

Aus der  
Klinik für Allgemeine-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Becker)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss der Immunsuppression auf die kognitive Leistungsfähigkeit  
nach Lebertransplantation**

**Inauguraldissertation**

zur  
Erlangung der Doktorwürde der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität Kiel

vorgelegt von  
Daniel Keserovic  
aus Banja Luka

Kiel 2022

1. Berichtersteller/in:

Prof. Dr. med Felix Braun

2. Berichtersteller/in:

Prof. Dr. med. Jost Philipp Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung

07.11.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel den

08.09.2023

Gez.

Prof. Dr. med. Kai Bachmann

(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Historie der Lebertransplantation	1
1.2	Immunsuppression	2
1.2.1	Historie der Immunsuppression	3
1.2.2	Immunologische Grundlagen	4
1.3	Immunosuppressives Regime	6
1.3.1	Tacrolimus	7
1.3.2	Ciclosporin A	7
1.3.3	Nebenwirkungen der Calcineurininhibitoren	8
1.4	Hepatische Enzephalopathie	9
1.5	Model for endstage liver disease (MELD) Score	11
1.6	Der Zahlungsverbindungstest	11
1.7	Ziele dieser Arbeit	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1	Patientenkollektiv	14
2.2	Patientendaten	15
2.3	Der Zahlenverbindungstest	16
2.4	Statistische Auswertung	17
2.5	Zusammenfassung der Daten	17
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1	Gesamtpatientenkollektiv	18
3.1.1	Diagnoseverteilung	18
3.1.2	Auswertung Zahlenverbindungstest	19
3.2	Auswertung Zahlenverbindungstest nach Diagnosegruppen	19
3.2.1	Leberlebendspender	19
3.2.2	Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation	20
3.2.3	Wartelistepatienten (MELD-Gruppe)	20
3.2.4	Gruppe mit Patienten mit anderen Lebererkrankungen	21
3.4	Immunsuppression nach Lebertransplantation	22
3.4.1	Prozentuale Verteilung der Immunsuppressiva	22
3.4.2	Korrelation zwischen MELD und Zahlenverbindungstest	25
3.4.3	Ergebnisse des Zahlenverbindungstestes in Abhängigkeit von der jeweiligen untersuchten Patientengruppe	26
3.4.4	Einfluss der Immunsuppression auf Zahlenverbindungstest	27
3.5	Korrelation von T1 Global Health Status (QoL) mit Immunsuppressiva	32

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>43</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>52</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Historie der Lebertransplantation

Im Jahre 1956 wurde durch Canon in Los Angeles die erste experimentelle Lebertransplantation an Versuchstieren durchgeführt. 1963 wurde in Denver bei einem dreijährigen Kind mit biliärer Atresie die erste klinische Lebertransplantation durch Starzl versucht. Diese sowie folgende weitere Versuche einer Lebertransplantation blieben zunächst auf Grund unkontrollierter Blutungen und akuter Immunreaktionen erfolglos. 1967 gelang Starzl die erste erfolgreiche Lebertransplantation. Die Erfolgsquote ist seit dem gestiegen was unter anderem auch der Verbesserung der immunsuppressiven Therapie zuzuschreiben ist [1].

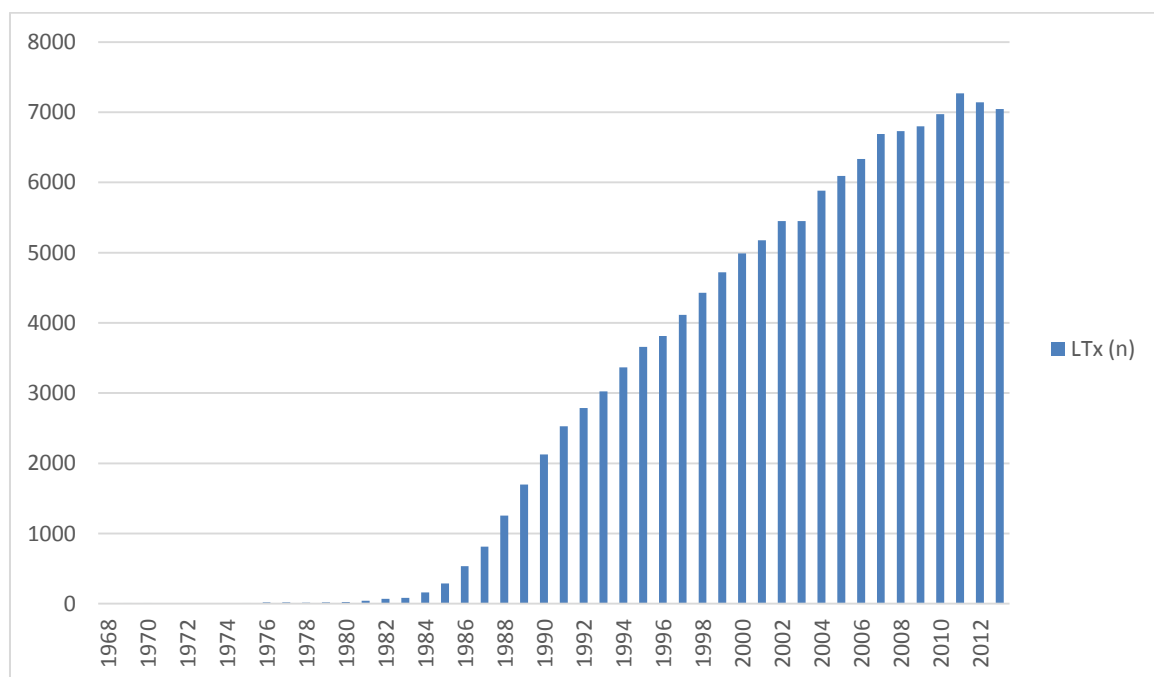


Abb. 1: Zahlenmäßige Entwicklung der Lebertransplantation gemäß den Angaben des European Liver Transplant registry (ELTR), welche mit Einführung des Ciclosporin in den 80er Jahren sprunghaft anstieg. Insgesamt erfolgten 127646 Lebertransplantation im Zeitraum von 1968 bis 2013.

(Quelle: [www.eltr.org](http://www.eltr.org))

Die Anfänge der Lebertransplantation erfolgten in wenigen Zentren von denen Denver, Cambridge, Paris und Hannover hervorzuheben sind. Eine sprunghafte Entwicklung erfolgte nach Einführung des Immunsuppressivums Ciclosporin A [2] (Abb. 1). In Kiel erfolgte die erste Lebertransplantation am 19.07.1987 bei einer Patientin, die an PBC erkrankt war.

## 1.2 Immunsuppression

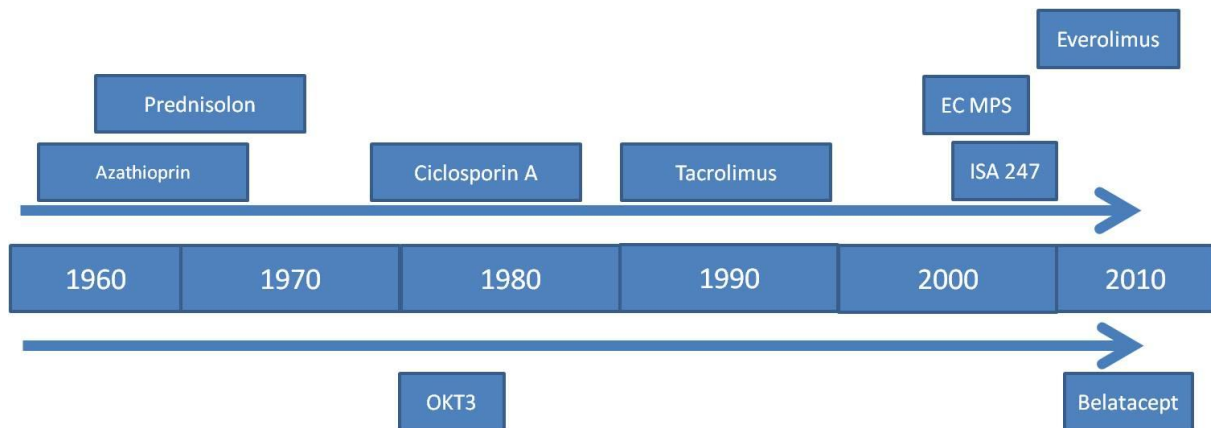
Die Immunsuppression ist eine notwendige Maßnahme für die Erhaltung der transplantierten Organe, da diese jederzeit eine Abstoßung entwickeln können. Klinisch am häufigsten ist die Form der akuten zellulären Abstoßung. Dem positiven Effekt des Transplantaterhalts stehen unerwünschte Wirkungen der Immunsuppressiva gegenüber, auf die in Tabelle näher eingegangen wird (Tabelle 1).

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Spezifische Nebenwirkungen
<b>Ciclosporin</b>	Calcineurininhibitor	Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Hypertonus, Hirsutismus, Hypertriglyzeridämie, Gingivahyperplasie, Gastrointestinale Symptome, Diabetogener Effekt, Osteoporose
<b>Tacrolimus</b>	Calcineurininhibitor	Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Hypertonus, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Alopezie, Gastrointestinale Symptome, Diabetogener Effekt, Leukopenie, Anämie, Osteoporose
<b>Sirolimus, Everolimus</b>	mTOR-Inhibitor	Myelodepression, Hyperlipidämie, Akne, Ulzera, Wundheilungsstörungen
<b>Mycophenolat Mofetil, Enteric coated Mycophenolat sodium</b>	IMPDH-Inhibitor	Myelodepression, Gastrointestinale Symptome, Ulzera, Leukopenie, Anämie, Teratogenität
<b>Azathioprin</b>	Antimetabolit	Myelodepression, Hepatotoxizität Gastrointestinale Symptome, Leukopenie, Anämie
<b>Prednisolon</b>	Unspezifisch	Hypertonus, Hyperlipidämie Hyperglykämie, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, Gewichtszunahme, cushingoider Habitus, Osteoporose, Glaukom aseptische Knochennekrose Diabetogener Effekt, Akne
<b>OKT3</b>	Muriner Anti-CD3-mAk	Hohes Risiko einer anaphylaktischen Reaktion
<b>Basiliximab</b>	Chimärer Anti-CD25-mAk	anaphylaktische Reaktion
<b>Daclizumab</b>	Humanisierter Anti-CD25-mAk	anaphylaktische Reaktion
<b>Antithymozyten-globulin</b>	T-Zell-pAk	anaphylaktische Reaktion

**Tab. 1:** Aktuell eingesetzte Immunsuppressiva, deren Wirkmechanismus und Nebenwirkungen.

### 1.2.1 Historie der Immunsuppression

Ein Meilenstein in der Entwicklung der Transplantationsmedizin war die Entdeckung des britischen Immunologen Sir Petar Brian Medawar, der 1944 nachweisen konnte, dass die Misserfolge bei Organtransplantationen auf den immunologischen Prinzipien beruhen [3]. Dafür erhielt er zusammen mit Frank M. Burnet 1960 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Die erste erfolgreiche Organtransplantation war eine Nierentransplantation. Diese erfolgte zwischen zwei eineiigen Zwillingen. Sie wurde von Joseph Edward Murray durchgeführt, der für seine Verdienste in der Medizin 1990 ebenfalls mit dem Nobelpreis gekürt wurde. Ihm gelang 1954 die erste Nierenlebendspende bei einem 23-jährigen Patienten, der an Glomerulonephritis im Endstadium litt. Er führte auch die ersten Versuche einer Immunsuppression mittels Röntgenstrahlung durch [4] [5]. Diese wiesen eine hohe Misserfolgsquote auf und wurden schnell durch die aufkommenden Erkenntnisse der medikamentösen Immunsuppression abgelöst. 1951 erreichte es Billingham durch die Gabe von Cortison das Überleben von Hauttransplantaten bei Kaninchen im Vergleich zu den Tieren die keinem medikamentösen Regime unterworfen wurden um vielfaches zu verlängern [6]. Eine weitere Entdeckung war die von 6-Mercaptopurin, einem Abbauprodukt des Prodrug Azathioprin. Dieses wurde 1959 von Schwartz und Dameschek beschrieben und von Calne und Zukoski, unabhängig voneinander bei nierentransplantierten Hunden verabreicht. Es konnte ein Überleben von 35 Tagen erreicht werden. Im Jahr 1961 konnte über ein Überleben bei Hunden von 150 Tagen mit normaler Nierenfunktion berichtet werden [5]. Drei Jahre später kombinierte Starzl Azathioprin und Corticosteroide bei nierentransplantierten Patienten und begründete damit das Standardregime der Immunsuppression für die nächsten zwei Jahrzehnte. Eine Revolution in der Geschichte der Immunsuppression löste die Entdeckung des Pilzmetaboliten Ciclosporin A aus. Borel et al. beschrieb 1976 die immunsuppressive Wirkung von Ciclosporin A bei Mäusen. Ciclosporin A führte zu einer Dosis-abhängigen Inhibition der Zellverklumpung nach der oralen Gabe [7]. OKT3, ein muriner monoklonaler CD3 Rezeptor Antikörper, folgte 1981 und erweis sich als ein sehr wirksames Mittel gegen akute Abstoßungsreaktionen [8]. Seit Anfang der achtziger Jahre erfolgte die systematische Suche nach neuen immunsuppressiven Medikamenten mit weniger Nebenwirkungen. Tacrolimus (FK506), ein Macrolidlacton, das von Streptomyces Tsukubaensis produziert wird, wurde 1984 in Japan entdeckt. Starzl verwendete 1989 Tacrolimus erstmals bei Patienten nach Lebertransplantation [9]. Heutzutage wird eine Kombination der verschiedenen Immunsuppressiva angestrebt, um die Dosis und damit die Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente gering zu halten. Die neuesten zugelassenen immunsuppressiven Medikamente sind Belatacept, EC-MPS und Everolimus. Die Einführung der unterschiedlichen Immunsuppressiva bei Lebertransplantation ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abb. 2: Entwicklung der Immunsuppression nach Lebertransplantation**

Unter den Pfeilen sind Immunglobuline mit den korrespondierenden monoklonalen Antikörpern dargestellt, oberhalb der Pfeile die herkömmliche Immunsuppressiva im zeitlichen Strahl nach ihrer Entdeckung/Zulassung.

## 1.2.2 Immunologische Grundlagen

Benannt nach der Anlehnung an die römischen Senatoren die in ihrem Amt eine *immunitas*, also eine Freiheit vor gesetzlicher Verfolgung genossen, erfüllt das Immunsystem die Aufgabe den Körper vor Fremdschädlingen zu schützen. Es ist ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen Organen, Zellen und Molekülen. Man unterscheidet das unspezifische Abwehrsystem von dem spezifischen Abwehrsystem. Letzteres ist in der Lage zwischen „Fremd“ und „Selbst“ zu unterscheiden und kann sich gezielt auf einen unbekannten Eindringling anpassen. Das spezifische Abwehrsystem, auch adaptives Immunsystem genannt, entwickelt sich durch den Kontakt mit Fremdorganismen wie Bakterien und Viren, die in den Organismus eindringen. Hierbei werden im Rahmen eines komplexen Zusammenspiels aus T-Zellen, antigenpräsentierenden Zellen und B-Zellen in den sekundären lymphatischen Organen Gedächtniszellen und Plasmazellen gebildet. Plasmazellen produzieren Antikörper, die die humorale Komponente des spezifischen Immunsystems darstellen. Es handelt sich um spezialisierte B-Zellen, die in den sekundären lymphatischen Organen nach Antigenkontakt im Rahmen der Keimzentrumsreaktion gebildet werden. Die Bezeichnung B-Zellen entstammt dem lymphatischen Organ Bursa Fabricii der Vögel, bei dem zuerst die B-Lymphozyten entdeckt wurden. Der Buchstabe T bei T-Zellen steht für den Thymus in dem die Zellen ausreifen. Die Antikörper der B-Zellen erkennen nach dem Schlüssel-Schloss Prinzip ein Antigen des Fremdorganismus, binden an dieses und ermöglichen somit die Elimination des Fremdorganismus. Zu den Abwehrantworten der unspezifischen Immunabwehr gehören unter anderem die Enzyme und Proteine, die sich in den Körperflüssigkeiten befinden [10].

Bei der erworbenen oder spezifischen Immunabwehr ist der Organismus darauf angewiesen zwischen „Fremd“ und „Eigen“ zu unterscheiden. Dafür besitzen alle Zellen des Organismus Moleküle auf der Oberfläche der Zellmembran mit Ausnahme der Erythrozyten, die sehr spezifisch für den eigenen Organismus sind. Diese Moleküle werden als Haupthistokompatibilitätskomplex bezeichnet. Sie finden sich bei allen Säugetieren und sind dafür verantwortlich, dass kein Organismus dem andern gleicht.



Eine Besonderheit stellen die eineiigen Zwillinge dar, da sie identisches Erbgut besitzen. Der Haupthistokompatibilitätskomplex spielt eine große Rolle bei der Transplantationsabstoßung.

Man unterscheidet den Haupthistokompatibilitätskomplex I (MHC-Klasse I) und den Haupthistokompatibilitätskomplex II (MHC-Klasse II). MHC-Klasse II-Moleküle werden von antigenpräsentierenden Zellen in den sekundären lymphatischen Organen auf deren Oberfläche exprimiert und spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung von Plasmazellen und Gedächtniszellen im Rahmen der Keimzentrumsreaktion.

MHC-Klasse I Moleküle finden sich auf allen Körperzellen mit Ausnahme von Erythrozyten. Sie dienen der Antigenpräsentation für zytotoxische T-Zellen sowie dem Schutz gesunder Zellen vor einer Zerstörung durch natürliche Killerzellen. Der MHC-Klasse-I-Proteinkomplex besteht aus einer größeren an der Zellmembran verankerten Untereinheit, der schweren Kette (heavy chain, HC), und einer kleineren löslichen Untereinheit, dem  $\beta$ 2-Mikroglobulin ( $\beta$ 2M), sowie einem antigenischen Peptid. MHC-Klasse I Moleküle binden Spaltprodukte von in der Zelle gebildeten Proteinen und präsentieren diese an der Oberfläche der Zelle. Das Immunsystem überwacht den Körper fortwährend auf das Vorliegen viraler Infektionen und entarteter Zellen, indem es überprüft, ob Zellen mittels des MHC-Klasse I Komplexes körpereigene oder fremde Proteine präsentieren. Auch ein Fehlen des MHC-Klasse I Komplexes auf der Oberfläche der Zellen deutet auf einen pathologischen Prozess innerhalb der Zelle hin und wird vom Immunsystem erkannt. Die mittels MHC-Klasse I Molekülen präsentierten Peptide stellen ein Abbild der in den Zellen synthetisierten Proteine dar. Zellen die mittels des MHC-Klasse I Komplexes Fremdpeptide präsentieren werden von zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8+ T-Zellen) erkannt. Zytotoxische T-Zellen sind so selektioniert, dass sie in der Regel mit ihrem T-Zell-Rezeptor nicht an Zellen binden, die ein Peptid präsentieren, das einem körpereigenen Protein entstammt. Dieses Phänomen nennt man Selbsttoleranz. Es schützt den Körper vor Angriffen des eigenen Immunsystems. Ist eine Zelle mit Viren infiziert oder von Mutationen betroffen werden durch den MHC-Klasse I Komplex neuartige Proteine präsentiert. Dies aktiviert im Folgenden zytotoxische T-Zellen [10].

Bei einer Organtransplantation wird unter anderem darauf geachtet, dass eine möglichst große Übereinstimmung im Bezug auf die Konfiguration des MHC-Klasse I Komplexes zwischen Spender und Empfänger vorherrscht, um die Reaktionen des Empfängerorganismus auf das Spenderorgan entsprechend der oben aufgeführten Mechanismen möglichst weit einzudämmen.

