdient eine eingehendere Betrachtung in folgenden Untersuchungen und insbesondere auch in der routinemäßigen Inkludierung dieser Testbatterie bei den Untersuchungen zur Listung und zur Nachsorge von Patienten nach LTX.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anghel, D., Tanasescu, R., Campeanu, A., Lupescu, I., Podda, G., Bajenaru, O. (2013):  
Neurotoxicity of immunosuppressive therapies in organ transplantation.  
*Maedica (Buchar)* 8, 170-175.
2. Arcasoy, S. M., Kotloff, R. M. (1999):  
Lung Transplantation.  
*New England Journal of Medicine* 340, 1081-1091.
3. Baddeley, A. D., Hitch, G. (1974):  
Working Memory.  
*In: H. B. Gordon (Ed.): Psychology of Learning and Motivation.*  
Volume 8, S. 47-89:  
New York: Academic Press
4. Bengel, J., Wirtz, M., Zwingmann, C. (2008):  
Diagnostische Verfahren in der Rehabilitation  
Göttingen: Hogrefe.
5. Bennett, P. C., Schmidt, L., Lawen, A., Moutsoulas, P., Ng, K. T. (2002):  
Cyclosporin A, FK506 and rapamycin produce multiple, temporally distinct, effects  
on memory following single-trial, passive avoidance training in the chick.  
*Brain Res* 927, 180-194.
6. Benton, A. L. (2009):  
Benton Test.  
Göttingen: Hogrefe.
7. Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., Neckelmann, D. (2002):  
The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature  
review.  
*J Psychosom Res* 52, 69-77.
8. Bullinger, M. (1991):  
Quality of life – definition, conceptualisation and implications– A methodologist's  
view.  
*Theoretical Surgery* 6, 143-146.
9. Bullinger, M. K., I. (1998):  
SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung.  
Göttingen: Hogrefe.
10. Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R., Hapke, U. (2013):  
Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in  
Germany.  
*Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56, 733-739.
11. Buschbach, J. J., Horikx, P. E., van den Bosch, J. M., Brutel de la Riviere, A., de  
Charro, F. T. (1994):

Measuring the quality of life before and after bilateral lung transplantation in patients with cystic fibrosis.  
Chest 105, 911-917.

12. Caine, N., Sharples, L. D., Dennis, C., Higenbottam, T. W., Wallwork, J. (1996):  
Measurement of health-related quality of life before and after heart-lung transplantation.  
J Heart Lung Transplant 15, 1047-1058.
13. Chambers, D. C., Cherikh, W. S., Harhay, M. O., Hayes, D., Jr., Hsich, E., Khush, K. K., Meiser, B., Potena, L., Rossano, J. W., Toll, A. E., Singh, T. P., Sadavarte, A., Zuckermann, A., Stehlik, J. (2019):  
The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match.  
J Heart Lung Transplant 38, 1042-1055.
14. Cohen, D. G., Christie, J. D., Anderson, B. J., Diamond, J. M., Judy, R. P., Shah, R. J., Cantu, E., Bellamy, S. L., Blumenthal, N. P., Demissie, E., Hopkins, R. O., Mikkelsen, M. E. (2014):  
Cognitive function, mental health, and health-related quality of life after lung transplantation.  
Ann Am Thorac Soc 11, 522-530.
15. Coman, E., Moses, J. A., Jr., Kraemer, H. C., Friedman, L., Benton, A. L., Yesavage, J. (1999):  
Geriatric performance on the Benton Visual Retention Test: demographic and diagnostic considerations.  
Clin Neuropsychol 13, 66-77.
16. Dew, M. A., Rosenberger, E. M., Myaskovsky, L., DiMartini, A. F., DeVito Dabbs, A. J., Posluszny, D. M., Steel, J., Switzer, G. E., Shellmer, D. A., Greenhouse, J. B. (2015): Depression and Anxiety as Risk Factors for Morbidity and Mortality after Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis.  
Transplantation 100, 988-1003.
17. Goetzmann, L., Scheuer, E., Naef, R., Vetsch, E., Buddeberg, C., Russi, E. W., Boehler, A. (2005):  
Psychosocial situation and physical health in 50 patients > 1 year after lung transplantation.  
Chest 127, 166-170.
18. Gross, C. R., Savik, K., Bolman, R. M., 3rd, Hertz, M. I. (1995):  
Long-term health status and quality of life outcomes of lung transplant recipients.  
Chest 108, 1587-1593.

