

**Aus der neurologischen Klinik
des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer- Universitätsklinik-
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. W.Gehlen**

**Verbesserung von Arbeitsgedächtnisstörungen juveniler Diabetiker
nach kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum**

**vorgelegt von
Kerstin Chysky
aus Recklinghausen
2002**

Dekan: Prof. Dr. med. G.Muhr
Referent: PD Dr. med. M. Haupts
Koreferent:

Tag der Mündlichen Prüfung:

*In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet, ohne welche manche
Hürde unüberwindbar geblieben wäre*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

| | |
|---|----|
| 1.1 Insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM)..... | 2 |
| 1.1.1 Epidemiologie..... | 2 |
| 1.1.2 Pathogenese..... | 3 |
| 1.1.3 Insulintherapie..... | 4 |
| 1.1.4 Akute Stoffwechsellstörungen..... | 4 |
| 1.1.5 Diabetische Polyneuropathie..... | 4 |
| 1.1.6 Diabetische Enzephalopathie..... | 7 |
| 1.1.7 Metabolische und neurochemische Veränderungen..... | 9 |
| 1.2 Die kombinierte Niere-Pankreastransplantation (KNPT)..... | 9 |
| 1.2.1 Indikation..... | 10 |
| 1.2.2 Technik..... | 11 |
| 1.2.2.1 Pankreas..... | 11 |
| 1.2.2.2 Niere..... | 11 |
| 1.2.3 Immunsuppression..... | 12 |
| 1.2.4 Ergebnisse..... | 14 |
| 1.3 Theorien zu Gedächtnis und Aufmerksamkeit..... | 15 |
| 1.3.1 Gedächtnis..... | 16 |
| 1.3.1.1 Das sensorische Gedächtnis..... | 16 |
| 1.3.1.2 Das Kurzzeitgedächtnis..... | 17 |
| 1.3.1.3 Das Arbeitsgedächtnis..... | 17 |
| 1.3.1.4 Das Langzeitgedächtnis..... | 20 |
| 1.3.2 Das Konzept und die Bedeutung der Aufmerksamkeit..... | 21 |
| 1.4 Kognitive Störungen im Rahmen des Diabetes mellitus..... | 23 |

2 Fragestellung

3 Material und Methoden

| | |
|---|----|
| 3.1 Patientengut..... | 31 |
| 3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten..... | 31 |
| 3.1.2 Schulbildung und beruflicher Status..... | 32 |
| 3.1.3 Anamnestische Gesichtspunkte..... | 34 |
| 3.1.4 Zeitpunkt der Untersuchung..... | 34 |
| 3.1.5 Immunsuppressive Therapie..... | 37 |
| 3.2 Eigene Untersuchungen..... | 38 |
| 3.2.1 Neuropsychologische Tests..... | 38 |
| 3.2.1.1 Testbedingungen..... | 38 |
| 3.2.1.2 Wechsler Memory Scale – Revised..... | 39 |
| 3.2.1.2.1 Mentale Kontrolle..... | 40 |
| 3.2.1.2.2 Zahlenspanne..... | 41 |
| 3.2.1.2.3 Visuelle Merkspanne..... | 43 |
| 3.2.1.2.4 Attention Concentration Index..... | 45 |
| 3.2.1.2.5 Logisches Gedächtnis..... | 47 |
| 3.2.1.3 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung..... | 48 |
| 3.2.1.3.1 „Alertness“..... | 48 |
| 3.2.1.3.2 Geteilte Aufmerksamkeit – Untertest Töne..... | 51 |
| 3.2.1.4 Auditive Arbeitsgedächtnisprüfung..... | 51 |
| 3.2.1.5 MWT-B..... | 54 |

4 Ergebnisse

| | |
|--|----|
| 4.1 Neuropsychologische Tests..... | 57 |
| 4.1.1 Mentale Kontrolle..... | 57 |
| 4.1.2 Zahlenspannenprüfung..... | 58 |
| 4.1.3 Visuelle Merkspanne..... | 63 |
| 4.1.4 Attention Concentration Index..... | 68 |
| 4.1.5 Logical Memory..... | 70 |
| 4.1.5.1 Direkte Wiedergabe..... | 71 |
| 4.1.5.2 Verzögerte Wiedergabe..... | 72 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1.6 | Alertness..... | 73 |
| 4.1.7 | Geteilte Aufmerksamkeit – Untertest Töne..... | 83 |
| 4.1.8 | Auditive Arbeitsgedächtnisprüfung..... | 84 |
| 4.1.9 | MWT-B..... | 86 |
| 4.2 | Korrelationsstatistische Auswertung..... | 89 |
| 4.2.1 | Korrelationen..... | 89 |
| 4.2.2 | Interkorrelationen zwischen einzelnen Testverfahren..... | 90 |
| 4.3 | Kasuistiken..... | 93 |

5 Diskussion

| | | |
|---------|--|-----|
| 5.1 | Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei Typ I- Diabetikern..... | 97 |
| 5.1.1 | Korrelation der Defizite mit demographischen Parametern..... | 98 |
| 5.1.2 | Erkrankungsdauer..... | 98 |
| 5.1.3 | Alter bei Erstdiagnose..... | 99 |
| 5.1.4 | Störfaktoren..... | 100 |
| 5.1.4.1 | Alertnessprüfung und peripher-motorische Polyneuropathie..... | 101 |
| 5.1.4.2 | Einflußfaktor diabetische Retinopathie..... | 103 |
| 5.2 | Entwicklung kognitiver Defizite nach KNPT..... | 104 |
| 5.2.1 | Entwicklung der Einzelfunktionen post operationem..... | 105 |
| 5.3 | Interkorrelation der Testverfahren..... | 107 |
| 5.4 | Mögliche Ursachen kognitiver Defizite im Kollektiv..... | 109 |
| 5.4.1 | Neurologische Komplikationen vor Transplantation..... | 109 |
| 5.4.1.1 | Hypoglykämien..... | 109 |
| 5.4.1.2 | Grad der metabolischen Kontrolle – Hyperglykämien..... | 111 |
| 5.4.1.3 | Neurologische Komplikationen nach Transplantation..... | 112 |
| 5.4.1.4 | Direkte Auswirkungen der Immunsuppressiva..... | 113 |
| 5.4.1.5 | Infektionen des ZNS..... | 113 |
| 5.5 | Vergleich der Ergebnisse mit Fremdstudien..... | 114 |
| 5.6 | Ausblick..... | 115 |

6 Zusammenfassung

| | |
|---------------------------|-----|
| Literaturverzeichnis..... | 116 |
|---------------------------|-----|

Abbildungsverzeichnis

- 1) Pankreasduodenaltransplantation in Blasendrainagetechnik
- 2) Pankreasduodenaltransplantation in Dünndarmdrainagetechnik
- 3) Das Arbeitsgedächtnis nach Baddeley
- 4) Das Filtermodell nach Broadbent
- 5) Altersverteilung des Patientenkollektivs
- 6) Schulbildung der Patienten
- 7) Beruflicher Status der Patienten
- 8) Erkrankungsdauer der Patienten
- 9) Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Diabetes mellitus
- 10) Immunsuppressive Therapie
- 11) Corsi-Brett zur Überprüfung der Blockspanne
- 12) Verteilung der Prozenträge im Test „Zahlenspanne vorwärts“
- 13) Verteilung der Prozenträge im Test „Zahlenspanne rückwärts“
- 14) Prozentuale Verteilung der maximalen Spannenlängen im Test „Zahlenspanne vorwärts“

- 15) Prozentuale Verteilung der maximalen Spannenlängen im Test „Zahlenspanne rückwärts“
- 16) Verteilung der Prozenträge der ZSR in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt
- 17) Verteilung der Prozenträge im Test „Visuelle Merkspanne vorwärts“
- 18) Verteilung der Prozenträge im Test „Visuelle Merkspanne rückwärts“
- 19) Prozentuale Verteilung der maximalen Spannenlänge im Test „Visuelle Merkspanne vorwärts“
- 20) Prozentuale Verteilung der maximalen Spannenlänge im Test „Visuelle Merkspanne rückwärts“
- 21) Verteilung der Prozenträge in der VMSR in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt
- 22) Einzelwerte des Attention-Concentration Index mit Untergliederung der Einzelgruppen, gegen Zeitachse aufgetragen
- 23) Verteilung der den medianen Reaktionszeiten zugeordneten Prozenträge in der Alertnessprüfung ohne Warnton
- 24) Verteilung der den medianen Reaktionszeiten zugeordneten Prozenträge des Gesamtkollektivs in der Alertnessprüfung mit Warnton
- 25) Verteilung der den Standardabweichungen zugeordneten Prozenträge der Alertnessprüfung ohne Warnton
- 26) Verteilung der den Standardabweichungen zugeordneten Prozenträge in der Alertnessprüfung mit Warnton

- 27) Verteilung der den Kennwerten der phasischen Alertness zugeordneten Prozenträge
- 28) Verteilung der Prozenträge der medianen Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung ohne Warnton in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt
- 29) Verteilung der Prozenträge der medianen Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung mit Warnton in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt
- 30) Verteilung der Anzahl falscher Reaktionen in der Auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung
- 31) Verteilung der Einzelergebnisse in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt
- 32) Verteilung der Intelligenzquotienten der Patienten
- 33) Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs auf die nach den Punktzahlen des MWT-B gestaffelten Intelligenzstufen
- 34) Korrelation zwischen Attention-Concentration Indices und Alertnessprüfung ohne Warnton
- 35) Korrelation zwischen AGA und Alertnessprüfung mit Warnton

Tabellenverzeichnis

- 1) Studien zu kognitiven Dysfunktionen bei Diabetikern
- 2) Zusammensetzung der beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich anamnestischer Gesichtspunkte (Gruppe 1: N=19; Gruppe 2: N=21)
- 3) Schulbildung innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen
- 4) WMS-R: Subtest „Zahlenspanne vorwärts“ (ZSV)
- 5) WMS-R: Subtest „Zahlenspanne rückwärts“ (ZSR)
- 6) Auditive Arbeitsgedächtnisprüfung: Werte des Normkollektivs
- 7) Intelligenzstufen
- 8) Ergebnisse des Untertests „Mentale Kontrolle“ aus der WMS-R
- 9) Signifikanzniveau des Gruppenvergleichs im Test „Mentale Kontrolle“
- 10) Ergebnisse der Zahlenspannenprüfung
- 11) Mann-Whitney-U-Test für die Ergebnisse der Zahlenspannenprüfung
- 12) Ergebnisse des Tests „Visuelle Merkspanne“
- 13) Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der „Visuellen Merkspanne“
- 14) Ergebnisse der Attention-Concentration Indices Auswertung
- 15) Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich ihrer Attention-Concentration Indices (Mann-Whitney-U-Test)

- 16) Verteilung des Kollektivs auf die drei Altersklassen
- 17) Mittelwerte von Patienten- und Normkollektiv im Test „Logisches Gedächtnis I“
- 18) Ergebnisse der statistischen Auswertung der Resultate des Tests „Logisches Gedächtnis I“ mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes
- 19) Mittelwerte von Patienten- und Normkollektiv im Test „Logisches Gedächtnis II“
- 20) Ergebnisse der statistischen Auswertung der Resultate des Tests „Logisches Gedächtnis II“ mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes
- 21) Ergebnisse der Alertnessprüfung
- 22) Ergebnisse der Einstichproben-T-Tests bei Anwendung auf die Prozentränge der medianen Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung
- 23) Vergleich der Subgruppen bezüglich der Prozentränge der Reaktionszeitmediane in der Alertnessprüfung (Mann-Whitney U-Test)
- 24) Auswertung der Prozentränge der Standardabweichungen der Alertnessprüfung
- 25) Auswertung der Prozentränge der Standardabweichungen der Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes
- 26) Auswertung der Prozentränge des Kennwertes der phasischen Alertness
- 27) Testkennwerte der Alertnessprüfung ohne Warnton
- 28) Auswertung der übrigen Testkennwerte der Alertnessprüfung mit Warnton
- 29) Ergebnisse des Tests „Geteilte Aufmerksamkeit“

- 30) Auswertung der Testkennwerte der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung

- 31) Gruppenvergleich der IQ Werte

- 32) Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung ohne Warnton und Parametern der Arbeitsgedächtnistests

- 33) Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung mit Warnton und Parametern der Arbeitsgedächtnistests

- 34) Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung ohne Warnton und Parametern der Kurz- und Langzeitgedächtnistests

- 35) Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung mit Warnton und Parametern der Kurz- und Langzeitgedächtnistests

- 36) Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnistests und Parametern der Kurz- und Langzeitgedächtnistests

- 37) Korrelation zwischen auditivem Arbeitsgedächtnis und Arbeitsgedächtnisparametern der WMS-R

- 37) Studien, die keine signifikante Korrelation zwischen Krankheitsdauer und kognitiven Defiziten nachweisen konnten

Erläuterung der Abkürzungen

| | |
|------------------|--|
| ACI | Attention-Concentration Index |
| AG | Arbeitsgedächtnis |
| AGA | Arbeitsgedächtnisprüfung auditiv |
| AR | Kennwert der phasischen Alertness |
| ATG | polyklonaler Antikörper zur Immunsuppression |
| CsAMMF | Kombinierte immunsuppressive Therapie aus Cyclosporin (CsA) und Mycophenolat Mofetil (MMF) |
| FKMMF | Kombinierte immunsuppressive Therapie aus FK 506 (Tacrolimus) und Mycophenolate Mofetil |
| IDDM | insulin-dependent diabetes mellitus |
| KNPT | Kombinierte Nieren-Pankreastransplantation |
| KZG | Kurzzeitgedächtnis |
| LOGGED I | Logisches Gedächtnis I |
| LOGGED II | Logisches Gedächtnis II |
| MD | Median |
| MMF | Mycophenolat-Mofetil |
| MW | Mittelwert |
| MWT-B | Mehrfach- Wortwahl- Test Fassung B |
| NIDDM | non insulin-dependent diabetes mellitus |
| OKT 3 | monoklonaler Antikörper gegen Lymphozyten |
| PNP | Polyneuropathie |
| PR | Prozentrang |
| rho | Korrelationskoeffizient der Spearman Korrelation |
| SAS | Supervisory Attentional System |
| SD | Standard Deviation (Standardabweichung) |
| TAP | Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung |
| VMSR | Visuelle Merkspanne rückwärts |
| VMSV | Visuelle Merkspanne vorwärts |
| WMS-R | Wechsler Memory Scale-Revised |
| ZSR | Zahlenspanne Rückwärts |
| ZSV | Zahlenspanne Vorwärts |

1 Einleitung

Der Diabetes mellitus ist eine der am häufigsten vorkommenden schweren metabolischen Störungen des Menschen. Etwa vier Prozent der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen sind zuckerkrank, wobei bei ungefähr zehn Prozent ein Typ-I-Diabetes vorliegt. Er stellt somit die dritthäufigste Erkrankung dar und steht an achter Stelle der Todesursachen (Pfeffer et al.1996).

Die sozioökonomischen Auswirkungen sind erheblich, der Diabetes mellitus gilt als die kostenträchtigste Volkskrankheit. Man unterscheidet einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus (IDDM), den juvenilen Typ I, von einem nichtinsulinpflichtigen Diabetes mellitus (NIDDM, Typ II) des meist älteren Menschen.

Bestimmend für den Krankheitsverlauf juveniler Diabetiker sind weniger die metabolischen Entgleisungen, als vielmehr die Spätkomplikationen, die als vaskuläres Syndrom zusammengefaßt werden. Eine Makro- und Mikroangiopathie führen zu diabetischer Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und Gangrän. Damit ist der Diabetiker vor allem bedroht durch Blindheit, terminales Nierenversagen und die Auswirkungen einer generalisierten Atherosklerose am kardiovaskulären System oder an der unteren Extremität.

Die Therapie des Diabetes und auch die Forschung auf diesem Gebiet zielen daher bevorzugt auf eine adäquate glykämische Kontrolle sowie auf die Vermeidung der erwähnten Spätkomplikationen. Hierbei stellt die erfolgreiche Pankreastransplantation, welche primär für den juvenilen Diabetiker in Frage kommt, gegenwärtig das einzige Therapieverfahren dar, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit eine jahrelange insulinunabhängige Euglykämie mit praktisch vollständiger Normalisierung des Glukosestoffwechsels ermöglicht.

Die Polyneuropathie ist die auf neurologischem Gebiet am intensivsten erforschte Komplikation der Erkrankung. Weiterhin belegen Störungen des autonomen Nervensystems, daß es im Rahmen des Diabetes nicht nur zu Defekten basierend auf einer Demyelinisierung kommt, sondern in hohem Umfang auch zu axonalen Läsionen. Im Gegensatz zu früheren Ansichten jedoch scheinen auch Komponenten des zentralen

Nervensystems neben den peripheren Anteilen von der Krankheit beeinträchtigt zu werden (Mc Call 1992; Biessels et al. 1994). Aus dieser Schädigung des ZNS resultieren möglicherweise klinisch evaluierbare kognitive Störungen.

Diese Arbeit befaßt sich mit kognitiven Dysfunktionen bei Typ-I-Diabetikern nach kombinierter Niere-Pankreas-Transplantation und hierbei im Besonderen mit der Beeinflussung im Bereich des Arbeitsgedächtnisses.

In den folgenden Abschnitten sollen zunächst einmal wichtige Grundsätze zu den diese Arbeit betreffenden Themen IDDM, kombinierte Niere-Pankreas-Transplantation sowie Theorien zu Aufbau und Funktionsweise des Gedächtnisses dargestellt werden.

1.1 Insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM)

Bereits im Altertum war den Ärzten die Zuckerkrankheit bekannt. Die Griechen gaben der Krankheit ihren Namen. Diabetes bedeutet: die Beine spreizend wegen des verstärkten Harnflusses, mellitus heißt soviel wie honigähnlicher Geschmack des Harns (Sudhoff 1992). Die Ursache der Zuckerkrankheit wurde erst 3000 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung, Ende des letzten Jahrhunderts, entdeckt.

Mit dem Begriff IDDM werden seit 1980 der juvenile Diabetes mellitus, der „brittle“ Diabetes mellitus und der im Kindes- und Jugendalter beginnende Diabetes mellitus bezeichnet. Der IDDM kann aber in jedem Lebensalter beginnen. Es fehlt endogenes Insulin. Die Patienten entwickeln ohne Insulin eine klinisch relevante Ketoazidose und sind ohne Insulinzufuhr nicht lebensfähig.

Epidemiologie

Der IDDM überwiegt in der Altersgruppe von 15-25 Jahren in den westlichen Ländern. Seine Prävalenz erreicht bei 0-26jährigen Briten 0,34% und bei 5-17jährigen Schülern in den USA 0,19% (Gross et al. 1994).

Für den Altersbereich 0-20 Jahre, in welchem sich der juvenile Diabetes am häufigsten manifestiert, liegen die jährlichen Inzidenzraten zwischen 0,009 und 0,038%. Geschlechtsbedingte Unterschiede fehlen bei dieser Diabetesklasse (Gross et al. 1994).

Für 20jährige und jüngere Diabetiker bilden akute Stoffwechselentgleisungen, später das akute Nierenversagen, die häufigste Todesursache. Ein Prozent der Erkrankten überlebt das erste Jahr nach Diagnosestellung nicht. Die Betroffenen sterben im ketoazidotischen Koma oder im hypoglykämischen Schock, an therapieresistenten Infekten und Entgleisungen des Mineralstoffwechsels. Nur zehn Prozent der IDDM-Patienten sterben an kardiovaskulären Krankheiten, der Herz-Kreislauf-Tod ist bei diesen Kranken trotzdem zwölfmal häufiger als bei Nicht-Diabetikern vergleichbaren Alters.

Die Lebenserwartung von im Kindesalter an Diabetes Erkrankten wird auf 50%, in Ländern mit hohem Lebensstandard auf 75% der gesunden Bevölkerung geschätzt (Gross et al. 1994).

1.1.1 Pathogenese

Pathogenetische Voraussetzungen sind eine genetische Disposition für die Schädigung der B-Zellen des Pankreas und gewisse externe Einflüsse, insbesondere Virusinfekte. Es kommt zur Insulitis durch infiltrierende B-zellreaktive T-Lymphozyten. Beim manifesten Diabetes sind mehr als 90% der B-Zellen zerstört.

Die genetischen Dispositionen sind im HLA-D-Lokus, am kurzen Arm des Chromosoms 6 zu suchen. Die hier lokalisierten DR-3 und DR-4-Antigene sind bei über 90 von 100 IDDM-Patienten positiv (Gross et al. 1994).

Offen bleibt, ob die Insulitis kausal für den Diabetes mellitus von Bedeutung oder lediglich ein Epiphänomen ist. Für das autoimmune Geschehen sprechen die Insulin- und Inselzell-Antikörper, organspezifische und andere Autoantikörper. Zu den Auffälligkeiten des zellulären Immunsystems zählen Alterationen unter den T-Lymphozyten und der überdurchschnittlich häufige Nachweis von Killer-T-Zellen.

1.1.2 Insulintherapie

Der Typ-I-Diabetiker ist auf eine exogene Insulinzufuhr angewiesen, ohne welche er eine bedrohliche Ketoazidose mit Schocksymptomatik entwickeln kann.

Das zum jetzigen Zeitpunkt therapeutisch eingesetzte Humaninsulin wird entweder gentechnisch oder semisynthetisch aus Schweineinsulin über einen Austausch von Alanin durch Threonin in Position B30 hergestellt.

Ein mit Hilfe der Insulintherapie nicht beherrschbarer, lebensgefährlicher instabiler Diabetes mellitus ist in Form einer Pankreastransplantation kurabel. Diese Situation stellt zugleich auch die einzige Rechtfertigung für eine alleinige Pankreastransplantation dar (siehe Kap. 1.2).

1.1.3 Akute Stoffwechselentgleisungen

Das Coma diabeticum des Typ-I-Diabetikers ist gekennzeichnet durch Hyperglykämie und Ketose mit ihren direkten Folgen Hyperosmolalität und metabolischer Azidose. Es entwickelt sich bei deutlichem Mißverhältnis zwischen erforderlicher und vorhandener Insulinmenge. Klinisch imponieren drei Verlaufsformen: die kardiovaskuläre Form mit Volumenmangel und Schock, die renale Form mit akutem Nierenversagen sowie die pseudoperitonitische Form. Die Letalität beträgt zwischen zehn und 20% (Gross et al. 1994).

Der hypoglykämische Schock ist gekennzeichnet durch Blutzuckerspiegel < 40 mg/dl und den typischen klinischen Symptomen einer Hypoglykämie. Zwischen acht und 26% der insulininjizierenden Diabetiker erleidet mindestens einmal im Jahr eine schwere, mit Bewußtseinsverlust einhergehende Hypoglykämie (Gross et al. 1994).

1.1.4 Diabetische Polyneuropathie

Unter der diabetischen Neuropathie versteht man eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung, die im Rahmen des Diabetes mellitus auftritt und auf keine anderen Ursachen einer peripheren Neuropathie zurückzuführen ist. Das Krankheitsbild der diabetischen Neuropathie ist seit fast 200 Jahren bekannt. Sie wird als die häufigste Neuropathieform in den westlichen Industrieländern angesehen (Ziegler und Gries 1996).

Die Prävalenzraten, die anhand klinischer Studien erhoben wurden, zeigen ausgeprägte Variationen, nach Angaben des U.S. Department of Health, Education and Welfare zwischen zehn und 100% (Ziegler und Gries 1992).

Klassifikation: Da eine Klassifikation der diabetischen Neuropathie nach pathogenetischen Gesichtspunkten derzeit nicht möglich ist, muß die Einteilung der verschiedenen Organmanifestationen nach klinischen Kriterien erfolgen. Im klinischen Alltag hat sich die von Thomas (Thomas 1986) vorgeschlagene Klassifikation gut bewährt:

- **Symmetrische Polyneuropathien**
 - Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie
 - Akute oder subakute motorische Neuropathie
 - Autonome Neuropathie

- **Fokale und multifokale Neuropathien**
 - Kraniale Neuropathie
 - Mononeuropathie des Stammes und der Extremitäten
 - Proximale motorische Neuropathie

Pathogenese: Die Diskussion um die Frage, welches der wichtigste Faktor in der Pathogenese der diabetischen Neuropathie ist, erfolgt bereits über viele Jahrzehnte. Im Wesentlichen stehen sich hierbei zwei Ansichten gegenüber. Die vaskuläre Grundlage für die Neuropathie wird in einer Angiopathie der die Nerven versorgenden Vasa nervorum gesehen. Diese Vorstellung impliziert, daß es sich bei der diabetischen Neuropathie um eine ischämische Neuropathie handelt. Vaskuläre Veränderungen

können jedoch nur einen Teil der Symptome der häufigsten distal-symmetrischen Form der diabetischen Neuropathie erklären. Es scheint jedoch, daß die fokale und multifokale Form der Neuropathie des Diabetikers häufig eine ischämische Ursache haben (Thomas 1994).

Die Hyperglykämie des Diabetikers und die sich daraus ergebenden metabolischen Veränderungen werden ebenfalls zu den wichtigsten pathogenetischen Faktoren der diabetischen Neuropathie gezählt. Hierzu gehören:

- eine vermehrte Hydroxylierung von Glukose zu Sorbit durch die Aldosereduktase (Sima et al 1992)
- ein Myo-Inositol Defizit der Nerven des Diabetikers (Dyck 1992)
- eine erhöhte Konzentration an nichtenzymatisch glykosylierten Proteinen, durch welche der Aufbau der Zellmembranen gestört, und damit die elektrische Leitfähigkeit der Nervenfasern herabgesetzt wird (Brownlee et al 1988)
- ein durch Hyperglykämie bedingter Mangel an Nervenwachstumsfaktoren (NGF: nerve growth factor) (Thomas 1994)

Morphologie: Primär findet sich eine Schädigung der Schwannschen Zellen, die sich anfänglich in einer paranodalen Schwellung und später dann in einer paranodalen Entmarkung manifestiert (Sima et al. 1992). Sekundär tritt dann eine Wallersche Degeneration im distalen Abschnitt des Achsenzylinders hinzu („dying-back-axonopathy“).