Bei der Abstoßungsreaktion werden die CD4-positiven B-Lymphozyten aktiviert entweder direkt über die allogene antigenpräsentierenden Zellen über MHC-I-Klasse-Moleküle und über die CD8-positiven T-Lymphozyten oder indirekt über die eigenen antigenpräsentierenden Zellen über das MHC-II-Klasse-Moleküle. Durch Granzym B und Perforin zerstören die aktivierten CD8-positiven Lymphozyten spezifisch die Alloantigenzielzellen. Über die aktivierten CD4-positiven Lymphozyten werden die Makrophagen und Neutrophile aktiviert durch Sekretion von Wachstumsfaktoren, inflammatorischen Zytokinen alloantigenspezifische Antikörper.

Nach einer allogenen Transplantation kann es sowohl zur einer immunologischen Reaktion des Transplantats gegen den Empfänger (Graft versus Host) als auch des Empfängers gegen das Transplantat (Host versus Graft) kommen.

Mit der Absicht die immunologischen Reaktionen möglichst gering zu halten werden die Spenderorgane nach bestimmten Kriterien ausgesucht:

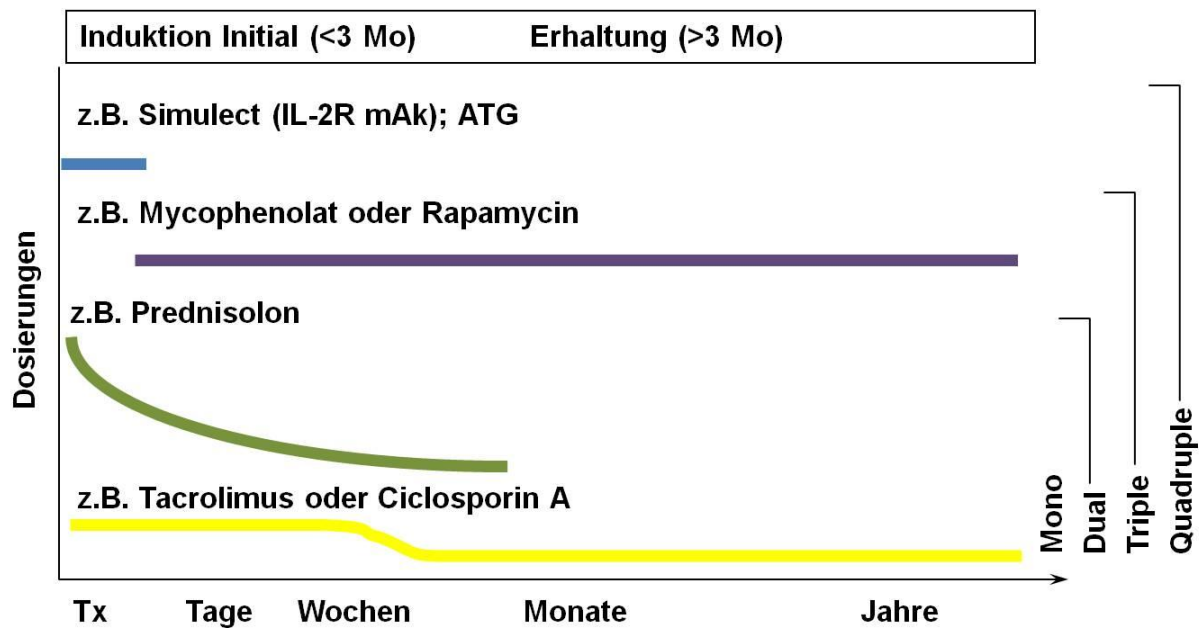
- Blutgruppenkompatibilität
- Übereinstimmung des humanen Leukozytenantigen (HLA)
- kalte Ischämiezeit
- präoperative Kreuzprobe (Cross-Match) [11] .

### 1.3 Immunsuppressives Regime

Um eine Abstoßung des implantierten Organs zu vermeiden, wird heute postoperativ obligat das Immunsystem des Empfängers durch verschiedene Medikamente beeinflusst. Man unterscheidet zwischen immunsuppressiver Basistherapie und einer Akuttherapie im Rahmen einer Abstoßungsreaktion.

Während die Abstoßungstherapie nur im Akutfall eingesetzt wird, erfolgt die Basistherapie den gesamten Lebenszeitraum des Patienten. Um die Nebenwirkungen der Medikamente möglichst gering zu halten, werden gleichzeitig mehrere Immunsuppressiva als Dual- oder Tripple- bzw. Quadruple-Therapie verordnet.

In der Regel bilden Calcineurin-Inhibitoren (CNI) die Basis der Immunsuppression, wobei Tacrolimus gegenüber Ciclosporin in der Lebertransplantation bevorzugt wird. Beide Medikamente sind sogenannte „critical-dose drugs“. Aufgrund der engen therapeutischen Breite ist ein therapeutisches Drug Monitoring empfohlen. In der klinischen Routine werden die Dosierungen von Ciclosporin A und Tacrolimus an Talblutspiegel-Konzentration angepasst. Additiv werden initial meist Corticosteroide gegeben, die im Verlauf reduziert oder ausgeschlichen werden. Zur Reduktion der CNI-Dosis wird additiv Mycophenolat oder Everolimus insbesondere im Langzeitverlauf eingesetzt. Im Falle einer initialen Antikörpergabe spricht man von einer Induktionstherapie, diese erfolgt am häufigsten durch Basiliximab, einem monoklonalem anti-IL2-Rezeptor Antikörper. Das Grundschema eines immunsuppressiven Regimes nach Lebertransplantation ist in Abbildung 3 dargestellt.



**Abb. 3: Immunsuppression nach Lebertransplantation**

Die Abszissenachse stellt die Zeit nach Lebertransplantation dar. Die Initialphase geht ab dem 3. Monat in die Erhaltungsphase über. Die Ordinatenaachse zeigt farbig die Dosierung der jeweiligen Immunsuppressiva. Abhängig von der Anzahl der kombinierten Medikamente spricht man von einer Mono-, Dual-, Triple- oder Quadruple-Therapie.

### 1.3.1 Tacrolimus

Tacrolimus ist ein zyklisches Peptid, welches Calcineurin hemmt. Calcineurin ist ein Enzym aus der Gruppe der Phosphatasen, welches Calcium- und Calmodulin abhängig ist. Das Enzym besteht aus der calciumbindenden regulatorischen Untereinheit Calcineurin B und der katalytischen Untereinheit Calcineurin A, die in drei zusätzlichen Isoformen A  $\alpha$ , A  $\beta$ , A  $\gamma$  vorkommt. Bei Menschen werden diese Untereinheiten durch vier Gene kodiert [12] [13]. Calcineurin dephosphoryliert den nuclear factor of activated T cells (NF-AT), einen Transkriptionsfaktor von T-Lymphozyten, welcher die Transkription diverser charakteristischer Gene, die unter anderem für die Synthese von Interleukinen verantwortlich sind, einleitet. Dadurch wird die Immunantwort der aktivierten T-Lymphozyten eingeleitet und verstärkt. Der Calcineurininhibitor Tacrolimus bindet an Immunophilin, einen zytosolischen Rezeptor, und setzt sich als Komplex an Calcineurin, wodurch dieses und damit konsekutiv die Transkription und Freisetzung von Zytokinen und des Interleukin 2 in den T-Zellen gehemmt wird. Tacrolimus ist außerdem an der Unterdrückung der Produktion von IL3, IL4, IFN- $\gamma$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$ , proto-onkogene (ras, myc, ral) verantwortlich. Ferner wird die Expression der Rezeptoren von IL2 und IL7 durch Tacrolimus reduziert [14] [15].

### 1.3.2 Ciclosporin A

Ciclosporin A ist ein zyklisches Peptid, das aus elf Aminosäuren besteht und aus norwegischen Schlauchpilzen *Tolypocladium inflatum* gewonnen wird. Es unterdrückt die Immunabwehr, indem es das Enzym Calcineurin entsprechend der unter 1.3.1 aufgeführten Mechanismen hemmt.

### 1.3.3 Nebenwirkungen der Calcineurininhibitoren

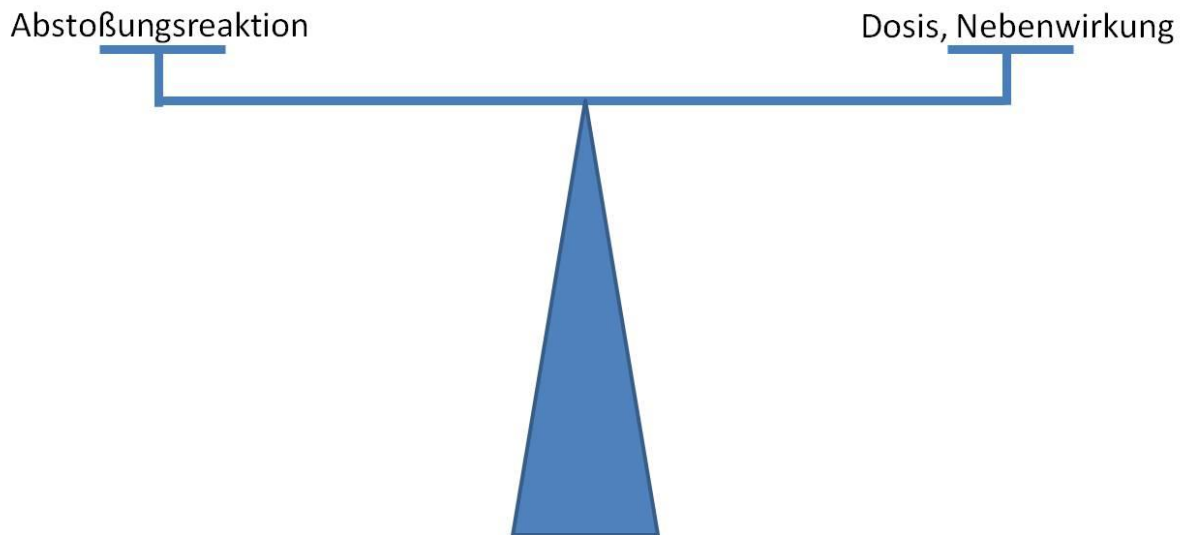
Die Hauptnebenwirkungen sind Nephrotoxizität, Hypertension und Neurotoxizität. Zu den neurologischen Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, psychische Wesensveränderungen, Krampfanfälle, Rindenblindheit bei der die primäre Sehrinde im Gehirn betroffen ist, auditorische und visuelle Halluzinationen, spastische Lähmungen, Parese und Ataxie. Diese Nebenwirkungen treten auch in Rahmen der therapeutischen Dosen auf [16].

Die neurotoxischen Effekte können sowohl unmittelbar nach der Transplantation als auch im Verlauf auftreten. Die Ursachen der neurotoxischen Effekte sind bisher nicht abschließend geklärt. In der Literatur werden unterschiedliche Ursachen diskutiert.

Immunophilin kommt im Gehirn 10-mal häufiger vor als in den Leukozyten. Dies begünstigt mutmaßlich eine Anreicherung des Komplexes bestehend aus Immunophilin und dem Immunsuppressivum im Gehirn und ist somit ursächlich für die neurotoxische Wirkung. Calcineurininhibitoren bewirken eine Verringerung der intrazellulären Kalzium Konzentration und hemmen damit die kalziumabhängige NO-Synthetase. Es wird diskutiert, dass die daraus resultierende NO-Reduktion im Gehirn eine zentrale Vasokonstriktion bewirkt, die die neurotoxischen Effekte von Tacrolimus und Ciclosporin A begünstigt. Ferner bewirken Tacrolimus und Ciclosporin A eine Reduzierung der Produktion des P-Glycoproteins. P-Glycoprotein ist ein Teil der ATP-binde-Kassette eines ATP abhängigen Membrantransporters. Die Verminderung von P-Glycoprotein führt zu einer verminderten Aktivität der ATP-ase des Transporters. Dies führt zu Einschränkung des Abtransportes toxischer Substanzen aus dem Gehirn, darunter auch Ciclosporin A, welches einen selektiven toxischen Effekt auf die Oligodendrozyten hat.

Die Häufigkeit der neurologischen Symptome oder Störungen nach der Lebertransplantation wird in der Literatur zwischen 11 und 42% beschrieben [15] [17]. Tremor kommt mit einer Häufigkeit von 40% bei Patienten nach der Therapie mit Calcineurininhibitoren vor [18]. Es ist beschrieben, dass die durch Calcineurininhibitoren bedingte verminderte Calcineurinaktivität direkte zentrale Effekte hat. Die durch Tacrolimus bedingte Inhibition hippocampaler Neurone könnte ursächlich für die unter Einnahme festgestellten Veränderungen des Erinnerungsvermögens und der Konfusion sein. Der Tremor und einige Formen des Transplantationsdeliriums könnten durch die Hemmung der GABA-abhängigen Neurotransmission erklärt werden [15].

Weiterhin sind genetische Polymorphismen der Cytochrom p450 Familie für einen individuell unterschiedlichen adäquaten Abbau der Immunsuppressiva verantwortlich. CYP2D6 ist wahrscheinlich der am besten charakterisierte genetische Polymorphismus in Cytochrome p450 Enzymen [17]. Wie oben beschrieben wird die Expression der Rezeptoren von IL2 und IL7 durch Tacrolimus reduziert [14] [15]. Auch Mutationen in den Genen, die für den IL2 und IL7-Rezeptor kodieren können eine Verminderung der Wirksamkeit der Calcineurininhibitoren in T-Lymphozyten bewirken und dadurch einen inadäquaten immunsuppressiven Effekt bedingen [13]. Die verfügbaren Informationen über den Einfluss der genetischen Variationen auf die Pharmakodynamik sind dürftig und leiten sich von nur wenigen Studien ab [13]. Tabelle 1 stellt zusammenfassend die Wirkweise sowie die Nebenwirkungen von Tacrolimus und Ciclosporin A sowie die der weiteren eingesetzten Immunsuppressiva dar.



**Abb. 4: Abhängigkeit der Dosis und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie im Zusammenhang mit der Abstoßungsreaktion**

Die schematisch dargestellte Waage soll den Zusammenhang zwischen der therapeutisch gewählten Dosis der Immunsuppressiva und der Nebenwirkungen derselben darstellen. Im Gegensatz dazu steht die Abstoßungsreaktion des Körpers die abhängig ist von der gewählten Dosis der immunsuppressiven Therapie.

## 1.4 Hepatische Enzephalopathie

Das Vorkommen der minimalen hepatischen Enzephalopathie bei der Leberzirrhose als eine der wichtigsten Komplikation beträgt zwischen 30%-84% [19] [20] [21]. Sie wird beschrieben als eine Störung des Zentralnervensystems als Folge akuter oder chronischer Lebererkrankungen nach dem Ausschluss anderer Erkrankungen bzw. Ursachen. Sie ist funktionell und damit potentiell reversibel. Man unterscheidet die hepatische Enzephalopathie bei chronischen Lebererkrankungen von der hepatischen Enzephalopathie beim akuten Leberversagen. Beim akuten Leberversagen steht die Hirndrucksymptomatik im Vordergrund und erfordert ein intensivmedizinisches Management [22]. Bei chronischen Lebererkrankungen kann der Verlauf der hepatischen Enzephalopathie akut, akut rezidivierend, chronisch oder chronisch rezidivierend sein [20]. Man unterscheidet zwischen der manifesten bzw. offenen und der subklinischen (auch minimalen) Enzephalopathie.

Während die offene hepatische Enzephalopathie anhand einer bestimmten Symptomkonstellation diagnostiziert werden kann, bedarf es für die Diagnose der minimalen hepatischen Enzephalopathie spezielle Testverfahren. Der Terminus „subklinisch“ oder „latent“ suggeriert das Nichtvorhandensein von offensichtlich erkennbaren neurologischen Symptomen und wurde durch den Begriff der minimalen hepatischen Enzephalopathie ersetzt [21].

Die manifeste hepatischen Enzephalopathie wird in vier Grade unterteilt, von leichten Persönlichkeitsveränderungen bis hin zum tiefen Koma. Die hepatische Enzephalopathie wird pathogenetisch als die klinische Manifestation eines geringgradigen chronischen Gliedödem angesehen. Dieser führt zu Änderung der Astrozytenfunktion mit nachfolgender Störung der glioneuronalen Kommunikation. Ausgelöst werden kann die hepatischen Enzephalopathie von einer

Vielzahl von verschiedenen Faktoren, wie Infektionen, Medikamente, Traumen, Blutungen etc. Die entsprechenden molekularen Ursachen sind ein erhöhter Ammoniakspiegel, inflammatorische Zytokine und Elektrolytstörungen [23]. Magnetenzephalographiemessungen zeigen, dass die Kommunikation der zentralen Neurone untereinander sowie die Kommunikation mit peripheren Motoneuronen ein abnorm niedrig frequentes Kopplungsverhalten aufweist [24] [25]. Das liefert auch eine Erklärung für die kognitiven und motorischen Störungen bei der hepatischen Enzephalopathie [23]. Von der Arbeitsgruppe, die sich mit der hepatischen Enzephalopathie beschäftigt, wurde 1998 die Empfehlung ausgesprochen die hepatischen Enzephalopathie in 3 allgemeine Kategorien einzuteilen: Akutes Leberversagen (A); portosystemischer Bypass ohne intrinsische Lebererkrankung (B) und Zirrhose (C). Der Typ C wird weiter im Bezug auf die Zeit und die Dauer der Erkrankung eingeteilt in eine episodische und eine persistente hepatischen Enzephalopathie.

Typ	Beschreibung	Subkategorie	Unterteilung
A	Enzephalopathie assoziiert mit akutem Leberversagen	Keine	Keine
B	Enzephalopathie mit portosystemischen Bypass ohne intrinsische hepatozelluläre Erkrankung	Keine	keine
C	Enzephalopathie assoziiert mit Zirrhose oder portaler Hypertension/porto-systemischer Shunts	Episodische hepatische Encephalopathie	präzipitierte
			Spontane
			Rekurrent
		persistierende	milde
			Schwere
			Abhängig von der Behandlung
		Minimale hepatische Encephalopathien	Keine

**Tab. 2: Einteilung der hepatischen Encephalopathie nach Bajaj et al. [27].**

Die episodische hepatische Enzephalopathie kann präzipitiert sein. Das bedeutet, dass sie durch bestimmte Faktoren wie z.B. intestinale Blutungen oder Infektionen etc. ausgelöst wird. Ferner kann sie spontan und auch rekurrent sein. Die persistente hepatischen Enzephalopathie kann milde oder schwere Formen annehmen, abhängig von deren jeweiligen klinischen Symptomen. Die minimale hepatischen Enzephalopathie wird nicht weiter unterteilt [21] [26]. Die Einteilung der hepatischen Enzephalopathie nach Bajaj et al. ist in Tabelle 2 dargestellt. Die innovativste und modernste Möglichkeit der Behandlung einer schwerwiegenden hepatischen Enzephalopathie in Endstadium einer Lebererkrankung ist die Lebertransplantation [27].

## 1.5. Model for endstage liver disease (MELD) Score

Der MELD-Score wird benutzt, um die Dringlichkeit einer Lebertransplantation einschätzen zu können. Aufgrund des Organmangels in Deutschland wird dadurch eine gerechtere Verteilung der Organe erreicht. Die Verteilung der Organe wird für die Benelux-Länder, Deutschland, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn über die Vermittlungsstelle, Eurotransplant, die 1967 gegründet wurde, geregelt. Initial wurde der MELD-score kreiert, um die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten zur Implantation eines transjugulären, intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) abschätzen zu können. Für die Berechnung des MELD-Score Wertes werden drei Laborparameter einbezogen: Gerinnungsparameter in Form des INR-Wertes, Gesamtbilirubin und Kreatinin. In Deutschland wurde der MELD-Score 2006 durch Eurotransplant eingeführt. Er gilt im Allgemeinen als eine objektive Methode, um die Schwere einer Lebererkrankung bzw. die medizinische Dringlichkeit für eine Lebertransplantation abschätzen zu können [28-30].