19. Grover, F. L., Fullerton, D. A., Zamora, M. R., Mills, C., Ackerman, B., Badesch, D., Brown, J. M., Campbell, D. N., Chetham, P., Dhaliwal, A., Diercks, M., Kinnard, T., Niejadlik, K., Ochs, M. (1997):  
The past, present, and future of lung transplantation.  
*Am J Surg* 173, 523-533.
  
20. Gullestad, L., Mortensen, S. A., Eiskjaer, H., Riise, G. C., Mared, L., Bjortuft, O., Ekmechag, B., Jansson, K., Simonsen, S., Gude, E., Rundqvist, B., Fagertun, H. E., Solbu, D., Iversen, M. (2010):  
Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. *Transplantation* 90, 1581-1589.
  
21. Härting, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., Kessler, J. (2000):  
Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition. Manual.  
Bern: Huber.
  
22. Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S. (2001):  
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT.  
Göttingen: Hogrefe.
  
23. Herrmann-Lingen, C., Buss, U. Snaith, R. P. (2011):  
Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D) Manual (Vol. 3).  
Bern: Hans Huber.
  
24. Hocker, B., Tonshoff, B. (2011):  
Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: a viable option?  
*Paediatr Drugs* 13, 49-69.
  
25. Hoffman, B. M., Blumenthal, J. A., Carney, R. C., O'Hayer, C. V., Freedland, K., Smith, P. J., Babyak, M. A., Davis, R. D., Mathew, J. P., Martinu, T., Palmer, S. (2012): Changes in neurocognitive functioning following lung transplantation.  
*Am J Transplant* 12, 2519-2525.
  
26. Ikegami, S., Inokuchi, K. (2000):  
Antisense DNA against calcineurin facilitates memory in contextual fear conditioning by lowering the threshold for hippocampal long-term potentiation induction. *Neuroscience* 98, 637-646.
  
27. Illsinger, S., Janzen, N., Lucke, T., Bednarczyk, J., Schmidt, K. H., Hoy, L., Sander, J., Das, A. M. (2011):  
Cyclosporine A: impact on mitochondrial function in endothelial cells.  
*Clin Transplant* 25, 584-593.
  
28. Kahl, A., Kirchhof, J., Fütting, A., Hütter, B.-O., Wilde, B., Witzke, O., Benson, S., Hadamitzky, M., Schedlowski, M. (2017):

Acute administration of cyclosporine A does not impair attention or memory performance in healthy men.  
*Behavioural pharmacology* 28, 255-261