Entwicklung nach Transplantation: Wie anhand vorangegangener Studien verdeutlicht wird, sind die durch den Diabetes verursachten Schäden am peripheren Nervensystem nach Euglykämisierung der Stoffwechsellage durch kombinierte Niere-Pankreas-Transplantation teilweise rückbildungsfähig (Navarro et al. 1997; Solders et al. 1991; Naouri et al. 1992; Navarro et al. 1990; Landgraf 1996; Comi et al. 1991; Vial et al. 1991; Müller-Felber et al. 1991). Der Zeitraum, nach welchem diese Verbesserungen klinisch erfaßbar sein sollen, variiert jedoch zwischen zwei (Landgraf 1996) und zehn Jahren (Comi et al. 1991).

1.1.5 Diabetische Enzephalopathie

Ebenso wie bei der Erforschung der diabetischen peripheren Polyneuropathie wird, wenn auch nicht in so ausgeprägtem Maße, nach einem pathologisch-anatomischen Korrelat einer Manifestation des Diabetes im Bereich des zentralen Nervensystems gesucht. Ebenso sollten Studien zu diesem Thema Hinweise auf die Pathogenese zerebraler Schäden im Rahmen des Diabetes geben.

Diffuse Degeneration der Hirnsubstanz oftmals mit Pseudokalzinose oder Atrophie des Ncl.caudatus, Fibrose der Leptomeningen und Angiopathie wurden in einer neuropathologischen Studie an 16 jungen Langzeitdiabetikern beschrieben (Reske-Nielsen et al 1965). Diese Veränderungen waren so ausgeprägt, daß eine komplexe Pathogenese angenommen werden muß, die sowohl angiopathische Ischämie, als auch eine primäre diabetische Abnormität des Stoffwechsels im Gehirn beinhaltet.

Im Gegensatz zu den morphologischen Befunden des peripheren Nervensystems sind die des ZNS weniger einheitlich (Olson et al. 1968). Es treten sowohl diffuse als auch fokale Läsionen auf, welche Degeneration kortikaler Neurone, teilweise vom ischämischen Typ, weit ausgebreitete Ödeme der Granulosazellschicht des Kleinhirns, kleine Bezirke mit Myelin- und Axonverlust sowie Degeneration melaninhaltiger Zellen im Mesencephalon beinhalten.

Leukokaraiosis im Bereich der periventrikulären weißen Substanz sowie beide Hemisphären betreffende kortikale Atrophie wurden in einer MRI-Untersuchung von Perros (Perros et al. 1997) an 22 jungen Diabetikern nachgewiesen. Hierbei korrelierte die Hypoglykämiefrequenz mit dem Auftreten kortikaler Atrophie.

Neben Hippocampus und Ncl.caudatus gilt der cerebrale Kortex als für durch Hypoglykämie verursachte Schäden besonders vulnerabel (Mc Call 1992). Die dargestellten MRI-Befunde resultieren laut Perros aus einem beschleunigten Alterungsprozeß des Gehirns (\Rightarrow Leukokaraiosis) sowie aus metabolischen Entgleisungen (\Rightarrow kortikale Atrophie) (Perros et al. 1997). Leukokaraiosis scheint bei Patienten mit einem langjährigen Diabetes und Mikroangiopathie eine höhere Prävalenz zu zeigen. Ein Zusammenhang zwischen den MRI-Befunden und kognitiven Tests konnte nur unzulänglich nachgewiesen werden.

Zusammengefaßt finden sich sowohl in Tierstudien, pathologisch anatomischen Studien und in Studien mit Hilfe bildgebender Verfahren (Reske-Nielsen et al. 1965; Olson et al. 1968; Mukai et al. 1980; Perros et al. 1997; Dejgaard et al. 1991) Hinweise auf ZNS-Affektionen, die sowohl durch den Diabetes per se als auch durch diabetische Spät komplikationen insbesondere vaskulärer Genese ausgelöst sein können.

1.1.6 Metabolische und neurochemische zerebrale Veränderungen

Sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien scheinen an der Entwicklung kognitiver Dysfunktionen bei Diabetikern beteiligt zu sein. Doch welche Veränderungen des Hirnstoffwechsels und der Neurochemie des Gehirns finden im Rahmen dieser Entgleisungen statt und führen letztendlich zur cerebralen Schädigung? Liegen diese Veränderungen nur bei akuten Entgleisungen vor oder auch während metabolisch stabiler Phasen im Leben des Diabetikers? Oder sind es letztendlich insbesondere die Spät komplikationen des Diabetes und hierbei speziell die Angiopathie, die zu den beobachteten Defiziten auf kognitiver Ebene führen? Auf alle diese Fragen gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch keine definitiven Antworten. Es finden sich in der Literatur verschiedene Studien, die zur Klärung der Pathogenese der bei Diabetikern auftretenden zerebralen Schädigung beitragen können. Einige von diesen sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

In Studien an Tieren wurde nachgewiesen, daß sowohl unter akuter als auch bei chronischer Hyperglykämie der zerebrale Blutfluß absinkt (Harik und La Manna 1988). Dieser Abfall variiert in verschiedenen Regionen des Gehirns. Ein verringerter zerebraler Blutfluß könnte in die pathologischen Veränderungen des Gehirns eingebunden sein, ähnlich dem verringerten Blutfluß der peripheren Nerven im Rahmen der PNP (Biessels 1994).

McLeod (McLeod et al. 1994) zeigte in einer SPECT-Untersuchung an 20 IDDM-Patienten während eines neuropsychologischen Tests, daß Diabetiker eine Erhöhung des cerebralen Blutflusses im präfrontalen Cortex und eine Verringerung in den okzipitalen Regionen aufweisen. Dieser Effekt war bei den Diabetikern, die anamnestisch 50 oder mehr schwere Hypoglykämien durchlebt hatten, verstärkt.

Es wurde gezeigt, daß eine selektive Nekrose von Neuronen während Hypoglykämie aus einer Überaktivierung eines Rezeptorsubtyps der exzitatorischen Aminosäuren, dem NMDA-Rezeptor, resultiert. Die Verteilung der durch Hypoglykämie induzierten neuronalen Nekrosen mit früher Schädigung des cerebralen Cortex, Striatums und Hippocampus korreliert mit der Dichte der NMDA-Rezeptoren (Biessels 1994). Gagne und Mitarbeiter (Gagne et al. 1997) fanden eine reduzierte Aktivität des AMPA-Rezeptors (Subtyp des Glutamat-Rezeptors in Hippocampus, cerebralem Cortex und Striatum), welche sie als einen möglichen biochemischen Mechanismus in der Entwicklung der kognitiven Beeinträchtigung bei Diabetikern ansehen.

In Experimenten an Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes (Lackovic et al. 1990) wurden die folgenden Veränderungen festgestellt. Es fanden sich ein genereller Anstieg von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin sowie ein Abfall der entsprechenden Metaboliten. Diese Veränderungen fanden sich nur in bestimmten Hirnregionen - insbesondere im Hypothalamus - und scheinen in Verbindung mit einer verminderten Aktivität der Monoaminoxidase zu stehen. In dieser Studie fanden sich auch ähnliche Veränderungen bei Diabetikern in Form eines Anstiegs von Serotonin im Hypothalamus und von Dopamin in Hypothalamus, Putamen und Pallidum.

Die Frage, ob die metabolischen Veränderungen, die zu cerebralen Schädigungen im Rahmen des Diabetes führen, mit denen der ursächlich für die PNP verantwortlichen (s.Abschnitt 1.1.5) übereinstimmen, scheint man eher verneinen zu müssen. Ein Hyperglykämie-induzierter Mangel an Myo-Inositol im Nerven soll zu einer Reduktion der Na-K-ATPase Aktivität führen, welche eine Dysfunktion des Nervs nach sich zieht (Lackovic et al 1990). Obwohl die ATPase-Aktivität im ZNS diabetischer Ratten verringert ist (Gagne et al. 1997) und regionale Unterschiede zeigt, scheinen chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel keinen cerebralen Myo-Inositol Mangel auszulösen (Lackovic et al. 1990). Die Beziehung zwischen Myo-Inositol Mangel und Na-K-ATPase Aktivität im ZNS scheint daher fraglich.

1.2 Die kombinierte Niere-Pankreastransplantation (KNPT)

Im Gegensatz zu der Verpflanzung anderer Organe, wie Herz oder Leber, erfolgt die Pankreastransplantation nicht aus vitaler Indikation und ist daher bis heute kein allgemein anerkanntes und unumstrittenes Therapieverfahren. Sie hat sich jedoch seit der ersten Operation in Minneapolis durch Kelly, Lillehei und Merkel am 17. Dezember 1966 (Kelly et al. 1967) in der Zwischenzeit zu einem erfolgreichen und klinisch sicherem Verfahren entwickelt, zumindest in soweit, als sie als kombinierte Niere-Pankreastransplantation erfolgt.

Ziel der Pankreastransplantation ist die Substitution der ausgefallenen Insulinproduktion und deren physiologische Regulation beim Typ-I-Diabetes. Der potentielle Nutzen einer Pankreastransplantation auf die Lebensqualität und die Sekundärkomplikationen des Diabetes muß gegen die Risiken der Operation und der notwendigen Immunsuppression mit erhöhtem Infektrisiko und der möglichen Induktion von Malignomen abgewogen werden.

1.2.1 Indikation

Die kombinierte Niere-Pankreastransplantation ist bei Typ-I-Diabetikern sowohl im Stadium der terminalen als auch der präterminalen Niereninsuffizienz indiziert.

Die isolierte Pankreastransplantation kann entweder nach erfolgreicher Nierentransplantation erfolgen, oder aber in Ausnahmefällen bei Typ-I-Diabetikern mit guter Nierenfunktion indiziert sein.

Ansonsten besteht als einzige Rechtfertigung für eine alleinige Pankreastransplantation ein konservativ nicht beherrschbarer, lebensgefährlicher instabiler Diabetes mellitus (Pfeffer et al. 1996). Ursachen für diese enge Indikationsstellung sind die hohen Raten von Transplantatverlust, technische Komplikationen und die Notwendigkeit einer dauerhaften Immunsuppression (Pfeffer et al. 1996).

Theoretisch sollte zur Vermeidung diabetischer Spätschäden eine Transplantation vor deren Auftreten oder in deren Anfangsstadium durchgeführt werden. Es gibt jedoch zurzeit keinen Parameter für die Progredienz diabetischer Spätschäden.

1.2.2 Technik

Pankreas

Das Pankreas galt lange Jahre nicht nur im Bereich der Transplantationschirurgie als „chirurgenfeindliches“ Organ, da ins Operationsgebiet austretendes (bei Pankreatitis oder Nahtinsuffizienz) exokrines Pankreassekret zu massiven lokalen Gewebszerstörungen führen kann. Die Problematik der exokrinen Sekretion ist zwischenzeitlich jedoch gelöst.

Das Spenderorgan besteht in der Regel aus dem gesamten Pankreas und einem Duodenalsegment. Die Transplantation erfolgt immer in heterotoper Position (Hopt et al. 1996). Das Pfortadersegment und der Aortenpatch mit Truncus coeliacus und A.mesenterica superior werden mit V. bzw A.iliaca externa anastomosiert.

Die Ableitung der exokrinen Pankreassekretion in die Harnblase ist das derzeit bevorzugte Verfahren, das in den USA bei nahezu allen Pankreastransplantationen zur Anwendung kommt (Klempnauer et al. 1996). Dabei wird das Pankreas entweder direkt in die Harnblase anastomosiert oder ein Duodenalsegment zwischengeschaltet (Abb.1 und 2). Als Vorteil dieser Methode gilt, daß die Urinamylase als Indikator für die exokrine Pankreassekretion und einer eventuellen Abstoßung dienen kann.

Niere

Die Niere wird im Falle einer kombinierten Nieren-Pankreastransplantation in klassischer Weise links an die Beckengefäße angeschlossen, der Ureter in die Blase mit terminal submukösem Verlauf implantiert. Die Nierenarterie und -vene werden mit der Arteria bzw. Vena iliaca externa anastomosiert.

Es empfiehlt sich die Niere durch Naht oder Schaffung einer peritonealen Tasche an der lateralen Bauchwand zu fixieren (Hopt et al. 1996).

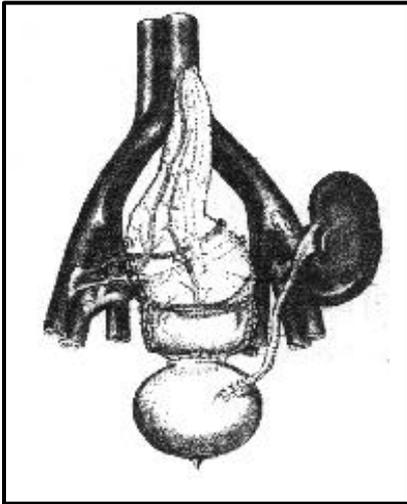


Abb.1: Pankreasduodenaltransplantation in Blasen-drainagetechnik

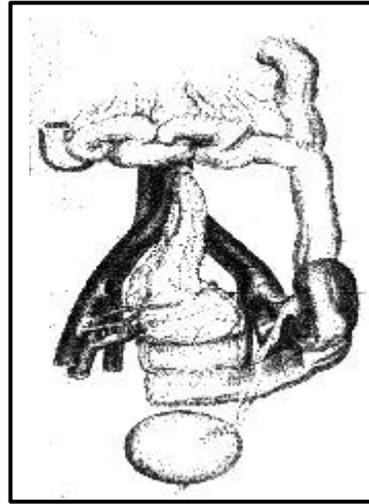


Abb.2: Pankreasduodenaltransplantation in Dünndarmdrainagetechnik

1.2.3 Immunsuppression

Abstoßungsreaktionen nach Pankreastransplantation werden in großen Serien für die KNPT mit einer deutlich höheren Inzidenz von 56-85,5% und Intensität als nach alleiniger Nierentransplantation beobachtet (Büsing et al. 1996). Bei annähernd jedem zweiten Patienten muß mit wiederholten Abstoßungsreaktionen gerechnet werden. Etwa 70% der Abstoßungsreaktionen ereignen sich in den ersten zwölf postoperativen Wochen (Büsing et al. 1996).

Induktionstherapie: Diese kann bestehen aus:

- Steroiden (Prednisolon)
- Azathioprin (A)
- Cyclosporin (Cs)
- antilymphozytären Antikörpern

Diese Kombination bezeichnet man als Quadruple-Therapie. Bei den antilymphozytären Antikörpern wählt man zwischen polyklonalem ATG und monoklonalem OKT3, wobei die Entscheidung jedoch keinen Einfluß auf die Inzidenz an akuten Abstoßungsreaktionen zu haben scheint (Büsing et al. 1996). Beginnt man bereits präoperativ mit der Gabe von ATG und Steroiden, bezeichnet man diese Form als Neo-Quadruple-Therapie, welche nach Büsing zu einer Verringerung von Abstoßungsreaktionen führt (Büsing et al. 1996). Der Beginn der Cyclosporin-Gabe wird abhängig von der Initialfunktion des Nierentransplantates gemacht, so daß bei guter Nierenfunktion bereits intraoperativ mit der Gabe begonnen werden kann.

Neuere Konzepte in der Immunsuppression: Während die oben genannten Konzepte lange als Standard in der immunsuppressiven Therapie nach Pankreastransplantation angesehen wurden, kommen zurzeit vermehrt neuere immunsuppressive Konzepte zur Anwendung. Eine Optimierung der Immunsuppression nach Pankreastransplantation muß als erstes Ziel die Reduktion der hohen Inzidenz an Abstoßungsreaktionen möglichst auf der Basis einer antikörperfreien Induktionstherapie verfolgen. Daneben stellt die Verringerung der Inzidenz an steroidresistenten Abstoßungsreaktionen eine klinisch bedeutende Aufgabe dar.

Von den neuen Immunsuppressiva die sich zuvor schon im Bereich der Leber- und der Nierentransplantation etabliert haben, scheinen FK 506 („Tacrolimus“, FK) und RS-61443 (Mycophenolate Mofetil, MMF), für den klinischen Einsatz nach Pankreastransplantation geeignet zu sein.

Das Immunsuppressivum Tacrolimus ist durch einen grundsätzlich dem Cyclosporin vergleichbaren Wirkungsmechanismus mit Suppression der Zytokinproduktion, der Interleukin-2-Rezeptorexpression und T-Zell-Proliferation gekennzeichnet (Büsing et al. 1996).

MMF wirkt hemmend auf die Enzyme der Purinsynthese (Guanosinmonophosphat-synthese) und unterdrückt damit sowohl die T- als auch die B-Zell-Lymphozytenproliferation. Der Wirkungsmechanismus ist synergistisch der des Cyclosporins, so daß hier die Kombination mit Cyclosporin anstelle von Azathioprin in Frage kommt (Büsing et al. 1996). Da MMF und Cyclosporin synergistisch wirken, ist grundsätzlich vorstellbar, daß die Kombination von Tacrolimus und MMF nach Pankreastransplantation eine antikörperfreie Induktionstherapie ermöglicht.

Neben den zahlreichen bekannten systemischen Nebenwirkungen einer immunsuppressiven Therapie können die hier erwähnten Stoffe auch zu unerwünschten Wirkungen im ZNS führen (Patchell 1994, Famiglio et al. 1987). Im Vordergrund hierbei stehen das Cyclosporin und die Kortikosteroide. Fünf Prozent der Patienten, die mit Cyclosporin behandelt werden, erleiden eine Enzephalopathie. Diese manifestiert sich in Bewußtseinsstörungen, Kopfschmerz, Depressionen sowie manischen Episoden. Beschrieben sind auch ein veränderter mentaler Status sowie epileptogene Wirkung des Präparates (Patchell 1994, Famiglio et al. 1987).

Psychiatrische Komplikationen treten bei der immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden häufig auf. Sie manifestieren sich in Angstgefühlen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Schwere Formen äußern sich in affektiven Störungen und schizophrenie-ähnlichen Krankheitsbildern (Patchell 1994).

FK 506 (Tacrolimus) zeigt aufgrund der dem Cyclosporin ähnlichen Wirkweise auch vergleichbare Nebenwirkungen. Diese treten jedoch in milderer Form und seltener auf. Die oligoklonalen Antikörper ATG sowie OKT3 zeigen als das ZNS betreffende Nebenwirkungen das Auftreten von aseptischen Meningitiden und Enzephalopathien, welche jedoch selbst unter Weitereinnahme des Medikaments rückläufig sind.

Als einziges der angewandten Immunsuppressiva zeigt das Azathioprin keine neurologischen Nebenwirkungen. Zu beachten sind jedoch die hepatotoxischen Nebenwirkungen und eventuell daraus resultierende neurologische Störungen (Patchell 1994).

1.2.4 Ergebnisse

Laut dem internationalen Pankreastransplantationsregister ergab die Auswertung der dort gesammelten Ergebnisse folgende Daten (Illner und Land 1996):

- 1) Im Zeitraum Dezember 1966 bis Mai 1995 wurden 6856 Pankreastransplantationen durchgeführt. Hiervon waren:
 - 96% simultane Niere- Pankreastransplantationen
 - 8% Pankreastransplantationen nach Nierentransplantation
 - 6% alleinige Pankreastransplantationen

2) Derzeitige 1-Jahres-Funktionsraten:

Pankreas: 74%

Niere: 84%

3) Derzeitige 1-Jahres-Überlebensrate: 91 %

1.3 Theorien zu Gedächtnis und Aufmerksamkeit

Unter den höheren Hirnleistungen des Menschen lassen sich sehr verschiedene Funktionen wie z.B. Aufmerksamkeit, sprachliche Fertigkeiten, Planen und Handlungskontrolle, aber auch die verschiedenen Aspekte von Lernen und Gedächtnis differenzieren.

1.3.1 Gedächtnis

Auf der Grundlage zahlreicher experimenteller und klinischer Studien wird das Gedächtnis einerseits auf einer inhaltlich-qualitativen und andererseits auf einer zeitlich-dimensionalen Ebene unterteilt. Auf der inhaltlichen Ebene unterscheidet man zwischen dem deklarativen oder explizitem und dem non-deklarativem oder implizitem Gedächtnis. Hierbei versteht man unter deklarativem Gedächtnis die Tatsache, daß sowohl die Lernsituation (z.B. Schule) als auch der Lerninhalt (z.B. Vokabeln) bewußt abgerufen werden können und somit auf Lernepisode und -material direkt, willentlich und reflektiert zurückgegriffen werden kann.

Im Gegensatz hierzu werden unter non-deklarativem Gedächtnis all diejenigen mnestischen Operationen subsumiert, bei denen trotz erfahrungsabhängiger Verhaltensänderungen die Lernepisode und/oder das Lernmaterial post facto nicht bewußt gemacht werden können. Hierzu gehören das prozedurale Lernen wie der Erwerb visuomotorischer Fertigkeiten und das Auftreten von Priming-Effekten.

Die meisten klinisch etablierten Verfahren sprechen jedoch den expliziten Gedächtnisbereich an.

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Arbeitsgedächtnis lokalisiert sich jedoch auf der zeitlich-dimensionalen Ebene. Daher soll auf diese hier genauer eingegangen werden, und die Unterteilung in explizites und implizites Gedächtnis eher in den Hintergrund gestellt werden.

Die folgende Darstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da sich Theorien und Nomenklatur zum Gedächtnis z.T. rasch entwickeln. Es sollen hier die im späteren Teil der Arbeit erwähnten Begriffe verdeutlicht und der methodische Aufbau der Arbeit nachvollziehbar gemacht werden.

Nach bislang gängigen Gedächtnistheorien (Gathercole und Baddeley 1993; Baddeley 1990) lassen sich verschiedene Gedächtnissysteme hinsichtlich der Dauer, wie lange Informationen gespeichert werden, unterscheiden:

- 1) Sensorisches Gedächtnis
- 2) Kurzzeitgedächtnis
- 3) Langzeitgedächtnis

1.3.1.1 Das sensorische Gedächtnis

Das sensorische Gedächtnis wird dargestellt als eine Art „sensorischer Puffer“, in dem sich eine Information wenige hundert Millisekunden hält (Calabrese 1997).

Es wird unterteilt in das ikonische Gedächtnis, welchem Informationen über das visuelle Sinnesorgan zugeführt werden und das echoische Gedächtnis, welchem wiederum Informationen über das auditive Sinnesorgan zugeführt werden.

Solange Information in diesem Speicher verbleibt, kann sie durch Prozesse auf höherer Ebene verarbeitet werden, beispielsweise auch durch solche, die ablaufen, wenn über den Inhalt der Reizdarbietung berichtet wird. Ohne diese kurzfristigen Speichersysteme wäre Wahrnehmung weitaus schwieriger. Viele Reize dauern nur sehr kurz. Um sie zu erkennen, benötigen visuelles und auditives System eine Möglichkeit die Reizinformation für eine kurze Zeitspanne verfügbar zu halten – bis sie analysiert werden kann (Anderson 1989).

Wenn die sensorische Information nicht sofort verarbeitet wird, geht sie sehr schnell aus dem ikonischen und dem echoischen Speicher verloren. Um den sensorischen Input zu strukturieren, benutzt das Wahrnehmungssystem sowohl Komponenten zur Erkennung

einzelner Muster als auch eine Reihe von Gestaltgesetzen, die allgemein die Organisation bestimmen.

Das Ergebnis dieses Erkennungsprozesses ist die Identifikation des Gegenstandes und dieses wird daraufhin ins Kurzzeitgedächtnis weitergeleitet (Anderson 1989).

1.3.1.2 Das Kurzzeitgedächtnis

Das Kurzzeitgedächtnis ist vorstellbar als eine Art Arbeitsspeicher, der nur die Informationen enthält, die gerade genutzt werden. Die Informationen liegen hier in kodierter (im Gegensatz zum sensorischen Gedächtnis) und aktivierter (im Gegensatz zum Langzeitgedächtnis) Form vor. Der Umfang der Informationen, die man im Kurzzeitgedächtnis halten kann, ist eine grundlegende Begrenzung der geistigen Kapazität. Ein mentaler Prozeß kann nicht mehr angemessen funktionieren, wenn das für diesen Prozeß benötigte Wissen nicht im Arbeitsspeicher ist.

Das Kurzzeitgedächtnis war in älteren Modellen (Atkinson und Shiffrin 1968) als einheitliches System konzipiert, welches es erlaubt, eine begrenzte Menge von Informationen bis zu ihrem Abruf kurzfristig zu speichern. Nach der klassischen Arbeit von Miller (Miller 1956) waren dies 7 ± 2 Informationseinheiten („chunks of information“). Bei sprachlichen Informationen sind diese Einheiten Wörter oder bedeutungshaltige Wortteile. In Sätzen schließlich bilden bedeutungshaltige Wortgruppen, die sogenannten Phrasen eine Einheit. Die „Chunks“ sind als Einheiten im Langzeitgedächtnis gespeichert; wenn sich Versuchspersonen aufgrund eines aktuellen Reizes an frühere ähnliche Reize erinnern, werden vermutlich die entsprechenden Einheiten des Langzeitgedächtnisses in einen aktivierten Zustand versetzt, in dem sie unmittelbar abgerufen und bewußt gemacht werden können.

Neuere Konzeptionen, wie die eines Arbeitsgedächtnisses von Baddeley und Hitch (Baddeley und Hitch 1974) gehen zum einen von unterschiedlichen Subsystemen für Sprache und visuospatiale Informationen aus, zum anderen betonen sie die Bedeutung des Kurzzeitgedächtnisses nicht nur zum Halten, sondern auch für das gleichzeitige Verarbeiten komplexer Informationen.

1.3.1.3 Das Arbeitsgedächtnis

Als Bestandteil des Kurzzeitgedächtnisses ist das Arbeitsgedächtnis weniger ein „Ort“ als vielmehr ein „Zustand“ der aktiven Bearbeitung bestimmter Informationen (Engelkamp 1991).

Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley (s. Abb. 3) basiert auf der Annahme, daß dieses aus drei Komponenten, der zentralen Exekutive und zwei modalitätsspezifischen Sklavensystemen, besteht.