## 1.6 Der Zahlenverbindungstest

In dieser Arbeit wurde zur Ermittlung der neurologischen Defizite im Rahmen einer minimalen hepatischen Enzephalopathie der Zahlenverbindungstest verwendet. Der Zahlenverbindungstest gehört zu einer Gruppe der Tests, die schon seit ungefähr 50 Jahren für die Beurteilung der geistigen Leistung genutzt werden. Der Urtyp dieser Tests wurde „Taylor Number Series“, später „Test of Distributed Attention“ und schließlich „Partington Pathway Test“ genannt.

Von Reitan wurde 1956 ein Test entwickelt, um die allgemeine geistige Fähigkeit für die Armee zu untersuchen. Dieser wurde als Trailmaking Test bezeichnet [31]. Von diesem Verfahren wurde im deutschen Sprachraum 1978 von Oswald & Roth der Zahlenverbindungstest abgeleitet [32]. Seit dem Ende der 50-er wird der Test umfangreich als Nachweis für organische Gehirnschäden genutzt. In den 70-er Jahren wurde der Test für die Diagnose der hepatischen Enzephalopathie eingeführt. Seitdem ist der Zahlenverbindungstest der am häufigsten benutzte Test für die Beurteilung der latenten hepatischen Enzephalopathie. Es existieren verschiedene Zahlenverbindungstests. Geläufig sind der Zahlenverbindungstests A und Zahlenverbindungstests B. Die Anwendung des Zahlenverbindungstests A entspricht der von uns angewendeten Version. Die Aufgabe des Zahlenverbindungstest A ist es Zahlen von 1 bis 25 in der richtigen Reihenfolge schnellst möglich miteinander zu verbinden. Der Zahlenverbindungstest B enthält zudem auch Buchstaben und die Aufgabe besteht darin abwechselnd Buchstaben und Zahlen miteinander zu verbinden. Also von 1 nach A, dann nach 2, dann B, dann 3, dann C usw. Die benötigte Zeit für die Ausführung der Aufgabe wird bei beiden Tests durch den Prüfer mittels einer Stoppuhr gemessen. Der Zahlenverbindungstest zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und niedrige Spezifität aus. Die Sensitivität ist signifikant abhängig von dem Alter der Patienten. Der Zahlenverbindungstest B scheint zudem auch abhängig vom Bildungsstand der Testpersonen zu sein. Die ausgeübte Arbeit der Testperson scheint jedoch keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben [31].

Mittels des Zahlenverbindungstestes wird die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gemessen [32]. Das Prinzip lässt sich mit dem Hick'schen Gesetz beschreiben: William Edmund Hick beschreibt hier den Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit und Anzahl der Wahlmöglichkeiten durch die

Formel:  $RZ = BZ + [d'(\eta) * IV]$ , wobei RZ die Reaktionszeit und BZ die Bewegungszeit darstellt. Die Bewegungszeit wird mit der Entscheidungszeit addiert. Die Entscheidungszeit setzt sich aus dem Produkt von Informationsgehalt (binäre Logarithmus;  $[d'(\eta)]$ ) und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (IV) zusammen [33].

Die meisten Studien empfehlen für die Diagnose der minimalen hepatischen Enzephalopathie die Verwendung von Zahlenverbindungstest oder den Digit Symbol Test und- oder Block design Test. Der Zahlenverbindungstest eignet sich auch um die minimale hepatische Enzephalopathie im Verlauf zu beurteilen. Hierzu werden die Tests in bestimmten Zeitabständen wiederholt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Abschließend wurde noch kein „Goldstandard“ für die Diagnose der minimalen hepatischen Enzephalopathie definiert [34].

Der Zahlenverbindungstest eignet sich nicht um die Lern- und Gedächtnisleistung zu bestimmen. Hier muss auf andere Verfahren zurückgegriffen werden. Als Beispiel zu nennen wären: „Der Corsi-Block-Tapping Test“, bei dem den Patienten 10 Wörter in Sekundenabstand dargeboten werden. Anschließend werden die Items reproduziert und von dem Prüfer notiert. Ein weiterer Test ist der „Benton-Test“, bei dem Patienten eine vom Prüfer vorgegebene geometrische Form richtig aussuchen oder nachzeichnen sollen [32].

## 1.7 Ziele dieser Arbeit

Die Nieren- und Neurotoxizität sind Nebenwirkungen der Immunsuppressiven Therapie die in der Literatur gut beschrieben sind. Verschiedene Behandlungsoptionen mit dem Focus auf die Vermeidung der Organabstoßung wurden entwickelt um der Nierentoxizität gerecht zu werden. Dagegen erreicht die Neurotoxizität klinisches Interesse erst mit der Einführung der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus, das intravenös in besonders hohen Dosen verabreicht wird. Die subklinischen Symptome wie Konzentrationsschwierigkeiten, Merkfähigkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit und Niedergeschlagenheit sind dagegen wenig untersucht

Die Ziele dieser Arbeit sind die Unterschiede in den kognitiven Leistungsfähigkeiten herauszufinden zwischen den Patienten die unterschiedlichen Immunsuppressiven Regime unterzogen sind:

1. in Abhängigkeit von der gewählten Immunsuppression nach einer Lebertransplantation
2. In Abhängigkeit von der effektiven Dosis der verabreichten Immunsuppression.

Weiterhin durch die Untersuchung die Unterschiede der subklinischen neurologischen Defizite zu zeigen

1. vor und nach einer Lebertransplantation;
2. zwischen Patienten mit und ohne einer Lebererkrankung
3. zwischen Patienten in Abhängigkeit von dem MELD-Score

Durch die Anwendung der Fragebögen der health-related quality of life herauszufinden welche Unterschiede in der Lebensqualität der Patienten zu erwarten sind abhängig davon welcher Immunsuppressiven Therapie sie unterzogen werden. Aufgrund der Ergebnisse eine Verbesserung zu

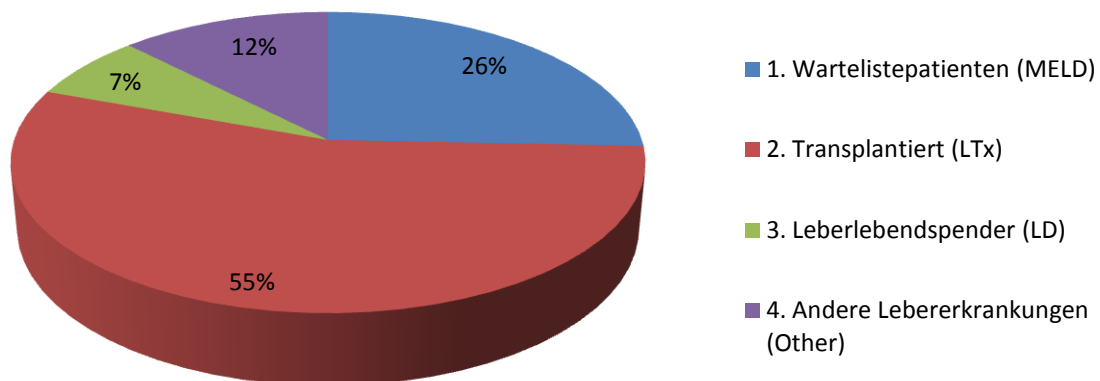


erreichen in der Therapie der Patienten die einen immunsuppressiven Regime unterzogen werden müssen hinsichtlich der Nebenwirkungen im subklinischen kognitiven Bereich.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde in der Zeit von 10.02. bis 04.10.2011 prospektiv durchgeführt. Es wurden insgesamt 241 Patienten, die in dem genannten Zeitraum ambulant in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel vorstellig waren, untersucht. In dieser Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die an einer Lebererkrankung bzw. als Folge einer anderen Erkrankung an Leberbeschwerden litten und Patienten, die aufgrund einer Lebererkrankung bereits einer Lebertransplantation unterzogen waren. Ergänzt wurde das Patientengut mit 17 Leberlebendspendern, die als Kontrollgruppe dienten. Das Alter der Patienten betrug 14 bis 82 Jahre (Mittelwert 53 Jahre). Die Verteilung zwischen Frauen und Männern war 40,2 % und 59,7 % (n=97 und n=144). Die Patienten lassen sich weiter in folgende Gruppen aufteilen: 25,7 % (n=67) Leber-Wartelistepatienten, 54,7 % (n=132) lebertransplantierte Patienten, 7 % (n=17) Leberlebendspender und 12,4 % (n=30) Patienten mit anderen Lebererkrankungen, für die eine Lebertransplantation nicht oder zunächst nicht die erste Therapiewahl darstellt. Abbildung 4 zeigt die Untergliederung des Patientenkollektivs in die einzelnen Untergruppen.

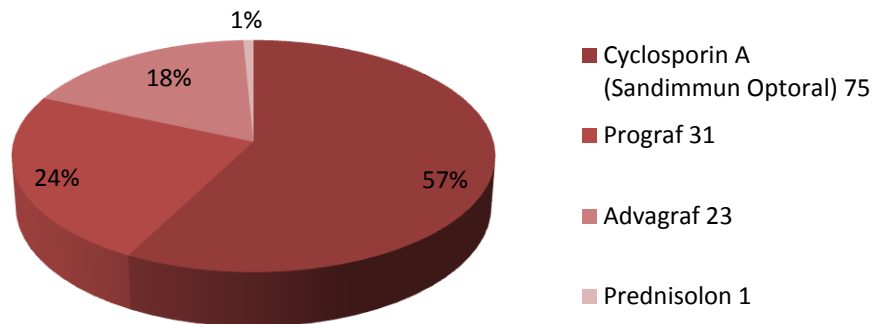


**Abb. 4: Gruppenunterteilung des Patientenkollektivs**

Tortendiagramm zur Darstellung der untersuchten Patientengruppen. Die Zuordnung der Farben zu den Patientengruppen ist rechts des Diagramms dargestellt.

Die Patientengruppe, die bereits lebertransplantiert wurde, teilt sich weiter nach entsprechender Immunsuppression in Untergruppen auf: 75 Patienten wurden mit Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) immunsupprimiert. 54 Patienten wurden mit Tacrolimus behandelt, davon 31 Patienten mit Prograf und 23 Patienten mit Advagraf. Prograf wird 2-mal am Tag verabreicht, wohingegen Advagraf nur einmal täglich gegeben werden muss. Ein Patient erhielt eine Prednisolon Monotherapie und

wurde aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen. Bei fünf Patienten erfolgt die Immunsuppression durch eine alternative immunsuppressive Therapie, die für die Beantwortung der Fragestellung nicht wegweisend war, so dass diese Patienten aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen wurden. Die Verteilung der immunsuppressiven Therapie ist in Abbildung 5 dargestellt.



**Abb. 5: Verteilung der Immunsuppression**

Tortendiagramm zur Darstellung der Patientengruppe Z. n. Lebertransplantation im Bezug auf die jeweilige immunsuppressive Therapie. Die Zuordnung der Farben zu der jeweiligen Immunsuppression mit Anzahl der Patienten ist rechts des Diagramms dargestellt.

## 2.2 Patientendaten

Die Datenerhebung erfolgte bei der ambulanten Vorstellung und beinhaltete das Geburtsdatum, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und die Diagnose. Für die Bestimmung des MELD-Score wurden die Blutparameter: INR, Gesamtbilirubin und Kreatinin benutzt. Der MELD-Score wurde nach der folgenden Formel berechnet:

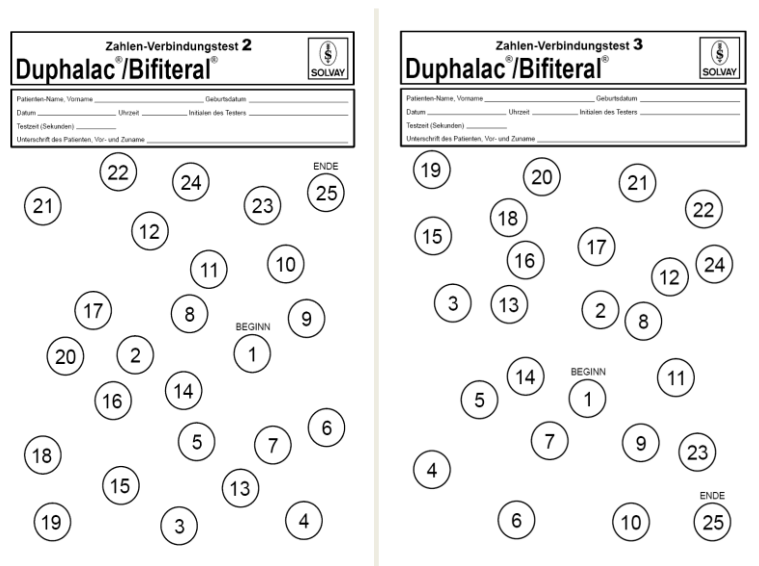
$$10 \{0,957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643\} [29].$$

Die maximale Eingabe für den Kreatinin-Wert beträgt 4, die minimale 1. Das heißt das alle Werte die unterhalb 1 liegen auf 1 aufgerundet werden und alle Werte die über 4 betragen auf 4 abgerundet. Die Werte des Gesamt-Bilirubins werden ebenfalls auf 1 aufgerundet, wenn sie unterhalb des Wertes sind. Gleiches wurde für den INR Wert vorgenommen. Es wurde das immunsuppressive Regime sowie die Blutspiegel des jeweiligen untersuchten Immunsuppressivums für jeden Patienten dokumentiert. Gleichmaßen erfolgte eine Auflistung des Datums der stattgehabten Lebertransplantation. Die Ammoniak-Blutwerte wurden nur bei 16% der Patienten ermittelt. Der Ammoniak-Wert war nicht Gegenstand der Studie und erfolgte daher ausschließlich nach klinischer Maßgabe. Die Daten wurden in einer Excel-Tabelle anonymisiert zusammengeführt und analysiert.

## 2.3 Der Zahlenverbindungstest

Bei allen Patienten wurde die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit untersucht. Als Verfahren der Wahl wurde der Zahlenverbindungstest gewählt. Dieser stellt eine klinische Routineuntersuchung dar. Es handelt sich um einen sprachfreien Intelligenztest, bei dem die Patienten aufgefordert werden Zahlen, die auf einem Blatt randomisiert verteilt sind, mit einem Stift in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Der Test fängt mit einem Demonstrationstestbogen an, auf dem die Zahlen von 1 bis 10 abgebildet sind. Nach Erläuterung der Aufgabe haben die Patienten die Gelegenheit an Hand des Demonstrationstestbogens zu zeigen, dass die Aufgabe verstanden wurde. Nachdem an Hand des Demonstrationstestbogen gezeigt werden konnte, dass die Aufgabe verstanden wurde, beginnt der richtige Test, der abschließend zur Bestimmung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit verwendet wird. Es folgen 4 weitere Testbögen, die nach dem oben erläuterten Prinzip ausgefüllt wurden. Im Unterschied zu dem Demonstrationstestbogen sollen hier die Zahlen von 1 bis 25 schriftlich und möglichst schnell miteinander verbunden werden. Unterläuft dem Patienten ein Fehler, wird dieser angehalten diesen zu korrigieren, wobei die Zeit für die Korrektur mit in die Gesamtdauer zur Ausfüllung der Testbögen eingerechnet wird. War die Aufgabe nach 120 Sekunden nicht erfüllt wurde der Test abgebrochen. In die Wertung können also pro Test nicht mehr als 120 Sekunden eingehen. Fehler wurden nicht mit in die Bewertung aufgenommen, bzw. nur, wie oben erwähnt, die zusätzliche Zeit die für die Korrektur benötigt wurde.

Alle Tests wurden unter ähnlichen Bedingungen in der laufenden Transplantationsambulanz durchgeführt. Die Patienten konnten eine entspannte Sitz- und Schreibposition einnehmen mit ausreichenden Licht- und Sichtverhältnissen. Das Einverständnis der Patienten war die Voraussetzung für die Durchführung, die ansonsten sehr positiv und motiviert erfolgte. Abbildung 6 stellt beispielhaft die Seiten 2 und 3 des Zahlenverbindungstestes dar.



**Abb. 6: Exemplarische Darstellung der Seiten 2 und 3 des Zahlenverbindungstestes**

Dargestellt sind beispielhaft die Seiten 2 und 3 des Zahlenverbindungstestes. Die Zahlen sind auf jeder Seite des Testes unterschiedlich, randomisiert angeordnet. Im oberen Teil des Testes findet sich ein Identifikationsfeld, in dem Name und Geburtsdatum des untersuchten Patienten eingetragen werden.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm ILT 1.7. Alle Berechnungen wurden entsprechend der Herstellerangaben durchgeführt. Um die Auswirkung der Leberfunktion und um den Einfluss der Niereninsuffizienz auszuschließen wurden die MELD-Score Werte und die Blutserum Kreatinin Werte beurteilt. Das Alter der Patienten wurde mit in die Beurteilung einbezogen. Das Statistikprogramm wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Björn Malchow aus dem Referenzzentrum für Lebensqualität genutzt.

## 2.5 Zusammenfassung der Daten

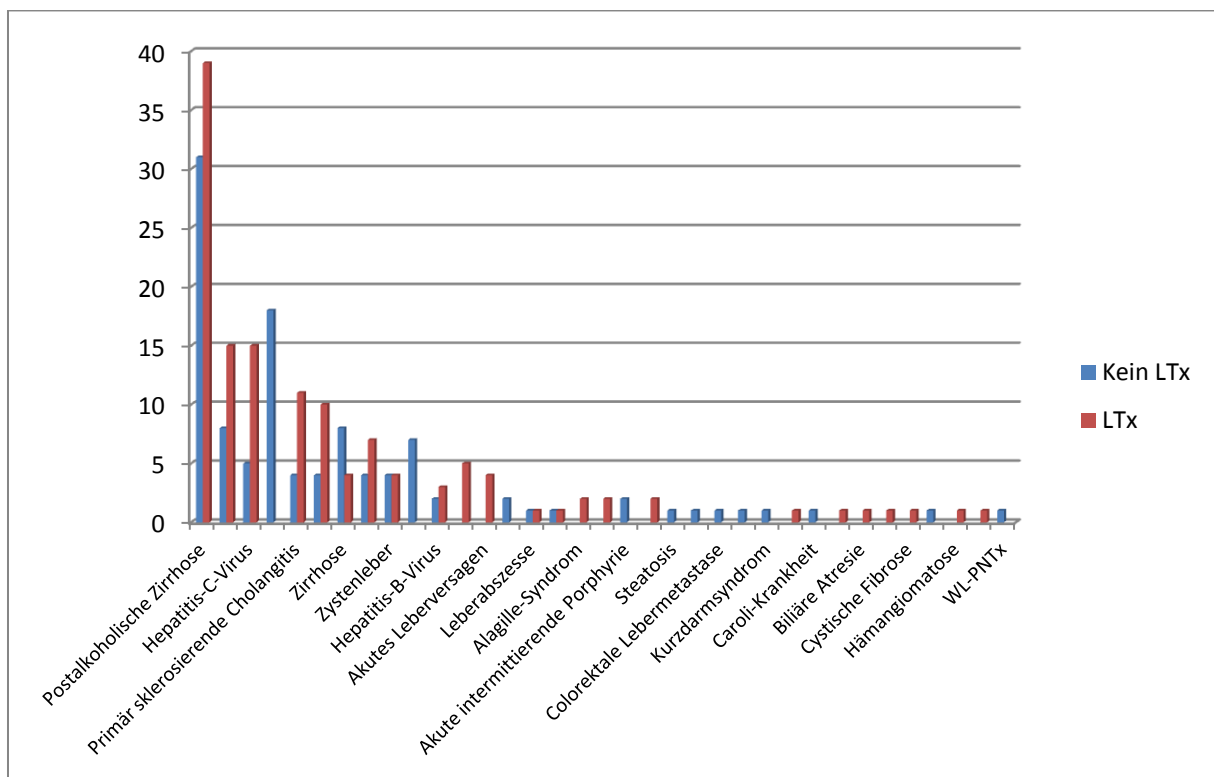
Die Ergebnisse der einzelnen Tests wurden mit den allgemeinen Daten der Patienten zusammengeführt. Für jeden einzelnen Test wurde die erzielte Zeit in die dafür vorgegebene Zelle der Excel-Tabelle notiert. Da jeder Patient vier Test gemacht hat ergeben sich also pro Patient vier Zellen. Im nächsten Schritt wurden die Ergebnisse der Tests zusammengezählt, so dass sich daraus die Zeit ergab, die jeder Einzelne dafür benötigt hat, um alle vier Bögen auszufüllen. Für die weitere Verarbeitung der Daten, die statistische Auswertung und Zusammenstellung der Korrelationen, wurde die zusammengezählte Zeit aus allen vier Bögen verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtpatientenkollektiv

#### 3.1.1 Diagnoseverteilung

Die häufigste Diagnose in dem gesamten Patientengut war die postalkoholische Zirrhose. Sie konnte bei 28,5% (n=69) der Patienten festgestellt werden. Die zweithäufigste Diagnose war das hepatozelluläre Karzinom, welches bei 9,5% (n= 23) der Patienten nachgewiesen wurde. Seltener waren die Hepatitis-C-Virus Erkrankung mit 7,8% (n=19), die primär sklerosierende Cholangitis sowie die Autoimmunhepatitis jeweils mit 6% (n=15 bzw. =14).