29. Kandel, E. (2013):  
Principles of Neural Science. 5. Ed.  
New York: McGraw-Hill
30. Khwaja, A. (2010):  
KDIGO guidelines for care of the kidney transplant recipient.  
*Nephron Clin Pract* 116, 27-28.
31. Kugler, C., Fischer, S., Gottlieb, J., Tegtbur, U., Welte, T., Goerler, H., Simon, A., Haverich, A., Strueber, M. (2007):  
Symptom experience after lung transplantation: impact on quality of life and adherence.  
*Clin Transplant* 21, 590-596.
32. Kugler, C., Fischer, S., Gottlieb, J., Welte, T., Simon, A., Haverich, A., Strueber, M. (2005):  
Health-related quality of life in two hundred-eighty lung transplant recipients.  
*J Heart Lung Transplant* 24, 2262-2268.
33. Kugler C, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Weissenborn K, Barg-Hock H, Bara C, Einhorn I, Haverich A, Haller H. (2013):  
Health-related quality of life after solid organ transplantation: a prospective, multiorgan cohort study.  
*Transplantation* 96, 316-23.
34. MacNaughton, K. L., Rodrigue, J. R., Cicale, M., Staples, E. M. (1998):  
Health-related quality of life and symptom frequency before and after lung transplantation.  
*Clin Transplant* 12, 320-323.
35. Malleret, G., Haditsch, U., Genoux, D., Jones, M. W., Bliss, T. V., Vanhose, A. M., Weitlauf, C., Kandel, E. R., Winder, D. G., Mansuy, I. M. (2001):  
Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin.  
*Cell* 104, 675-686.
36. Mansuy, I. M. (2003):  
Calcineurin in memory and bidirectional plasticity.  
*Biochem Biophys Res Commun* 311, 1195-1208.
37. Mansuy, I. M., Mayford, M., Jacob, B., Kandel, E. R., Bach, M. E. (1998):  
Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory.  
*Cell* 92, 39-49.

38. Martínez-Sanchis, S., Bernal, M. C., Montagud, J. V., Candela, G., Crespo, J., Sancho, A., Pallardó, L. M. (2011):  
Effects of immunosuppressive drugs on the cognitive functioning of renal transplant recipients: a pilot study.  
*J Clin Exp Neuropsychol* 33, 1016-1024.
39. Müller, S. V (2014):  
*Klinische Neuropsychologie - kognitive Neurologie.*  
Stuttgart: Thieme.
40. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., Chertkow, H. (2005):  
The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment.  
*J Am Geriatr Soc* 53, 695-699.
41. Nishiguchi, T., Mochizuki, K., Shakudo, M., Takeshita, T., Hino, M., Inoue, Y. (2009):  
CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation.  
*Am J Roentgenol* 192, 1003-1011.
42. Orens, J. B., Garrity, E. R., Jr. (2009):  
General overview of lung transplantation and review of organ allocation.  
*Proc Am Thorac Soc* 6, 13-19.
43. Oswald, W. D., Fleischmann, U.M. (1997):  
*Nürnberger-Alters-Inventar.*  
Göttingen: Hogrefe.
44. Padovan, C. S., Yousry, T. A., Schleuning, M., Holler, E., Kolb, H. J., Straube, A. (1998):  
Neurological and neuroradiological findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation.  
*Ann Neurol* 43, 627-633.
45. Palmer, B. F., Toto, R. D. (1991):  
Severe neurologic toxicity induced by cyclosporine A in three renal transplant patients.  
*Am J Kidney Dis* 18, 116-121.
46. Parekh, P. I., Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., LaCaille, R., Rowe, S., Dancel, L., Carney, R. M., Davis, R. D., Palmer, S. (2005):  
Gas exchange and exercise capacity affect neurocognitive performance in patients with lung disease.  
*Psychosom Med* 67, 425-432.
47. Pedraza, R., Marik, P. E., Varon, J. (2009):  
Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review.  
*Critical Care and Shock* 12, 135-143.
48. Preljevic, V. T., Østhus, T. B. H., Sandvik, L., Opjordsmoen, S., Nordhus, I. H., Os, I., Dammen, T. (2012):

Screening for anxiety and depression in dialysis patients: Comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory. *Journal of Psychosomatic Research* 73, 139-144.