Die zentrale Exekutive ist die wichtigste dieser drei Komponenten. Ihre Funktion beinhaltet die Regulation des Informationsflusses innerhalb des Arbeitsgedächtnisses, also den Abgleich zwischen den modalitätsspezifischen Subsystemen, von denen ihr Informationen zugeleitet werden, die Erlangung von Informationen aus anderen Gedächtnissystemen, wie zum Beispiel dem Langzeitgedächtnis, sowie die Verarbeitung und Speicherung dieser Informationen. Die Verarbeitungsressourcen der zentralen Exekutive, die zur Erfüllung dieser Aufgaben nötig sind, sind jedoch in ihrer Kapazität begrenzt. Die Effektivität, mit der das System eine bestimmte Aufgabe erfüllt, ist davon abhängig, ob zum gleichen Zeitpunkt andere Anforderungen an es gestellt werden. Je größer der Wettstreit um diese limitierten Ressourcen ist, umso mehr wird die Effektivität der zentralen Exekutive verringert (Gathercole und Baddeley 1993).

Die meisten Vorstellungen über die regulatorische Arbeit der zentralen Exekutive basieren auf einem Modell, welches von Shallice (Shallice 1992) entwickelt wurde. Er geht hier davon aus, daß Handlungen über zwei Wege kontrolliert werden. Einmal werden erlernte bzw. automatisierte Handlungen anhand von Schemata ausgeführt, welche durch Umweltreize initialisiert werden. So hat ein Autofahrer zum Beispiel ein Fahrschema, welches Lenken, Gang wechseln und Bremsen als automatisierte Handlungen beinhaltet.

Wenn nun aber neuartige Handlungen erforderlich werden, die aus den üblichen Schemata ausbrechen, interveniert das sogenannte SAS (Supervisory Attentional System) um die Handlung zu kontrollieren. Baddeley zog in Erwägung, daß das SAS der zentralen Exekutive entsprechen könnte (Baddeley 1986), wohingegen andere Autoren jedoch vermuten, daß die zentrale Exekutive nicht mit einem einzelnen System bzw. Modell wie dem SAS gleichzusetzen sei, sondern daß man ihr auch weitere Funktionen zusprechen müsse. Die Zuordnung experimenteller Befunde ist ebenso wie

die skizzierte komplexe Struktur des Konzeptes zurzeit noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Die artikulatorische Schleife ist spezialisiert auf die Speicherung von verbalem Material. Sie besteht aus zwei Subsystemen, dem phonologischen Kurzzeitspeicher und der inneren Wiederholung durch Subvokalisation. Der phonologische Speicher enthält Informationen, die phonologisch kodiert sind, und die nach einer bestimmten Zeit verfallen. Dieser Verfall der Informationen kann jedoch durch einen Prozeß der inneren Wiederholung („rehearsal“) vermieden werden und die Informationen so als Gedächtnisbestandteile bewahren. Der „rehearsal-Vorgang“ dient ebenfalls dazu, non-artikulatorische Informationen zu rekodieren und sie in eine artikulatorische Form zu bringen, so daß sie Zugang in den phonologischen Kurzzeitspeicher erhalten können. Im Gegensatz dazu werden artikulatorische Informationen direkt in den Speicher gelenkt. Die Theorie der artikulatorischen Schleife wird gestützt durch Studien an neuropsychologischen Patienten mit Defiziten, die mit den Subkomponenten der Schleife interferieren. Baddeley und Mitarbeiter nehmen an, daß die Integrität dieses Subsystems das Erlernen phonologischen Materials ermöglicht (vgl. Calabrese 1997).

Die visuospatiale Wiederholungsschleife ist spezialisiert auf das Verarbeiten und Speichern sowohl von visuellen und räumlichen Informationen, als auch von verbalem Material, das später in visueller Form enkodiert wird. Wie die artikulatorische Schleife kann auch die visuospatiale direkt durch Wahrnehmungen gespeist werden oder indirekt, nämlich durch die Generierung eines visuellen Bildes einer non-visuellen Information. Weiterhin scheint die Schleife selbst wiederum aus zwei Komponenten zu bestehen, nämlich aus einer visuellen und einer räumlichen, welche auch unabhängig voneinander beeinflußt sein können (Baddeley 1990). Entsprechend der phonologischen Schleife ist davon auszugehen, daß auch diesem Subsystem beim Erlernen visuellen Materials eine wesentliche Rolle zukommt (Baddeley 1990).

Ebenso wie die zentrale Exekutive haben beide „Sklavensysteme“ jedes für sich eine begrenzte Kapazität, so daß die verschiedenen Informationen, die zu diesen Systemen gelangen, dort um die vorhandenen Verarbeitungsressourcen konkurrieren.

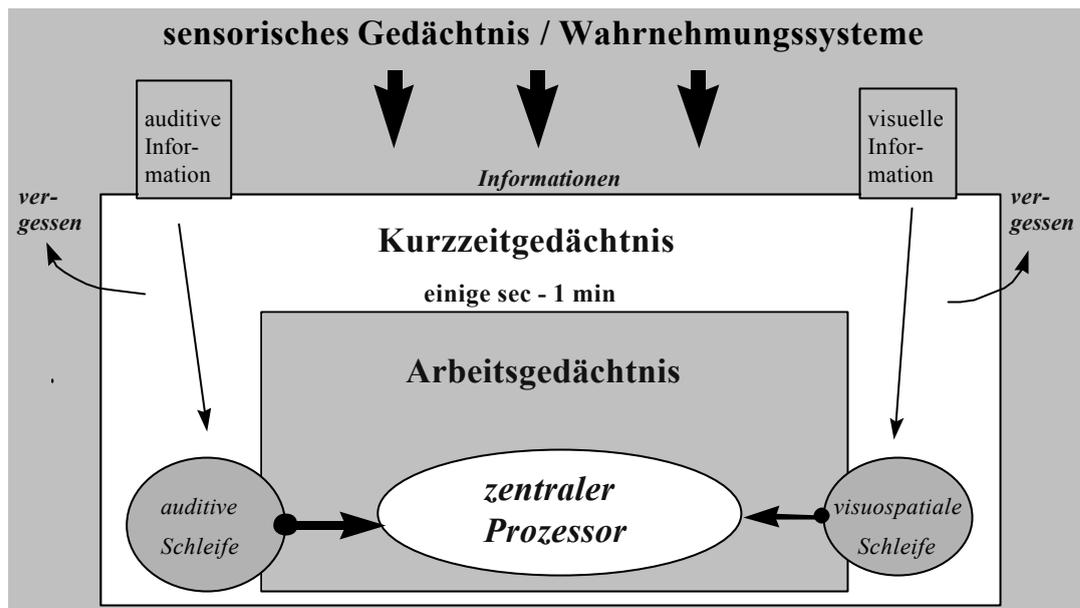


Abb.3: Das Arbeitsgedächtnis nach Baddeley

1.3.1.4 Das Langzeitgedächtnis

Hierunter versteht man die mittel- oder langfristige Speicherung von Informationen, wobei zwischen jüngst erworbenen Informationen (Stunden - Wochen) und weit zurückliegenden Ereignissen (Monate - Jahre) unterschieden wird. Letztere werden im sogenannten Altgedächtnis gespeichert und können sich auf soziokulturelles Allgemeingut beziehen (z.B. wichtige Ereignisse wie Mondlandung, ein Regierungssturz, Modeerscheinungen, Schulwissen etc.), oder aber die individuelle Lebensgeschichte des Patienten betreffen.

Im Gegensatz zum Kurzzeitgedächtnis kann das Langzeitgedächtnis eine unbegrenzte Menge an Informationen für lange Zeit speichern. „Vergessen“ resultiert in erster Linie aus einem Unvermögen, gespeicherte Informationen abzurufen.

Der Abruf von Informationen aus dem Langzeit- ins Kurzzeitgedächtnis erfolgt wie oben erwähnt durch den Prozeß der Aktivierung, denn die Informationen liegen im Langzeitgedächtnis in inaktiver Form vor. Die Aktivierung breitet sich, ausgehend vom aktivierten Teil des Gedächtnisses, entlang bestehender Verbindungen durch ein langzeitgespeichertes Netzwerk von Assoziationen zu anderen Teilen des Gedächtnisses aus, die dann abgerufen werden können (Anderson 1989). Da der Aktivierungsprozeß

Zeit erfordert, werden Informationen, die sich bereits im Kurzzeitgedächtnis befinden, schneller abgerufen und reproduziert.

1.3.2 Das Konzept und die Bedeutung der Aufmerksamkeit

In der Regel treten Gedächtnisstörungen in der neuropsychologischen Praxis nicht isoliert, sondern zusammen mit anderen Hirnleistungsstörungen auf. Bei der Bewertung von Ergebnissen objektiver Gedächtnistests und bei Alltagsproblemen sind mögliche leistungsmindernde Effekte solcher assoziierter Defekte zu berücksichtigen.

In der vergangenen Zeit sind zahlreiche Modelle der Aufmerksamkeit entworfen und zum Teil auch wieder verworfen worden. Broadbent (Broadbent 1954 und 1958) definierte Aufmerksamkeit als einen Prozeß, bei dem eine Reaktion auf bestimmte, nach vorgegebenen Kriterien selektierte Reize erfolgt, während simultane Umgebungsreize unterdrückt werden. Diese Theorie wurde auch als Filter- oder Flaschenhalstheorie bezeichnet und impliziert, daß das Gehirn nur eine begrenzte Verarbeitungskapazität für eintreffende sensorische Informationen hat und folglich eine Auswahl treffen muß. Broadbent schlug ein kognitives Verarbeitungssystem vor, das mit einem einzigen Kommunikationskanal arbeitet, der seinerseits ein begrenztes Fassungsvermögen aufweist. Aufgrund dieses Fassungsvermögens kann nur eine Information bestimmt werden. Durch einen Selektionsfilter wird dabei die eine Information ausgesucht, die dann als einzige aus dem Gesamt aller Informationen verarbeitet wird. Die Information im sensorischen Speicher wird dann durch einen Selektionsfilter aus einem beliebigen Eingabekanal entnommen. Nur die Information des ausgewählten Kanals wird semantisch analysiert und in den Kurzzeitspeicher überführt (s. Abb. 4).

Eine weitere Theorie, die wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung des Aufmerksamkeitskonzeptes genommen hat, ist die Drei-Komponenten-Theorie von Posner und Boies (Posner und Boies 1971) bzw. Posner und Rafal (Posner und Rafal 1987). In der Darstellung von Posner und Rafal werden neben der Selektivität als weitere Bedeutungen des Begriffs „Aufmerksamkeit“ die „Alertness“, sowie die „sustained concentration“ oder „vigilance“ genannt.

Die Alertness wird unterteilt in ein tonisches und ein phasisches Arousal, wobei unter tonischem Arousal ein Zustand der allgemeinen Wachheit und unter phasischem

Arousal die Fähigkeit zur Anhebung der Reaktionsbereitschaft im Hinblick auf ein erwartetes Ereignis verstanden wird (Posner und Rafal 1987). Das Vigilanzsystem sorgt für eine kontinuierliche Fokussierung der Aufmerksamkeit unter Aufbringung von Anstrengung und stellt somit ein Zusammenwirken von fokussierter Aufmerksamkeit, Arousalprozessen und motivationalen Momenten dar.

Eine weitere spezifische Funktion der Aufmerksamkeitsleistung ist die Fähigkeit zur Integration von Eindrücken aus verschiedenen Verarbeitungsinstanzen bzw. von Informationen aus verschiedenen Modalitäten, wie zum Beispiel die Zusammenführung des auditiven und des visuellen Inputs.

Die Fähigkeit zum Wechsel des Fokus wurde von Zubin (Zubin 1975) als eigenständige Komponente der selektiven Aufmerksamkeit angenommen. Störungen in dieser „Shift-Komponente“ sind bipolar angelegt: auf der einen Seite findet man eine extreme Ablenkbarkeit, auf der anderen Seite die Fixierung auf einen Vorstellungsinhalt, die Perseveration. Beide Störungen sind zum Beispiel bei Patienten mit frontalen Läsionen zu beobachten (Zimmermann und Fimm 1988).

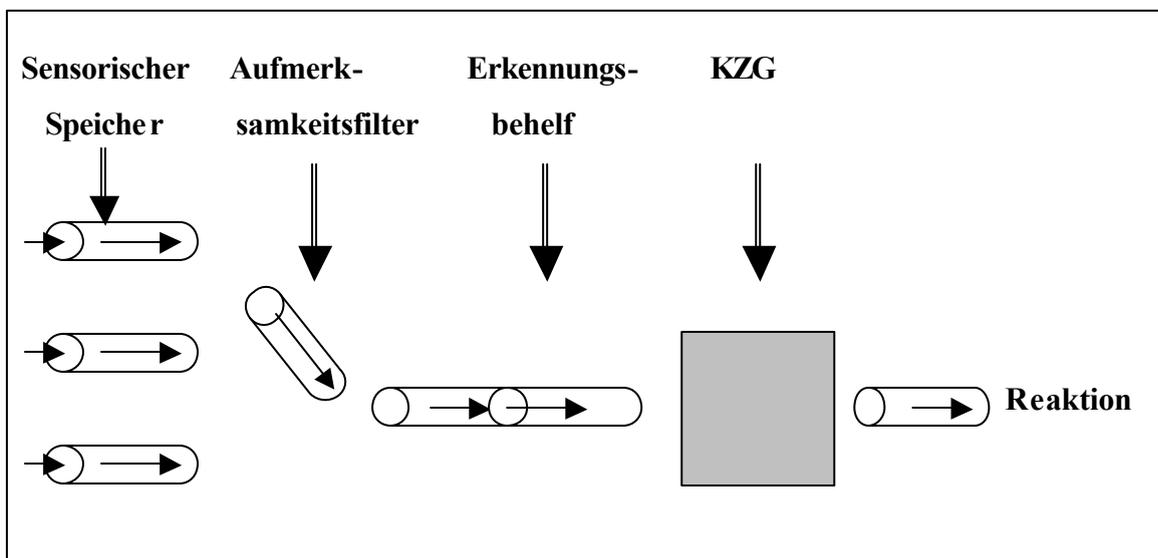


Abb.4: Das Filtermodell nach Broadbent

Diese Ausführungen beschreiben das Konzept der sogenannten selektiven Aufmerksamkeit, d.h. die Konzentration auf einen bestimmten Reiz unter Vernachlässigung aller anderen eintreffenden Reize. Aufmerksamkeit muß jedoch nicht immer selektiv sein. Ein geübter Autofahrer ist durchaus in der Lage, bei geringer Verkehrsdichte gleichzeitig sicher zu fahren und sich beiläufig zu unterhalten. Solche Fälle werden als geteilte Aufmerksamkeit bezeichnet (Zimmermann und Fimm 1988).

In den oben beschriebenen Modellen zum Aufbau des Gedächtnisses spielen Aufmerksamkeitsprozesse besonders eine Rolle, wenn eine Menge von Informationen ins sensorische Gedächtnis gelangt ist und aus diesen die zu verarbeitenden ausgewählt werden. Ohne den Aufmerksamkeitsprozeß würden die Informationen aus dem sensorischen Gedächtnis wieder verloren gehen und wären somit einer weiteren Verarbeitung nicht zugänglich (Anderson 1989).

Die enge Kopplung und Interaktion von Aufmerksamkeitsfunktionen mit anderen kognitiven Systemen macht eine exakte Abgrenzung schwierig. In diesem Zusammenhang erweist sich insbesondere der Versuch als problematisch, das Kurzzeitgedächtnis in Form eines Arbeitsgedächtnisses von Prozessen der Aufmerksamkeit zu trennen (Zimmermann und Fimm 1988). Nach den Vorstellungen von Baddely und Hitch kommt dem Arbeitsgedächtnis eine Monitoring-Funktion für alle kognitiven Aufgaben zu. Eine solche Vorstellung überschneidet sich weitgehend mit zentralen Aspekten einer selektiven Aufmerksamkeit, indem sich hier Funktionen der Selektivität und Flexibilität überlappen (Zimmermann und Fimm 1988). Daher scheint die strikte Trennung von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis eher schwierig, wenn nicht sogar unmöglich zu sein.

Aufmerksamkeitsfunktionen stellen somit Kontroll- und Integrationsfunktionen dar, die mit allen anderen kognitiven Systemen interagieren und eine Vielzahl von Instanzen umfassen, die jeweils für die Kontrolle und Integration verschiedener Teilprozesse verantwortlich sind.

1.4 Kognitive Störungen im Rahmen des Diabetes mellitus

Auf der Basis eines langfristig bestehenden Diabetes mellitus können sich die oben beschriebenen Schäden des peripheren Nervensystems manifestieren. Sowohl periphere als auch autonome Neuropathie sind bei diabetischen Patienten sehr intensiv untersucht worden.

Die Möglichkeit jedoch, daß neben der peripheren Komponente des Nervensystems auch die zentrale betroffen sein könnte, hat bisher vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit auf sich gezogen (Ziegler et al. 1994). Ein Grund dafür mag darin bestehen, daß im herkömmlichen klinischen Untersuchungsgang, etwa der Prüfung von Visus, Motorik, Reflexen, Sensibilität entsprechende zerebrale Funktionen kaum geprüft bzw. quantifiziert werden.

Langandauernder Diabetes erhöht das Schlaganfallsrisiko, Überdosierungen von Insulin oder oralen Antidiabetika können das Gehirn dauerhaft schädigen und Diabetes kann möglicherweise die Prävalenz epileptischer Anfälle erhöhen (Mc Call 1992). Anatomisch-pathologische Studien haben Veränderungen an Hirnsubstanz und Blutgefäßen nachgewiesen, die zusammengefaßt als „diabetische Enzephalopathie“ bezeichnet werden (Reske-Nielsen et al. 1965; Olson et al. 1968) (siehe auch 1.1.5). Aus der morphologisch erkennbaren Schädigung des Gehirns können klinisch evaluierbare Defizite resultieren, welche die einzelnen Patienten auch in der Verrichtung von Alltagsanforderungen behindern könnten.

Kognitive Defizite im Bereich von Lern- und Gedächtnisfunktionen wurden für Typ-II-Diabetiker hinreichend nachgewiesen (Reaven et al. 1990; Mooradian et al. 1988; Perlmutter et al. 1984). In Bezug auf den Typ-I-Diabetes sind die Ansichten jedoch gespalten. Die Vorstellungen über die Art der kognitiven Störung und über die betroffenen Hirnfunktionen sind äußerst inhomogen. Diabetische Patienten zeigten in Tests, die Gedächtnis und Lernen, Problemlösen sowie mentale und geistige Geschwindigkeit beanspruchen, geringere Leistungen als gesunde Vergleichsindividuen (Meuter et al. 1980; Ryan et al. 1993; Richardson 1990; Deary et al. 1993).

Die am häufigsten untersuchten cerebralen Funktionen betreffen Gedächtnisleistung, motorische Fähigkeiten, visuell-räumliches Wahrnehmungsvermögen, komplexes

Schlußfolgern / Problemlösen sowie Intelligenz. Tabelle 1 soll eine Übersicht über die vorliegenden Studien und ihre Ergebnisse geben.

Eine dieser Studien war nicht in der Lage, ein kognitives Defizit bei dem untersuchten Kollektiv nachzuweisen. Lawson (Lawson et al 1984) befand in einer Studie, in welcher fünf unabhängige Messungen neuropsychologischer Funktionen an 50 Diabetikern (TypI und TypII) und 50 Gesunden durchgeführt wurden, daß das einzig signifikant schlechtere Resultat der Diabetiker, der Memory Quotient der WMS, nicht als ausreichender Hinweis auf ein kognitives Defizit angesehen werden könne.

Die Untersuchungen der Funktionen, die Bestandteile des Arbeitsgedächtnisses sind, zeigen sehr heterogene Ergebnisse. Ryan (Ryan et al. 1993) berichtet, daß erwachsene Typ I-Diabetiker bei Tests, die eine anhaltende Aufmerksamkeit erfordern, signifikant schlechtere Ergebnisse erzielen als demographisch ähnliche Nicht-Diabetiker. Gedächtnisleistungen, die mit dem Test „Logical Memory“ der WMS-R erfaßt wurden, scheinen dagegen nicht betroffen zu sein. In einer vorangegangenen Studie von ihm (Ryan et al. 1985) an 125 insulinabhängigen Diabetikern und 83 Kontrollpersonen befand er jedoch sowohl Gedächtnis- als auch Aufmerksamkeitsfunktionen für betroffen. In diesem Fall bestand die Testbatterie zur Erfassung der Gedächtnisfunktionen aus drei größeren Verfahren als zuvor.

In einer frühen Studie von Meuter (Meuter et al. 1980) wurden Diabetiker sowohl mit Gesunden als auch untereinander (juvenile onset vs maternal onset) verglichen. Es zeigte sich, daß in zwei der vier von Meuter untersuchten Funktionen die Diabetesgruppe signifikante Defizite aufwies. Meuters Ergebnisse resultieren hierbei aus der Zusammenfassung einzelner Testverfahren zu insgesamt vier Gruppen. Laut einer Faktorenanalyse sollen die Tests einer Gruppe jeweils die gleiche kognitive Funktion erfassen. Somit sollen Schwächen einzelner Tests kompensiert werden.

Im Rahmen einer Studie von Sachon (Sachon et al. 1992) wurden sowohl Diabetiker mit anamnestisch schweren Hypoglykämien als auch solche ohne hypoglykämische Entgleisungen untersucht. Beide Diabetikergruppen erzielten in der Zahlenspannenprüfung rückwärts keine signifikant schlechteren Resultate als das aus Nicht-Diabetikern bestehende Vergleichskollektiv. Arbeitsgedächtnisfunktionen scheinen bei diesem Kollektiv also unbeeinflusst zu sein. Im Gegensatz zeigten die Diabetiker jedoch schlechtere Kurzzeitgedächtnisleistungen, insbesondere die Gruppe mit anamnestisch schweren Hypoglykämien.

In älteren Studien (Bale 1978; Franceschi et al. 1984; Skenazy und Biegler 1984) wurde zur Überprüfung der Gedächtnisleistungen der globale Memory Quotient der ursprünglichen Version der WMS angewandt. Auch hier besteht kein Konsens über die Auswirkungen des Diabetes auf die kognitive Funktion „Gedächtnis“. Während Franceschi und Lawson bei den untersuchten Diabetikern einen signifikant schlechteren Quotienten als bei Gesunden erhielten, war dies bei Skenazy und Biegler nicht der Fall. Die Kollektive der drei Studien unterscheiden sich jedoch sowohl in Alter, Erkrankungsdauer als auch im Typ des Diabetes, voneinander. So wurden in Lawsons Studie sowohl Typ I- als auch Typ II-Diabetiker untersucht.

Weiterhin wird über Unterschiede zwischen prämorbidem und aktuellem IQ bei Typ I-Diabetikern berichtet (Ryan et al 1993; Lincoln et al. 1996).

Während die Sensitivität neuropsychologischer Testverfahren für eine Hirnschädigung relativ hoch ist, ist ihre Spezifität dies nicht. Die Leistung der Probanden kann durch verschiedene psychosoziale Variablen beeinflusst sein (z.B. Persönlichkeit, Motivation, Ausbildung), welche durch Hirnschädigung unbeeinträchtigt bleiben (Ryan 1988). Spezifischer und weniger durch diese Faktoren beeinflussbar scheinen daher elektrophysiologische Untersuchungen zu sein. Diese Untersuchungen wiesen bei juvenilen Diabetikern signifikant schlechtere Ergebnisse als bei Gesunden auf, während sich kein Unterschied in psychometrischen Tests ergab (Pozzessere et al. 1991).

Zum Nachweis einer cerebralen Manifestation des Diabetes mellitus wurden im Rahmen solcher Studien BAEP (Pozzessere et al. 1991; Dejgaard et al. 1991; Ziegler et al. 1994), VEP (Pozzessere et al. 1991; Ziegler et al. 1994), P300-Untersuchungen (Pozzessere et al. 1991; Ziegler et al. 1994) sowie EEG-Ableitungen (Gilhaus et al. 1973; Haumont et al. 1979) angewandt.

Laut Dejgaard (Dejgaard et al. 1991) zeigen rund 40% der untersuchten Langzeit-Typ-I-Diabetiker auffällige auditorische Hirnstammpotentialreize (BAEP). Diese gehen in seiner Untersuchung jedoch nicht mit anhand neuropsychologischer Testverfahren evaluierten kognitiven Defiziten einher. Die Hälfte der Patienten mit auffälligen BAEP zeigte ebenfalls Läsionen im MRI-Scan. Dejgaard schließt hieraus, daß diabetische Patienten mit Anzeichen von peripheren mikrovaskulären Komplikationen zwar Zeichen aber keine Symptome einer ZNS-Schädigung aufweisen. Im Gegensatz hierzu zeigten in der Studie von Pozzessere (Pozzessere et al. 1991) nur 18% der Diabetiker Auffälligkeiten in den Hirnstammpotentialen. Bei Ziegler et al (Ziegler et al. 1994) fiel der Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern sowohl in der VEP- als auch in der BAEP-

Untersuchung sogar negativ aus. Neben auffälligen auditorischen Hirnstammpotentialen zeigt sich bei diabetischen Patienten eine signifikant verlängerte Latenz der P300-Welle ((Pozzessere et al. 1991)). Diese Latenz soll die Geschwindigkeit neuronaler Prozesse, welche der Informationsverarbeitung dienen, reflektieren und mit Aufmerksamkeits- und Kurzzeitgedächtnisfunktionen in Verbindung stehen (Biessels et al. 1994).

EEG-Untersuchungen an diabetischen Kindern (Gilhaus et al. 1973) wiesen einen Anteil von 27% abnormer EEG's auf. Dieser Anteil lag somit höher als bei gesunden Gleichaltrigen. Laut Gilhaus sind diese Veränderungen immer Ausdruck einer zerebralen Alteration und zeigen keine Rückbildungstendenz.

In einem Rattenexperiment zeigt Flood (Flood et al. 1990), daß Lern- und Gedächtnisfunktionen bei Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes eingeschränkt sind. Dieses Defizit war durch eine Insulininjektion reversibel, woraus Flood schloß, daß das kognitive Defizit durch Hyperglykämie per se ausgelöst sei.

Studien der Risikofaktoren für die Entwicklung eines kognitiven Defizits bei Diabetikern konzentrieren sich im Wesentlichen auf vier Variablen. Alter bei Erstdiagnose, Erkrankungsdauer, Einstellung des Diabetes sowie Hypoglykämiefrequenz werden in Betracht gezogen (Ryan et al. 1988).