**Abb. 7: Verteilung der Diagnosen im Gesamtpatientenkollektiv**

Die Abszissenachse des Balkendiagramms stellt die einzelnen Diagnosen dar, wobei der rote Balken Patienten beinhaltet, die eine Lebertransplantation erhalten haben und der blaue Balken Patienten beinhaltet, die keine Lebertransplantation erhalten haben. Die Ordinatenachse stellt die Anzahl der Patienten dar.

Weitere Diagnosen in dem Patientengut sind, nach Häufigkeit in der absteigenden Folge: primäre biliäre Zirrhose (PBC), Morbus Wilson (Wilson), Zirrhose, Zystenleber, Hepatitis-B-Virus (HBV), Alpha-1 Antitrypsinmangel (A1ATD), akutes Leberversagen (ALV), Alagille-Syndrom, biliäre Atresie, zystische Fibrose, Glykoneogenese, Hämangiomatose, sekundär biliäre Zirrhose, Riesenzellhepatitis, sekundäre Leberfibrose, Budd-Chiari-Syndrom und die Caroli-Krankheit. Die Häufigkeit der einzelnen Diagnosen in Patienten mit und ohne Lebertransplantation in dem untersuchten Patientengut ist in Abbildung 7 dargestellt.

### 3.1.2 Auswertung Zahlenverbindungstest

Die schnellste Zeit für alle vier Bögen beträgt 71,2 Sekunden (sec.) und wurde in der Gruppe der Wartelistepatienten erzielt. Die langsamste Zeit war 480,0 sec. nach dem Abbruch des Tests durch den Leiter. Hier sind insgesamt 9 Patienten die den Test nicht in der dafür vorgegebenen Zeit durchführen konnten. Davon waren 3 Patienten in der Gruppe der bereits Lebertransplantierten, die Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) als Immunsuppression bekamen. 4 Patienten waren in der Gruppe der Wartelistepatienten und 2 Patienten waren in der Gruppe der Patienten mit anderen Lebererkrankungen.

## 3.2 Auswertung Zahlenverbindungstest nach Diagnosegruppen

Im Folgenden wurde die Bearbeitungszeit des Zahlenverbindungstestes in Abhängigkeit von der jeweiligen Untersuchungsgruppe analysiert.

### 3.2.1 Leberlebendspender

In der Gruppe der Leberlebendspender (n=17) war das Verhältnis Männer zu Frauen 11:6 (64,7%: 35,3%). Die Patienten wiesen ein Körpergewicht von  $76,9 \pm 12,0$  (60,0 - 99,0) kg auf. Die Körpergröße lag bei  $176,6 \pm 9,3$  (161,0 - 190,0) cm. Das Alter der Patienten lag bei  $41,0 \pm 7,4$  (30,0 – 54,0) Jahre.

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
Alle 4 Tests (sec)	17	87,5-142,1	111,5 $\pm$ 18,0
MELD		6,0-9,0	7,0 $\pm$ 0,8
Alter		30,0 – 54,0	41,0 $\pm$ 7,4
Gewicht (kg)		60,0-99,0	76,9 $\pm$ 12,0
Körpergröße (cm)		161,0-190,0	176,6 $\pm$ 9,3

Tab. 3: Allgemeine Daten sowie Testergebnisse der Gruppe: Leberlebendspender

In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 87,5 sec. und die langsamste Zeit 142,1 sec. Der Mittelwert lag bei 111,5 sec. mit einer Standardabweichung von 18,0 sec. Der MELD-Score lag bei  $7,0 \pm 0,8$  (6,0 - 9,0) Punkten. In der Tabelle 3 sind die Daten der Gruppe der Leberlebendspender zusammengefügt.

### 3.2.2 Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation

In der Gruppe der Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation (n=132) war das Verhältnis Männer Frauen zu 84:48 (36,4%: 63,6%). Die Patienten wiesen ein Körpergewicht von  $73,7 \pm 14,7$  (40,0 - 115,0) kg. Die Körpergröße lag bei  $173,6 \pm 8,7$  (147,0 - 193,0) cm. Bei einem Patienten konnten Körpergröße und Gewicht nicht festgestellt werden. Das Alter der Patienten lag bei  $55,0 \pm 15,0$  (14,0 – 82,0) Jahre. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der Aufgaben 71,9 sec. und die langsamste Zeit 480,0 sec. Der Mittelwert lag bei 168,9 sec. mit einer Standardabweichung von 78,9 sec. In dieser Gruppe wurde bei 3 Patienten der Test abgebrochen, weil die vorgegebene Zeit von 2 Minuten überschritten wurde. Der MELD-Score lag bei  $10,8 \pm 4,6$  (6,0 - 27,0) Punkten. Bei einem Patienten konnte der MELD-Wert auf Grund des Fehlens des INR-Wertes nicht berechnet werden. Der Status für die Lebensqualität wurde bei 15 Patienten ermittelt (n=15) und lag bei  $38,9 \pm 21,7$  (0,0 - 66,7) Punkten. Die allgemeinen Daten und die Testergebnisse des Zahlenverbindungstestes sind in Tabelle 4 aufgeführt.

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
Alle 4 Tests (sec)	132	71,9 - 480,0	168,9 $\pm$ 78,9
MELD	131	6,0 - 27,0	10,8 $\pm$ 4,6
T1 Global health status	15	0,0 - 66,7	38,9 $\pm$ 21,7
Alter	132	14,0 – 82,0	55,0 $\pm$ 15,0
Gewicht (kg)	131	40,0 - 115,0	73,7 $\pm$ 14,7
Größe (cm)	131	147,0 - 193,0	173,6 $\pm$ 8,7

Tab. 4: Allgemeine Daten und Testergebnisse in der Gruppe der lebertransplantierten Patienten

### 3.2.3 Wartelistepatienten (MELD-Gruppe)

In der Gruppe der Wartelistenpatienten (n=62) war das Verhältnis Männer zu Frauen 30:32 Männer. (51,6%:48,4%). Die Patienten wiesen ein Körpergewicht von  $77,4 \pm 16,2$  (49,0 - 125,0) kg auf. Die Körpergröße lag bei  $171,4 \pm 8,2$  (156,0 - 191,0) cm. Das Alter der Patienten lag bei  $53,8 \pm 10,5$  (24,0 – 71,0) Jahre. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der Aufgabe aller vier Bögen bei 71,2 sec und langsamste Zeit bei 480,0 sec. Der Mittelwert lag bei 204,4 sec. mit einer Standardabweichung von 103,7 sec. Bei 4 Patienten wurde der Test auf Grund der Überschreitung der vorgesehenen Bearbeitungszeit abgebrochen. Der MELD-Score lag bei  $13,6 \pm 5,7$  (6,0 - 31,0) Punkten. Der Status für die Lebensqualität wurde bei 37 Patienten bestimmt und betrug  $54,1 \pm 23,3$  (16,7 - 100,0) Punkten. Die allgemeinen Daten sowie die Ergebnissen des Zahlenverbindungstestes sind in Tabelle 5 aufgeführt.



	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
Alle 4 Testbögen (sec)	62	71,2 – 480,0	204,4 $\pm$ 103,7
MELD	62	60,0-31,0	13,6 $\pm$ 5,7
T1 Global health status	37	16,7 – 100,0	54,1 $\pm$ 23,3
Alter	62	24,0 – 71,0	53,8 $\pm$ 10,5
Gewicht (kg)	62	49,0 – 125,0	77,4 $\pm$ 16,2
Größe (cm)	62	156,0 – 191,0	171,4 $\pm$ 8,2

**Tab. 5: Allgemeine Daten und Testergebnisse in der Gruppe der Wartelistepatienten**

### 3.2.4 Gruppe der Patienten mit anderen Lebererkrankungen

In der Gruppe der Patienten mit anderen Lebererkrankungen (n=30) war das Verhältnis Männer zu Frauen 19:11 (63,3%:36,7%). Die Patienten wiesen ein Körpergewicht von 71,7  $\pm$  14,2 (46,0 – 95,0)kg auf. Die Körpergröße lag bei 172,0  $\pm$  9,1 (154,0 - 189,0) cm. Bei einem Patienten konnte die Körpergröße nicht ermittelt werden. Das Alter der Patienten lag bei 54,0  $\pm$  15,0 (18,0 – 75,0) Jahre. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Bögen 75,9 sec. Bei 2 Patienten musste der Test auf Grund der Überschreitung der vorgesehenen Bearbeitungszeit abgebrochen werden (Mittelwert 174,2 sec., Standardabweichung 8,8 sec.). Der MELD-Score lag bei 11,7  $\pm$  7,2 (6,0 – 40,0) Punkten. Der Status für die Lebensqualität wurde bei 4 Patienten bestimmt und betrug 41,7  $\pm$  21,5 (16,7 – 66,7) Punkten. Die allgemeinen Daten sowie die Ergebnisse im Zahlenverbindungstest sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
Alle 4 Testbögen (sec)	30	75,9 – 480,0	174,2 $\pm$ 98,8
MELD	30	6,0 – 40,0	11,7 $\pm$ 7,2
T1 Global health status	4	16,7 – 66,7	41,7 $\pm$ 21,5
Alter	30	18,0 – 75,0	54,0 $\pm$ 15,0
Gewicht (kg)	30	46,0 – 95,0	71,7 $\pm$ 14,2
Größe (cm)	29	154,0 – 189,0	172,0 $\pm$ 9,1

**Tab. 6: Allgemeine Daten und Testergebnisse in der Gruppe der Patienten mit anderen Lebererkrankungen**

### 3.4 Immunsuppression nach Lebertransplantation

Es erfolgte eine Charakterisierung der Patienten entsprechend der stattgehabten Immunsuppression. Ferner erfolgte die Analyse der Bearbeitungsdauer des Zahlenverbindungstestes in Abhängigkeit von der applizierten Immunsuppression.

#### 3.4.1 Prozentuale Verteilung der Immunsuppressiva

In der Gruppe der Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation (n=132) wurden 75,0 (56,8%) Patienten mit Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) behandelt, 54,0 (40,9%) Patienten mit Tacrolimus. Davon erhielten 31,0 (57,4%) das Präparat Prograf und 23,0 (42,6%) Patienten das Präparat Advagraf. Bezogen auf die Gesamtgruppe wurden 12,9% der Patienten mit Prograf und 9,5% der Patienten mit Advagraf behandelt. Ein Patient (0,01%) erhielt eine Prednisolonmonotherapie. Tabelle 7 stellt die Verteilung der eingesetzten Medikamente im Bezug auf die Gesamtgruppe von Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation dar.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<b>Gültig</b>	<b>111</b>	<b>46,1</b>	<b>46,1</b>	<b>46,1</b>
<b>Advagraf</b>	<b>23</b>	<b>9,5</b>	<b>9,5</b>	<b>55,6</b>
<b>Optoral</b>	<b>75</b>	<b>31,1</b>	<b>31,1</b>	<b>86,7</b>
<b>Prednisolon</b>	<b>1</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>	<b>87,1</b>
<b>Prograf</b>	<b>31</b>	<b>12,9</b>	<b>12,9</b>	<b>100,0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>241</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

**Tab. 7: Verteilung der immunsuppressiven Medikamente in der Gruppe von Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation**

##### 3.4.1.1 Advagraf behandelte Patientengruppe

Die applizierte Tagesdosis bei Patienten (n=23) die mit dem Präparat Advagraf (Tacrolimus) behandelt wurden lag in einem Bereich von 0,5 mg/d bis 16,0 mg/d (Mittelwert 5,6 mg/d, Standardabweichung 4,1 mg/d). Bei einem Patienten war die applizierte Tagesdosis nicht bekannt. Das Alter der Patienten lag bei  $49,0 \pm 15,5$  (17 – 69) Jahre. Der MELD-Score lag bei  $10,0 \pm 3,9$  (6,0 - 21,0) Punkten. Der T1 Global Health Status (n=6) lag zwischen 16,7 Punkten bis 66,7 Punkten (Mittelwert 36,1 Punkte, Standardabweichung 17,2 Punkte). Der T2 Global Health Status lag bei den 6 Patienten zwischen 16,7 Punkten und 100,0 Punkten (Mittelwert 36,1 Punkte, Standardabweichung 17,2 Punkte). Der Zahlenverbindungstest wurde in einem Zeitrahmen zwischen 5,0 Tage und 4248,0 Tage (11,6 Jahre) nach der Transplantation durchgeführt (Mittelwert 972,4 Tage (2,6 Jahre), Standardabweichung 1079,9 Tage (2,9 Jahre)). In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 78,6 sec. und die langsamste Zeit 227,7 sec. Der Mittelwert lag bei 135,3 sec. mit einer Standardabweichung von 34,6 sec. Die Charakterisierung der Patienten, die mit Advagraf behandelt wurden ist in Tabelle 8 dargestellt.

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
Alle 4 Tests	23	78,6 – 227,7	135,3 $\pm$ 34,6
MELD	23	6,0 – 21,0	10,0 $\pm$ 3,9
Tagesdosis Advagraf (mg)	22	0,5 – 16,0	5,6 $\pm$ 4,1
Tage post LTx	23	5,0 – 4248,0	972,4 $\pm$ 1079,9
Alter (Jahre)	23	17,0 – 69,0	49,0 $\pm$ 15,5

Tab. 8: Charakterisierung der Patienten, die mit Advagraf behandelt wurden

### 3.4.1.2 Prograf behandelte Patientengruppe

Die applizierte Tagesdosis bei Patienten (n=31) die mit dem Präparat Prograf behandelt wurden lag in einem Bereich von 1,0 mg/d bis 12,0 mg/d (Mittelwert 3,8 mg/d, Standardabweichung 3,1 mg/d). Das Alter der Patienten lag bei 51,0  $\pm$  12,6 (26,0 – 73,0) Jahre. Der MELD-Score lag bei 9,2  $\pm$  3,9 (6,0 - 22,0) Punkten. Der T1 Global Health Status der Lebensqualitätsstudie (n=3) Patienten lag bei 33,3  $\pm$  16,7 (16,7 - 50,0) Punkten (Mittelwert 33,3 Punkte, Standardabweichung 16,7 Punkte). Der T2 Global Health Status (n=2) lag bei 29,2  $\pm$  5,9 (25,0 - 33,3) Punkten (Mittelwert 29,2 Punkte, Standardabweichung 5,9 Punkte). Die Tests wurden in einem Zeitraum zwischen 31 Tagen und 5641 Tagen (15,4 Jahre) nach Transplantation durchgeführt (Mittelwert 1568,2 Tage (4,2 Jahre), Standardabweichung 1450,5 Tagen (3,9 Jahre)). In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 77,0 sec. und die langsamste 295,1 sec. Der Mittelwert lag bei 149,2 sec. mit einer Standardabweichung von 49,2 sec.). Die Charakterisierung der mit Prograf behandelten Patienten ist in Tabelle 9 dargestellt.

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
All 4 Tests	31	77,0 – 295,1	149,2 $\pm$ 49,2
MELD	31	6,0 – 22,0	9,2 $\pm$ 3,9
Tagesdosis Prograf (mg)	31	1,0 – 12,0	3,8 $\pm$ 3,1
T1 Global Health Status (QoL)	3	16,7 – 50,0	33,3 $\pm$ 16,7
T2 Global Health Status (QoL)	2	25,0 – 33,3	29,2 $\pm$ 5,9
Tage post LTx	31	31,0 – 5641,0	1568,2 $\pm$ 1450,5
Alter	31	26,0 – 73,0	51,0 $\pm$ 12,6

Tab. 9: Charakterisierung der mit Prograf behandelten Patientengruppe

### 3.4.1.3 *Ciclosporin (Sandimmun Optoral®) behandelten Patientengruppe*

Die applizierte Tagesdosis bei Patienten (n=75) die mit dem Präparat Ciclosporin behandelt wurden lag in einem Bereich von 20,0 mg/d und 350,0 mg/d (Mittelwert 123,7 mg/d, Standardabweichung 76,3 mg/d). Die applizierte Tagesdosis ist im Vergleich zu Tacrolimus deutlich höher. Das Alter der Patienten lag bei  $58,9 \pm 13,0$  (21,0 – 82,0) Jahre. Der T1 Global Health Status in der Lebensqualitätsstudie (n=6) lag bei  $41,7 \pm 27,4$  (0,0 - 66,7) Punkten. Der Mittelwert lag bei 41,7 Punkten mit einer Standardabweichung von 27,4 Punkten. Der T2 Global Health Status (n=11) lag bei  $60,6 \pm 22,1$  (8,3 - 83,3) Punkten. Der Mittelwert lag bei 60,6 Punkten mit einer Standardabweichung von 22,1 Punkten. Der MELD-Score lag bei  $11,7 \pm 5,0$  (6,0 - 27,0) Punkten. Der Mittelwert lag bei 11,7 Punkten mit einer Standardabweichung von 5,0 Punkten. Der Patient des Gesamtkollektivs bei dem der MELD-Wert nicht ermittelt werden konnte fand sich in dieser Patientengruppe. Der Zahlenverbindungstest wurde in einem Zeitrahmen zwischen 18 Tagen und 9468 Tagen (25,9 Jahre) nach Transplantation durchgeführt (Mittelwert 2283,7 Tage (6,2 Jahre), Standardabweichung 2159,5 Tage (5,9 Jahre)).

In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 71,9 sec. und die langsamste Zeit 480,0 sec. Der Mittelwert lag bei 181,4 sec. mit einer Standardabweichung von 85,0 sec. Die Charakterisierung der mit Ciclosporin A (Sandimmun, Optoral®) behandelten Patienten ist in Tabelle 10 dargestellt.