49. Rodrigue, J. R., Baz, M. A., Kanasky, W. F., Jr., MacNaughton, K. L. (2005): Does lung transplantation improve health-related quality of life? The University of Florida experience. *J Heart Lung Transplant* 24, 755-763.
50. Sato, M., Waddell, T. K., Wagnetz, U., Roberts, H. C., Hwang, D. M., Haroon, A., Wagnetz, D., Chaparro, C., Singer, L. G., Hutcheon, M. A., Keshavjee, S. (2011): Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 30, 735-742.
51. Scheffert, J. L., Raza, K. (2014): Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis* 6, 1039-1053.
52. Schellig, D. (2009): *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen.* Göttingen: Hogrefe.
53. Scherwath, A., Schirmer, L., Kruse, M., Ernst, G., Eder, M., Dinkel, A., Kunze, S., Balck, F., Bornhäuser, M., Ehninger, G., Dolan, K., Gramatzki, M., Kolb, H. J., Heußner, P., Wilhelm, H., Beelen, D. W., Schulz-Kindermann, F., Zander, A. R., Koch, U., Mehnert, A. (2013): Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective multicenter study. *Psychooncology* 22, 1509-1516.
54. Singer, J. P., Chen, J., Blanc, P. D., Leard, L. E., Kukreja, J., Chen, H. (2013): A thematic analysis of quality of life in lung transplant: the existing evidence and implications for future directions. *Am J Transplant* 13, 839-850.
55. Singer, J. P., Singer, L. G. (2013): Quality of life in lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 34, 421-430.
56. Sklar, E. M. (2006): Post-transplant neurotoxicity: what role do calcineurin inhibitors actually play? *Am J Neuroradiol* 27, 1602-1603.
57. Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Carney, R. M., Freedland, K. E., O'Hayer, C. V., Trulock, E. P., Martinu, T., Schwartz, T. A., Hoffman, B. M., Koch, G. G., Davis, R. D., Palmer, S. M. (2014):

- Neurobehavioral functioning and survival following lung transplantation.  
Chest 145, 604-611.
58. Squier, H. C., Ries, A. L., Kaplan, R. M., Prewitt, L. M., Smith, C. M., Kriett, J. M., Jamieson, S. W. (1995):  
Quality of well-being predicts survival in lung transplantation candidates.  
Am J Respir Crit Care Med 152, 2032-2036.
59. Thyagarajan, G. K., Cobanoglu, A., Johnston, W. (1997):  
FK506-Induced Fulminant Leukoencephalopathy After Single-Lung  
Transplantation. Ann Thorac Surg 64, 1461-1464.
60. The WHOQOL Group (1998):  
Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life  
assessment.  
Psychol Med 28, 551-558.
61. Toronto Lung Transplant Group (1986):  
Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis.  
New England Journal of Medicine 314, 1140-1145.
62. Treede, H., Glanville, A. R., Klepetko, W., Aboyoun, C., Vettorazzi, E., Lama, R.,  
Bravo, C., Knoop, C., Aubert, J. D., Reichenspurner, H. (2012):  
Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of  
bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized  
international trial in lung transplantation.  
J Heart Lung Transplant 31, 797-804.
63. Tsang, B. K. T., Kermeen, F. D., Hopkins, P. M. A., Chambers, D. C. (2010):  
Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: diagnosis and management in  
the setting of lung transplantation.  
Internal Medicine Journal 40, 716-720.
64. van den Berg-Emons, R., Kazemier, G., van Ginneken, B., Nieuwenhuijsen, C.,  
Tilanus, H., Stam, H. (2006):  
Fatigue, level of everyday physical activity and quality of life after liver  
transplantation.  
J Rehabil Med 38, 124-129.
65. Verleden, G. M., Raghu, G., Meyer, K. C., Glanville, A. R., Corris, P. (2014):  
A new classification system for chronic lung allograft dysfunction.  
J Heart Lung Transplant 33, 127-133.
66. Verleden, G. M., Vos, R., Verleden, S. E., De Wever, W., De Vleeschauwer, S. I.,  
Willems-Widyastuti, A., Scheers, H., Dupont, L. J., Van Raemdonck, D.  
E., Vanaudenaerde, B. M. (2011):  
Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction.  
Transplantation 92, 703-708.