Insgesamt ist der Stand gesicherter Erkenntnisse bezüglich kognitiver Störungen bei IDDM begrenzt. Dies rührt unter anderem daher, daß in vielen älteren Studien Untersuchungsmethoden angewandt wurden, die zum Teil heute als veraltet angesehen werden.

Insbesondere hat in den letzten Jahren das Interesse am Konzept und an einer möglichen Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses im klinischen Bereich zugenommen, nicht zuletzt aufgrund der möglichen Auswirkungen auf Leistungsfähigkeit in Alltags- und Berufsleben. Eine Verminderung der Leistungen des Arbeitsgedächtnisses würde jedem Patienten in einer erschwerten Bewältigung bestimmter alltäglicher Aufgaben, wie zum Beispiel dem „Behalten“ einer Telefonnummer bewußt werden.

Tab.1: Studien zu kognitiven Dysfunktionen bei Diabetiker

| Autor | Jahr | IQ | Ged. | M F | r-v W | PL | AK | AG |
|---------------------------|-------------|-----------|-------------|------------|------------------|-----------|-----------|-----------|
| <i>BALE</i> | 1973 | - | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>MEUTER et al.</i> | 1980 | 0 | + | + | - | 0 | 0 | 0 |
| <i>LAWSON et al.</i> | 1984 | - | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>FRANCESCHI et al.</i> | 1984 | - | + | - | - | + | - | 0 |
| <i>SKENAZY et BIEGLER</i> | 1984 | - | - | + | + | - | 0 | 0 |
| <i>RYAN et al.</i> | 1984 | + | - | 0 | - | - | 0 | + |
| <i>RYAN et al.</i> | 1985 | + | + | + | + | 0 | + | + |
| <i>GOLDEN et al.</i> | 1989 | - | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 |
| <i>POZESSERE et al.</i> | 1991 | 0 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + |
| <i>DEJGAARD et al.</i> | 1991 | - | - | 0 | + | 0 | 0 | - |
| <i>SACHON et al.</i> | 1992 | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 | - |
| <i>RYAN et al.</i> | 1992 | - | - | + | + | - | 0 | 0 |
| <i>DEARY et al.</i> | 1993 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>RYAN et al.</i> | 1993 | - | - | 0 | + | 0 | + | 0 |

Ged. : Gedächtnis
 MF : motorische Fähigkeiten
 r-v W: räumlich-visuelle Wahrnehmung
 PL: Problemlösen
 AK: Aufmerksamkeit und Konzentration
 AG: Arbeitsgedächtnis
 +: signifikant schlechtes Ergebnis der Diabetiker
 -: unauffälliges Ergebnis
 0: nicht untersucht

2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab, kognitive Defizite bei Typ I-Diabetikern, denen Niere und Pankreas simultan verpflanzt worden sind, aufzudecken. Wie in Kapitel eins erläutert, führen metabolische Veränderungen und vaskuläre Schäden im Rahmen des Diabetes zur peripheren Polyneuropathie. Stellt man die Hypothese auf, daß sich Komplikationen des Diabetes nicht nur im peripheren sondern auch im zentralen Teil des Nervensystems manifestieren und daraus folgend zu kognitiven Defiziten führen, so sollten diese Defizite mit Hilfe einer neuropsychologischen Diagnostik aufdeckbar sein. Im Rahmen dieser Arbeit konzentrieren sich die Untersuchungen besonders auf die Evaluation einer bestimmten kognitiven Funktion, des Arbeitsgedächtnisses. Das Arbeitsgedächtnis hat wie zuvor erläutert Bezug zu verschiedenen Einzelkomponenten und wird von anderen kognitiven Funktionen beeinflusst. Hierzu zählen Intelligenz, Aufmerksamkeit/Konzentration, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis. Daher sollen auch diese im Einzelnen untersucht werden.

Wie bereits erläutert, scheint die periphere Polyneuropathie des Diabetikers nach kombinierter Niere-Pankreas-Transplantation rückbildungsfähig zu sein (s. Kap. 1.1.5)

Die vorliegende Arbeit soll daher desweiteren untersuchen, ob diese Rückbildung ebenfalls für die zerebralen Manifestationen zutrifft. Im Zusammenhang mit diesen beiden Hauptfragestellungen sollen weitere hieraus resultierende Fragen beantwortet werden, so daß sich insgesamt folgender Fragenkatalog ergibt:

- Wie häufig sind kognitive Störungen im Kollektiv?
- Können die kognitiven Störungen weiter differenziert werden?
- Zeigt sich eine Verbesserung der kognitiven Defizite nach Transplantation?

- Korreliert die Ausprägung der kognitiven Defizite mit anamnestischen Parametern wie Krankheitsdauer und Alter bei Erstdiagnose?
- Findet sich eine Beeinflussung der Testverfahren durch diabetische Spätschäden (Retinopathie, motorische Polyneuropathie)?
- Unterscheiden sich die Ergebnisse der mit älteren Testverfahren durchgeführten Untersuchungen von denen mit neuerer moderner Methodik?
- Lassen sich Ursachen der eventuell aufgedeckten Defizite charakterisieren?

3 Material und Methoden

3.1 Patientengut

In der Zeit von Juni 1997 bis Juni 1998 wurden 39 Patienten untersucht, welche entweder im Rahmen einer Nachuntersuchung in der Chirurgischen Universitätsklinik des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer stationär aufgenommen wurden, oder welche sich während ihres postoperativen Aufenthaltes in oben genannter Klinik zur neurologischen Kontrolluntersuchung vorstellten.

Eine Patientin wurde im Verlauf zweimal untersucht, daher handelt es sich zwar um 39 Patienten jedoch um 40 auszuwertende Untersuchungen. In der weiteren Darstellung wird daher von einer Gesamtpatientenzahl von 40 gesprochen (n=40).

Die Nachuntersuchungen der Chirurgischen Klinik umfassen eine Kernspintomographie des Abdomens, eine Nierenzintigraphie, einen oralen Glucosetoleranztest, einen Glucagon-Test, eine Gefäß-Farb-Doppler-Untersuchung, ein neurologisches Konsil sowie ein augenärztliches Konsil. Zu diesem Zwecke verbleiben die Patienten für jeweils eineinhalb Tage in der Klinik und dies jeweils nach einem halben, nach einem und nach zwei Jahren post operationem.

3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 26 und 54 Jahren alt, das Durchschnittsalter lag bei 39,72 Jahren (s.Abb.5).

Es wurden 20 männliche und 19 weibliche Patienten, von denen eine zweimal untersucht wurde, einbezogen, der prozentuale Anteil betrug somit pro Geschlecht 50%.

Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug 39,4 Jahre, wobei der jüngste

26, der älteste 52 Jahre alt war. Bei den weiblichen Patienten variierte das Alter zwischen 29 und 54 Jahren, der Durchschnitt lag hier bei 40,14 Jahren.

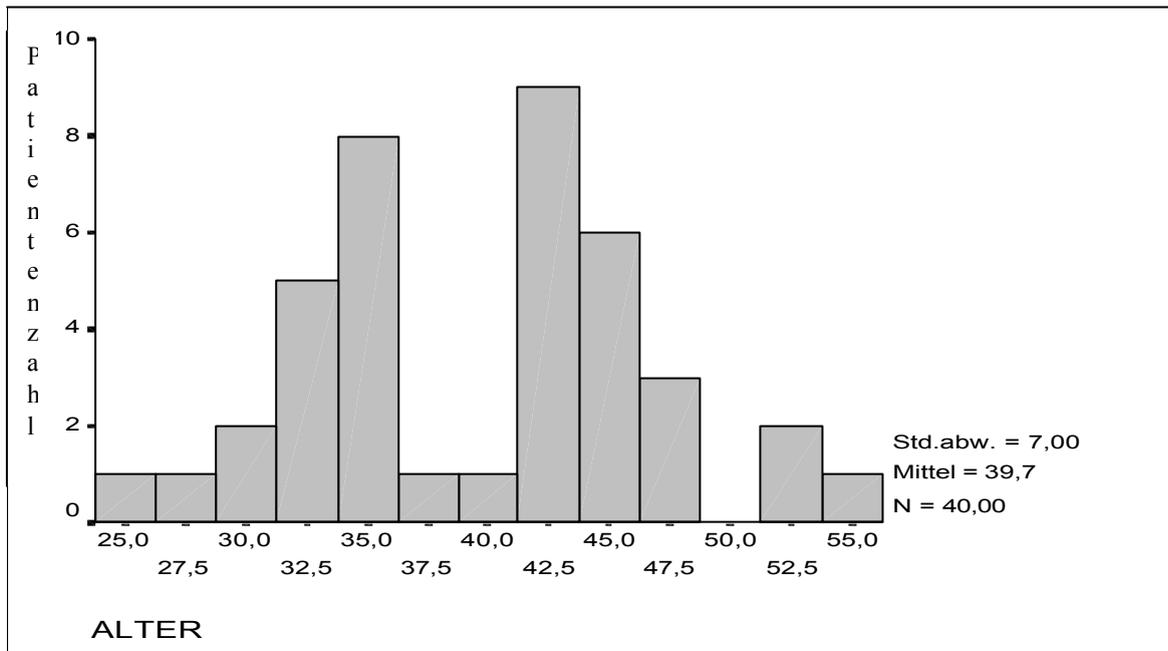


Abbildung 5 : Altersverteilung des Patientenkollektives (in Jahren)

3.1.2 Schulbildung und beruflicher Status

Von den 40 untersuchten Patienten hatten 3 (7,5%) das Abitur, 21 (52,5%) die mittlere Reife, 14 (35,0%) einen Hauptschulabschluß und zwei (5,0%) einen Volksschulabschluß (s.Abb.6).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 32,5% (n = 13) der Patienten voll berufstätig, 40,0% (n = 16) führten keine Tätigkeit mehr aus und 27,5% (n = 11) führten noch gelegentlich leichtere Arbeiten oder Aushilfstätigkeiten aus (s.Abb.7).

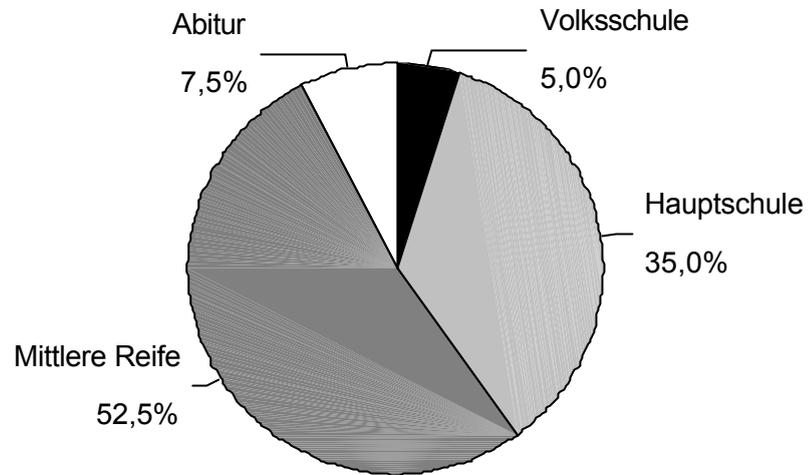


Abbildung 6: Schulbildung der Patienten

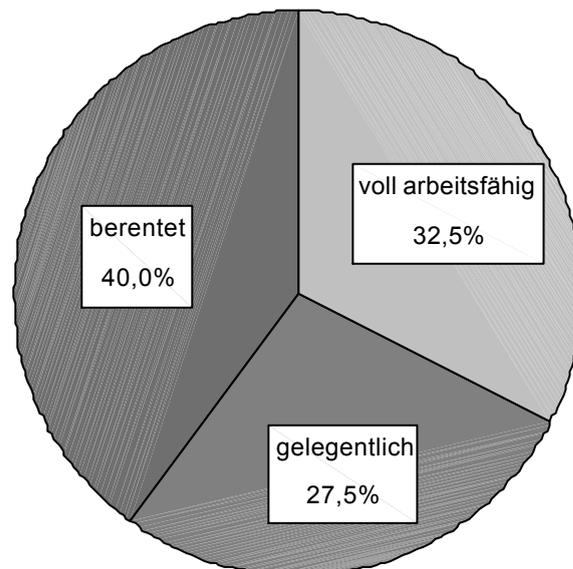


Abbildung 7 : Beruflicher Status der Patienten

3.1.3 Anamnestische Gesichtspunkte

Alle untersuchten Patienten litten an einem Typ-I-Diabetes, wobei die Krankheitsdauer zwischen 14 und 47 Jahren lag und im Durchschnitt 25,63 Jahre betrug (s. Abb.8).

Den Patienten wurde im Durchschnitt im Alter von 13,55 Jahren die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt, wobei die früheste Diagnose im Lebensalter von zwei und die späteste im Lebensalter von 31 Jahren gestellt wurde (s. Abb.9).

90% des Kollektivs waren zum Zeitpunkt der Transplantation dialysepflichtig, wobei die durchschnittliche Dialysedauer 27,25 Monate betrug und zwischen 6 und 118 Monaten variierte. Die übrigen Patienten wurden vor Erreichen einer Dialysepflicht transplantiert.

In 72,5% der Fälle wurde eine Hämodialyse, in 12,5% der Fälle eine Peritonealdialyse, in 5% der Fälle beide Formen und in 10% keine Dialyse durchgeführt.

3.1.4 Zeitpunkt der Untersuchung

Von den 40 Untersuchungen fanden neun direkt postoperativ, d.h. zwei bis sechs Wochen nach Transplantation, zehn ein halbes Jahr nach Transplantation, 16 ein Jahr nach Transplantation und fünf zwei Jahre nach Transplantation statt. Neben diesen 40 Untersuchungen fand eine weitere Untersuchung bereits präoperativ statt, wobei die betroffene Patientin nach einem halben Jahr noch einmal untersucht wurde. Die präoperative Untersuchung wurde jedoch nicht in die spätere Datenanalyse und die hier stattfindende Beschreibung des Kollektivs übernommen.

Im Hinblick auf den Zeitpunkt der Untersuchung wurden zwei Gruppen gebildet, wobei die erste aus den Befunden der direkt postoperativ und den nach einem halben Jahr untersuchten gebildet wurde. Der Anteil dieser Gruppe am Gesamtkollektiv betrug 47,50 % (n = 19).

Die zweite Gruppe wurde aus den Untersuchungen gebildet, die später als ein halbes Jahr nach Transplantation stattfanden. Der Anteil dieser Gruppe betrug 52,50 % (n = 21).

Beide Gruppen unterschieden sich in Hinsicht auf Alter, Schulabschluß, Krankheitsdauer, Erkrankungsalter und Dialysedauer nicht relevant voneinander (s. Tab.2 u.3).

Tab.2: Zusammensetzung der beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich anamnestischer Gesichtspunkte (Gruppe 1: N=19; Gruppe 2: N=21)

| | | Alter | Krankheitsdauer (a) | Dialysedauer (Mo) | Erkrankungsalter (a) |
|----------------|-----------------|--------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| MW | <i>Gruppe 1</i> | 40,84 | 25,74 | 18,79 | 14,74 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 38,71 | 25,52 | 34,90 | 12,48 |
| SD | <i>Gruppe 1</i> | 7,85 | 7,59 | 12,00 | 6,87 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 6,16 | 7,15 | 28,43 | 6,94 |
| Minimum | <i>Gruppe 1</i> | 26 | 15 | 0 | 4 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 29 | 14 | 0 | 2 |
| Maximum | <i>Gruppe 1</i> | 54 | 47 | 77 | 27 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 52 | 38 | 118 | 31 |

Tab.3: Schulbildung innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen

| | Volksschule | Hauptschule | Mittlere Reife | Abitur |
|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|---------------|
| Gruppe 1 | 1 | 6 | 12 | 0 |
| Gruppe 2 | 1 | 8 | 9 | 3 |

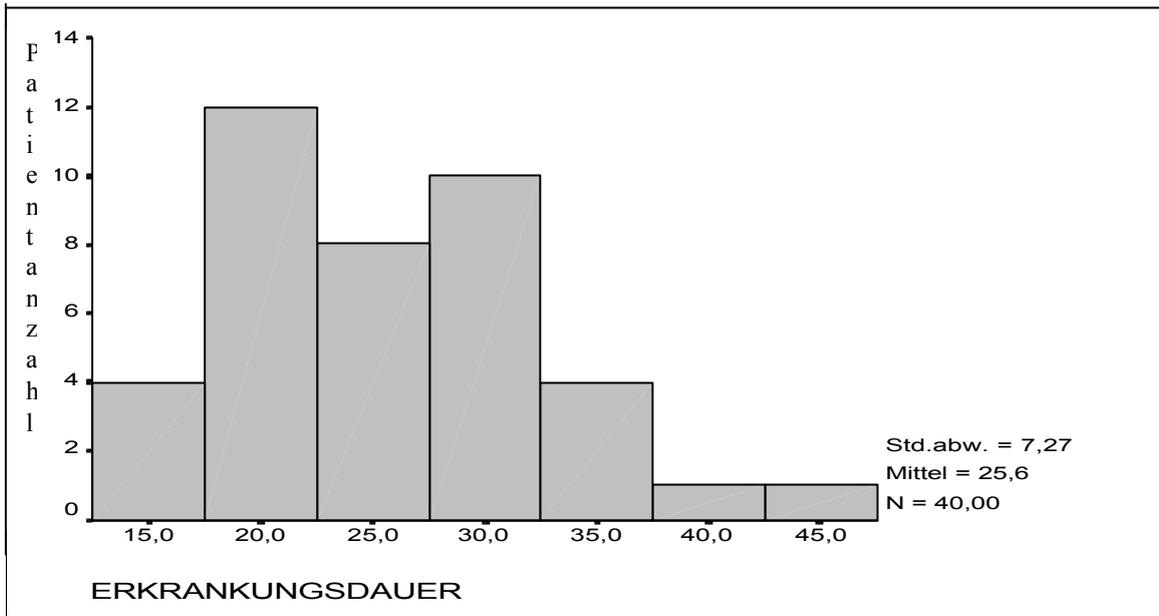


Abb. 8: Erkrankungsdauer der Patienten in Jahren

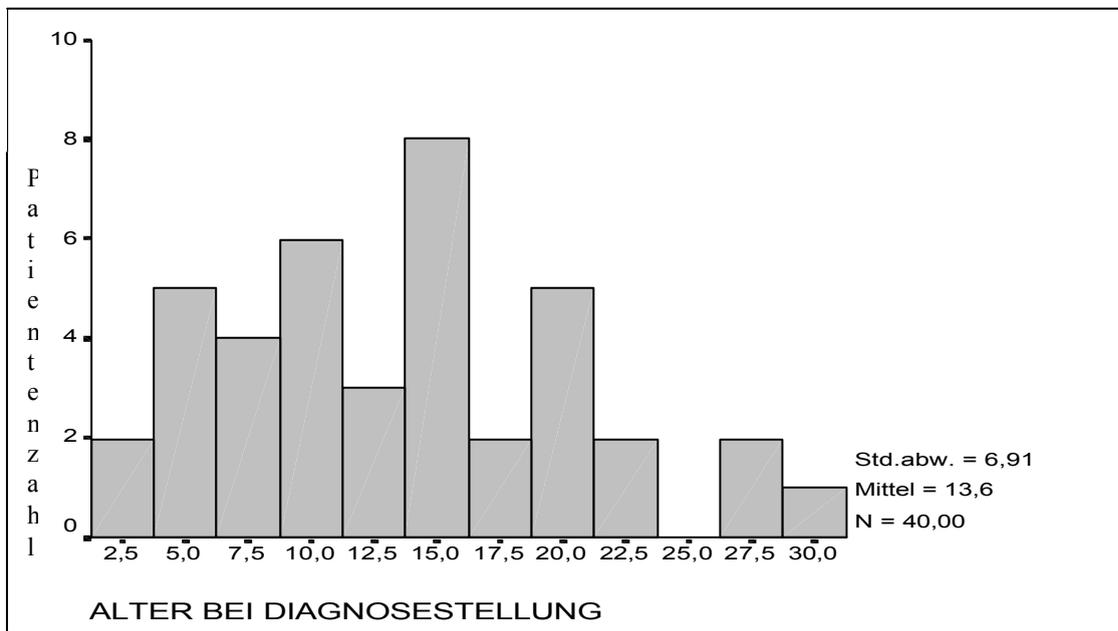


Abb.9: Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Diabetes mellitus (in Lebensjahren)

3.1.5 Immunsuppressive Therapie

Am Transplantationszentrum Bochum wurden bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten vorwiegend vier immunsuppressive Therapieverfahren angewendet: Die Quadruple-, die Neo-Quadruple-Therapie, die Kombination von Tacrolimus (FK, Prograf®) und Mycophenolate Mofetil (MMF, Cellcept®), sowie die Kombination von Cyclosporin (CsA, Sandimmun®) und MMF.

Die prozentuale Verteilung gestaltete sich wie folgt:

27,5 % Neo-Quadruple Therapie

2,5 % Quadruple Therapie

47,5 % FKMMF

22,5 % CsAMMF

Bei fünf Patienten wurde die immunsuppressive Therapie im postoperativen Verlauf verändert:

2 von FKMMF zu CsAMMF

1 von Neo-Quadruple zu CsAMMF

1 von Neo-Quadruple zu Tacrolimus + Azathioprin

1 von Neo-Quadruple zu FKMMF

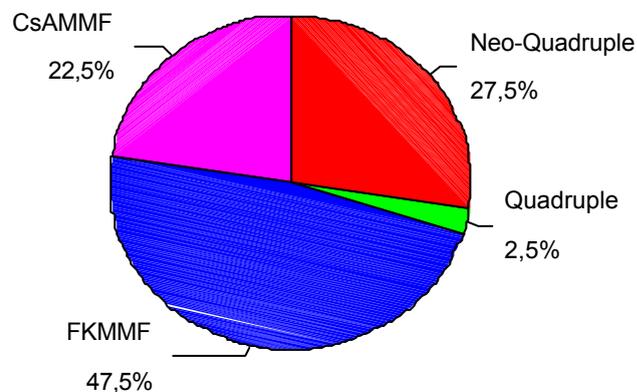


Abbildung 10: Immunsuppressive Therapie

3.2 Eigene Untersuchungen

Die Untersuchung bestand aus einer neuropsychologischen Testbatterie zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses sowie seiner Komponenten.

3.2.1 Neuropsychologische Tests

Da sich die untersuchten Patienten jeweils nur für kurze Zeit stationär im Krankenhaus aufhielten und zudem noch eine Reihe weiterer Untersuchungen zu absolvieren hatten, konnte die Testbatterie nicht in dem Umfang aufgebaut werden, der unter dem Gesichtspunkt vollständiger neuropsychologischer Erfassung wünschenswert gewesen wäre. Erschwerend kam hinzu, daß ein Großteil des Kollektivs durch die diabetische Retinopathie stark eingeschränkt war und so solche Tests, bei welchen sie auf differenzierte visuelle Wahrnehmung angewiesen waren, nicht adäquat hätten durchführen können.

Die Testbatterie bestand aus den Subtests „Mentale Kontrolle“, „Zahlenspanne“(ZS), „Visuelle Merkspanne“(VMS) und „Logisches Gedächtnis“ der Wechsler-Memory-Scale-Revised (WMS-R), dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B (MWT-B), den Untertests „Alertness“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (Zimmermann und Fimm 1992) sowie einer selbst für den Zweck dieser Arbeit adaptierten auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung in Anlehnung an den visuellen Test aus der Testbatterie von Zimmermann und Fimm.

3.2.1.1 Testbedingungen

Alle oben aufgeführten neuropsychologischen Testverfahren wurden jeweils in einer Sitzung von etwa eineinhalb Stunden durchgeführt. Sowohl computergestützte Verfahren als auch die sogenannten „Papier-Bleistift-Tests“ fanden in jeweils demselben Raum statt und wurden immer von der gleichen Untersucherin (K.Chysky)

durchgeführt. Aufgrund des oben beschriebenen Untersuchungsprogrammes der Patienten ergaben sich jedoch erhebliche Schwankungen in der Tageszeit, zu welcher die Untersuchungen durchgeführt wurden.

Der Verlauf der Untersuchung gestaltete sich wie folgt:

- 1) Einführungsgespräch und Erklärung der Untersuchung sowie ihrer Indikation
- 2) Test: Alertness
- 3) Test: geteilte Aufmerksamkeit (Untertest Töne)
- 4) Test: Arbeitsgedächtnis auditiv
- 5) WMS-R: Logisches Gedächtnis I
- 6) WMS-R: Mentale Kontrolle
- 7) WMS-R: Zahlenspanne
- 8) WMS-R: Visuelle Merkspanne
- 9) MWT-B
- 10) WMS-R: Logisches Gedächtnis II

Bei den neuropsychologischen Untersuchungsverfahren begannen die Patienten mit den computergestützten Verfahren 2), 3) und 4) um daraufhin den Arbeitsplatz vor dem Rechner zu verlassen. Die weiteren Tests wurden daraufhin mit der Untersucherin als Gegenüber an einem Tisch durchgeführt.

3.2.1.2 Wechsler Memory Scale-Revised

Die Wechsler Memory Scale-Revised ist ein individuell ausführbares klinisches Instrument zur Erhebung eines großen Umfanges von Gedächtnisfunktionen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Sie dient als Hilfe zur Diagnostik und als Screeningverfahren im Rahmen von neuropsychologischen Untersuchungen.

Wechsler entwarf 1948 die ursprüngliche Wechsler Memory Scale. Dieser jedoch wurden in den folgenden Jahren erhebliche Mängel zugesprochen, sowohl was die Zusammensetzung als auch die Auswertungskriterien betraf. Durch die Einführung dreier neuer Subtests sowie die Überarbeitung der alten Subtests entstand daraufhin die hier verwendete WMS-R. Die drei neuen Subtests und die veränderten alten wurden dann

bei kleinen Stichproben von Gesunden durchgeführt, hauptsächlich, um die Durchführungskriterien zu objektivieren.

Aus den verschiedenen Subtests der WMS-R wurden für die hier vorliegenden Untersuchungen fünf ausgewählt, von denen drei zu einem gemeinsamen Index („Attentio-Concentration-Index“, ACI) verknüpft werden können.