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
<b>All 4 Tests</b>	<b>75</b>	<b>71,9 – 480,0</b>	<b>181,4 <math>\pm</math> 85,0</b>
<b>MELD</b>	<b>74</b>	<b>6,0 – 27,0</b>	<b>11,7 <math>\pm</math> 5,0</b>
<b>Tagesdosis Cicloporin (mg)</b>	<b>74</b>	<b>20,0 – 350,0</b>	<b>123,7 <math>\pm</math> 76,3</b>
<b>T1 Global Health Status (QoL)</b>	<b>6</b>	<b>0,0 – 66,7</b>	<b>41,7 <math>\pm</math> 27,4</b>
<b>T2 Global Health Status (QoL)</b>	<b>11</b>	<b>8,3 – 83,3</b>	<b>60,6 <math>\pm</math> 22,1</b>
<b>Tage post LTx</b>	<b>73</b>	<b>18,0 – 9468,0</b>	<b>2283,7 <math>\pm</math> 2159,5</b>
<b>Alter</b>	<b>75</b>	<b>21 – 82</b>	<b>58,9 <math>\pm</math> 13,0</b>

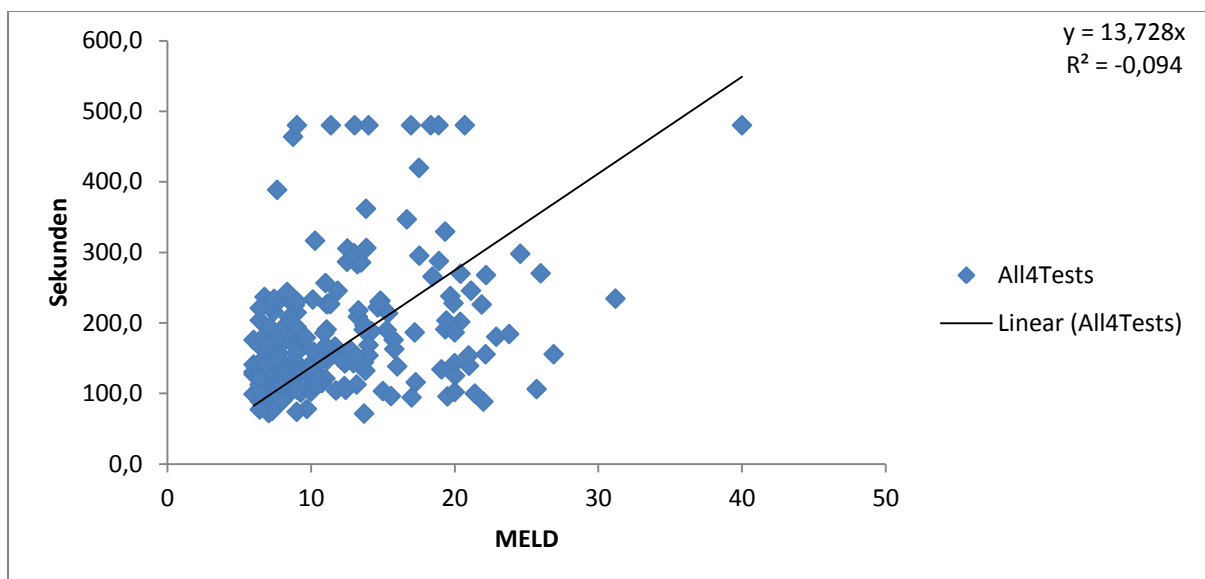
**Tab. 10: Charakterisierung der mit Ciclosporin (Sandimmun, Optoral®) behandelten Patienten**

#### 3.4.1.4 Prednisolon behandelte Patienten

Ein Patient (n=1) wurde ausschließlich mit Prednisolon immunsupprimiert. Das Alter des Patienten betrug 18 Jahre. Der MELD-Wert des Patienten betrug 8,0 Punkte. Für die Lösung der Aufgaben wurde eine Zeit von 116,5 sec. benötigt.

### 3.4.2 Korrelation zwischen MELD und Zahlenverbindungstest

Untersucht wurde die Korrelation der MELD-Werte mit der Dauer, die die Patienten aller Gruppen benötigten, um den Zahlenverbindungstest zu bearbeiten. Abbildung 8 zeigt die Korrelation der MELD-Werte der Patienten mit der Dauer, die die Patienten für die Bearbeitung des Zahlenverbindungstestes benötigten. Die schnellste Zeit innerhalb derer der Zahlenverbindungstest bearbeitet wurde betrug 71,2 sec. Die langsamste Zeit betrug 480,0 sec. Die MELD-Werte lagen zwischen 6,0 Punkten und 40,0 Punkten. Der Korrelationskoeffizient betrug  $R=0,30$ . Somit konnten wir eine Korrelation zwischen steigenden MELD-Werten und der längerer Bearbeitungszeit im Zahlenverbindungstestes feststellen. In der Literatur ist beschrieben, dass der MELD-Wert sich nicht eignet, um die Schwere einer hepatischen Enzephalopathie zu bestimmen [35]. Im Gegensatz zu CTP wird beim MELD-Score die hepatische Enzephalopathie vernachlässigt, bzw. nicht mit bewertet [29]. Diese Aussagen passen zu dem von uns ermittelten schwachen Korrelationskoeffizienten.

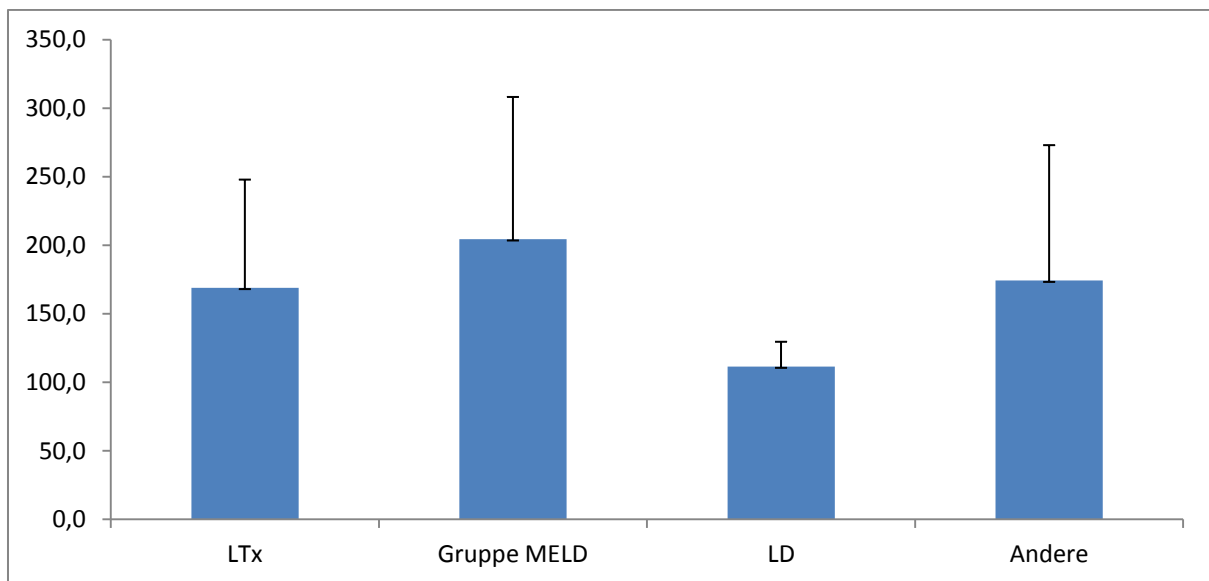


**Abb. 8: Korrelation zwischen MELD-Werten und Testergebnissen in Sekunden**

Die Abszisse stellt aufsteigend die MELD-Werte dar, die Ordinate die Zeit in Sekunden. Die blauen Karos stellen jeweils einen Patienten dar, der alle 4 Testbögen absolviert hat. Die durchgezogene Linie zeigt die positive Korrelation zwischen MELD-Werten und Dauer für die Bearbeitung des Zahlenverbindungstestes.

### 3.4.3 Ergebnisse des Zahlenverbindungstestes in Abhängigkeit von der jeweiligen untersuchten Patientengruppe

Abbildung 9 stellt die Ergebnisse des Zahlenverbindungstestes in Abhängigkeit von der untersuchten Patientengruppe dar. Die Gruppe Wartelistepatienten (MELD-Gruppe) zeigte die schlechtesten Testergebnisse. In dieser Gruppe ist auch das Vorkommen der hepatischen Enzephalopathie am ehesten zu erwarten. Im Vergleich dazu zeigten Patienten, die bereits eine Lebertransplantation erhalten hatten, deutlich bessere Ergebnisse im Zahlenverbindungstest. Die Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation sind im Mittel 35,5 sec. schneller in der Bearbeitung des Zahlenverbindungstestes. Es ist Therapiestandard das Vorhandensein einer therapierefraktären hepatischen Enzephalopathie als Indikation zur Lebertransplantation zu verwenden [20]. Die Lebertransplantation führt zu einer deutlichen Verbesserung einer hepatischen Enzephalopathie [23]. Das passt zu den von uns dargestellten Ergebnissen im Zahlenverbindungstest. Die Patientengruppe mit „anderen“ Lebererkrankungen zeigte Ergebnissen im Zahlenverbindungstest, die zwischen den Patientengruppen der Wartelistenpatienten und den Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation lagen. Allerdings war in dieser Gruppe eine relativ hohe Standardabweichung von 98,8 sec. zu vermerken. Dies ist möglicherweise auf die Heterogenität der Lebererkrankungen innerhalb dieser Gruppe zurück zu führen.



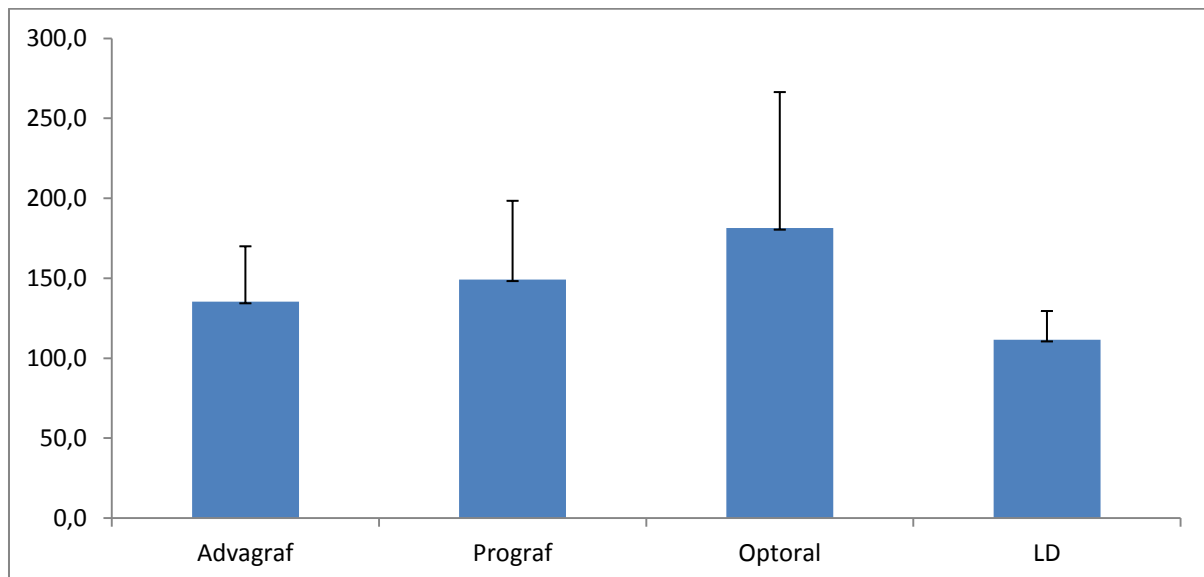
**Abb. 9: Vergleich der Testwerte in Sekunden in den verschiedenen Untersuchungsgruppen**

Die Ordinate stellt die Zeit in Sekunden dar. Die Abszisse die untersuchten Patientengruppen. Oberhalb jedes blauen Balkens ist die Standardabweichung dargestellt. LTx= Lebertransplantation, LD= Lebendspender.

Die Kontrollgruppe der Leberlebendspende zeigte die besten Ergebnisse im Zahlenverbindungstest.

### 3.4.4 Einfluss der Immunsuppression auf Zahlenverbindungstest

Betrachtet wurde die Patientengruppe mit Zustand nach Lebertransplantation (n=132). Alle Patienten unterlagen, wie bereits beschrieben, einer immunsuppressiven Therapie. Patienten, die mit Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) immunsupprimiert waren, zeigten die schlechtesten Ergebnisse im Zahlenverbindungstest. Patienten, die mit dem Wirkstoff Tacrolimus, Präparat Advagraf, behandelt wurden, zeigten die besten Ergebnisse im Zahlenverbindungstest. Dahingegen waren die Ergebnisse im Zahlenverbindungstest von Patienten, die mit Tacrolimus, Präparat Prograf, behandelt wurde, schlechter im Vergleich zu den mit Advagraf behandelten Patienten. Insgesamt schnitten mit Tacrolimus behandelte Patienten besser ab als mit Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) behandelte Patienten. Die Standardabweichungen stiegen mit der Anzahl der Versuchspersonen, was für die Homogenität der Gruppen sprechen könnte. Als Kontrollgruppe sind die Leberlebendspender dargestellt, die die besten Ergebnisse im Zahlenverbindungstest zeigten. Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse im Zahlenverbindungstest in Abhängigkeit von der immunsuppressiven Therapie.



**Abb. 10: Vergleich der Testwerte in Sekunden in den verschiedenen LTx-Gruppen**

Die Ordinate stellt die Zeit in Sekunden dar. Oberhalb jedes blauen Balkens ist die Standardabweichung dargestellt. Die Abszisse die untersuchten Patientengruppen. LTx= Lebertransplantation, LD= Lebendspender.

#### 3.4.4.1 Gruppierung der Calcineurininhibitoren

Im Folgenden untersuchten wir die Ergebnisse im Zahlenverbindungstest in Abhängigkeit von der Dosis der applizierten Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®). Die Patienten wurden abhängig von der Dosierung in die drei Gruppen niedrig, mittel und hochdosiert eingeteilt. Bezüglich der Tacrolimusdosierung entsprach die niedrige therapeutische Dosis einer Konzentration von 4,0 ng/ml im Blut, die mittlere Dosis einer Konzentration von 4,0 – 8,0 ng/ml und die hohe Dosis entsprach einer Konzentration von über 8,0 ng/ml. Bezüglich der Patienten, die mit Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) immunsupprimiert waren, entsprach die niedrige therapeutische

Dosis einer Konzentration von 50,0 ng/ml im Blut, die mittlere Dosis einer Konzentration von 50,0 – 100,0 ng/ml im Blut und die hohe Dosis einer Konzentration von 100,0 ng/ml im Blut.



### 3.4.4.1.1 Tacrolimus

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
<b>Niedrige Dosierung (4ng/ml)</b>	<b>15</b>		
<b>MELD</b>	<b>15</b>	<b>6,0 – 13,0</b>	<b>9,0 <math>\pm</math> 2,0</b>
<b>All 4 tests (sec)</b>	<b>15</b>	<b>79,0 – 218,0</b>	<b>140,0 <math>\pm</math> 38,0</b>
<b>Alter</b>	<b>15</b>	<b>27,0 – 73,0</b>	<b>54,0 <math>\pm</math> 13,0</b>
<b>T1 Global health status (QoL)</b>	<b>1</b>	<b>50,0 – 50,0</b>	<b>50,0</b>
<b>Mittelere Dosis 4-8ng/ml</b>	<b>20</b>		
<b>MELD</b>	<b>20</b>	<b>6,0 – 22,0</b>	<b>10,0 <math>\pm</math> 5,0</b>
<b>All 4 tests (sec)</b>	<b>20</b>	<b>90,0 – 228,0</b>	<b>139,0 <math>\pm</math> 44,0</b>
<b>Alter</b>	<b>20</b>	<b>17,0 – 73,0</b>	<b>47,0 <math>\pm</math> 15,0</b>
<b>T1 Global health status (QoL)</b>	<b>7</b>	<b>17,0 – 67,0</b>	<b>36,0 <math>\pm</math> 16,0</b>
<b>Hohe Dosis &gt; 8 ng/ml</b>	<b>10</b>		
<b>MELD</b>	<b>10</b>	<b>6,0 – 18,0</b>	<b>10,0 <math>\pm</math> 3,0</b>
<b>All 4 tests (sec)</b>	<b>10</b>	<b>102,0 – 295,0</b>	<b>159,0 <math>\pm</math> 57,0</b>
<b>Alter</b>	<b>10</b>	<b>29,0 – 66,0</b>	<b>50,0 <math>\pm</math> 11,0</b>
<b>T1 Global health status (QoL)</b>	<b>1</b>	<b>17,0 – 17,0</b>	<b>17,0</b>

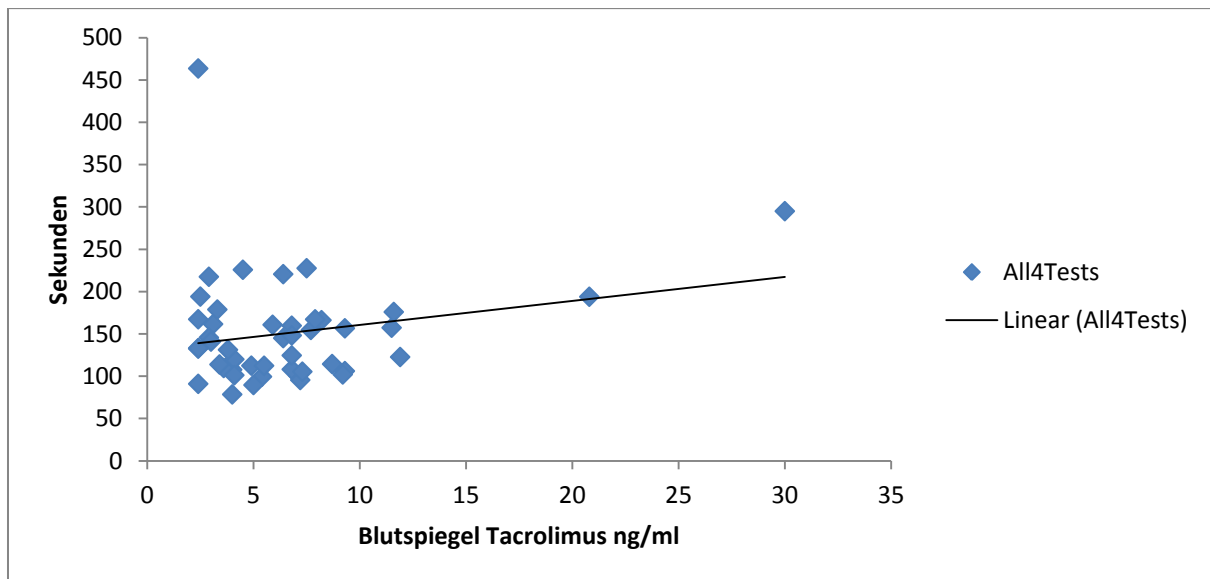
**Tab: 11: Charakterisierung der mit Tacrolimus behandelten Patienten in Abhängigkeit von der applizierten Dosis**

In der Tacrolimusgruppe, die eine niedrige therapeutische Dosis erhielt (n=15) lag das Alter der Patienten bei 54,0  $\pm$  13,0 (27,0 – 73,0) Jahre. Der T1 Global Health Status wurde nur für einen Patienten erhoben (n=1) und betrug 50,0 Punkte. Der MELD-Score lag bei 9,0  $\pm$  2,0 (6,0 - 13,0) Punkten. In der Auswertung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 79,0 sec. und die langsamste Zeit 218,0 sec. Der Mittelwert lag bei 140,0 sec. mit einer Standardabweichung von 38,0 sec.

In der Gruppe der Patienten, die mit einer mittleren Dosis Tacrolimus behandelt wurden (n=20) lag das Alter der Patienten bei 47,0  $\pm$  15,0 (17,0 – 73,0) Jahre. Der T1 Global Health Status (n=7) lag bei 36,0  $\pm$  16,0 (17,0 - 67,0) Punkten. Der Mittelwert lag bei 36,0 Punkten mit einer Standardabweichung von 16,0 Punkten. Der MELD-Score lag bei 10,0  $\pm$  5,0 (6,0 - 22,0) Punkten. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 90,0 sec. und die langsamste Zeit 228,0 sec. Der Mittelwert lag bei 139,0 sec. mit einer Standardabweichung von 44,0 sec.