67. Vermeulen, K. M., Ouwens, J. P., van der Bij, W., de Boer, W. J., Koeter, G. H., Ten Vergert, E. M. (2003):  
Long-term quality of life in patients surviving at least 55 months after lung transplantation.  
*Gen Hosp Psychiatry* 25, 95-102.
68. Vock, D. M., Durheim, M. T., Tsuang, W. M., Finlen Copeland, C. A., Tsiatis, A. A., Davidian, M., Neely, M. L., Lederer, D. J., Palmer, S. M. (2017):  
Survival Benefit of Lung Transplantation in the Modern Era of Lung Allocation.  
*Ann Am Thorac Soc.* 14, 172-181.
69. Vos, R., Vanaudenaerde, B. M., Verleden, S. E., Ruttens, D., Vaneylen, A., Van Raemdonck, D. E., Dupont, L. J., Verleden, G. M. (2012):  
Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection.  
*Transplantation* 94, 101-109.
70. Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P., Petersen, R. C. (2004):  
Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment.  
*J Intern Med* 256, 240-246.
71. Wu, Q., Marescaux, C., Qin, X., Kessler, R., Yang, J. (2014):  
Heterogeneity of radiological spectrum in tacrolimus-associated encephalopathy after lung transplantation.  
*Behav Neurol* 2014, 931808.
72. Yohannes, A. M., Chen, W., Moga, A. M., Leroi, I., Connolly, M. J. (2017):  
Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies.  
*J Am Med Dir Assoc* 18, 451-451.

## 7 Anhang

Liste A		Dg 1	Dg 2	Dg 3	Dg 4	Dg 5
<b>Trommel</b>	1	Trommel	Trommel	Trommel	Trommel	Trommel
<b>Vorhang</b>	2	Vorhang	Vorhang	Vorhang	Vorhang	Vorhang
<b>Glocke</b>	3	Glocke	Glocke	Glocke	Glocke	Glocke
<b>Kaffee</b>	4	Kaffee	Kaffee	Kaffee	Kaffee	Kaffee
<b>Schule</b>	5	Schule	Schule	Schule	Schule	Schule
<b>Eltern</b>	6	Eltern	Eltern	Eltern	Eltern	Eltern
<b>Mond</b>	7	Mond	Mond	Mond	Mond	Mond
<b>Garten</b>	8	Garten	Garten	Garten	Garten	Garten
<b>Hut</b>	9	Hut	Hut	Hut	Hut	Hut
<b>Bauer</b>	10	Bauer	Bauer	Bauer	Bauer	Bauer
<b>Nase</b>	11	Nase	Nase	Nase	Nase	Nase
<b>Truthahn</b>	12	Truthahn	Truthahn	Truthahn	Truthahn	Truthahn
<b>Farbe</b>	13	Farbe	Farbe	Farbe	Farbe	Farbe
<b>Haus</b>	14	Haus	Haus	Haus	Haus	Haus
<b>Fluss</b>	15	Fluss	Fluss	Fluss	Fluss	Fluss
	16					
	17					
	18					
<b>Richtige</b>						

Abb. 26 Beispielabbildung Wortlernliste des VLMT

# HADS-D

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Code-Nummer: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

## Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p><b>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</b></p> <p><input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</b></p> <p><input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p><b>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</b></p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p><b>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</b></p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p><b>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p><b>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p><b>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</b></p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie</p>	<p><b>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p><b>Ich fühle mich glücklich</b></p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens</p>	<p><b>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p><b>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</b></p> <p><input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten</p>

© für die deutsche Version Verlag Hans Huber, Bern 1995/2003  
© für die englische Originalausgabe NFER Nelson, Windsor 1994