3.2.1.2.1 Mentale Kontrolle

In diesem Subtest hat der Patient drei kurze Aufgaben auszuführen:

1. Von 20 auf Null herabzählen (Mentale Kontrolle I)
2. Das Alphabet aufsagen (Mentale Kontrolle II)
3. In Dreierschritten bis 40 zählen, bei eins angefangen (Mentale Kontrolle III)

Hierbei weist der Untersucher den Probanden an, die jeweiligen Aufgaben so schnell als möglich durchzuführen. Für die Aufgaben eins und zwei hat der Proband jeweils maximal 30, für die dritte Aufgabe maximal 45 Sekunden Zeit.

Der Untersucher notiert sowohl die Fehler als auch die Zeit, die der Proband benötigt hat.

Auswertung: Jede Aufgabe wird mit zwei Punkten bewertet, wenn sie korrekt und innerhalb der erlaubten Zeitspanne ausgeführt wurden. Nur ein Punkt wird vergeben, wenn ein Fehler gemacht wurde und das Zeitlimit nicht überschritten wurde. Wenn zwei Fehler gemacht wurden, werden für diese Aufgabe keine Punkte vergeben.

Bei den Aufgaben eins und zwei wird jeder Auslasser oder jede Umkehrung als Fehler gewertet. Die Antwort „1, 4, 7, **11**, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41“ wird zum Beispiel nur als ein Fehler gewertet, da nur einmal falsch addiert wurde.

Die maximale Punktzahl beträgt sechs.

Interpretation: Dieser Untertest soll in erster Linie für Fälle organischer Hirnschädigungen geeignet sein, die nicht zu fortgeschritten sind, aber doch Defekte zeigen, die durch einfache, „mechanische“ Gedächtnisaufgaben, ohne Kontrollanstrengung nicht aufgedeckt werden können (Wechsler 1987). Im Rahmen dieser Untersuchung wurde er

durchgeführt, da er zur Ermittlung des „Attention-Concentration-Index“ der WMS-R erforderlich ist.

3.2.1.2.2 Zahlenspanne

Beschreibung: Die zwei Teile des Subtests, „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“ werden separat durchgeführt. Bei „Zahlenspanne vorwärts“ präsentiert der Untersucher dem Probanden Zahlenreihen ansteigender Länge und fordert ihn nach jeder Spanne auf, diese aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Die Vorgabe der einzelnen Ziffern einer Reihe erfolgt hierbei im Takt von jeweils einer Sekunde Abstand zwischen zwei Zahlen. Bei „Zahlenspanne rückwärts“ werden dem Probanden ähnliche Zahlenspannen vorgelesen und zwar ebenfalls im Takt von einer Sekunde. Diese muß der Proband jedoch nach jeder Spanne in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. „Zahlenspanne rückwärts“ wird unabhängig vom Abschneiden bei „Zahlenspanne vorwärts“ durchgeführt.

Begonnen wird mit dem Vorwärtsdurchlauf, wobei mit einer Spannenlänge von drei Zahlen begonnen wird. Bei jeder zweiten Spanne verlängert sich diese um eine Zahl, die längste Spanne besteht aus acht Zahlen. Der Test wird beendet, sobald der Proband zwei Spannen gleicher Länge nicht mehr korrekt wiedergeben konnte oder er die maximale Spannenlänge erreicht hat.

Im Unterschied zu den Spannen vorwärts beginnt man im Rückwärtsdurchlauf bei einer Spannenlänge von zwei Ziffern und beendet den Versuch bei einer maximalen Spannenlänge von sieben Ziffern. Die folgenden Tabellen (Tab.4 und 5) geben einen Überblick über die in beiden Tests verwendeten Zahlenspannen.

Auswertung: Pro richtiger Zahlenspanne erhält der Proband einen Punkt, so daß er bei einem Spannenpaar gleicher Länge maximal zwei Punkte erreichen kann. Sowohl die Zahlenspanne vorwärts als auch die Zahlenspanne rückwärts bestehen aus je sechs Spannenpaaren, daher sind bei beiden Untertests maximal zwölf Punkte erreichbar.

Unabhängig von der absoluten Punktzahl werden bei beiden Spannentests noch die längsten jeweils richtig wiedergegebenen Spannen ermittelt.

Tab.4: WMS-R: Subtest „Zahlenspanne vorwärts“ (ZSV)

| Aufgabe | Versuch 1 | Versuch 2 |
|---------|-----------------|-----------------|
| 1 | 6-2-9 | 3-7-5 |
| 2 | 5-4-1-7 | 8-3-6-9 |
| 3 | 3-6-9-2-5 | 6-9-4-7-1 |
| 4 | 9-1-8-4-2-7 | 6-3-5-4-8-2 |
| 5 | 1-2-8-5-3-4-6 | 2-8-1-4-9-7-5 |
| 6 | 3-8-2-9-5-1-7-4 | 5-9-1-8-2-6-4-7 |

Tab.5: WMS-R: Subtest „Zahlenspanne rückwärts“ (ZSR)

| Aufgabe | Versuch 1 | Versuch 2 |
|---------|---------------|---------------|
| 1 | 5-1 | 3-8 |
| 2 | 4-9-3 | 5-2-5 |
| 3 | 3-8-1-4 | 1-7-9-5 |
| 4 | 6-2-9-7-2 | 4-8-5-2-7 |
| 5 | 7-1-5-2-8-6 | 8-3-1-9-6-4 |
| 6 | 4-7-3-9-1-2-8 | 8-1-2-9-3-6-5 |

Interpretation: Die Testung von Gedächtnisspannen ist ein traditioneller Bestandteil der klinischen Untersuchung des Kurzzeitgedächtnisses. Mit ihrer Hilfe können Aussagen zur Kapazität desselben gemacht werden. Sie soll Hinweise auf die Menge der Informationen liefern, die eine Person kurzfristig speichern und damit im Überblick behalten kann (Schuri 1988).

Im Falle des Zahlennachsprechens „vorwärts“ prüft man die Merkspanne für verbale Informationen. Als Maß für die Gedächtnisspanne gilt die Itemzahl der längsten noch richtig reproduzierten Folge.

Zahlennachsprechen „rückwärts“ testet zusätzlich die verbal-auditive Modalität des Arbeitsgedächtnisses. Es liefert Hinweise auf Beeinträchtigungen beim gleichzeitigen Halten und Verarbeiten von Informationen. Besonders instruktiv ist hierbei die Gegenüberstellung einer in der Regel nicht oder nur geringgradig eingeschränkten Zahlenspanne unter der einfachen Vorwärts-Wiederholungsbedingung bei einer deutlich reduzierten Wiedergabeleistung derselben Sequenz unter der Bedingung der umgekehrten Wiedergabe bei Patienten mit Störungen des Arbeitsgedächtnisses (z.B. Ließ et al. 1994).

3.2.1.2.3 Visuelle Merkspanne

Beschreibung: Bei diesem Test wird dem Proband ein Brett vorgelegt, auf dem neun Würfel in unregelmäßiger Anordnung befestigt sind („Corsi-Brett“, s. Abb. 11). Ebenso wie bei der auditiven Merkspanne werden auch hier der Vorwärts- und der Rückwärtsdurchlauf getrennt voneinander durchgeführt.

Die Würfel auf dem Brett sind nur auf der dem Untersucher zugewandten Seite numeriert wie in Abbildung 11 zu sehen. Der Untersucher tippt eine vorgegebene Sequenz im Sekundentakt an und fordert daraufhin den Probanden auf, die Würfel in der gleichen Reihenfolge anzutippen.

Die erste vorgegebene Sequenz besteht aus zwei und die längste aus acht anzutippenden Würfeln (Items). Ebenso wie bei der auditiven Merkspanne werden auch hier jeweils zwei Sequenzen gleicher Länge dargeboten, bevor diese sich um ein Item verlängern. Der Test wird beendet, sobald der Proband zwei Abfolgen gleicher Länge nicht mehr korrekt wiedergeben kann, oder er die maximale Spannenlänge erreicht hat.

Bei der visuellen Merkspanne rückwärts wird ebenso verfahren wie bei der visuellen Merkspanne vorwärts, nur daß der Proband hier nach der Demonstration der Sequenz durch den Untersucher aufgefordert wird, diese in der umgekehrten Reihenfolge wiederzugeben. Begonnen wird auch hier bei einer Sequenzlänge von zwei Items, die längste Spanne besteht jedoch nur aus sechs Items. Die Abbruchkriterien sind mit denen der Merkspanne vorwärts identisch.

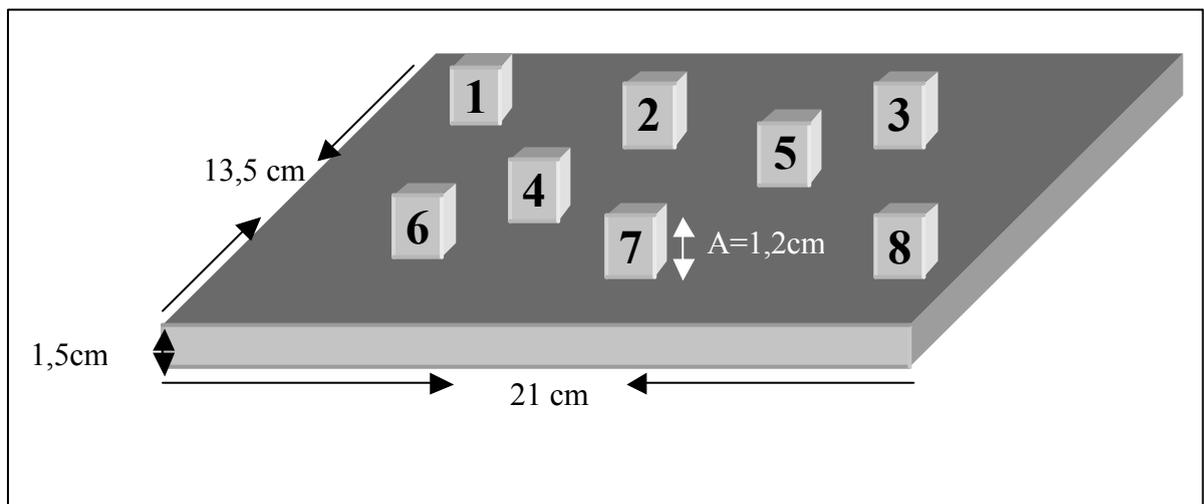


Abbildung 11 : Corsi – Brett zur Überprüfung der Blockspanne

Auswertung: Für jede korrekt wiedergegebene Sequenz wird ein Punkt vergeben. Da die visuelle Merkspanne vorwärts aus sieben Sequenzpaaren aufsteigender Länge besteht, sind hier insgesamt 14 Punkte erzielbar, wohingegen bei der visuellen Merkspanne rückwärts nur 12 Punkte erreichbar sind, da diese nur aus sechs Sequenzpaaren aufsteigender Länge besteht.

Zusätzlich zur beschriebenen Punktwertung wird auch hier jeweils noch die längste reproduzierbare Spanne gemessen.

Interpretation: Ebenso wie das Zahlennachsprechen dient auch die visuelle Merkspanne der Testung sowohl des Kurzzeit- als auch des Arbeitsgedächtnisses. Im Gegensatz zur verbal-auditiven Zahlenspannenprüfung wird hier jedoch die visuell-räumliche Modalität untersucht.

Zur Untersuchung der Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses für visuelle Reize dient auch hier die direkte Wiedergabe der vorgegebenen Sequenz. Schellig und Hättig konnten in einer Studie zeigen, daß die Blockspanne durchaus Informationen erbringt, welche über die mittels der Zahlenspanne erfaßten hinausgehen. Tatsächlich würden in ihrer Studie bei Vernachlässigung der Blockspanne 41,7% der nur mittels des Zahlen-

Nachsprechens untersuchten Patienten fälschlicherweise als unauffällig eingestuft werden (Schellig und Hättig 1993). Im allgemeinen sind reduzierte Spannenmaße, also unter fünf Blöcken liegende, sicher reproduzierte Sequenzen für eine allgemeine Herabsetzung der kurzfristigen Behaltenskapazität indikativ, die Speicherfähigkeit ist dann bereits auf der Enkodierungsstufe eingeschränkt (Calabrese 1997).

Die Wiedergabe in umgekehrter Reihenfolge verlangt einerseits die bare Behaltensspanne, andererseits die sequentielle Umstellung derselben und spricht somit mehr die Kapazität des visuellen Arbeitsgedächtnisses an.

3.2.1.2.4 Attention Concentration Index

Nach Erhebung der Rohwerte der drei oben beschriebenen Testverfahren können diese zu einem Gesamtindex, dem sogenannten „Attention-Concentration-Index“ zusammengefaßt werden.

Bei Wechsler wurden Hauptkomponentenanalysen sowohl bei der Standardisierungsstichprobe als auch bei einer klinischen Stichprobe durchgeführt. Diesen Analysen gingen mehrere vorläufige, sondierende Hauptkomponentenanalysen voraus, bei denen verschiedene Kombinationen von Subtests und Rohwertsummationen benutzt wurden, um die Faktorenstruktur zu erhellen, der die WMS-R zugrunde liegt. Die Ergebnisse dieser Analysen unterstützten die Extraktion zweier Hauptmaße der WMS-R: den Index der Allgemeinen Merkfähigkeit und den Index für Aufmerksamkeit und Konzentration (Wechsler 1987).

Die Berechnung des Attention-Concentration-Index geschieht folgendermaßen:

$$\begin{array}{r}
 \text{Rohwert Mentale Kontrolle} \\
 + \\
 \text{Rohwert Zahlenspanne x 2} \\
 + \\
 \text{Rohwert Visuelle Merkspanne x 2} \\
 \hline
 \text{⊕ Rohwert Attention Concentration Index}
 \end{array}$$

Nach Erhebung der Rohwerte der drei beschriebenen Untersuchungen muß der Untersucher diese gewichten, zusammenfassen und sie in Indexwerte umwandeln oder ihnen gegebenenfalls die Perzentilenäquivalente zuordnen.

Hierzu erfolgt zunächst die Errechnung des Rohwertes des ACI wie oben beschrieben. Diesem Rohwert wird daraufhin der ihm entsprechende Indexwert zugeordnet, welcher im Anhang des Handbuches zur WMS-R tabellarisch angegeben ist. Der Index hat einen Mittelwert von 100 bei einer Standardabweichung von 15. Je nach Alter des Patienten werden die Rohwerte unterschiedlich gewichtet. Für das hier untersuchte Kollektiv kam folgende Aufteilung in drei Altersgruppen in Betracht:

- 1) 25 – 34 Jahre
- 2) 35 - 44 Jahre
- 3) 45 – 54 Jahre

Da angenommen wird, daß sowohl bei der Zahlen-, als auch bei der visuellen Merkspanne bei den Vorwärts- und Rückwärtsdurchgängen unterschiedliche Prozesse erfaßt werden, wurden für diese Werte zusätzlich zu dem Gesamtindex und der maximalen Spannenlänge auch die jeweils den Rohwerten entsprechenden Perzentilenäquivalente erhoben. Ebenso wie die Indexwerte finden auch diese sich im Handbuch zur WMS-R gleichfalls in drei Altersgruppen aufgeteilt.

Die Standardisierungsstichprobe für die WMS-R soll die Durchschnittsbevölkerung der Vereinigten Staaten im Alter zwischen 16,0 und 74,11 Jahren repräsentieren (Wechsler 1987). Die Standardisierungsstichprobe verlangte 50 Fälle in jeder von sechs Altersgruppen: 16-17, 20-24, 35-44, 55-64 und 70-74. Für die Altersgruppen 18-19, 25-34 und 45-54 wurden die Normen durch eine Schätzprozedur erhalten. Es wurden annähernd gleich viele Männer und Frauen, welche alle gesund waren, in die Stichprobe aufgenommen. Ebenso waren die verschiedenen Ausbildungskategorien in Anteilen entsprechend der Verteilung der allgemeinen Bevölkerung vertreten. Das Ziel war es, eine Stichprobe von durchschnittlichen allgemeinen Fähigkeiten in allen Altersgruppen zu erhalten, das heißt Mittelwert und Standardabweichung sollten in allen Altersgruppen 100 und 15 betragen (Wechsler 1987).

Anhand der Testergebnisse der Standardisierungsstichprobe wurden die Indexwerte und die Perzentilränge einzelner Testergebnisse erstellt. Ein Index von 100 in einer Skala bedeutet eine durchschnittliche Leistung, und Indizes von 85 und 115 bedeuten eine

Leistung, die eine Standardabweichung über oder unter dem Mittelwert liegt. Etwa zwei Drittel aller gesunden Probanden erhalten Indizes in diesen Grenzen und ungefähr 95% erhalten Werte in den Grenzen von 70 bis 130 (Wechsler 1987).

3.2.1.2.5 Logisches Gedächtnis

Beschreibung: Bei diesem Test wird dem Probanden vom Untersucher eine kurze Geschichte, die im Untersuchungsbogen der WMS-R als „Story A“ aufgeführt wird und aus 66 Wörtern besteht, vorgelesen. Der Untersucher fordert den Probanden zuvor auf, sich diese sorgfältig anzuhören und sie sich so gut als möglich im selben Wortlaut wie vorgetragen einzuprägen. Direkt nach der Präsentation der Geschichte muß der Proband diese nacherzählen. Er soll hierbei alles, woran er sich erinnert, wiedergeben, auch Details, bei denen er nicht sicher ist, sie so gehört zu haben. Der Untersucher protokolliert die Angaben des Probanden, um so die spätere Bewertung zu gewährleisten.

Nachdem der Proband seine Wiedergabe beendet hat, wird er vom Untersucher instruiert, die wiedergegebenen Details nicht zu vergessen, da er später erneut danach befragt würde.

Die verzögerte Wiedergabe der Geschichte erfolgt am Ende der gesamten Untersuchung, das heißt ca.30 min nach der direkten Wiedergabe.

Auswertung: Der Text ist in 25 Items eingeteilt, für die es jeweils einen Punkt gibt. Bei identischer Wiedergabe eines Items kann direkt ein Punkt vergeben werden. Bei abweichenden Aussagen wird anhand einer im Anhang des WMS-R Handbuches zu findenden Auflistung von Alternativantworten für jedes Item entschieden, ob für die Antwort des Probanden ein Punkt vergeben werden kann oder nicht.

Insgesamt sind daher sowohl bei der direkten als auch bei der verzögerten Wiedergabe jeweils maximal 25 Punkte erhältlich.

Im Original der WMS-R werden zwei Geschichten vorgetragen, was hier jedoch aus Zeitgründen unterlassen wurde. Daher waren die in der WMS-R angegebenen Normwerte hier nicht verwertbar. So wurde auf Ergebnisse zurückgegriffen, welche von der neuropsychologischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer im Jahr 1998 erstellt wurden. Hierbei wurden drei Altersgruppen (I: 26-34, II: 35-44, III: 45-54 Jahre) herausgegriffen, welche die volle Spannweite des

untersuchten Kollektivs abdecken. Es wurden für jede Altersgruppe getrennt die Mittelwerte ermittelt, um einen altersspezifischen Vergleich zu gewährleisten. Desweiteren wurde eine Gruppe von dreißig Probanden herausgenommen, deren Altersdurchschnitt dem des Kollektivs entsprach. Hierdurch wurde ein Vergleich des Gesamtkollektivs mit einer angemessenen Normgruppe ermöglicht.

Interpretation: Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Verfahren geht es bei „Logisches Gedächtnis I“ darum, komplexe verbale Informationen kurzfristig zu behalten. Kurzfristiges Behalten soll hier bedeuten, daß die Wiedergabe unmittelbar oder kurz nach der Reizdarbietung erfolgt. Diese Behaltensleistung geht über die Kurzzeitgedächtnisleistung hinaus und ist von besonderer Alltagsrelevanz. Insbesondere in diesem Bereich, der einen deutlichen Langzeitgedächtnisanteil hat, sind – je nach Schädigungsort – modalitätsspezifische (hemisphärendifferente) Defizite zu erwarten (Calabrese et al. 1993).

Die verzögerte Wiedergabe („Logisches Gedächtnis II“) mißt darüber hinaus auch das längerfristige Behalten komplexer verbaler Informationen und ist somit ein Parameter für die Leistung des Langzeitgedächtnisses.

3.2.1.3 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

Bei der 1989 am psychologischen Institut der Universität Freiburg von Zimmermann und Fimm entwickelten Testbatterie handelt es sich um eine Zusammenstellung computergestützter Verfahren, die eine entsprechend differenzierte Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen ermöglichen soll. Die Entwicklung dieser Tests orientierte sich primär an den Bedürfnissen der neuropsychologischen Diagnostik (Zimmermann und Fimm 1988). Aus dieser Batterie wurden für die hier durchgeführte Untersuchung der Untertest „Alertness“ sowie der rein auditive Teil der „Geteilten Aufmerksamkeit“ ausgewählt.

3.2.1.3.1 „Alertness“

Beschreibung: Die Untersuchung besteht darin, daß die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz (ein Kreuz auf dem Bildschirm) mit und ohne einen akustischen Warnreiz erfaßt wird.

Die Durchführung erfolgt in vier Durchgängen nach dem ABBA-Design (A = Durchführung ohne Warnreiz; B = Durchführung mit Warnreiz). Der Patient soll jeweils auf den visuellen Reiz - das Kreuz - mit einem Knopfdruck reagieren. Zu diesem Zweck liegt vor dem Patienten eine 6x6 cm große Drucktaste, auf der im vorderen Teil der sensibelste Bereich mit einem roten Punkt gekennzeichnet ist. Auf diese Tatsache wird der Proband zuvor vom Untersucher hingewiesen. Die Reaktionstaste liegt so, daß der Proband den Unterarm möglichst bequem auflegen kann und die Taste gut erreichbar ist. Einem versehentlich andauerndem Drücken der Taste ist vorgebeugt, da in diesem Fall das Programm meldet:

„Bitte Finger von der Taste nehmen!“

Bei den Reizdarbietungen mit Warnreizen ist das Intervall zwischen Warnreizen und kritischem Reiz zufällig. Die Anzahl der Reize pro Serie ist auf eine Standarddurchführung von 20 Reizen pro Block eingestellt. Bei Ausbleiben der Reaktion für länger als 2 Sekunden schaltet das Programm automatisch auf Pause und zeigt die ausgebliebene Reaktion an. Nach Wiedereinschalten wird dieser Reiz wiederholt.

Auswertung: Die Auswertung dieses Tests erfolgt durch den Computer und kann direkt nach dem Test oder auch später ausgedruckt werden.

Die Auswertung beinhaltet die Einzelreaktionszeiten, Mittelwert und Streuung der Reaktionszeiten für jeden Durchgang, sowie die Mediane der Reaktionszeiten für die Durchgänge mit und ohne Warnreiz. Weiterhin wird die Anzahl an „Antizipationen“ (Reaktionen mit einer Reaktionszeit unter 100 msec) und Ausreißern mitgeteilt sowie ein Kennwert für das Ausmaß der Alertnessreaktion. Dieser Kennwert wird laut Zimmermann und Fimm folgendermaßen bestimmt (Zimmermann und Fimm 1988):

$$AR = \frac{MD_{Rm} - MD_{Ro}}{MD_{Rges}}$$

MD_{Rm} = Median der Reaktionszeiten mit Warnreizen
 MD_{Ro} = Median der Reaktionszeiten ohne Warnreizen
 MD_{Rges} = Median aller Reaktionszeiten

Für folgende Kennwerte wurden im Rahmen der Normierung der Testbatterie Prozentränge bezogen auf die Standardisierungsstichprobe erstellt:

- Median der Reaktionszeiten mit Warnton
- Median der Reaktionszeiten ohne Warnton
- Standardabweichung der Reaktionszeiten mit Warnton
- Standardabweichung der Reaktionszeiten ohne Warnton
- Kennwert der phasischen Alertness

Interpretation: Bestimmt wird mit dieser Untersuchung sowohl die „tonische“ (allgemeine Wachheit) als auch die „phasische“ Alertness (Fähigkeit zur Anhebung der Reaktionsbereitschaft im Hinblick auf ein erwartetes Ereignis). Hierbei stellt die einfache Reaktionszeit den zuverlässigsten Indikator für einen Faktor der „tonischen Alertness“ dar, während der Kennwert, der aus den einzelnen Medianen ermittelt wird, die Anhebung des Aufmerksamkeitsniveaus im Sinne der „phasischen“ Alertness kennzeichnet, wenn er einen Wert größer Null annimmt. Von besonderem Interesse ist bei diesem Verfahren auch der Verlauf der Einzelreaktionen, da dieser Hinweise auf kurzzeitige Ausfälle der Aufmerksamkeitszuwendung aufdeckt („lapses of attention“) (Zimmermann und Fimm 1988).

Desweiteren gelten als Parameter der Leistungsgüte die Anzahl der falschen Reaktionen (Reaktionen, bei denen auf einen nicht-kritischen Reiz reagiert wird) und die Zahl der „Auslasser“ (fehlende Reaktionen auf einen kritischen Reiz). Hierbei weisen falsche Reaktionen auf eine gestörte Selektivität der Aufmerksamkeit hin, während die „Auslasser“ als Indikatoren für Unaufmerksamkeit dienen (Zimmermann und Fimm 1988).

Parameter der Leistungsgeschwindigkeit sind Median und Standardabweichung der Reaktionszeiten, die Zahl der „Ausreißer“ (Reaktionen, die außerhalb des normalen Bereichs der Versuchsperson liegen und nur mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 1% auftreten) sowie die oben erwähnten „Antizipationen“. Der Median der Reaktionszeiten gilt als Maß für die allgemeine Verlangsamung, die Standardabweichung als Indikator für Schwankungen der Aufmerksamkeit, die „Ausreißer“ gelten als Maß für Aufmerksamkeitsausfälle („lapses of attention“) und die

„Antizipationen“ als Indikator für fehlende Reaktionsinhibition (Zimmermann und Fimm 1988).

3.2.1.3.2 Geteilte Aufmerksamkeit – Untertest Töne

Beschreibung: In diesem rein akustischen Versuch wird dem Probanden über den Computer eine alternierende Folge eines hohen und eines tiefen Tones dargeboten. Aufgabe des Probanden ist es nun, eine Unregelmäßigkeit in dieser Abfolge zu finden, d.h. er muß mittels Knopfdruck reagieren, wenn er entweder zwei aufeinander folgende tiefe oder hohe Töne hört. Die Anzahl der Darbietungen ist auf 100 akustische Reize eingestellt; die Reaktionstaste ist mit der in der Alertnessprüfung verwendeten identisch.