In der Gruppe der Patienten, die mit einer hohen Dosis Tacrolimus behandelt wurden (n=10) lag das Alter der Patienten bei 50,0  $\pm$  11,0 (29,0 – 66,0) Jahre. Bei einem Patienten konnte der T1 Global Health Status ermittelt werden und betrug 17,0 Punkte. Der MELD-Score lag bei 10,0  $\pm$  3,0 (6,0 -

18,0) Punkten. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 102,0 sec. und die langsamste Zeit 295,0 sec. Der Mittelwert lag bei 159,0 sec. mit einer Standardabweichung von 57,0 sec. In Tabelle 11 ist die Charakterisierung der Patienten die mit einer niedrigen, mittleren und hohen Dosis Tacrolimus aufwiesen, dargestellt. In Abbildung 11 ist die Korrelation der Bearbeitungszeit des Zahlenverbindungstestes und der applizierten Tacrolimusdosis dargestellt. Diese Untersuchung zeigt, dass mit steigender applizierter Tacrolimusdosis die Bearbeitungszeit des Zahlenverbindungstestes ansteigt.



**Abb. 11: Korrelation der applizierten Tacrolimusdosis und der Bearbeitungszeit im Zahlenverbindungstest**

Die Abszisse stellt die applizierte Dosis von Tacrolimus dar (ng/ml). Die Ordinate stellt die Bearbeitungszeit des Zahlenverbindungstestes in Sekunden dar. Die blauen Karos zeigen jeweils einen Patienten. Die durchgezogene Linie stellt die Korrelation der untersuchten Parameter dar.

#### 3.4.4.1.2 Ciclosporin A

In der Gruppe der Patienten, die mit einer niedrigen Dosis Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) immunsupprimiert wurden (n=40) lag das Alter der Patienten bei  $56,0 \pm 17,0$  (14,0 – 82,0) Jahre. Der T1 Global Health Status wurde bei (n=2) Patienten ermittelt lag bei  $58,0 \pm 12,0$  (50,0 - 67,0) Punkten. Der MELD-Score lag bei  $11,0 \pm 5,0$  (6,0 - 27,0) Punkten. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 72,0 sec. und die langsamste Zeit 286,0 sec. Der Mittelwert lag bei 154,0 sec mit einer Standardabweichung von 51,0 sec.

In der Gruppe der Patienten, die mit einer mittleren Dosis Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) behandelt wurden (n=43) lag das Alter der Patienten bei  $54,0 \pm 14,0$  (17,0 – 73,0) Jahre. Der T1 Global Health Status (n=8) lag bei  $38,0 \pm 15,0$  (17,0 - 67,0) Punkten. Der Mittelwert lag bei 38,0 Punkten mit einer Standardabweichung von 15,0 Punkten. Der MELD-Score lag bei  $10,0 \pm 4,0$  (6,0 - 22,0) Punkten. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die

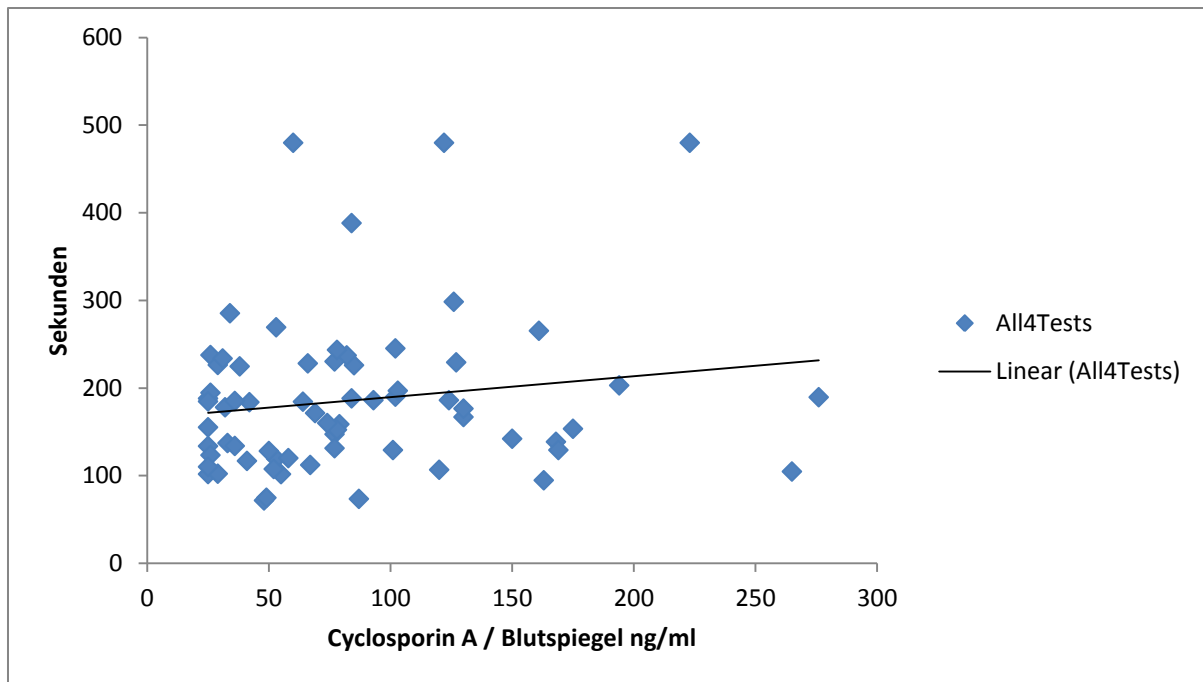
Lösung der vier Testbögen 74,0 sec. und die langsamste Zeit 480,0 sec. Der Mittelwert lag bei 167,0 sec. mit einer Standardabweichung von 79,0 sec.

	Patienten	Range (min.-max.)	Mittelwert $\pm$ SD
<b>Niedrige Dosierung (50 ng/ml)</b>	<b>40</b>		
MELD	40	6,0 – 27,0	11,0 $\pm$ 5,0
All 4 tests (sec)	40	72,0 – 286,0	154,0 $\pm$ 51,0
Alter	40	14 – 82	56 $\pm$ 17
T1 Global health status (QoL)	2	50,0 – 67,0	58,0 $\pm$ 12,0
<b>Mittlere Dosis (50-100 ng/ml)</b>	<b>43</b>		
MELD	43	6,0 – 22,0	10,0 $\pm$ 4,0
All 4 tests (sec)	43	74,0 – 480,0	167,0 $\pm$ 79,0
Alter	43	17,0 – 73,0	54,0 $\pm$ 14,0
T1 Global health status (QoL)	8	17,0 – 67,0	38,0 $\pm$ 15,0
<b>Hohe Dosis (&gt; 100 ng/ml)</b>	<b>31</b>		
MELD	31	6,0 – 21,0	12,0 $\pm$ 4,0
All 4 tests (sec)	31	95,0 – 480,0	190,0 $\pm$ 94,0
Alter	31	21,0 – 72,0	53,0 $\pm$ 13,0
T1 Global health status (QoL)	4	0,0 – 67,0	25,0 $\pm$ 29,0

**Tab: 12: Charakterisierung der mit Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) behandelten Patienten in Abhängigkeit von der applizierten Dosis**

In der Gruppe der Patienten, die mit einer hohen Dosis Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) behandelt wurden lag das Alter der Patienten bei 53,0  $\pm$  13,0 (21,0 – 72,0) Jahre. Der T1 Global Health Status (n=4) lag bei 25,0  $\pm$  29,0 Punkten. Der MELD-Score lag bei 12,0  $\pm$  4,0 (6 – 21) Punkten. In der Ausführung des Zahlenverbindungstestes betrug die schnellste Zeit für die Lösung der vier Testbögen 95 sec. und die langsamste Zeit 480 sec. Der Mittelwert lag bei 190 sec. mit einer Standardabweichung von 94 sec. Die Charakterisierung der Patienten, die mit unterschiedlichen Dosen Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) behandelt wurden ist in Tabelle 12 dargestellt.

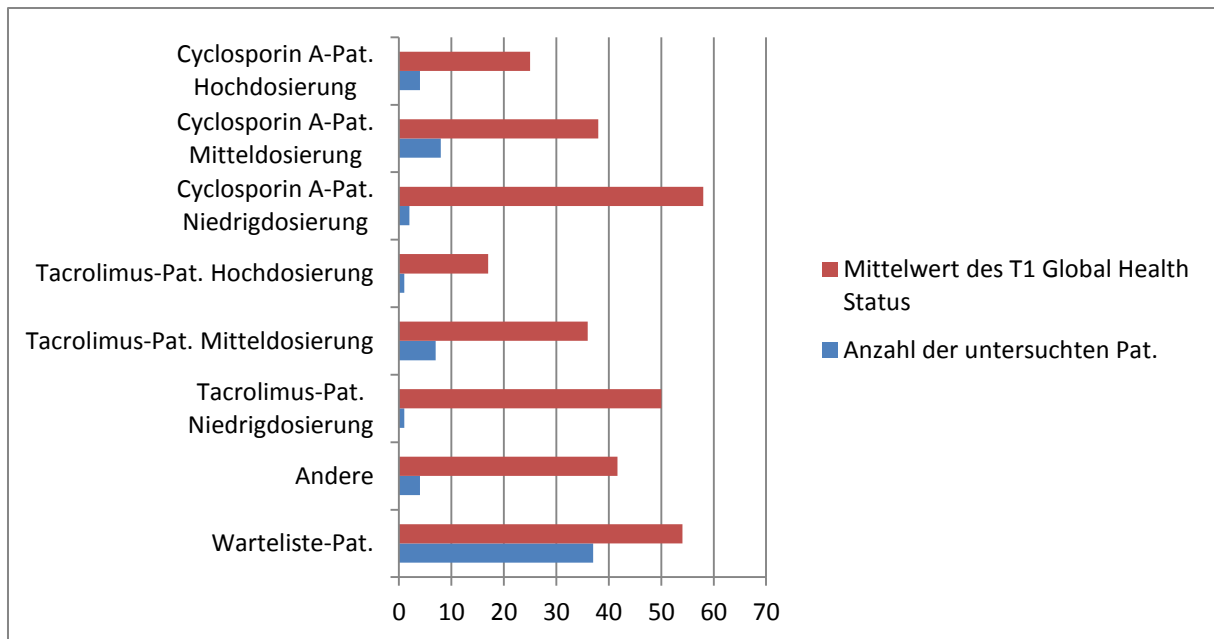
In Abbildung 12 ist die Korrelation der Bearbeitungsdauer des Zahlenverbindungstestes mit der applizierten Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) -dosis dargestellt. Man erkennt, dass mit steigender Dosis Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) die Bearbeitungsdauer des Zahlenverbindungstestes steigt.



**Abb. 12: Korrelation der applizierten Ciclosporin (Sandimmun Optoral®) -dosis und der Bearbeitungszeit im Zahlenverbindungstest**

### 3.5 Korrelation von T1 Global Health Status (QoL) mit Immunsuppressiva

Bei insgesamt 27 Patienten, welche die Untersuchungsgruppen niedrige, mittlere und hohe Dosierungen von Tacrolimus und Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®) sowie die Gruppe „andere“ Patienten mit einer Lebererkrankung beinhalten, konnte der T1 Global Health Status ermittelt werden. In Abbildung 13 sind die erreichten Werte bezüglich der Lebensqualität in den einzelnen Gruppen in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Man erkennt, dass mit steigender Dosis der Calcineurininhibitoren die Lebensqualität sinkt. Im Vergleich der Blutspiegelwerte der Patienten mit dem T1 Global Health Status fällt auf, dass der Wert der QoL mit der Dosis der Immunsuppressiva korreliert. Die Patienten in der Gruppe „andere“ Lebererkrankungen erreichten weniger Punkte im T1 Global Health Status im Vergleich zu den Wartelistenpatienten.



**Abb. 13: Korrelation des T1 Global Health Status (QoL) mit den applizierten Dosen der Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin A (Sandimmun Optoral®)**

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten in der Transplantationsambulanz des UKSH, Campus Kiel anhand des Zahlenverbindungstests miteinander verglichen. Der Zahlenverbindungstest prüft die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit innerhalb derer Patienten Zahlen in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden.

Die Patienten wurden in Abhängigkeit davon, ob sie bereits eine Lebertransplantation erhalten haben oder sich auf der Warteliste befanden, in Gruppen eingeteilt. Als Referenz dienten Patienten, die sich nach Leberlebendspende in der ambulanten Nachsorge befinden. Die Entscheidung, ob ein Patient als Leberlebendspender in Betracht kommt, wurde nach einer umfassenden gesundheitlichen, fachübergreifenden Untersuchung getroffen. Dementsprechend konnten diese Patienten als ideale Referenz im Sinne einer als absolut gesund geltenden Vergleichsgruppe betrachtet werden.

Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation, wurden weiterhin entsprechend der Immunsuppression mit der sie therapiert wurden in weitere Untergruppen eingeteilt. Hierbei wurde eine Patientengruppe, die mit Ciclosporin A behandelt wurde und eine weitere Patientengruppe, die mit Tacrolimus behandelt wurde untersucht. Bei beiden untersuchten Immunsuppressiva handelt es sich um Calcineurininhibitoren. Tacrolimus wurde entweder in Form von Prograf oder in Form von Advagraf verabreicht. Prograf und Advagraf unterscheiden sich in der Anzahl der verabreichten Dosen am Tag. Advagraf hat eine langsamere Resorptionsgeschwindigkeit, so dass eine einmalige Gabe am Tag möglich ist und somit stärkere Wirkstoffkonzentrationsschwankungen im Blut vermieden werden können.

Anhand des Zahlenverbindungstestes wurde in den unterschiedlichen Gruppen das Vorhandensein einer minimalen hepatischen Enzephalopathie untersucht. Unter einer minimalen hepatischen Enzephalopathie versteht man spezifische neurologische Defizite, die nur anhand von speziellen Testverfahren (z. B. Zahlenverbindungstest) festgestellt werden können. Definitionsgemäß müssen andere Erkrankungen bzw. Ursachen für die neurologischen Defizite ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse des Zahlenverbindungstestes zeigten eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Lebererkrankungen im Vergleich zu gesunden Patienten. Dabei konnte auch eine Korrelation zwischen den MELD-Werten von Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet waren, und den Ergebnissen des Zahlenverbindungstestes festgestellt werden (Abb.8).

Die Resultate im Zahlenverbindungstest waren auch von der gewählten Immunsuppression abhängig. Hierbei zeigten Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden eine schnellere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als Patienten, die mit Ciclosporin A behandelt wurden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die geringere neurotoxische Wirkung von Tacrolimus in der geringeren notwendigen therapeutischen Dosis begründet ist.

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Zahlenverbindungstest war auch von der Konzentration von Ciclosporin A im Blut abhängig. Je höher die Wirkstoffkonzentration desto langsamer war die gemessene Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Auch innerhalb der Tacrolimus-Gruppen waren, je nachdem ob Prograf oder Advagraf verwendet wurde, Unterschiede in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu sehen. Patienten, die das Präparat Advagraf erhielten, zeigten einen Trend zu einer schnelleren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die geringere neurotoxische Wirkung des Präparates ist

vermutlich in den geringeren Wirkstoffkonzentrationsschwankungen im Blut, aufgrund der einmaligen Gabe von Advagraf, begründet, welches mit einem niedrigeren Absorptionsmaximum bei retardierter Formulierung einhergeht. Es wurde bereits gezeigt dass das pharmakologische Profil wichtiger ist als die Dosis des Medikaments um die Toxizität zu minimieren. Die Absorption des Cyclosporin A ist charakterisiert durch einen scharfen Anstieg der Blutwert-Konzentration nach der oralen Applikation bis zur Abflachung der Konzentration nach 4 Stunden. (Abb. 14.) Die Messungen 2 Stunden nach der oralen Applikation oder in den Talspiegel sind vielfach diskutiert worden. Die Befürworter der Messungen nach 2 Stunden argumentieren mit besserer Vermeidung akuter Abstoßungsereignisse und der Nierentoxizität.

In den letzten Jahren wurde der Focus in der Forschung auf die Vermeidung der akuten Abstoßung der transplantierten Organe gelegt und der Nebenwirkungen der Calcineurin Inhibitoren wie die Nephrotoxizität. Die Nebenwirkungen die über die Neurotoxizität eine minimale hepatische Enzephalopathie verursachen oder begünstigen wurden vernachlässigt [36-38].

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Untersuchungen zur Frage einer möglichen durch die Immunsuppression hervorgerufenen bzw. begünstigten minimalen hepatischen Enzephalopathie.

In einer Studie von Saner et al. konnten, im Gegensatz zu den hier gezeigten Ergebnissen, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der neurologischen Komplikationen zwischen der mit Tacrolimus behandelten Patientengruppe und der mit Cyclosporin A (Sandimmun Optoral®) behandelten Patientengruppe festgestellt werden.

Neurologische Komplikationen, im Sinne einer minimalen hepatischen Enzephalopathie, konnten bei 19% der Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden und bei 17% der Patienten, die mit Cyclosporin A behandelt wurden ( $n = 121$ ;  $p=0,9$ ) detektiert werden [1]. Möglicherweise ist die fehlende Diskrepanz zwischen der Tacrolimus-Gruppe und der Cyclosporin A-Gruppe bezüglich der neurologischen Komplikationen in der geringeren Anzahl untersuchter Patienten und der gewählten Untersuchungsmethode begründet. Saner et al. definierte das Vorhandensein von Delirium, Stupor und Koma bei unauffälligem CT und MRT als immunsuppressionsinduzierte Enzephalopathie, wobei keine spezifischen Untersuchungen hinsichtlich des Vorhandenseins einer subklinischen bzw. der minimalen hepatischen Enzephalopathie durchgeführt wurden.

In einer Studie von Pantiga et al. wurden 150 Patienten mit verschiedenen Testverfahren bezüglich ihrer kognitiven Fähigkeiten untersucht. Die Patienten litten an einer Leberzirrhose und wurden vor und nach der kurativen Lebertransplantation untersucht [39]. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten nach der Lebertransplantation weiterhin schlechtere Ergebnisse bezüglich ihrer kognitiven Fähigkeiten zeigten als gesunde Patienten [40]. Allerdings konnte postoperativ eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten festgestellt werden. Die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten erfordert einen längeren Zeitraum [41].

Der Zahlenverbindungstest ist der am häufigsten benutzte neurophysiologische Test im klinischen Alltag, mit hoher Sensitivität und geringer Spezifität für kognitive Leistungsfähigkeit. Physiologisch finden sich Unterschiede in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Alter und des Bildungsstandes der Patienten [42]. Diese beiden Einflussgrößen müssen somit bei der Beurteilung des Zahlenverbindungstestes unter pathologischen Voraussetzungen wie z.B. der Untersuchung der neurotoxischen Wirkung von Immunsuppressiva, berücksichtigt werden. Weitere Einflussgrößen auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind Alkoholkonsum, Medikamente und

Drogenmissbrauch. Der von uns benutzte Zahlenverbindungstest von Bifiteral® ist ein wissenschaftlich nicht etabliertes Testverfahren zur Diagnostik einer hepatischen Enzephalopathie. Das Prinzip des Testes lehnt sich an den Trail-Making-Test A und B an.

Für die Auswahl des richtigen Testverfahrens müssen einige Kriterien erfüllt werden. Das Verfahren muss so gestaltet sein, dass es die Bildungs- und Kulturunterschiede in der Gesellschaft berücksichtigt werden. Der funktionelle Analphabetismus in der erwachsenen Bevölkerung wird in Deutschland auf dem untersten Level mit 0,6% angegeben. Das heißt im Einzelnen, dass die betroffene Gruppe nicht in der Lage ist beim Lesen und Schreiben die Wortebene zu erreichen [43]. In der genannten Studie wird der Zahlenanalphabetismus an sich nicht berücksichtigt. Da dieser in der erwachsenen Bevölkerung sehr gering ist, ist für unsere Studie zu erwarten, dass höchstens ein bis zwei Patienten zu der Gruppe gehörten. Diese Fehlerquelle wird durch den Demonstrationstestbogen minimiert. Letztendlich setzt die Einfachheit des Verfahrens und deren Umsetzung auch das Maß für die Compliance fest, die wiederum das entscheidende Kriterium darstellt, um eine hohe Testanzahl zu erreichen und somit auch eine sicherere Grundlage für signifikante Ergebnisse in der statistischen Auswertung. Ein weiterer möglicher Kritikpunkt bei der Anwendung mehrerer, ist die Möglichkeit, dass sich die Probanden die Zahlenreihenfolge merken und so bei aufeinanderfolgenden Tests bessere Ergebnisse erzielen. Der hier verwendete Test ist so konzipiert, dass die aufeinanderfolgenden Testbögen randomisiert angeordnete Zahlen in unterschiedlicher Reihenfolge aufweisen. Dies verhindert, dass die Patienten bessere Testergebnisse erzielen, indem sie sich die Zahlenreihenfolge merken. Letztendlich ist auch die Studie von Gauggel zu nennen, in der die verschiedenen Testverfahren unter anderem auch der Zahlenverbindungstest beim hirngeschädigten Patienten untersucht werden. Hier wurde gezeigt, dass aufgrund der Kenntnis der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit die Gedächtnisleistung nur sehr ungenau vorhergesagt werden kann [32].