Verlag  Hans Huber Bestellnummer 0326002

Abb. 27 Abbildung des HADS-D

## 8 Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1</b> Ziel- bzw. Talspiegel der Calcineurininhibitoren.....	15
<b>Tab. 2</b> Ein- und Ausschlusskriterien für die Querschnittsuntersuchung.....	19
<b>Tab. 3</b> Mittelwerte der Leistungsparameter des VLMT und die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests.....	29
<b>Tab. 4</b> Post-hoc-Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test.....	30
<b>Tab. 5</b> Mittelwerte verbales und visuell-räumliches Kurz- und Arbeitsgedächtnis.....	32
<b>Tab. 6</b> Mittelwerte Benton-Test und Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Test.....	34
<b>Tab. 7</b> Ergebnisse für den Bereich Depression des HADS-D.....	35
<b>Tab. 8</b> Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Walis-Test für den Bereich Depression des HADS-D.....	36
<b>Tab. 9</b> Ergebnisse für den Bereich Angst des HADS-D.....	37
<b>Tab. 10</b> Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Walis-Test für den Bereich Angst des HADSD.....	38
<b>Tab. 11</b> Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Walis-Test für „Vitalität“.....	40
<b>Tab. 12</b> Ergebnis des Kruskal-Walis-Test für „Vitalität“.....	41
<b>Tab. 13</b> Mittelwerte Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU).....	42
<b>Tab. 14</b> Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für KÖFU.....	42
<b>Tab. 15</b> Mittelwerte Körperliche Rollenfunktion.....	43
<b>Tab. 16</b> Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für KÖRO.....	43
<b>Tab. 17</b> Mittelwerte Schmerz.....	44
<b>Tab. 18</b> Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für SCHM.....	44
<b>Tab. 19</b> Mittelwerte Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES).....	45
<b>Tab. 20</b> Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für AGES.....	45
<b>Tab. 21</b> Mittelwerte Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU).....	46
<b>Tab. 22</b> Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für SOFU.....	46
<b>Tab. 23</b> Mittelwerte Emotionale Rollenfunktion (EMRO).....	47
<b>Tab. 24</b> Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für EMRO.....	47
<b>Tab. 25</b> Mittelwerte Psychisches Wohlbefinden (PSYC).....	48
<b>Tab. 26</b> Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für PSYC.....	48
<b>Tab. 27</b> Ergebnisse der Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala.....	49

<b>Tab. 28</b> Mittelwerte und Ergebnis des Kruskal-Walis-Test für Nürnberger-Alters- Alltagaktivitäten-Skala.....	50
---	----

## 9 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1</b> Anzahl Veröffentlichungen zum Thema HRQL.....	8
<b>Abb. 2</b> Systematik des Langzeitgedächtnisses (angelehnt an Kandel et al., 2013).....	11
<b>Abb. 3</b> PRES nach LTX a) vasogenes Ödem der weißen Substanz b) unvollständiger Rückgang des Ödems c) vollständige Auflösung des Ödems (Wu et al., 2014).....	17
<b>Abb. 4</b> Verteilung der Grunderkrankungen vor LTX (AATD: Alpha1-Antitrypsinmangel; Andere: Pulmonale Hypertonie, Histiozytosis X)...	20
<b>Abb. 5</b> Beispielabbildung von Zahlenreihe vorwärts.....	22
<b>Abb. 6</b> Blockspannbrett aus Sicht des Probanden.....	23
<b>Abb. 7</b> Blockspannbrett aus Sicht des Untersuchers.....	23
<b>Abb. 8</b> Exemplarische Abbildung einer Stimuluskarte des Benton-Test (Benton et al., 2009).....	25
<b>Abb. 9</b> Verbale Merk- und Lernfähigkeitsleistung.....	31
<b>Abb. 10</b> Mittelwerte Zahlenspanne vorwärts.....	32
<b>Abb. 11</b> Mittelwerte Zahlenspanne rückwärts.....	32
<b>Abb. 12</b> Mittelwerte Blockspannbrett vorwärts.....	33
<b>Abb. 13</b> Mittelwerte Blockspannbrett rückwärts.....	33
<b>Abb. 14</b> Mittelwerte Anzahl richtiger Zeichnungen im Benton-Test.....	34
<b>Abb. 15</b> Mittelwerte Anzahl Fehler im Benton-Test.....	34
<b>Abb. 16</b> Netzdiagramm mit grafischer Darstellung der Mittelwerte der 8 Teilbereiche im SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	39
<b>Abb. 17</b> Mittelwerte Vitalität.....	40
<b>Abb. 18</b> Mittelwerte Körperliche Funktionsfähigkeit.....	42
<b>Abb. 19</b> Mittelwerte Körperliche Rollenfunktion.....	43
<b>Abb. 20</b> Mittelwerte für Schmerz.....	44
<b>Abb. 21</b> Mittelwerte Allgemeine Gesundheitswahrnehmung.....	45
<b>Abb. 22</b> Mittelwerte Soziale Funktionsfähigkeit.....	46
<b>Abb. 23</b> Mittelwerte Emotionale Rollenfunktion.....	47
<b>Abb. 24</b> Mittelwerte Psychisches Wohlbefinden.....	48
<b>Abb. 25</b> Mittelwerte Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala.....	50
<b>Abb. 26</b> Beispielabbildung Wortlernliste des VLMT.....	71
<b>Abb. 27</b> Abbildung des HADS-D.....	72