Auswertung: Ebenso wie bei der Alertnessprüfung erfolgt auch hier die Bewertung des Testergebnisses durch den Computer. Gemessen werden die Einzelreaktionszeiten, der arithmetische Mittelwert der Reaktionszeiten, Standardabweichung und der Median der Reaktionszeiten. Weiterhin werden die Anzahl an richtigen Reaktionen, d.h. alle Reaktionen, die auf einen kritischen Reiz hin erfolgen, die Antizipationen, die Auslasser, die Fehlreaktionen und die Ausreißer gezählt.

Da dieser Test im Rahmen der TAP nur als Vorbereitung auf die Prüfung der geteilten Aufmerksamkeit eingesetzt wird, fehlen hier normierte Werte.

Interpretation: Da wie bereits oben erwähnt ein Großteil des Kollektivs im Rahmen des langjährigen Diabetes eine unterschiedlich stark ausgeprägte Retinopathie entwickelt hatte, wurde dieser Untertest der geteilten Aufmerksamkeit der Batterie hinzugefügt, um Schwächen in der Alertnessprüfung, die in einem eingeschränkten Sehvermögen gründen, aufzudecken. Ebenso wie in der Alertnessprüfung wird auch hier die Aufmerksamkeit des Probanden auf einen spezifischen Reiz hin untersucht, welcher in diesem Falle jedoch akustischer Art ist.

Auch die Bedeutung der einzelnen Testkennwerte ist identisch mit der im Abschnitt zur Alertnessprüfung dargelegten.

3.2.1.4 Auditive Arbeitsgedächtnisprüfung

An dieser Stelle war ursprünglich die visuell am Monitor präsentierte Arbeitsgedächtnisprüfung aus der Testbatterie von Zimmermann und Fimm eingeplant. Die ersten Untersuchungen zeigten jedoch, daß ein Großteil der Patienten nicht in der Lage war, diese Aufgabe zu bewältigen, da sie durch die diabetische Retinopathie zu stark in ihrem Sehvermögen eingeschränkt waren. Es war ihnen zwar möglich, das bei der Alertnessprüfung verwendete Kreuz auf dem Bildschirm zu erkennen, differenziertere Zeichen wie die vom Computer in diesem Test dargebotenen Zahlen konnten sie jedoch nicht mehr mit ausreichender Sicherheit voneinander unterscheiden.

Aufgrund dieser Schwierigkeit wurde als eigene Entwicklung die visuelle Prüfung durch eine auditive mit gleichem Zahlenmaterial ersetzt und an einem Kollektiv von 30 alters- und geschlechtsparallelen Normalpersonen für die Zwecke dieser Untersuchung normiert.

Beschreibung: Bei dieser Untersuchung hört der Proband über die mit dem Computer verbundenen Lautsprecher in kurzer Folge einstellige Zahlen. Innerhalb dieser Darbietung kommt es vor, daß eine gehörte Zahl gleich der vorletzten Zahl ist. Aufgabe des Probanden ist es, diese kritischen Reize zu erkennen. Der Proband meldet jeden von ihm als kritisch erkannten Reiz in der Form, daß er auf den Tisch klopft.

Insgesamt erfolgen 100 Reizdarbietungen, von denen 15 kritisch sind. Der Abstand zwischen den einzelnen dargebotenen Ziffern beträgt zwei Sekunden, wie dies auch in der visuellen Arbeitsgedächtnisprüfung von Zimmermann und Fimm vorgesehen ist. Die Abfolge der 100 Einzelziffern wurde ebenfalls der TAP entnommen.

Auswertung: Im Gegensatz zur visuellen Prüfung war es nicht möglich, eine Messung der Reaktionszeiten der Probanden vorzunehmen, daher beschränkte sich die Auswertung auf die Anzahl richtiger Reaktionen, falscher Reaktionen sowie der Auslasser. Weiterhin wurde darauf geachtet, ob sich eine Häufung von Fehlreaktionen oder Auslassern gegen Ende des Versuches ergab.

Da wie erwähnt dieser Test in der auditiven Form bisher nicht angewendet wurde und somit auch keine Normwerte bekannt waren, wurde ein Normkollektiv erstellt. Dazu wurden Mitarbeiter und hirngesunde Patienten der Klinik um freiwillige Mitarbeit gebeten. Dieses Normkollektiv sollte in wesentlichen Parametern dem

Patientenkollektiv entsprechen. Daraus erklärt sich die folgende Zusammensetzung des Normkollektivs:

- **Gesamtzahl** : 30 Probanden
- **Verhältnis**: ? :? = 16 : 14
- **Durchschnittsalter**: 37,77 (SD = 9,84 , Min.: 24, Max.: 59)
- **Durchschnittlicher Intelligenzquotient nach MWT-B**:
108,37 (SD = 9,94, Min.: 86, Max.: 124)
- **Schulabschluß**:
 - Abitur : 16,66 % (n = 5)
 - Mittlere Reife : 56,66 % (n = 17)
 - Hauptschule : 23,33 % (n = 7)
 - Volksschule : 3,33 % (n = 1)

Die Normprobanden mußten sowohl die Arbeitsgedächtnisprüfung als auch den MWT-B ausführen. Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf falsche Reaktionen (Auslasser – Fehler) und richtige Reaktionen analysiert. Im Normkollektiv betrug hierbei die mittlere Anzahl richtiger Reaktionen 13,73. Die Standardabweichung lag bei 1,01, die maximale Anzahl richtiger Reaktionen bei 15 und die minimale bei 11. Bei Auswertung der falschen Reaktionen erhielt man einen Mittelwert von 2,90 (SD = 1,86). Die Anzahl falscher Reaktionen, die das Maximum des Normkollektivs darstellte betrug hier sechs, während die besten Probanden des Kollektivs keinen Fehler machten (s.Tab. 6). Bei Differenzierung der falschen Reaktionen in Fehler und Auslasser ergaben sich für die Auslasser ein Mittelwert von 1,27 (SD = 1,01) und für die Fehler von 1,67 (SD = 1,40). Die maximale Auslasser- respektive Fehlerzahl lag bei vier beziehungsweise fünf und die minimale jeweils bei null.

An diesen Ergebnissen wurden die Werte des Patientenkollektivs gemessen.

Die sich hieraus ergebenden Normwerte des Tests sind in folgender Tabelle dargestellt.

Tab. 6: Auditive Arbeitsgedächtnisprüfung: Werte des Normkollektivs

| | Mittelwert | SD | Minimum | Maximum |
|-------------------------------------|------------|------|---------|---------|
| richtige Reaktionen | 13,73 | 1,01 | 11 | 15 |
| falsche Reaktionen insgesamt | 2,90 | 1,86 | 0 | 6 |
| Auslasser | 1,27 | 1,01 | 0 | 4 |
| Fehler | 1,67 | 1,40 | 0 | 5 |

Interpretation: Der vorliegende Test basiert auf der Vorstellung, daß das Kurzzeitgedächtnis nicht nur einen passiven Speicher, sondern eine zentrale Instanz für die Steuerung des Informationsflusses darstellt. Er stellt somit eine höhere Anforderung an das Arbeitsgedächtnis als reine Aufmerksamkeitsprüfungen (Zimmermann und Fimm 1988).

Der Test verlangt vom Probanden eine kontinuierliche Kontrolle des Informationsflusses durch den Kurzzeitspeicher, da der Vergleich von einem gegebenen Reiz mit einem vorher dargebotenen Reiz gefordert wird. Die Aufgabe wird auch von normalgesunden Personen als recht schwer empfunden (Zimmermann und Fimm 1988).

In Anlehnung an die TAP gelten auch hier die drei Testkennwerte, Richtige, Fehlreaktionen und Auslasser als Parameter der Leistungsgüte:

- Fehlreaktion: Kriterium für die gestörte Selektivität der Aufmerksamkeit
- Auslasser: Indikator für die Unaufmerksamkeit

3.2.1.5 MWT-B

Beschreibung: Hierzu wird dem Probanden ein Testformular vorgelegt auf welchem 37 Wortquintette aufgeführt sind. Unter diesen jeweils fünf Wörtern kommt immer nur eines vor, das in der deutschen Sprache wirklich existiert. Die anderen vier sind diesem einen zwar ähnlich, kommen aber im deutschen Sprachschatz nicht vor. Aufgabe des Probanden ist es nun, dieses eine Wort zu finden und es zu markieren. Hierbei hat er beliebig viel Zeit zur Verfügung. Zur Veranschaulichung dient folgendes Beispiel:

NALE – SAHE – NASE – NESA - SEHNA

Auswertung: Für jede Zeile, in der das „richtige Wort“ durch- oder angestrichen ist, erhält der Proband einen Punkt. Zeilen mit mehr als einem richtigen Wort werden nicht gewertet. Schließlich werden die Punkte zusammengezählt. Sie ergeben die Gesamtpunktzahl, auch als Rohpunktzahl bezeichnet. Die Gesamtpunktzahlen können die Grenzen 0 bis 37 nicht unter- bzw. überschreiten.

Die im MWT-B erreichte Gesamtpunktzahl einer Person wird mit den Ergebnissen von 1952 repräsentativ ausgewählten Erwachsenen der Bundesrepublik Deutschland verglichen, die im Rahmen der Normierung des MWT-B ebenfalls den Test auszuführen hatten (Lehrl 1989).

Anhand dieser Daten können den Probanden Prozentränge zugeordnet werden, die angeben wieviel Prozent der Bundesbürger einen schlechteren Testwert erzielten.

Interpretation: Das MWT-B Ergebnis einer Person ist Maß ihres allgemeinen Intelligenzniveaus. Er mißt keine spezifischen Intelligenzkomponenten, wie „Problemlösen“, „Gesetzmäßigkeiten erkennen“, „Wahrnehmungsgeschwindigkeit“ und „räumliche Vorstellung“. Der durchschnittliche Korrelationskoeffizient zwischen MWT-B und anderen globalen Intelligenztests ist mit $r = 0,71$ relativ hoch (Lehrl 1989).

Den oben erwähnten Prozenträngen ist jeweils ein bestimmter Intelligenzquotient zuweisbar, wobei ein IQ von 100 durchschnittlich ist.

Bei kleineren Unterschieden der Gesamtpunktzahl spielen Zufälle eine große Rolle. So kann es sehr gut allein vom Zufall abhängen, ob jemand 34, 35 oder auch 36 Gesamtpunkte erhält. Hingegen dürften so große Leistungsunterschiede wie 5 und mehr Rohpunkte nicht mehr bloß mit Zufallseinflüssen erklärt werden. Daher wird eine grobe

Abstufung des Intelligenzniveaus den meisten wissenschaftlichen Erfordernissen am gerechtesten werden. Der nachfolgende tabellierte (Tab.7) Vorschlag ist an Wechsler angelehnt (Lehrl 1989):

Tab.7: Intelligenzstufen

| Gesamtpunktzahl | Intelligenzstufe | IQ |
|-----------------|-------------------------------|---------------|
| 0 – 5 | sehr niedrige Intelligenz | bis 72 |
| 6 – 20 | niedrige Intelligenz | 73 – 90 |
| 21 – 30 | Durchschnittliche Intelligenz | 91 – 109 |
| 31 – 33 | hohe Intelligenz | 110 – 127 |
| 34 – 37 | sehr hohe Intelligenz | 128 und höher |

Die mit dem MWT-B untersuchten Personen sollten im Alter zwischen 20 und 64 sein, da die Normen an dieser Altersgruppe erhoben wurden. Weiterhin sind im MWT-B Personen benachteiligt, deren Muttersprache nicht deutsch ist, ebenso bestimmte – nicht alle – Legastheniker (Lehrl 1989).

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programmes „SPSS“ auf einem Personalcomputer.

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden verschiedene statistische Verfahren angewandt, welche jeweils der Verteilung des Kollektivs entsprechend ausgewählt wurden.

Erster Schritt war die deskriptive Beschreibung der Ergebnisse mittels Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

Zum Vergleich der Mittelwerte des Patientenkollektivs mit Normmittelwerten, welche entweder durch das Testverfahren vorgegeben waren (z.B. IQ, Alertness) wurden Einstichproben T-Tests angewandt. Hierzu wurden die Kollektive zuvor auf Normalverteilung hin überprüft.

Für nicht normalverteilte Ergebnisse insbesondere bei kleineren Kollektiven wurde der nonparametrische Mann-Whitney U-Test angewandt. Dieser kam insbesondere beim Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen miteinander zur Anwendung.

Zuletzt wurden im Rahmen dieser Arbeit die Ergebnisse der einzelnen Testverfahren sowohl miteinander als auch mit verschiedenen anamnesticen Parametern korreliert. Hierbei wurden Rangkorrelationen nach Spearman verwendet, welche auch für nicht normalverteilte Ergebnisse anwendbar ist.

Zuletzt wurde zur Korrektur möglicher falsch-positiver Ergebnisse im Rahmen multipler Korrelationsberechnungen die Adjustierung nach Bonferoni durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Neuropsychologische Tests

4.1.1 Mentale Kontrolle

Der Test „Mentale Kontrolle“ aus der WMS-R konnte bei allen 40 Patienten durchgeführt werden. Die Ergebnisse beider Untersuchungsgruppen in den einzelnen Abschnitten des Tests sind folgender Tabelle (Tab. 8) zu entnehmen:

Tabelle 8: Ergebnisse des Untertests „Mentale Kontrolle“ aus der WMS-R

| | Mentale Kontrolle I | | Mentale Kontrolle II | | Mentale Kontrolle III | |
|-------------------|---------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> |
| Mittelwert | 2,0 | 1,9 | 1,8 | 1,8 | 1,6 | 1,8 |
| SD | 0,00 | 0,36 | 0,63 | 0,40 | 0,68 | 0,54 |
| Minimum | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Maximum | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Der Mittelwert des Testergebnisses lag im Gesamtkollektiv bei 5,43 (SD = 0,75), wobei eine minimale Punktzahl von vier und eine maximale Punktzahl von sechs erreicht wurde.

Bei den zu einem frühen Zeitpunkt untersuchten Patienten (Gruppe 1) lag der Testgesamtdurchschnitt bei 5,42 (SD = 0,84). Hier wurden ebenfalls maximal sechs und minimal vier Punkte erreicht. In Gruppe 2 betrug der Mittelwert 5,43 (SD = 0,68) sowie Maximum und Minimum ebenfalls sechs respektive vier Punkte.

Der statistische Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen mit Hilfe eines nonparametrischen Tests, des Mann-Whitney-U-Tests, ergab weder für eine der drei einzelnen Testaufgaben noch für den Gesamtwert einen signifikanten Unterschied (s. Tab.9):

Tab.9: Signifikanzniveau des Gruppenvergleichs im Test „Mentale Kontrolle“

| | p |
|-----------------------|----------|
| Mentale Kontrolle I | 0,091 |
| Mentale Kontrolle II | 0,570 |
| Mentale Kontrolle III | 0,552 |
| Gesamtpunktzahl | 0,795 |

4.1.2 Zahlenspannenprüfung

Die Zahlenspannenprüfung aus der WMS-R wurde ebenfalls von allen Patienten durchgeführt (n = 40). Im Untertest „Zahlenspanne vorwärts“ betrug der Mittelwert der aus den Testrohwerten errechneten Prozenträngen im Gesamtkollektiv 32,38 bei einer Standardabweichung von 27,79 (SD = 27,79). Im zweiten Teil „Zahlenspanne rückwärts“ lag der Mittelwert des Gesamtkollektivs bei einem Prozentrang von 47,08, wobei die Standardabweichung 23,80 betrug (s. Tab.10).

Im Gesamtkollektiv erreichten in der Zahlenspannenprüfung vorwärts zehn Patienten (25%) einen Wert, der kleiner war als ein Prozentrang von zehn und somit als pathologisch angesehen werden kann. Acht der zehn Patienten gehörten zu den früh untersuchten (Gruppe 1) und nur zwei zu den spät untersuchten (Gruppe 2) (s. Abb. 12). Dies entspricht einem Anteil von 42% (Gr.1) respektive 9,5% (Gr.2) der Gesamtzahl der Patienten der einzelnen Gruppen.

In der Zahlenspannenprüfung rückwärts hatten 7,5% (n=3) des Kollektivs Ergebnisse mit einem Prozentrang kleiner als zehn. Hierbei zählten alle Patienten mit pathologischem Ergebnis zu Gruppe eins. Zwei Patienten der Gruppe eins erreichten in beiden Subtests pathologische Ergebnisse (s. Abb. 13).

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse der beiden nach Untersuchungszeitpunkt eingeteilten Gruppen dar.

Tabelle 10: Ergebnisse der Zahlenspannenprüfung

| | Prozentrang Zahlenspanne vorwärts | | | Prozentrang Zahlenspanne rückwärts | | |
|-------------------|--------------------------------------|----------|----------------------|---------------------------------------|----------|----------------------|
| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gesamt- kollektiv | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gesamt- kollektiv |
| N | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 |
| Mittelwert | 26,11 | 38,05 | 32,38* | 39,42 | 54,00 | 47,08 |
| SD | 28,66 | 26,38 | 27,79 | 27,24 | 18,20 | 23,80 |
| Minimum | 1 | 3 | 1 | 1 | 26 | 1 |
| Maximum | 94 | 94 | 94 | 81 | 83 | 83 |

* signifikanter Unterschied des Gesamtkollektivs zum Normmittelwert (PR=50) laut „Einstichproben-T- Tests“ mit $p < 0,001$

Das Gesamtkollektiv erreichte im Versuch „Zahlenspanne vorwärts“ eine maximale Spannenlänge von im Mittel 6,00 (SD = 1,04). Die längste noch wiedergegebene Spanne war hierbei acht Ziffern, die kürzeste vier Ziffern lang (s. Abb. 14). Der Mittelwert der zu einem frühen Zeitpunkt untersuchten Patienten (Gruppe 1) betrug 5,79 bei einer Standardabweichung von 1,08, einem Maximum von acht Ziffern und einem Minimum von vier Ziffern. In der Gruppe 2 lag der Mittelwert bei 6,19 (SD = 0,98) Maximum und Minimum bei acht beziehungsweise fünf Ziffern.

Der Mittelwert der maximalen Spannenlänge im Untertest „Zahlenspanne rückwärts“ betrug im Gesamtkollektiv 4,52 mit einer Standardabweichung von 0,85, einem Minimum von drei Items und einem Maximum von sieben Ziffern (s.Abb. 15).

Hierbei erreichte Gruppe 1 eine mittlere maximale Spannenlänge von 4,21 bei einer Standardabweichung von 0,71. Die kürzeste wiedergegebene Spanne bestand aus drei Ziffern die längste aus fünf. In Gruppe 2 war die maximale Spannenlänge im Mittel 4,81 Ziffern lang (SD = 0,87). Das Maximum lag in dieser Gruppe bei sieben Ziffern während das Minimum sich auf vier Items bezifferte. Die Verteilung der Ergebnisse ist in den Abbildungen 12-16 dargestellt.

In der statistischen Auswertung wurde zunächst überprüft, ob die erhaltenen Abweichungen der Mittelwerte des Gesamtkollektivs von dem aus Eichstichproben erhaltenen Normmittelwert (PR=50) signifikant sind. Zu diesem Zweck wurden „Einstichproben T-Tests“ durchgeführt. Hierbei erwies sich nur der Mittelwert der Prozenträge der Zahlenspannenprüfung vorwärts als signifikant von der Norm verschieden ($p < 0,001$; s.Tab. 10). Der Mittelwert der Prozenträge der Zahlenspannenprüfung rückwärts wich mit $p = 0,442$ nicht signifikant vom Normmittelwert ab.

Im Weiteren sollte untersucht werden, ob die beiden Untersuchungsgruppen in den Ergebnissen dieser Tests signifikante Unterschiede aufwiesen. Hierzu wurden die Werte der Prozenträge und der maximalen Spannenlängen der beiden Untersuchungsgruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests, einem auf Rangzuordnungen basierenden nonparametrischen Tests, verglichen (s.Tab. 11). Hierbei ist zu beachten, daß einer hohen Punktzahl in der Spannenprüfung ein hoch bezifferter Rang zugeordnet wurde. Ein Gesamtergebnis ist daher umso schlechter, je niedriger der mittlere Rang beziffert ist und je niedriger die Rangsumme ist.

Es zeigte sich, daß mit Ausnahme der in der Zahlenspanneprüfung rückwärts maximal erreichten Spannenlängen ($p = 0,047$) die Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen in diesem Test nicht signifikant voneinander abwichen (s.Tab. 11).

Tab.11 : Mann-Whitney-U-Test für die Ergebnisse der Zahlenspannenprüfung

| | | Mittlerer Rang | Rangsumme | U-Wert | p |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|-----------|--------|--------|
| PR-ZSV | <i>Gruppe 1</i> | 17,21 | 327,00 | 137,00 | 0,089 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 23,48 | 493,00 | | |
| PR-ZSR | <i>Gruppe 1</i> | 17,66 | 335,50 | 145,50 | 0,142 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 23,07 | 484,50 | | |
| Maximale Spannenlänge-ZSV | <i>Gruppe 1</i> | 18,00 | 342,00 | 152,00 | 0,175 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 22,76 | 478,00 | | |
| Maximale Spannenlänge-ZSR | <i>Gruppe 1</i> | 16,92 | 321,50 | 131,50 | 0,047* |
| | <i>Gruppe 2</i> | 23,74 | 498,50 | | |

p : Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes

*: Ergebnis mit $p < 0,05$ signifikant

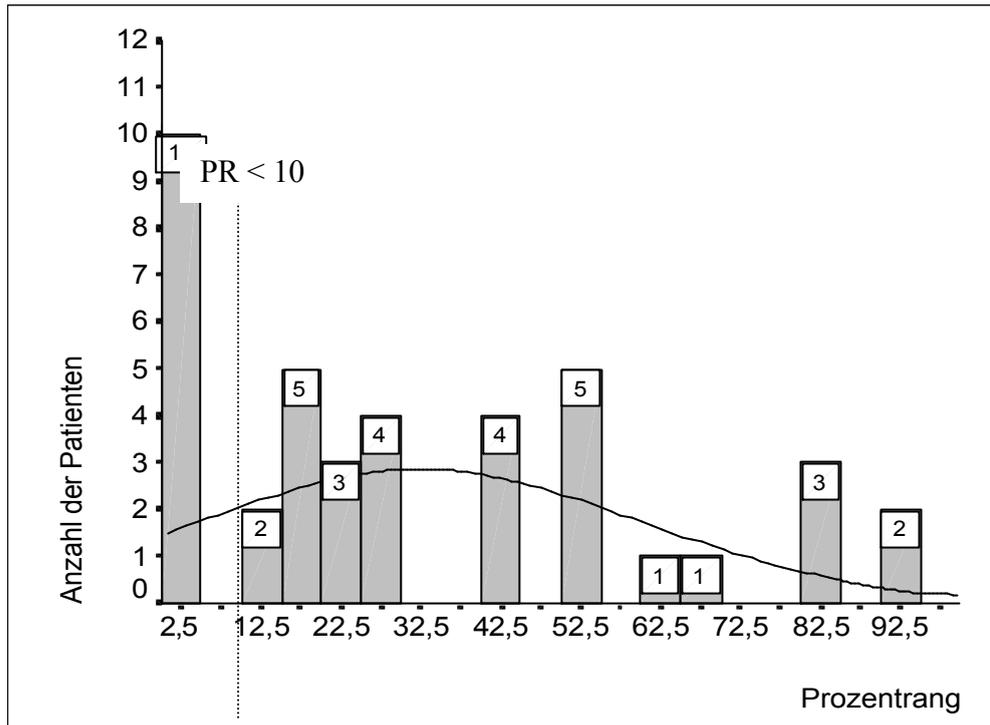


Abb. 12 : Verteilung der Prozentränge im Test „Zahlenspanne vorwärts“

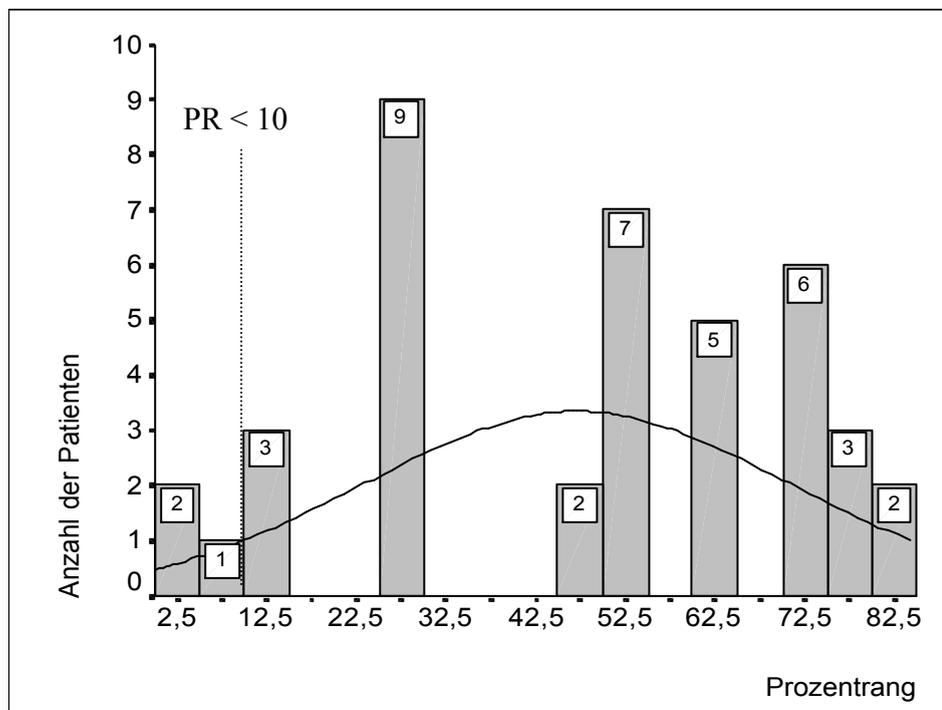


Abb. 13: Verteilung der Prozentränge im Test „Zahlenspanne rückwärts“

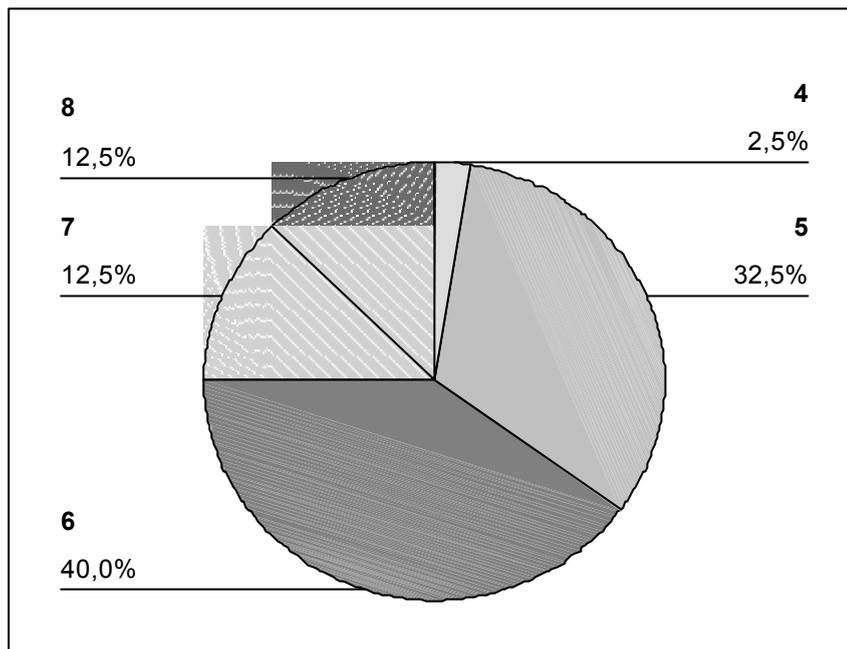


Abb. 14 : Prozentuale Verteilung der maximalen Spannenlängen im Test „Zahlenspanne vorwärts“