In dieser Studie wurden alle Patienten hinsichtlich der Compliance und der Intelligenz durch ein neurologisches bzw. psychologisches Konsil untersucht und mussten entsprechende Kriterien erfüllen, um auf die Warteliste aufgenommen zu werden. Gleiches wurde auch für die Leberlebendspender durchgeführt.

Versuchsleiterartefakt oder Rosenthal-Effekt führt in Form einer selbsterfüllenden Prophezeiung dass die Erwartungen, Einstellungen und Überzeugungen des Versuchsleiters sich auf das Ergebnis der Untersuchung auswirken. Dieser Effekt wurde erstmals als Hawthorne Effekt zwischen 1924 und 1933 in Chicago beschrieben und bedeutet eine Verzerrung der Ergebnisse einer Studie. Es scheint wenig darüber bekannt zu sein unter welchen Bedingungen und auf welche Art und Weise die untersuchten Verhaltensweisen ablaufen und stattfinden [44].

Einige Autoren haben gezeigt, dass sich die kognitive Funktion nach der Lebertransplantation nicht vollständig erholt [39]. Aufgrund der häufigen Multimorbidität des Patientenkollektivs ist es oftmals schwierig spezifische Nebenwirkungen der Immunsuppression von den Symptomen der gleichzeitig zu Grunde liegenden Erkrankungen zu unterscheiden [45].

Tacrolimus und Ciclosporin A sind lipophil und sind im Blutplasma an die LDL Proteine gebunden. Die Konzentration des Wirkstoffs im Blut hängt also auch von der Konzentration der LDL-Proteine ab. Je mehr Wirkstoff im Blut zur Verfügung steht, umso höher ist auch sein Potential der unerwünschten Wirkungen [46].



Auch die Einnahmedauer der potentiell toxischen immunsuppressiven Substanzen spielt eine Rolle hinsichtlich der Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Je länger die Patienten immunsupprimiert sind, umso länger haben die verabreichten Substanzen die Möglichkeit eine neurotoxische Wirkung auszuüben. Unkenntnis bezüglich der Einnahmedauer der immunsuppressiven Substanzen kann eine Verzerrung der Ergebnisse bezüglich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zur Folge haben. Gleiches gilt für die oben genannten sich physiologischer Weise auf die kognitiven Fähigkeiten auswirkenden Faktoren wie zum Beispiel das Alter der Patienten. Patienten in einem höheren Alter schneiden in Testverfahren zur kognitiven Leistungsfähigkeit schlechter ab als jüngere Patienten, was auch zu einer Verzerrung der Testergebnisse führt. Genauso verhält es sich mit dem Alkoholabusus. Die postalkoholische Leberzirrhose ist einer der häufigsten Gründe einer Leberzirrhose. Man weiß, dass sich die kognitiven Leistungen auch nach dem Alkoholentzug und nach der Lebertransplantation nicht immer vollständig erholen [47]. Alkohol an sich hat eine neurotoxische Wirkung. Diese Bias können in unserer Studie nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine gezielte Umstellung der Immunosuppression durch eine begleitende Studie und in der Folge eine größere multizentrische Studie wäre notwendig um die Ergebnisse besser einordnen zu können.

Eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit geht mit einer geringeren Lebensqualität einher. Daher kann die kognitive Leistungsfähigkeit als Indikator für die Lebensqualität herangezogen werden. Das Nachgehen einer geregelten Arbeit hat eine hohe psychosoziale Bedeutung wie zum Beispiel Zeitstrukturierung, Kontakte knüpfen, Kompetenzen erwerben, Anerkennung von Kollegen, Bekannten und Stärkung der Identität. Somit können aus dem Lebensbereich Arbeit verschiedene Ressourcen geschöpft werden, die auch dem Auftreten psychischer Erkrankungen vorbeugen [48]. Commander et. al. haben festgestellt, dass bei Patienten mit Lebererkrankungen das Auftreten psychischer Erkrankungen gehäuft zu beobachten ist [49]. Die Beobachtung ist möglicherweise auf die durch die Lebererkrankung hervorgerufene Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit zurückzuführen.

Der Einfluss der Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Rahmen einer hepatischen Enzephalopathie auf das tägliche Leben, wurde auch im Bezug auf die Fähigkeit Auto zu fahren getestet. Weissenborn et al. und Schomerus et al. zeigten, dass von 40 untersuchten Patienten, die an einer nichtalkoholischen Zirrhose litten und die keine klinischen Symptome aufwiesen, 60% als fahrtüchtig zu betrachten waren. Fraglich war die Fahrtüchtigkeit bei 25% der Patienten und 15% waren als vollständig fahrtüchtig einzustufen. Im Gegensatz dazu waren in der Kontrollgruppe von 12 Patienten mit einer alkoholischen Pankreatitis 75% fahrtüchtig [50] [34]. Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien zeigen die Bedeutung der minimalen hepatischen Enzephalopathie.

Die Mortalität der Patienten sowie das Transplantatüberleben nach einer Lebertransplantation korreliert mit dem Vorhandensein weiterer neurologischer Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Geistesverwirrung oder Krampfanfälle und. Vizzini et al konnte zeigen, dass in der Gruppe von Patienten mit neurologischen Begleiterkrankungen 26,6% starben, wohingegen in der Gruppe von Patienten ohne neurologische Begleiterkrankungen nur 13,6% starben [51].

Die Pathogenese der durch die Calcineurininhibitoren induzierten ZNS-Schädigung verbleibt unklar [16]. Besenski et al untersuchten kortikale Veränderungen nach Einnahme von Calcineurininhibitoren bei Patienten nach Nierentransplantation mittels MRT-Verfahren. Es konnten keine signifikanten

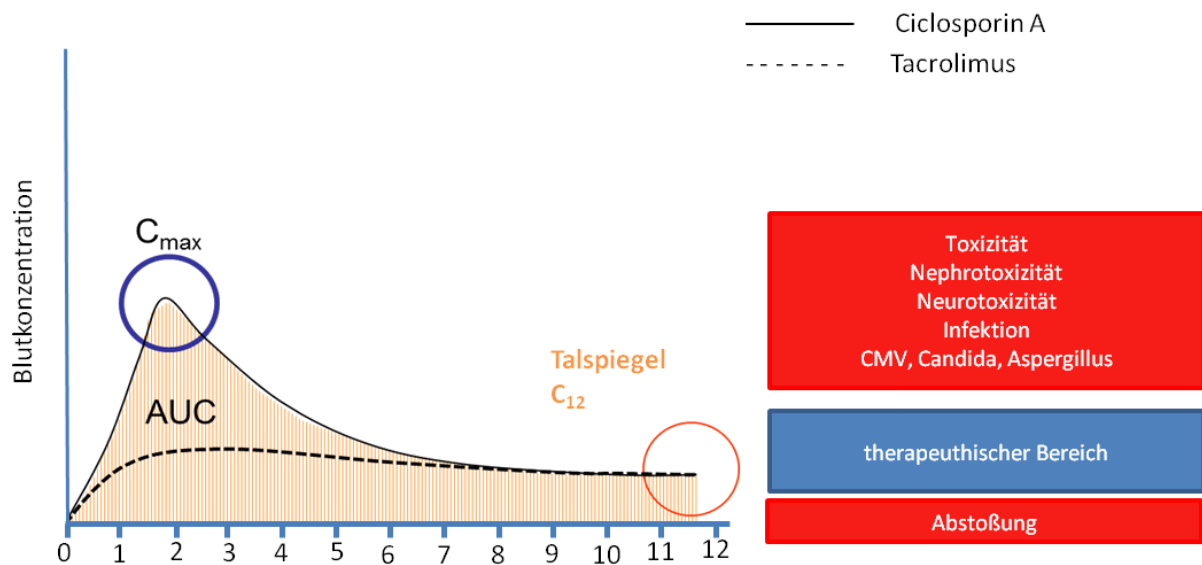
Unterschiede bezüglich der kortikalen Veränderungen zwischen den mit Calcineurininhibitoren behandelten Patienten und denen die noch auf der Warteliste für ein neues Organ gelistet waren festgestellt werden. Zusätzlich wurden Untersuchungsgruppen gebildet, die Patienten enthalten, bei denen die Lebertransplantation in einem unterschiedlichen langen Zeitraum zurückliegt. Je länger die Transplantation zurückliegt desto geringer ist die benötigte Dosis an zu verabreichenden Immunsuppressiva. Auch bei dieser Untersuchung konnten keine Unterschiede bezüglich der kortikalen Veränderungen zwischen der Patientengruppe mit länger zurück liegender Lebertransplantation und der Patientengruppe mit kürzer zurück liegender Lebertransplantation festgestellt werden [52].

Der Mechanismus der neurotoxischen Wirkung der Calcineurin Inhibitoren ist noch nicht abschließend geklärt [53]. Shiono et al. fanden heraus, dass mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (Diffusion-weighted imaging) eine durch Tacrolimus bedingte Hirnläsion dargestellt werden kann. Insgesamt wurden in der Studie 14 Patienten untersucht [54].

Sheth et al mutmaßen, dass die ZNS-Läsionen, die durch bildgebende Verfahren wie MRT, dargestellt werden können, durch Ciclosporin A verursacht sind. Bei Patienten, die keine neurologischen Symptome im Sinne einer hepatischen Enzephalopathie zeigten, waren auch keine Veränderungen in den bildgebenden Verfahren zu finden [55] .

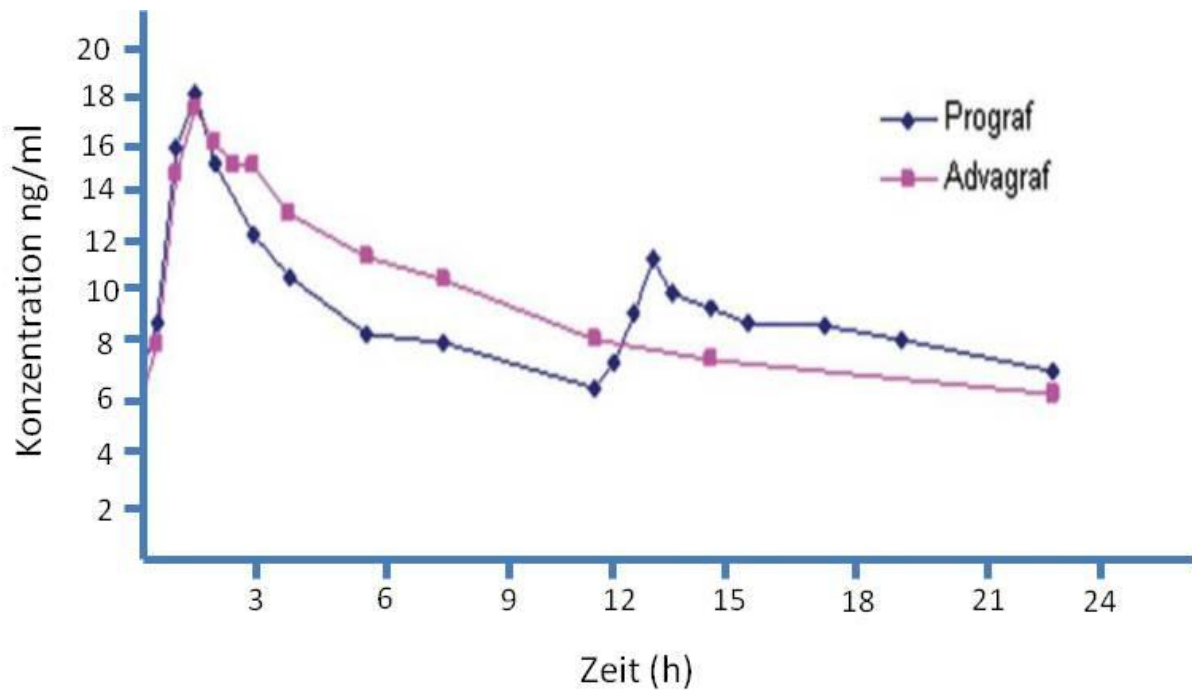
Somit ist abschließend zu diskutieren, ob bildgebende Untersuchungsverfahren wie MRT, adäquate Verfahren darstellen, um eine subklinische/minimale hepatische Enzephalopathie zu diagnostizieren.

In der Studie von Vizzini et al wurden 395 Patienten, die nach einer Lebertransplantation mit Tacrolimus immunsupprimiert waren, hinsichtlich neurologischer Veränderungen untersucht. 16,2% zeigten neurologische Symptome. 0,8% der Patienten mit neurologischen Symptomen zeigten eine Leukoenzephalopathie. Cerebrovaskuläre Erkrankungen fanden sich bei 3,8% der Patienten, pontine Myelose bei 0,5% der Patienten. Bei 11,1% der Patienten konnte keine klare Ursache für die neurologischen Symptome gefunden werden. Von den Patienten ohne klare Ursache für die neurologischen Symptome zeigte die Hälfte eine unauffällige Bildgebung und die andere Hälfte Veränderungen wie bei einem hypoxischen Hirnschaden [51].



**Abb. 14: Pharmakokinetik von Tacrolimus und Ciclosporin A mit Darstellung des therapeutischen Bereichs**

Die Pharmakokinetik von Tacrolimus und Ciclosporin A (Abb. 14) zeigt, dass die Konzentration des Wirkstoffs von der zeitlichen Gabe abhängig ist. In der Anflutungsphase ist die Konzentration des Wirkstoffes relativ hoch und wird dann im Verlauf der Zeit abgebaut. Es muss beachtet werden, dass die Nebenwirkungen, im Bild rechts dargestellt, vor allem in der Anflutungsphase zu erwarten sind und mit dem Konzentrationsmaximum ( $C_{max}$ ) assoziiert sind. Im Allgemeinen ist für eine bessere Wirkung eine konstante Konzentration des Wirkstoffes nötig. Dies kann durch die häufigere Gabe einer niedrigeren Dosis erreicht werden. Desweiteren kann ein konstanter und niedriger Wirkstoffspiegel durch eine verlangsamte Resorption im Magen Darm Trakt erreicht werden, wie es beispielsweise bei Advagraf der Fall ist.



**Abb. 15: Vergleichende Konzentration-Zeit-Kurve von Prograf (zweimal tägliche Gabe) und Advagraf (einmal tägliche Gabe)**

Tacrolimus hat im Vergleich zur Ciclosporin A eine flachere Wirkstoffkonzentrationskurve [56]. Diese Tatsache kann eine mögliche Erklärung für eine geringere neurologische Toxizität sein, die sich in unseren Ergebnissen in der schnelleren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Zahlenverbindungstest darstellt.

Eine Korrelation zwischen den Talspiegel und der Schwere der Neurotoxizität finden sich auch bei anderen Studien wieder [57].

Die Messung der Blutspiegelwerte 2 Stunden nach der Verabreichung oder in der Phase der Abflachung sind intensiv diskutiert worden. Die Befürworter der Messung der Werte nach 2 Stunden argumentieren mit besserer Vermeidung der Abstoßungsreaktion und medikamenteninduzierter Nierentoxizität [36-38].

Abhängig von dem Zeitpunkt des Beginns der immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus nach der Transplantation kommt es zur zeitlichen Verschiebung für die Erreichung des Maximums der Wirkstoffkonzentrationskurve. Je länger die Distanz zur Transplantation und erster Gabe des Tacrolimus ist umso schneller wird das Maximum erreicht [11].

In dieser Pilotstudie sollte eine mögliche Korrelation zwischen der Medikation mit Calcineurininhibitoren und des Dosismaximums nach 2 Stunden beim Patienten unter Ciclosporin A Therapie hinsichtlich der neurologischen Symptomen gezeigt werden, im Gegensatz zu den vielen transplantierten Patienten die unter Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren über subklinische neurologische Symptome insbesondere in Langzeitstudien berichten.

Henry diskutierte unterschiedliche Toxizitäten zwischen Tacrolimus und Cyclosporin A. Es zeigten sich neurologische Nebenwirkungen bei 30% der Patienten, signifikant höher bei Patienten unter Cyclosporin A Therapie [58-59].

In einer anderen Studie von Hathaway et al wurde angegeben dass es keine Unterschiede gibt hinsichtlich der Organfunktion, der Behandlung einer Abstoßung, Infektion und Überdosierung. Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Nebenwirkungsprofilen. Die Patienten unter Cyclosporin A Immunsuppression berichteten häufiger über die Schwere der Nebenwirkungen und hatten mehr Probleme mit der Mobilität und in den verschiedenen Lebensaufgaben. Überdies berichtete der Autor über mehr Probleme in diversen Unterpunkten, einschließlich Bluthochdruck, Zahnfleischwucherung, Haarwachstum, aber weniger Komplikationen mit dem Händezittern bei Patienten unter Cyclosporin A Medikation. Der Autor identifizierte fundierte Effekte in der mentalen und physischen Lebensqualität [60].

In einer Studie mit freiwilligen Teilnehmern konnten die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Tacrolimus und Cyclosporin A demonstriert werden. Cyclosporin führt zu einer akuten Reduktion des effektiven renalen Plasmaflusses und glomerulärer Filtrationsrate. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen einmaliger Gabe im Vergleich zur zweimaligen Gabe der täglichen Einnahme des Tacrolimus [61].

Die hier dargestellten Ergebnisse in der Gruppe der Patienten nach der Lebertransplantation sind schlechter ausgefallen als in der Testgruppe mit gesunden Patienten. Der Hauptaspekt dafür könnte die eingeschränkte Funktion der Niere nach der Transplantation sein, bestätigt durch die höheren MELD Werte. Die Therapie dieser Patienten mit Calcineurininhibitoren könnte die schlechten Resultate in dem Zahlungsverbindungstest verstärken. Die größten Unterschiede in den verschiedenen Patientengruppen zeigen sich bei Patienten mit der Calcineurininhibitor Therapie.

Die Hypothese dass die niedrige Konzentration in der einmal täglichen Verabreichung von Calcineurininhibitoren die Beeinträchtigung der kognitiven Funktionalität weniger beeinflusst muss noch abschließend geklärt werden. Es bedarf also einer großen multizentrischen Studie mit ausgedehnten neuropsychologischen Tests um die Effekte der Calcineurininhibitoren auf die kognitiven Funktionen zu spezifizieren. Besonders der Vergleich der Testresultate der mit Cyclosporin A und Advagraf behandelten Patienten, mit schlechteren Resultaten in der Cyclosporin A Gruppe zeigt dass die zweimal tägliche Cyclosporin A Immunsuppression in einer beeinträchtigten psychomotorischen Geschwindigkeit resultieren könnte. Eine gezielte Umstellung der Immunsuppression von Prograf auf Advagraf in einer begleitenden Studie wäre notwendig um weitere Erkenntnisse zu gewinnen und um die Hypothese zu unterstützen dass ein flacheres pharmakokinetisches Profil mit niedrigerem Gipfel im Cmax die psychomotorische Geschwindigkeit beeinflusst. Mit der Reflektion dieser Resultate kann die Hypothese aufgestellt werden dass ein flacheres pharmakokinetisches Profil sich günstig auf die neurophysiologische Funktionen auswirkt. Die bessere Toleranz der einmal täglichen Tacrolimusverabreichung ist schon in verschiedenen Studien bestätigt worden. Hier wurde schon die niedrige Höchstkonzentration im Blutbild zwischen der einmal täglichen und der zweimal täglichen Verabreichung von Tacrolimus im Bezug auf die Verbesserung der Toxizität vermutet [62]. Umstellungen von zweimal täglichen auf die einmal tägliche Verabreichung zeigten eine reduzierte Hyperglykämie und niedrigeren Wert der Triglyceride im Blut [63-64].