## 10 Abkürzungsverzeichnis

AATD	Alpha1-Antitrypsinmangel
Abb.	Abbildung
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
BOS	Bronchiolitis-Obliterans-Syndroms
CLAD	chronic lung allograft dysfunction
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
et al.	et alia
FEV1	forciertes endexpiratorischen Volumen in einer Sekunde
FKBP	FK506 binding protein
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)
HLA	Human Leukocyte Antigen
HRQL	Health-related quality of life
IL	Interleukin
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion
LDL	Low Density Lipoprotein
LTX	Lungentransplantation
MCI	mild cognitive impairment
MeSH	Medical Subject Headings
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NAA	Nürnberger-Alters-Alltagsaktivitäten-Skala
NRAD	neutrophilic reversible allograft dysfunction
PRES	Posteriore Reversible Enzephalopathie Syndrom
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
RAS	restrictive allograft syndrome
RNA	Ribonukleinsäure
SCHM	Schmerz

SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
STAI-Score	State-Trait Anxiety Inventory Score
Tab.	Tabelle
VITA	Vitalität
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WHO	World Health Organization
WMS-R	Wechsler-Memory-Scale

## 11 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im April 2023 von der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen als Dissertation angenommen.

Mein erster und herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Helmut Teschler für die Überlassung des Themas. Ohne seine Integrität und Verbindlichkeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herzlich danken möchte ich ebenso Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. medic. Sven Benson für die Übernahme des Zweitgutachtens.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen an der Ruhrlandklinik bedanken, deren Engagement wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Besonders hervorheben möchte ich Frau Dr. Urte Sommerwerck, die während des „Demenzprojektes“ jederzeit für mich ansprechbar war. Auch Herr Dr. rer. medic. Gerhard Weinreich hat mich, insbesondere bei der Statistik für diese Arbeit, entscheidend unterstützt und beraten. Im Weiteren gilt mein Dank Frau Celina Heinze, auf deren Unterstützung bei der Datenerhebung ich mich immer verlassen konnte. Mein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Martina Föhring, die als „gute Seele“ der Ambulanz stets um die Probandenakquise bemüht war.

Zusätzlich danke ich Frau PD Dr. Martha Jokisch und Herrn Dr. Daniel Jokisch für die Unterstützung bei den psychologischen Testverfahren.

Herzlich danke ich auch meinem Vater, auf dessen Unterstützung ich mich vor und während des Studiums jederzeit verlassen konnte. Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Frau Monika Neurath und meinen Töchtern Lotta Marie und Ida Sophie, auf deren Unterstützung, Motivation und Verständnis ich jederzeit setzen konnte. Diesen Drei ist diese Arbeit gewidmet.

## **12 Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.