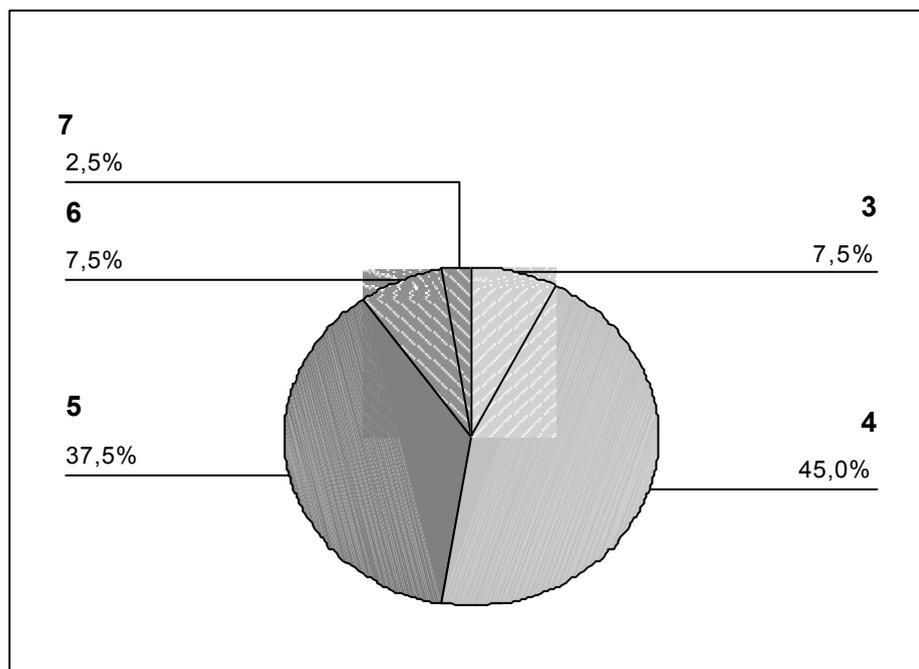


Abb. 15: Prozentuale Verteilung der maximalen Spannenlängen im Test „Zahlenspanne rückwärts“

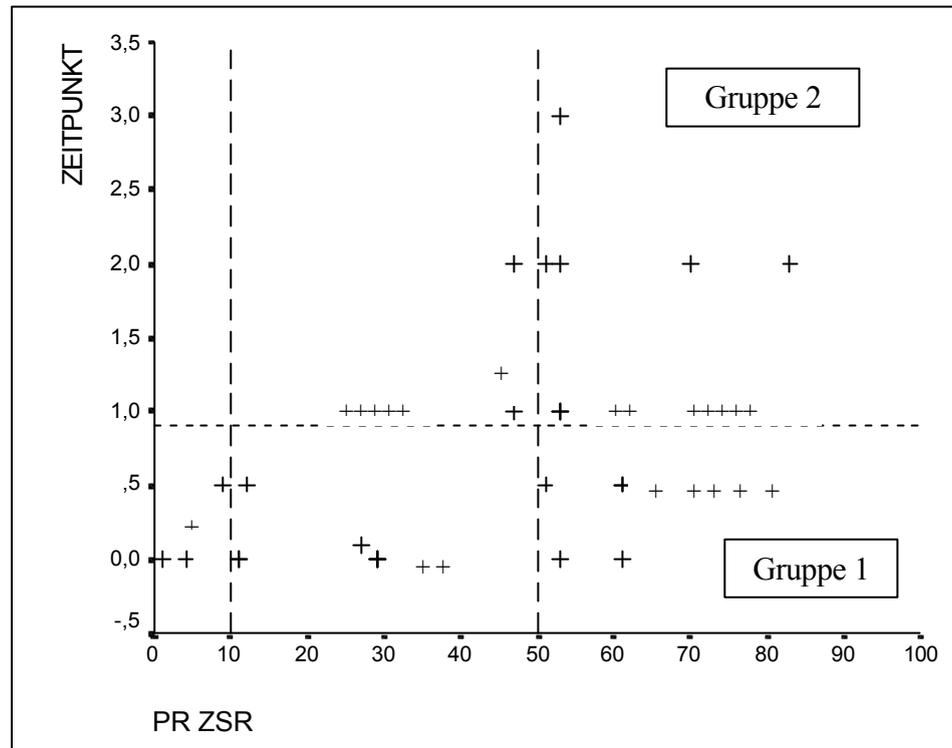


Abb.16: Verteilung der Prozentränge der ZSR in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt

4.1.3 Visuelle Merkspanne

An diesem Test nahmen nur 39 der 40 Patienten teil ($n = 39$). Ein Patient aus der Gruppe eins, der direkt postoperativ untersucht wurde, war aufgrund seiner fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie nicht in der Lage, die Würfel auf dem Corsi-Brett sicher voneinander abzugrenzen und somit die Tippsequenzen korrekt wiederzugeben.

Nach Zuordnung der Testrohwerte zu den ihnen entsprechenden Prozenträngen ergab sich für letztere ein Mittelwert von 49,97 für die visuelle Merkspanne vorwärts. Die Standardabweichung betrug hier 28,52, das Maximum 94 und das Minimum 10 (s.Tab. 12).

Bei der visuellen Merkspanne rückwärts erhielt man im Mittel einen Prozentrang von 56,38 (SD = 27,49) bei einem maximalen Wert von 96 und einem minimalen von 19 (s.Tab.12).

In beiden Subtests erreichten alle Patienten Werte, denen Prozenträge größer als zehn zugeordnet wurden. Somit erhielt bei dieser Prüfung im Gegensatz zur Zahlenspannenprüfung kein Patient ein pathologisches Ergebnis (s.Abb. 17 und 18).

Die Testergebnisse der Untergruppen stellten sich wie folgt dar:

Tabelle 12: Ergebnisse des Tests „Visuelle Merkspanne“

| | Visuelle Merkspanne vorwärts (Prozentrang) | | | Visuelle Merkspanne rückwärts (Prozentrang) | | |
|-------------------|---|-----------------|------------------------------|--|-----------------|------------------------------|
| | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gesamt- kollektiv</i> | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gesamt- kollektiv</i> |
| N | 18 | 21 | 39 | 18 | 21 | 39 |
| Mittelwert | 38,89* | 54,00* | 49,97 | 44,22** | 66,81** | 56,38 |
| SD | 27,08 | 18,20 | 28,52 | 22,44 | 27,58 | 27,49 |
| Maximum | 90 | 83 | 94 | 99 | 96 | 99 |
| Minimum | 11 | 26 | 10 | 19 | 19 | 19 |

* signifikanter Gruppenunterschied im Mann-Whitney U-Test mit $p=0,023$

** signifikanter Gruppenunterschied im Mann-Whitney U-Test mit $p= 0,015$

Bei der weiteren Auswertung des Testes in Form der Ermittlung der maximalen Spannenlänge erhielt man für das Gesamtkollektiv eine mittlere maximale Spannenlänge von 5,9 Items in der Vorwärtswiedergabe bei einer Standardabweichung von 1,01.

Die längste korrekt wiedergegebene Spanne bestand aus acht, die kürzeste aus vier Items (s.Abb. 19).

Bei der umgekehrten Wiedergabe der Tippsequenzen lag der Mittelwert bei 5,3 Items, die Standardabweichung betrug hierbei 0,95. Die maximale Länge einer korrekt

wiedergegebenen Sequenz war mit sieben Items erreicht, während das Minimum in einer Sequenz aus vier Items bestand (s.Abb. 20).

Die Patienten, die Gruppe eins angehörig waren, konnten im Mittel eine Spannenlänge von 5,4 Items (SD = 0,98) korrekt in der gegebenen Reihenfolge (Merkspanne vorwärts) und von 4,9 (SD=0,96) Items in der umgekehrten Reihenfolge (Merkspanne rückwärts) wiedergeben. Bei beiden Durchgängen lag das Maximum der Gruppe bei sieben und das Minimum bei vier Items.

In Gruppe zwei ergab sich ein Mittelwert von 6,2 mit einer Standardabweichung von 0,89 für die visuelle Merkspanne vorwärts. Das Maximum bestand hier aus einer Sequenzlänge von acht Items. Das Minimum lag bei fünf Items.

Bei der Erhebung der maximalen Spannenlänge für die umgekehrte Wiedergabe erhielt man einen Mittelwert von 5,7 eine Standardabweichung von 0,80, ein Maximum von sieben Items und ein Minimum von drei Items.

Die Ergebnisse der visuellen Merkspanne wurden auf gleiche Weise ausgewertet wie die der Zahlenspannenprüfung. Die auf die Mittelwerte der Prozenträge angewandten Einstichproben T-Tests ergaben hierbei weder für die Vorwärtsversion ($p=0,996$) noch für die Rückwärtsversion ($p=0,155$) der „Visuellen Merkspanne“ eine signifikante Abweichung vom Normmittelwert (PR=50).

Zum Gruppenvergleich wurde wiederum der Mann-Whitney-U-Test auf die Prozenträge und die maximalen Spannenlängen angewandt (s.Tab. 13).

Das Ergebnis der Rangzuordnung wird durch Tabelle 13 verdeutlicht. Hierbei ist erneut zu beachten, daß einer hohen Punktzahl in der Spannenprüfung ein niedriger bezifferter Rang zugeordnet wurde. Daher ist das Gesamtergebnis umso schlechter, je niedriger der mittlere Rang beziffert und je niedriger die Rangsumme ist.

Tab.13: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der „Visuellen Merkspanne“

| | | Mittlerer Rang | Rangsumme | U-Wert | p |
|----------------------------------|-----------------|----------------|-----------|--------|--------|
| PR-VMSV | <i>Gruppe 1</i> | 15,53 | 279,50 | 108,50 | 0,023* |
| | <i>Gruppe 2</i> | 23,83 | 500,50 | | |
| PR-VMSR | <i>Gruppe 1</i> | 15,31 | 275,50 | 104,50 | 0,015* |
| | <i>Gruppe 2</i> | 24,02 | 504,50 | | |
| Maximale Spann­länge VMSV | <i>Gruppe 1</i> | 15,39 | 277,00 | 106,00 | 0,014* |
| | <i>Gruppe 2</i> | 23,95 | 503,00 | | |
| Maximale Spann­länge VMSR | <i>Gruppe 1</i> | 15,19 | 273,50 | 102,5 | 0,010* |
| | <i>Gruppe 2</i> | 24,12 | 506,50 | | |

PR-VMSV: Prozentrang „Visuelle Merkspanne Vorwärts“

PR-VMSR: Prozentrang „Visuelle Merkspanne Rückwärts“

U-Wert:

P: Signifikanzniveau des Gruppenunterschiedes

*: signifikantes Ergebnis

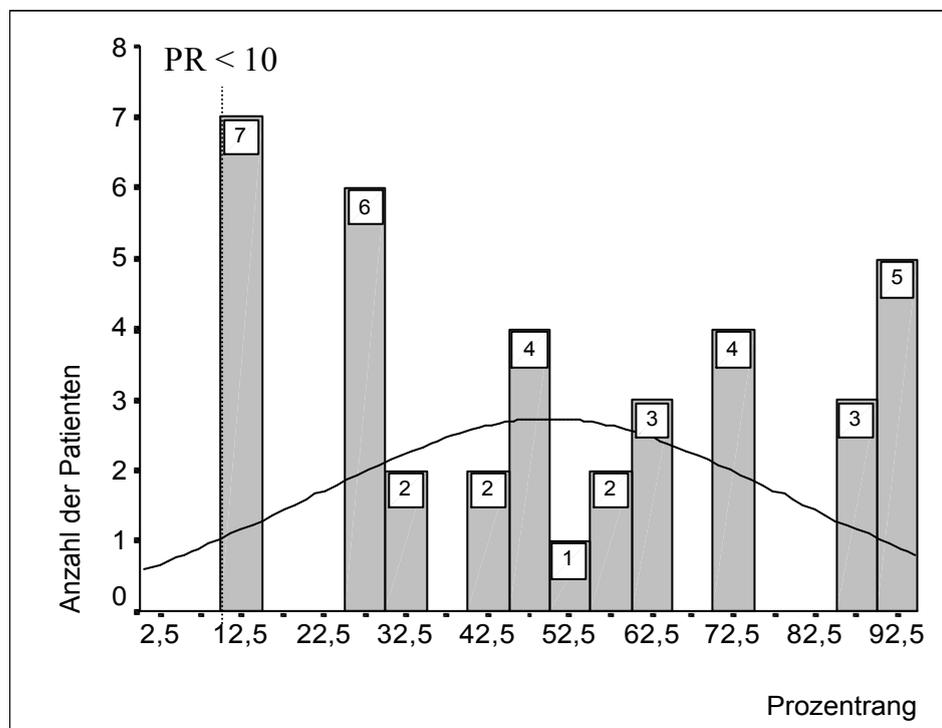
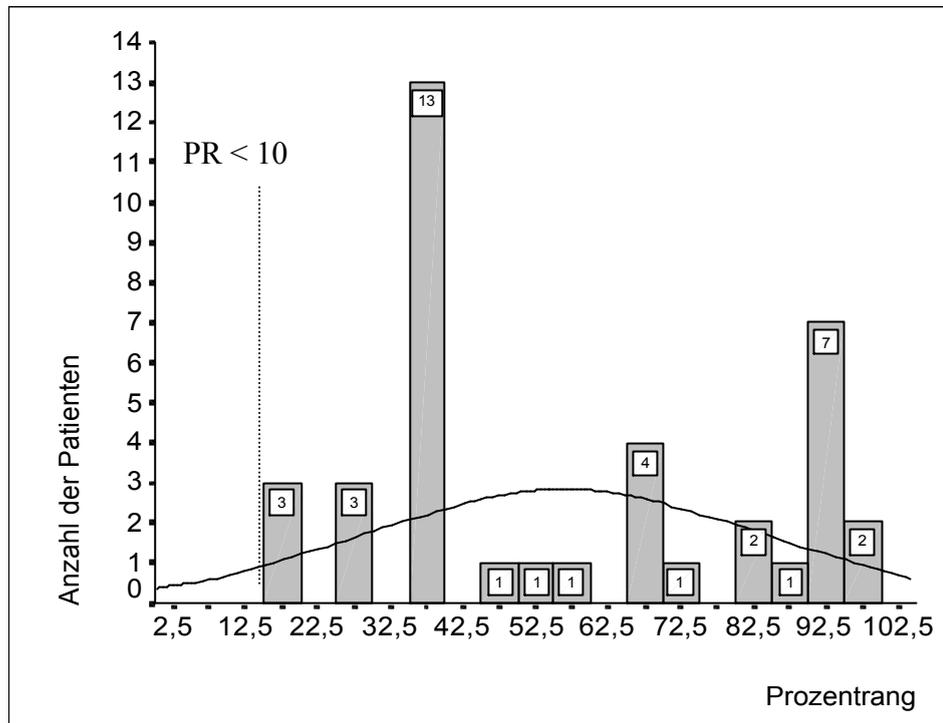
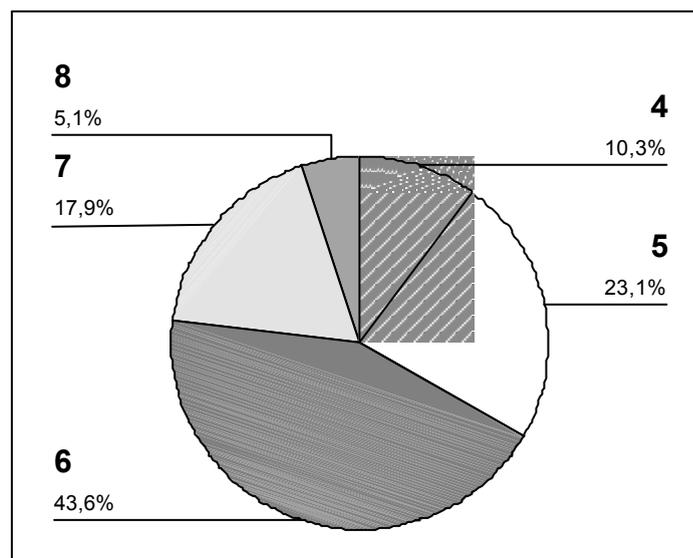


Abb. 17 : Verteilung der Prozentränge im Test
„Visuelle Merkspanne vorwärts“



**Abb.18: Verteilung der Prozentränge im Test
„Visuelle Merkspanne rückwärts“**



**Abb.19: Prozentuale Verteilung der maximalen Spannenlänge
im Test „Visuelle Merkspanne vorwärts“**

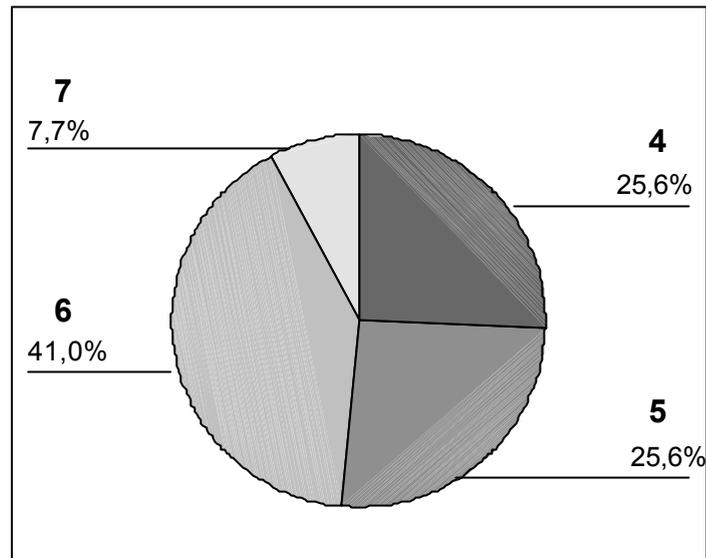


Abb.20: Prozentuale Verteilung der maximalen Spannweite im Test „Visuelle Merkspanne rückwärts“

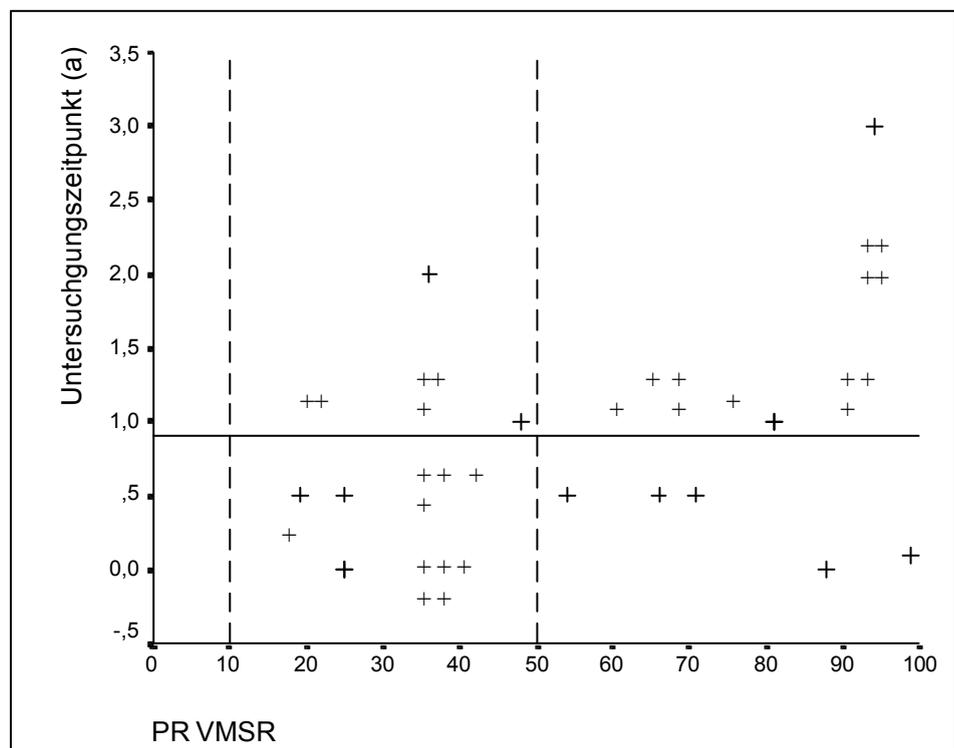


Abb.21: Verteilung der Prozenträge in der VMSR in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt

4.1.4 Attention Concentration Index

Bei der Ermittlung des Attention Concentration Index der WMS-R wurden 39 von 40 Patienten berücksichtigt. Nicht errechnet werden konnte der Index für jenen Patienten, welcher wie oben beschrieben nicht in der Lage war, den Test „Visuelle Merkspanne“ adäquat durchzuführen. Somit wurde der Attention Concentration Index für 18 Patienten der Gruppe 1 und für 21 Patienten der Gruppe 2 ermittelt (s.Tab. 14).

Die aus den Rohwerten errechneten Indexwerte werden in folgender Tabelle als Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima sowohl des Gesamtkollektivs als auch der Untersuchungsgruppen dargestellt:

Tab.14: Ergebnisse der Attention-Concentration Indices - Auswertung

| | <u>Attention Concentration</u> | | |
|-------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------|
| | <u>Index</u> | | |
| | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gesamtkollektiv</i> |
| N | 18 | 21 | 39 |
| Mittelwert | 88,67** | 97,86** | 93,62* |
| SD | 11,20 | 9,02 | 10,98 |
| Minimum | 69 | 81 | 69 |
| Maximum | 105 | 110 | 110 |

*: signifikanter Unterschied zwischen Normmittelwert und Mittelwert des Patientenkollektivs im Einstichproben-T-Test ($p=0,001$)

** : signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Untersuchungsgruppen im Mann-Whitney-U-Tests ($p=0,012$)

SD: Standardabweichung

Bei genauerer Betrachtung der Indexwerte der einzelnen Patienten zeigte sich, daß im Gesamtkollektiv 80% ($n = 32$) der Patienten im Bereich der ersten Standardabweichung des ACI, also im Bereich zwischen 85 und 115 lagen. Von den übrigen acht Personen lagen wiederum sieben im Bereich der zweiten Standardabweichung, so daß sich insgesamt 97,5% der Patienten im Bereich zwischen den Indexwerten 70 und 130 ansiedelten.

Bezogen auf die einzelnen Untersuchungsgruppen stellte sich heraus, daß 11 der 18 Patienten (61,1%) der Gruppe eins Werte im Bereich der ersten Standardabweichung erhielten und weitere sechs zumindest im Bereich der zweiten. Ein Patient lag außerhalb dieses Bereichs. Das Maximum in dieser Gruppe lag bei einem Indexwert von 105, welchen zwei Patienten erreichten. Diese waren somit auch die einzigen innerhalb ihrer Gruppe, die einen über dem Mittelwert liegenden Indexwert erreichten (s.Tab. 20).

In Gruppe zwei erzielten 20 der 21 Personen einen Indexwert zwischen 85 und 115, so daß sich also 95,2% dieser Untergruppe im Bereich der ersten Standardabweichung verteilten. Der außerhalb dieses Bereichs liegende Patient erreichte einen Indexwert von 81 und lag somit im Bereich der zweiten Standardabweichung. Neun Patienten (42,9%) der Gruppe zwei lagen oberhalb des ACI-Mittelwertes von 100. Keiner der Patienten erreichte einen Wert, der im Bereich der oberen zweiten Standardabweichung, also über 115 lag (s. Abb 22).

In der statistischen Auswertung ergab sich im Einstichproben-T-Test ein signifikanter Unterschied zwischen dem Mittelwert des Gesamtkollektivs und dem Normmittelwert (ACI=100). Das Signifikanzniveau in Form des p-Wertes lag hier bei 0,001 (s.Tab.14).

Zum Vergleich der Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen wurde erneut der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Auch hier erhielt man ein signifikantes Resultat ($p=0,012$) und zwar in der Form, daß die Ergebnisse der Patienten der Untersuchungsgruppe eins (früh) signifikant schlechter ausfielen als die der Gruppe zwei (spät). Die Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wird durch die folgende Tabelle (Tab.15) illustriert.