Eine weiterführende multizentrische, doppelblind geführte Studie mit ausführlicheren neuropsychologischen Tests sollte angestrebt werden. Diese Tests könnten beinhalten: Den Zahlenverbindungstest, den Symbol Digit Modalities Test (hohe Sensibilität für das visuelle Erfassen

und Wiedergabe), a digit ordering (hohe Sensibilität für die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses), a Stroop Test (hohe Sensibilität für die Testung der Konzentrationsfähigkeit und die Antworthemmung), a verbal fluency (Bewertung der Eloquenz). Parallele Versionen aller dieser Tests sollten Anwendung finden um mögliche Fehlerquellen konsequent auszuschließen [65]. Die Studiendesigns sollten auch über längeren Zeitraum angelegt werden mit dem Ziel eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeiten bei Patienten nach einer Lebertransplantation zu erreichen einhergehend mit einer Verbesserung der Lebensqualität und der Compliance.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten in der Transplantationsambulanz des UKSH, Campus Kiel anhand des Zahlenverbindungstests miteinander verglichen. Der Zahlenverbindungstest prüft die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Patienten wurden in Abhängigkeit davon, ob sie bereits eine Lebertransplantation erhalten haben oder sich auf der Warteliste befanden, in Gruppen eingeteilt. Als Referenz dienten Patienten, die nach Leberlebendspende in der ambulanten Nachsorge befinden. Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation, wurden in eine Gruppe unterteilt, die mit Tacrolimus und in eine Gruppe, die mit Ciclosporin A immunsupprimiert wurde. Tacrolimus wurde entweder in Form von Prograf, einmal täglich oder in Form von Advagraf, zweimal täglich verabreicht, wobei Prograf und Advagraf sich auf Grund einer unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeit in der Anzahl verabreichter Dosen am Tag unterscheiden. Als Nebenwirkungsprofil der Calcineurininhibitoren sind Nephrotoxizität und Neurotoxizität beschrieben.

Anhand des Zahlenverbindungstestes wurde in den unterschiedlichen Gruppen das Vorhandensein einer minimalen hepatischen Enzephalopathie untersucht. Eine minimale hepatische Enzephalopathie liegt vor, wenn nach Ausschluss anderer Ursachen, neurologische Defizite bei Patienten vorliegen, die nur an Hand spezifischer Testverfahren, wie dem Zahlenverbindungstest, diagnostiziert werden können.

Die Ergebnisse des Zahlenverbindungstestes zeigten eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Lebererkrankungen im Vergleich zu gesunden Patienten. Ferner zeigten Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden eine schnellere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als Patienten, die mit Ciclosporin A behandelt wurden. Die geringere Neurotoxizität von Tacrolimus ist möglicherweise in der geringeren therapeutischen Dosis begründet.

Weiterhin war die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Zahlenverbindungstest von der Konzentration von Ciclosporin A im Blut abhängig. Je höher die Wirkstoffkonzentration desto langsamer war die gemessene Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Innerhalb der Tacrolimus-Gruppen zeigten Patienten, die mit dem Präparat Advagraf behandelt wurden, einen Trend zu einer schnelleren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die geringere neurotoxische Wirkung von Advagraf kann eventuell auf niedrigeren Spitzen-Konzentrationen von Tacrolimus im Blut bei einmaliger Gabe einer retardierten Formulierung zurückgeführt werden. In der aktuellen Literatur gibt es kaum Daten über das Auftreten einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei lebertransplantierten Patienten in Folge der Gabe von Immunsuppressiva. Der bisherige Fokus der wissenschaftlichen Studien bezog sich auf die akute Abstoßung, toxischen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva. Die subklinische Symptomatik sowie die Lebensqualität der Patienten wurden in der Literatur vernachlässigt. Patienten mit einer minimalen hepatischen Enzephalopathie haben bereits deutliche kognitive Einschränkungen, die jedoch noch nicht ohne spezielle Nachweisverfahren immer einfach zu diagnostizieren sind. Diese Arbeit zeigt die Wichtigkeit der Diagnose einer minimalen hepatischen Enzephalopathie und stellt heraus, dass zur Diagnosestellung spezifische Testverfahren nötig sind. Abschließend müssen in weiteren Studien größere Patientenkollektive untersucht werden mit der Frage einer Korrelation der neurologischen Defizite und der Lebensqualität

in Verbindung mit unterschiedlichen Immunsuppressiva mit dem Ziel einer therapeutischen Qualitätsverbesserung für die Patienten.



## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
<b>ELTR</b>	European Liver Transplant Registry
<b>PBC</b>	Primär biliäre Cholangitis
<b>A1ATD</b>	Alpha-1 Antitrypsinmangel
<b>ABB.</b>	Abbildung
<b>ALV</b>	akutes Leberversagen
<b>ATG</b>	Anti-Thymocyte Globulin
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>AUC</b>	Area under the Curve
<b>B: (B-Lymphozyten)</b>	Bursa fabricii
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BZ</b>	Bewegungszeit
<b>ELTR</b>	European Liver Transplant Registry
<b>PBC</b>	Primär biliäre Cholangitis
<b>A1ATD</b>	Alpha-1 Antitrypsinmangel
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation
<b>cm.</b>	Zentimeter
<b>Cmax.</b>	Konzentrationsmaximum
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>CNI</b>	Calcineurin-Inhibitoren
<b>CT.</b>	Computertomographie
<b>CTP</b>	Child-Pugh-Score, auch Child-Turcotte-Pugh-Score (Stadieneinteilung der Leberzirrhose)
<b>CYP</b>	Cytochrome P
<b>EC-MPS</b>	Enteric-Coated Mycophenolate Sodium
<b>et. al.: et alii, et aliae, et alia</b>	deutsch: und andere
<b>GABA</b>	Gamma-Aminobutyric Acid; Gamma-Aminobuttersäure
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor; ein Glycoprotein, das in Säugetieren als Zytokin wirkt
<b>Granzym</b>	Kofferwort aus Granula und Enzymen, beschreibt Proteasen, die in den intrazellulären Granula von Abwehrzellenaktiv sind, in besonderen Maße in cytotoxischen T-Zellen
<b>H</b>	Stunde, engl.: hour (h)
<b>HBV</b>	Hepatitis-B-Virus
<b>HLA</b>	Humanes Leukozytenantigen
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IL</b>	Interleukin

<b>IMPD-Inhibitor</b>	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
<b>INR</b>	International Normalized Ratio (Thromboplastinzeit)
<b>ISA 247</b>	Voclosporin (kanadisches Biotechnologieunternehmen Isotechnika)
<b>IV</b>	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
<b>ln</b>	binäre Logarithmus
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>LD</b>	Liver Donor; Leberlebendspender
<b>LDL-Proteine</b>	Low Density Lipoprotein
<b>LN</b>	logarithmus naturalis
<b>LTx</b>	Lebertransplantation
<b>mAK</b>	mikrosomale Antikörper
<b>max.</b>	Maximum
<b>MELD</b>	Model for Endstage of Liver Disease (Score)
<b>mg/d</b>	Milligramm pro Tag
<b>MHC</b>	Major Histokompatibilitätskomplex
<b>Min</b>	Minuten
<b>Min.</b>	Minimum
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>mTOR-Inhibitor</b>	Mechanistic Target of Rapamycin
<b>n</b>	die Größe der Grundgesamtheit
<b>NF-AT</b>	Nuclear Factor of Activated T-cells (Transkriptionsfaktoren in Lymphozyten von Wirbeltieren)
<b>ng/ml</b>	Nanogramm pro Milliliter
<b>NO</b>	Nitric Oxide; Stickstoffmonoxid
<b>P: (P-Glycoprotein)</b>	Drug Permeability
<b>pAK</b>	Thyreoperoxidase-Antikörper
<b>Pat.</b>	Patient
<b>QoI</b>	Quality of Life
<b>R</b>	Korrelationskoeffizient
<b>RZ</b>	Reaktionszeit
<b>Sec.</b>	Sekunden
<b>T</b>	(T-Lymphozyten; T-Zellen): Thymus
<b>TIPS; (auch TIPSS)</b>	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-) Shunt
<b>TNF</b>	Tumor Nekrose Faktor
<b>usw</b>	und so weiter
<b>WL-PTNx</b>	Warteliste zur Nieren- und Pankreastransplantation
<b>z.B.</b>	Zum Beispiel
<b>Z.n.</b>	Zustand nach
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## 6 Literaturverzeichnis

1. Saner, F.H., et al., *Neurologic complications in adult living donor liver transplant patients: an underestimated factor?* J Neurol, 2010. **257**(2): p. 253-8.
2. Starzl, T.E., *The saga of liver replacement, with particular reference to the reciprocal influence of liver and kidney transplantation (1955-1967)*. J Am Coll Surg, 2002. **195**(5): p. 587-610.
3. Medawar, P.B., *A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits: A Report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council*. J Anat, 1945. **79**(Pt 4): p. 157-176 4.
4. Murray, J.E., J.P. Merrill, and J.H. Harrison, *Kidney transplantation between seven pairs of identical twins*. Ann Surg, 1958. **148**(3): p. 343-59.
5. Murray, J.E., N.L. Tilney, and R.E. Wilson, *Renal transplantation: a twenty-five year experience*. Ann Surg, 1976. **184**(5): p. 565-73.
6. Billingham, R.E., P.L. Krohn, and P.B. Medawar, *Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits*. Br Med J, 1951. **1**(4716): p. 1157-63.
7. Borel, J.F., et al., *Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent*. Agents Actions, 1976. **6**(4): p. 468-75.
8. Powelson, J.A., A.B. Cosimi, and S. Wee, *Monoclonal antibodies in organ transplantation*. Biotechnol Adv, 1993. **11**(4): p. 725-40.
9. Starzl, T.E., et al., *FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation*. Lancet, 1989. **2**(8670): p. 1000-4.
10. Murphey, K. and C. Weaver, *Janeway Immunology*. 9th ed. 2018: Springer.
11. Braun, F., D. Broering, and F. Faendrich, *Small intestine transplantation today*. Langenbecks Arch Surg, 2007. **392**(3): p. 227-38.
12. Gerber, D.J., et al., *Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene, PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(15): p. 8993-8.
13. Cattaneo, D., S. Baldelli, and N. Perico, *Pharmacogenetics of immunosuppressants: progress, pitfalls and promises*. Am J Transplant, 2008. **8**(7): p. 1374-83.
14. Kitamura, M., *Induction of the unfolded protein response by calcineurin inhibitors: a double-edged sword in renal transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(1): p. 6-9.

15. Amodio, P., et al., *Neurological complications after orthotopic liver transplantation*. Dig Liver Dis, 2007. **39**(8): p. 740-7.
16. Sklar, E.M., *Post-transplant neurotoxicity: what role do calcineurin inhibitors actually play?* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(8): p. 1602-3.
17. Evans, W.E., *Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy*. Gut, 2003. **52 Suppl 2**: p. ii10-8.
18. Wijdsicks, E.F., *Neurotoxicity of immunosuppressive drugs*. Liver Transpl, 2001. **7**(11): p. 937-42.
19. Jalan, R. and P.C. Hayes, *Hepatic encephalopathy and ascites*. Lancet, 1997. **350**(9087): p. 1309-15.
20. Wettstein, M. and D. Haussinger, *[Hepatic encephalopathy--therapy]*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(50): p. 2658-60.
21. Bajaj, J.S., *Review article: the modern management of hepatic encephalopathy*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(5): p. 537-47.
22. Wettstein, M., G. Kircheis, and D. Haussinger, *[Hepatic encephalopathy--diagnostics]*. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(50): p. 2654-7.
23. Haussinger, D., *[Hepatic encephalopathy]*. Praxis (Bern 1994), 2006. **95**(40): p. 1543-9.
24. Timmermann, L., et al., *Mini-asterix in hepatic encephalopathy induced by pathologic thalamo-motor-cortical coupling*. Neurology, 2003. **61**(5): p. 689-92.
25. Timmermann, L., et al., *Cortical origin of mini-asterix in hepatic encephalopathy*. Neurology, 2002. **58**(2): p. 295-8.
26. Mullen, K.D., *Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **25 Suppl 1**: p. 11-6.
27. Mattarozzi, K., et al., *Minimal hepatic encephalopathy: longitudinal effects of liver transplantation*. Arch Neurol, 2004. **61**(2): p. 242-7.
28. Cavallazzi, R., et al., *Model for End-Stage Liver Disease score for predicting outcome in critically ill medical patients with liver cirrhosis*. J Crit Care, 2012. **27**(4): p. 424 e1-6.
29. Wiesner, R.H., et al., *MELD and PELD: application of survival models to liver allocation*. Liver Transpl, 2001. **7**(7): p. 567-80.
30. Kamath, P.S. and W.R. Kim, *The model for end-stage liver disease (MELD)*. Hepatology, 2007. **45**(3): p. 797-805.

31. Weissenborn, K., et al., *The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy*. J Hepatol, 1998. **28**(4): p. 646-53.
32. Siegfried Gauggel, D.v.C., Uwe Schuri, *Zum Zusammenhang zwischen Lern- und Gedächtnisleistungen und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei hirngeschädigten Patienten*. Zeitschrift für Neuropsychologie 1991: p. 91-99.
33. Proctor, R.W. and D.W. Schneider, *Hick's law for choice reaction time: A review*. Q J Exp Psychol (Hove), 2018. **71**(6): p. 1281-1299.
34. Weissenborn, K., et al., *Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy*. J Hepatol, 2001. **34**(5): p. 768-73.
35. Yoo, H.Y., D. Edwin, and P.J. Thuluvath, *Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(6): p. 1395-9.
36. Cantarovich, M., et al., *Comparison of neoral dose monitoring with cyclosporine through levels versus 2-hr postdose levels in stable liver transplant patients*. Transplantation, 1998. **66**(12): p. 1621-7.
37. Armstrong, V.W. and M. Oellerich, *New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, and azathioprine*. Clin Biochem, 2001. **34**(1): p. 9-16.
38. Levy, G.A., *C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation*. BioDrugs, 2001. **15**(5): p. 279-90.
39. Pantiga, C., et al., *Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003. **15**(1): p. 84-9.
40. Lewis, M.B. and P.D. Howdle, *Cognitive dysfunction and health-related quality of life in long-term liver transplant survivors*. Liver Transpl, 2003. **9**(11): p. 1145-8.
41. Tarter, R.E., et al., *Subclinical hepatic encephalopathy. Comparison before and after orthotopic liver transplantation*. Transplantation, 1990. **50**(4): p. 632-7.
42. Ashendorf, L., et al., *Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia*. Arch Clin Neuropsychol, 2008. **23**(2): p. 129-37.

43. Anke Grotlüschen, W.R., *Literalität von Erwachsenen auf den unteren Kompetenzniveaus*. Presseheft, leo. - Level-One Studie, 2011: p. 1-13.
44. McCambridge, J., J. Witton, and D.R. Elbourne, *Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects*. J Clin Epidemiol, 2014. **67**(3): p. 267-77.
45. Senzolo, M., C. Ferronato, and P. Burra, *Neurologic complications after solid organ transplantation*. Transpl Int, 2009. **22**(3): p. 269-78.
46. Anghel, D., et al., *Neurotoxicity of immunosuppressive therapies in organ transplantation*. Maedica (Buchar), 2013. **8**(2): p. 170-5.
47. Pegum, N., et al., *Neuropsychological functioning in patients with alcohol-related liver disease before and after liver transplantation*. Transplantation, 2011. **92**(12): p. 1371-7.
48. Allen, J., et al., *Social determinants of mental health*. Int Rev Psychiatry, 2014. **26**(4): p. 392-407.
49. Commander, M., J. Neuberger, and C. Dean, *Psychiatric and social consequences of liver transplantation*. Transplantation, 1992. **53**(5): p. 1038-40.
50. Schomerus, H., et al., *Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive*. Dig Dis Sci, 1981. **26**(7): p. 622-30.
51. Vizzini, G., et al., *Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients*. Liver Transpl, 2011. **17**(11): p. 1279-85.
52. Besenski, N., et al., *Brain MR imaging abnormalities in kidney transplant recipients*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(9): p. 2282-9.
53. Saffari, T.M., et al., *Exploring the neuroregenerative potential of tacrolimus*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019. **12**(11): p. 1047-1057.
54. Shimono, T., et al., *MR imaging with quantitative diffusion mapping of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients*. Eur Radiol, 2003. **13**(5): p. 986-93.
55. Sheth, T.N., M. Ichise, and W. Kucharczyk, *Brain perfusion imaging in asymptomatic patients receiving cyclosporin*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(5): p. 853-6.
56. Carcas-Sansuan, A.J., et al., *Conversion from Prograf to Advagraf in adolescents with stable liver transplants: comparative pharmacokinetics and 1-year follow-up*. Liver Transpl, 2013. **19**(10): p. 1151-8.

57. Backman, L., et al., *FK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. Correlation with clinical events and side effects*. Transplantation, 1994. **57**(4): p. 519-25.
58. Henry, M.L., *Cyclosporine and tacrolimus (FK506): a comparison of efficacy and safety profiles*. Clin Transplant, 1999. **13**(3): p. 209-20.
59. Espinasse, G., et al., *Drug exposure and perceived adverse drug events reported by liver-transplant patients*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2009. **47**(3): p. 159-64.
60. Hathaway, D., et al., *The first report from the patient outcomes registry for transplant effects on life (PORTEL): differences in side-effects and quality of life by organ type, time since transplant and immunosuppressive regimens*. Clin Transplant, 2003. **17**(3): p. 183-94.
61. Zaltzman, J.S., *A comparison of short-term exposure of once-daily extended release tacrolimus and twice-daily cyclosporine on renal function in healthy volunteers*. Transplantation, 2010. **90**(11): p. 1185-91.
62. Barraclough, K.A., et al., *Once- versus twice-daily tacrolimus: are the formulations truly equivalent?* Drugs, 2011. **71**(12): p. 1561-77.
63. Mecule, A., et al., *Once daily tacrolimus formulation: monitoring of plasma levels, graft function, and cardiovascular risk factors*. Transplant Proc, 2010. **42**(4): p. 1317-9.
64. Trunecka, P., et al., *Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation*. Am J Transplant, 2010. **10**(10): p. 2313-23.
65. Lezak, M.D., *Neuropsychological assessment in behavioral toxicology--developing techniques and interpretative issues*. Scand J Work Environ Health, 1984. **10 Suppl 1**: p. 25-9.

## **7 Danksagung**

Die vorliegende Dissertation wurde im Transplantationszentrum der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. Felix Braun angefertigt.

Ihm gebührt mein besonderer Dank für die Unterstützung, die Ideen und die Motivation während der Fertigstellung der Arbeit.

Weitere Mitarbeiter der Abteilung die auf vielfältige Weise meine Arbeit unterstützt haben sind, Frau Petra Fritzsche, Nils Heits.

Für die statistische Auswertung der Daten möchte ich mich dankenswert an Björn Malchow wenden.

In meinem persönlichen Umfeld gilt mein Dank Frau Dr. Christiane Stuhlmann-Laeisz für die zahlreichen Hinweise und Ratschläge.

Ganz herzlich und liebevoll möchte ich mich bei meinen beiden Kindern Karla Marie und Thilda Antonia bedanken.

Nicht zuletzt gilt eine wichtige Danksagung an die zahlreichen Patienten die an dieser Studie teilgenommen haben und die Tatsache dass einige von denen nicht mehr leben unterstreicht die Wichtigkeit der alltäglichen Arbeit in der Forschung.