Tab.15: Vergleich der Untersuchungsgruppen hinsichtlich ihrer Attention-Concentration-Indices (Mann-Whitney-U-Test)

| | Mittlerer Rang | Rangsumme | U-Wert | p |
|---------------------------|----------------|-----------|--------|-------|
| Gruppe 1 (N=18) | 15,03 | 270,50 | 99,500 | 0,012 |
| Gruppe 2 (N=21) | 24,26 | 509,50 | | |

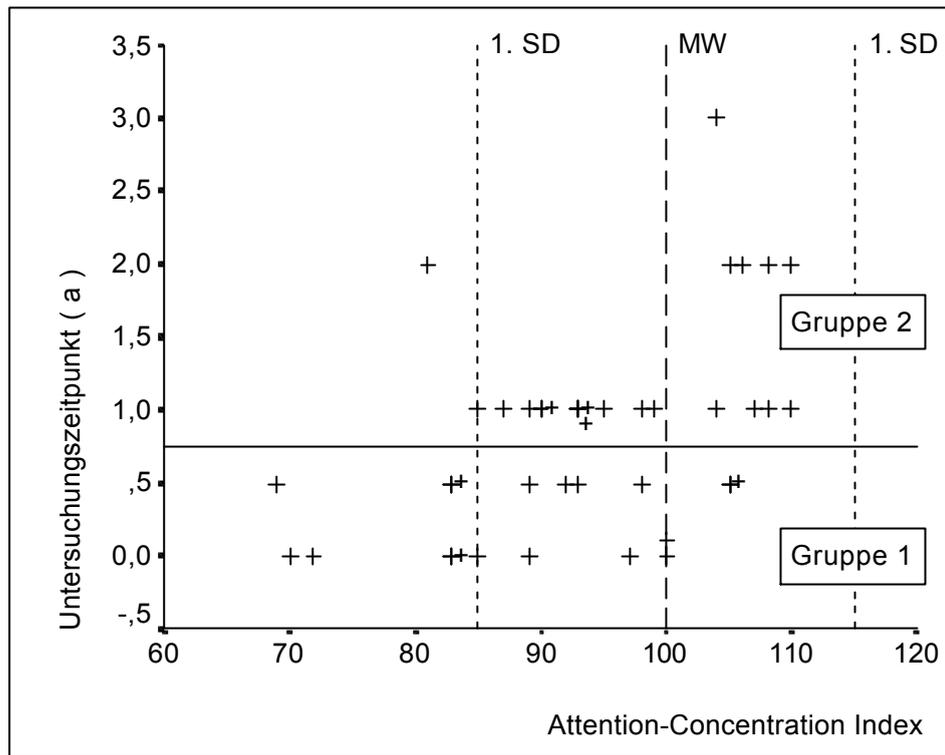


Abb.22: Einzelwerte des Attention-Concentration Index mit Untergliederung der Einzelgruppen, gegen Zeitachse aufgetragen

4.1.5 Logical Memory

Dieser Test wurde von allen Patienten durchgeführt (n = 40).

Wie oben beschrieben wurde das Kollektiv in drei durch das Lebensalter definierte Klassen aufgliedert. Die hieraus entstandene Verteilung stellte sich wie folgt dar:

Tab.16: Verteilung des Kollektivs auf die drei Altersklassen

| | Klasse I | Klasse II | Klasse III |
|--------------|----------|-----------|------------|
| Alter | 26 - 34 | 35 - 44 | 45 - 54 |
| N | 11 | 18 | 11 |

4.1.5.1 Direkte Wiedergabe

Der im Rahmen der Testnormierung gegebene Mittelwert für ein Kollektiv aus 30 Normprobanden mit einem Altersdurchschnitt von ca. 39 Jahren betrug 13,74 (SD = 5,38).

Das hier untersuchte Kollektiv war in der Lage, im Schnitt 14,05 Items direkt wiederzugeben. Die Standardabweichung betrug hierbei 3,73. Das Maximum lag bei 22 das Minimum bei sechs Items.

Der Vergleich zwischen dem Gesamtpatientenkollektiv und dem Normkollektiv mittels Einstichproben T-Test ergab einen mit $p=0,524$ nicht signifikanten Unterschied.

Die weitere Unterteilung in die drei Altersgruppen ergab folgende Mittelwerte:

Tab.17: Mittelwerte von Patienten- und Normkollektiv im Test „Logisches Gedächtnis I“

| | | Mittelwert |
|-------------------|---------------------------|------------|
| Gruppe I | <i>Normkollektiv</i> | 14,20 |
| | <i>Patientenkollektiv</i> | 13,09 |
| Gruppe II | <i>Normkollektiv</i> | 13,74 |
| | <i>Patientenkollektiv</i> | 14,83 |
| Gruppe III | <i>Normkollektiv</i> | 13,87 |
| | <i>Patientenkollektiv</i> | 13,73 |

Die zu einem frühen Zeitpunkt nach Transplantation untersuchten Patienten erreichten bei der direkten Wiedergabe einen Mittelwert von 13,89 (SD = 3,83). Die maximal wiedergegebene Itemzahl bezifferte sich auf 20, die minimale auf sechs Items.

Die später untersuchte Gruppe zwei gab im Schnitt 14,19 (SD = 3,74) Items korrekt wieder. Die höchste Punktzahl betrug bei dieser Gruppe 22, die niedrigste sieben.

In beiden Gruppen fand sich kein Patient dessen Ergebnis außerhalb des Bereichs der zweiten Standardabweichung des Normkollektivs lag und somit pathologisch wäre.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte keine signifikante Differenz der Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden (s.Tab. 18).

Tab.18: Ergebnis der statistischen Auswertung der Resultate des Tests „Logisches Gedächtnis I“ mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests

| | Mittlerer Rang | Rangsumme | U-Wert | p |
|---------------------------|----------------|-----------|---------|-------|
| Gruppe 1 (N=19) | 20,08 | 381,50 | 191,500 | 0,827 |
| Gruppe 2 (N=21) | 20,88 | 438,50 | | |

4.1.5.2 Verzögerte Wiedergabe

Bei der verzögerten Wiedergabe 30 min nach Präsentation des Textes erreichte das Normkollektiv eine mittlere Punktzahl von 11,89 bei einer Standardabweichung von 6,57.

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten erzielten einen Mittelwert von 12,22 (SD = 4,42). Die maximale Punktzahl betrug dabei 22 und die minimale 5 Punkte.

Auch hier ergab der Vergleich zwischen Mittelwert des Normkollektivs und dem des Gesamtpatientenkollektivs keinen signifikanten Unterschied ($p=0,155$ im Einstichproben T-Test).

Die altersspezifische Auswertung der Ergebnisse ergab folgende Mittelwerte:

**Tab.19: Mittelwerte von Patienten- und Normkollektiv im Test
„Logisches Gedächtnis II“**

| | | Mittelwert |
|-------------------|---------------------------|------------|
| Klasse I | <i>Normkollektiv</i> | 12,27 |
| | <i>Patientenkollektiv</i> | 11,82 |
| Klasse II | <i>Normkollektiv</i> | 11,89 |
| | <i>Patientenkollektiv</i> | 12,39 |
| Klasse III | <i>Normkollektiv</i> | 11,92 |
| | <i>Patientenkollektiv</i> | 12,36 |

Bei der Analyse der Ergebnisse der beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich für die Gruppe eins eine mittlere Wiedergabepunktzahl von 12,47 bei einer Standardabweichung von 4,65, während in der Gruppe zwei das arithmetische Mittel bei 12,00 mit einer Standardabweichung von 4,30 lag. Die minimale wiedergegebene Itemzahl betrug in beiden Gruppen fünf Items. In der Gruppe eins konnte eine maximale Itemzahl von 22 erreicht werden, wohingegen in der Gruppe zwei nur 20 Items maximal wiedergegeben werden konnten.

In beiden Gruppen fand sich kein Patient dessen Ergebnis außerhalb des Bereichs der zweiten Standardabweichung des Normkollektivs lag und somit pathologisch wäre.

In der Auswertung der Testergebnisse der einzelnen Untersuchungsgruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests erhielt man ebenfalls keinen Hinweis für eine signifikant bessere Leistung einer der beiden Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt.

**Tab. 20: Ergebnis der statistischen Auswertung der Resultate des Tests
„Logisches Gedächtnis II“ mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests**

| | Mittlerer Rang | Rangsumme | U-Wert | p |
|---------------------------|-----------------------|------------------|---------------|----------|
| Gruppe 1 (N=19) | 21,13 | 401,50 | 187,500 | 0,744 |
| Gruppe 2 (N=21) | 19,93 | 418,50 | | |

4.1.6 Alertness

Im Rahmen der Auswertung der Alertnessprüfung erhielt man, bedingt durch die von den Verfassern dieses Tests gegebenen Auswertungsmodalitäten sowohl prozentrangbezogene Ergebnisse, als auch Ergebnisse, die nur in Form absoluter Werte ausgedrückt werden konnten.

Die prozentrangbezogenen Ergebnisse sind in diesem Falle besser dazu geeignet, die Leistung der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten in ein Verhältnis zu der der Normalbevölkerung zu setzen. Daher sollen diese Resultate hier genauer beschrieben werden, während die Absolutwerte im Folgenden nur in Form einer Tabelle wiedergegeben werden.

Die Analyse der Mediane der Reaktionszeiten für die Testdurchläufe ohne Warnton ergab einen mittleren Prozentrang des Gesamtkollektivs von 29,98, bei einer Standardabweichung von 22,82. Das bedeutet, daß ca. 70% der Probanden des Eichkollektivs ein besseres Ergebnis erzielten. Der Mittelwert der Prozentränge der Reaktionszeitenmediane für die Testdurchläufe mit Warnton lag bei 33,6, d.h. 66% des Eichkollektivs erzielten bessere Ergebnisse. Die Standardabweichung betrug hier 23,58 (s.Tab. 21).

Der höchste erreichte Prozentrang war bei den Durchläufen eins und vier (ohne Warnton) mit 86 erreicht, während er bei den Durchgängen zwei und drei bei 88 lag. Das Minimum lag sowohl bei den Verfahren mit, als auch bei den Verfahren ohne Warnton jeweils bei einem Prozentrang < 1 (s.Tab. 21).

Die weitere Analyse der Prozentränge bezogen auf Untersuchungsgruppe und Testdurchlauf soll durch folgende Tabelle vermittelt werden.

Tab.21: Ergebnisse der Alertnessprüfung

| | Prozentrang MD _{ow} | | | Prozentrang MD _{mw} | | |
|-------------------|------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------|-----------------|-------------------------|
| | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gesamt-kollektiv</i> | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gesamt-kollektiv</i> |
| Mittelwert | 31,11 | 28,95 | 29,98 | 38,79 | 28,90 | 33,60 |
| SD | 24,77 | 21,47 | 22,82 | 26,41 | 20,19 | 23,58 |
| Minimum | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 | <1 |
| Maximum | 86 | 76 | 86 | 88 | 86 | 88 |

In der statistischen Auswertung ergab sich, daß das Ergebnis des Gesamtkollektivs sowohl in der Prüfung ohne als auch in derjenigen mit Warnton signifikant von dem Normmittelwert (PR=50) abwich (Tab.22):

Tab.22: Ergebnis des Einstichproben-T-Tests bei Anwendung auf die Prozentränge der medianen Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung

| | Stichprobenmittelwert | Normmittelwert | p |
|---------------------------|-----------------------|----------------|--------|
| PR-MD_{ow} | 29,98 | 50 | <0,001 |
| PR-MD_{MW} | 33,60 | 50 | <0,001 |

Ebenso wie in den vorangegangenen statistischen Auswertungen der Einzeltests wurde auch für den Vergleich des Abschneidens der beiden Untersuchungsgruppen in der Alertnessprüfung der Mann-Whitney-U-Test angewandt (s.Tab. 23). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied in Verteilung der Prozenträge der medianen Reaktionszeiten in den beiden Untersuchungsgruppen (Tab.23).

Tab.23: Vergleich der Subgruppen bezüglich der Prozenträge der Reaktionszeitmediane in der Alertnessprüfung (Mann-Whitney-U-Test)

| | PR-MD _{OW} | | | | PR-MD _{MW} | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------|---------------|----------|-----------------------|------------------|---------------|----------|
| | <i>Mittlerer Rang</i> | <i>Rangsumme</i> | <i>U-Wert</i> | <i>p</i> | <i>Mittlerer Rang</i> | <i>Rangsumme</i> | <i>U-Wert</i> | <i>p</i> |
| Gruppe 1 | 20,95 | 398,00 | 191,00 | 0,817 | 22,82 | 433,50 | 155,50 | 0,231 |
| Gruppe 2 | 20,10 | 422,00 | | | 18,40 | 386,50 | | |

Desweiteren wurden ebenfalls den Standardabweichungen der Mittelwerte der Reaktionszeiten der zwei verschiedenen Durchführungsformen des Testes die jeweiligen Prozenträge zugeordnet.

Hierbei ergab sich für das Gesamtkollektiv ein mittlerer Prozentrang von 47,65 bei einer Standardabweichung von 30,58 für die ohne Warnton durchgeführten Testdurchläufe. Bei den mit Warnton ausgeführten Durchgängen zeigte sich ein mittlerer Prozentrang der Standardabweichung von 52,68 (SD = 27,73) (s.Tab. 24).

Das Minimum für die Versuche eins und vier lag bei einem Prozentrang <1, während der maximale Prozentrang 99 betrug. Minimum und Maximum der Versuche zwei und drei lagen bei drei respektive 99 (s.Tab.24).

Tab.24: Auswertung der Prozentränge der Standardabweichungen der Alertnessprüfung

| | Prozentrang SD_{ow} | | | Prozentrang SD_{mw} | | |
|-------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
| | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gesamt-kollektiv</i> | <i>Gruppe 1</i> | <i>Gruppe 2</i> | <i>Gesamt-kollektiv</i> |
| N | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 |
| Mittelwert | 49,79 | 45,71 | 47,65 | 50,74 | 54,43 | 52,68 |
| SD | 31,93 | 29,97 | 30,58 | 24,68 | 30,73 | 27,73 |
| Minimum | 12 | <1 | <1 | 21 | 3 | 3 |
| Maximum | 99 | 97 | 99 | 99 | 96 | 99 |

Die statistische Auswertung ergab für den Vergleich der Mittelwerte des Gesamtkollektivs mit dem Normmittelwert keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Werten. Für die Durchgänge ohne Warnton betrug $p=0,630$ und für diejenigen mit Warnton lag p bei $0,545$ im Einstichproben-T-Test.

Der Gruppenvergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab keinen Hinweis auf ein signifikant besseres Ergebnis einer der beiden Gruppen (s.Tab.25).

Tab.25: Auswertung der Prozentränge der Standardabweichungen der Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests

| | PR- SD_{ow} | | | | PR- SD_{mw} | | | |
|-----------------|-----------------------|-------------------|---------------|----------|-----------------------|-------------------|---------------|----------|
| | <i>Mittlerer Rang</i> | <i>Rang-summe</i> | <i>U-Wert</i> | <i>P</i> | <i>Mittlerer Rang</i> | <i>Rang-summe</i> | <i>U-Wert</i> | <i>p</i> |
| Gruppe 1 | 21,55 | 409,50 | 179,50 | 0,588 | 19,47 | 370,00 | 180,00 | 0,596 |
| Gruppe 2 | 19,55 | 410,50 | | | 21,43 | 450,00 | | |

Zuletzt wurde auch dem Kennwert der phasischen Alertness jeweils ein entsprechender Prozentrang zugeordnet.

Dieser stellte sich in Bezug auf Mittelwert; Standardabweichung, Minimum und Maximum wie folgt dar (Tab. 26):

Tab.26: Auswertung der Prozentränge des Kennwertes der phasischen Alertness

| | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gesamtkollektiv |
|-------------------|----------|----------|-----------------|
| Mittelwert | 57,26 | 48,43 | 52,63 |
| SD | 27,45 | 23,30 | 25,63 |
| Minimum | 2 | 4 | 2 |
| Maximum | 99 | 96 | 99 |

Der Mittelwert des Gesamtkollektivs von 52,63 unterschied sich mit $p=0,521$ nicht signifikant von dem Normmittelwert von 50.

Ebenso fand sich zwischen den beiden Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied. Bei einem U-Wert von 150,00 im Mann-Whitney-U-Test ergab sich hierbei ein Signifikanzniveau von $p=0,179$. Die weitere Analyse der oben beschriebenen Ergebnisse bestand in der genaueren Betrachtung der Einzelergebnisse (s. Abb.23-29) mit dem Ziel die Anzahl an Probanden, deren Ergebnis eine Normabweichung darstellt, zu evaluieren. Wie oben beschrieben bewertet man im Rahmen der TAP einen Prozentrang von ≥ 10 als Normabweichung.

Für die Gruppe eins stellte sich das Ergebnis dieser Analyse, bezogen auf die Prozentränge der medianen Reaktionszeiten so dar, daß in den Versuchen ohne Warnton drei von 19 Patienten nur einen Prozentrang $= 10$ erhielten. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 15,8%. In den Versuchen mit Warnton lagen vier der Patienten unter der kritischen Grenze (21,05%) (s.Abb. 28 u. 29).

In der Gruppe zwei erreichten hierbei vier von 21 Patienten in den Durchgängen ohne Warnton Prozentränge $= 10$ (16,67%) und sechs in den Durchgängen mit Warnton

(28,6%). Auf das Gesamtkollektiv von 40 Patienten bezogen resultiert hieraus ein Prozentsatz von 17,5% ($n = 7$) für die ohne Warnton durchgeführten Versuche und von 25,0% ($n = 10$) für die Versuche mit Warnton (s. Abb. 28 u. 29).

Bei der Analyse der den Standardabweichungen zugeordneten Prozenträge stellte sich heraus, daß kein Patient der Gruppe eins einen Prozentrang = 10 erreichte, weder in den Durchgängen eins und vier, noch in den Durchgängen zwei und drei. In der Gruppe zwei hingegen erzielten fünf der 21 Patienten (23,8%) in den Versuchen ohne Warnton nur Prozenträge unterhalb der kritischen Grenze und drei (14,29%) in den Versuchen mit Warnton. Für das Gesamtkollektiv ($n = 40$) bedeutet dies einen Anteil von 12,5% normabweichender Ergebnisse in den Versuchen ohne Warnton und von 7,5% in den Versuchen mit Warnton.

Unter den Prozenträngen, die den Kennwerten der phasischen Alertness zugeordnet wurden befanden sich im Gesamtkollektiv drei (7,5%) von der Norm abweichende Ergebnisse, wobei eines aus der Gruppe eins stammte und zwei aus der Gruppe zwei (s. Abb. 27).

Desweiteren wurde der Anteil an Patienten ermittelt, die in mindestens einem der Testparameter (Median, Standardabweichung, phasische Alertness) einen Prozentrang = 10 erreichten. Diese Verteilung gestaltete sich wie folgt:

Gruppe 1: 4 Patienten \Rightarrow **21,05 %**

Gruppe 2: 8 Patienten \Rightarrow **38,10 %**

Gesamtkollektiv: 12 Patienten \Rightarrow **30,00 %**

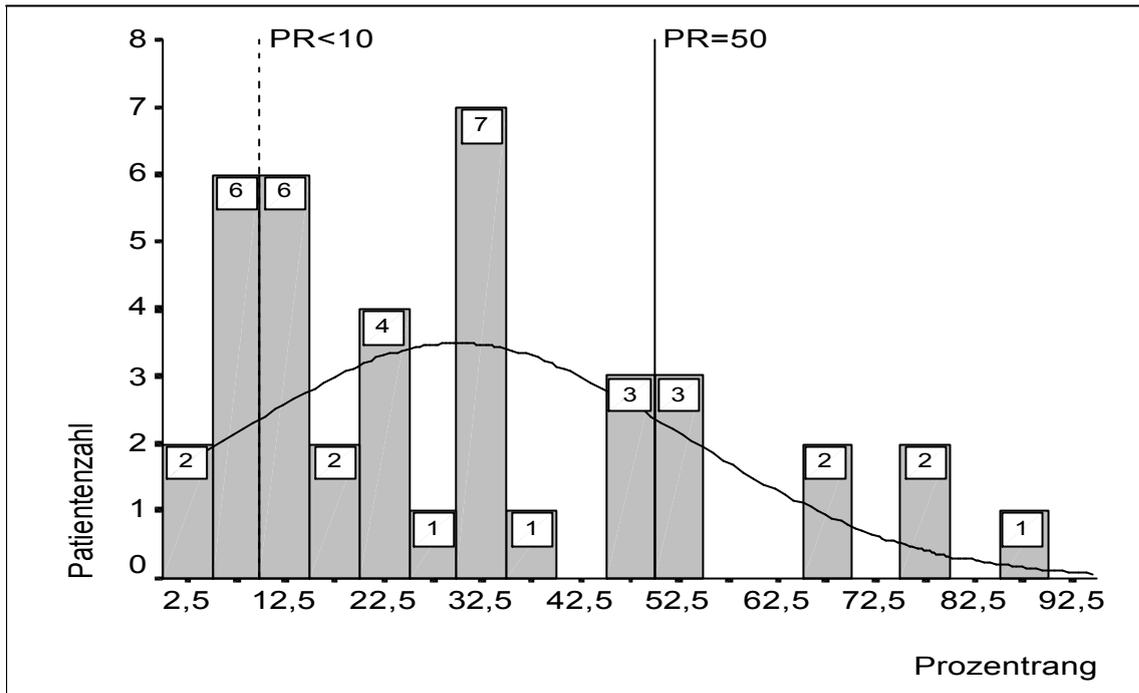


Abb.23: Verteilung der den medianen Reaktionszeiten zugeordneten Prozenträge in der Alertnessprüfung ohne Warnton

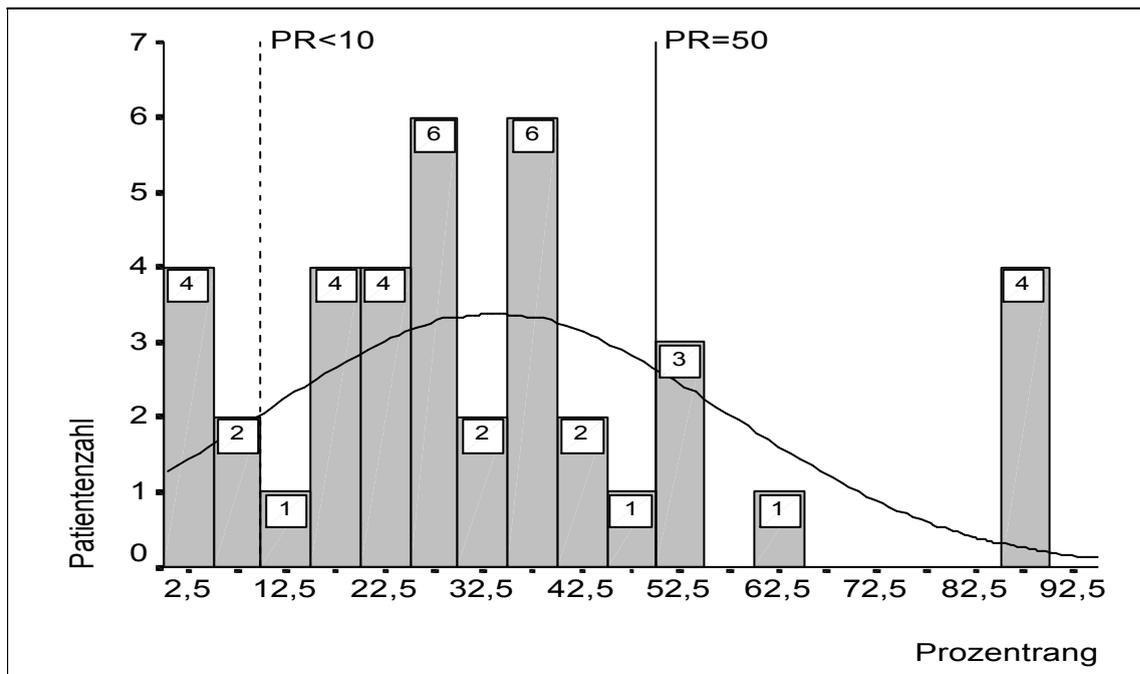
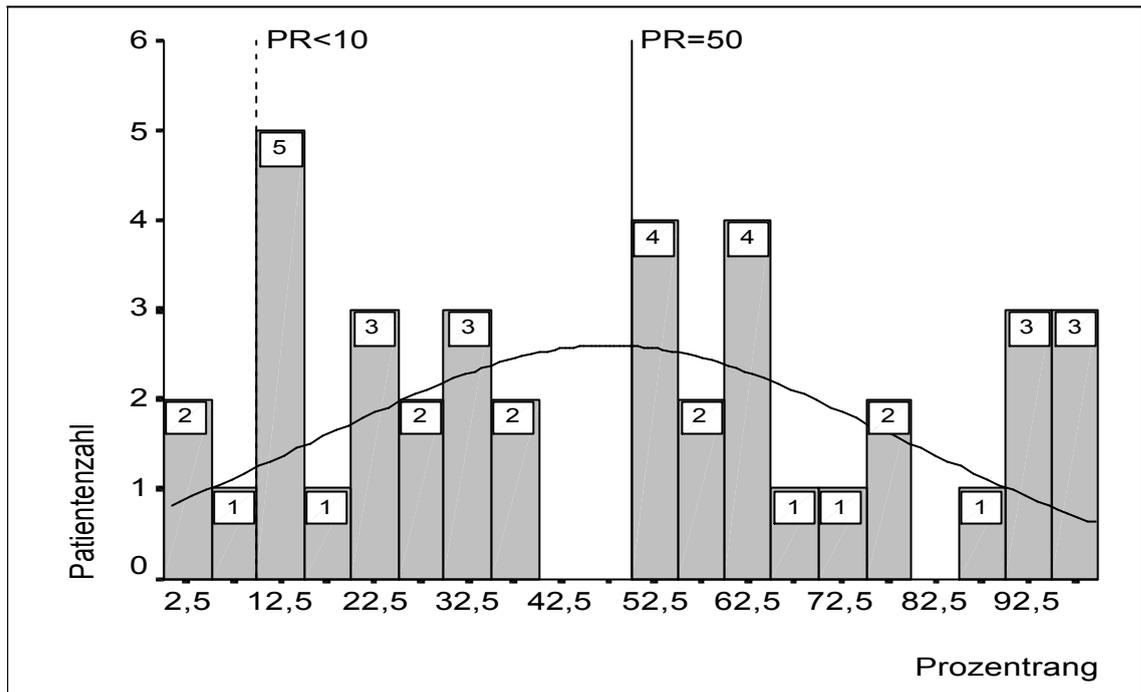
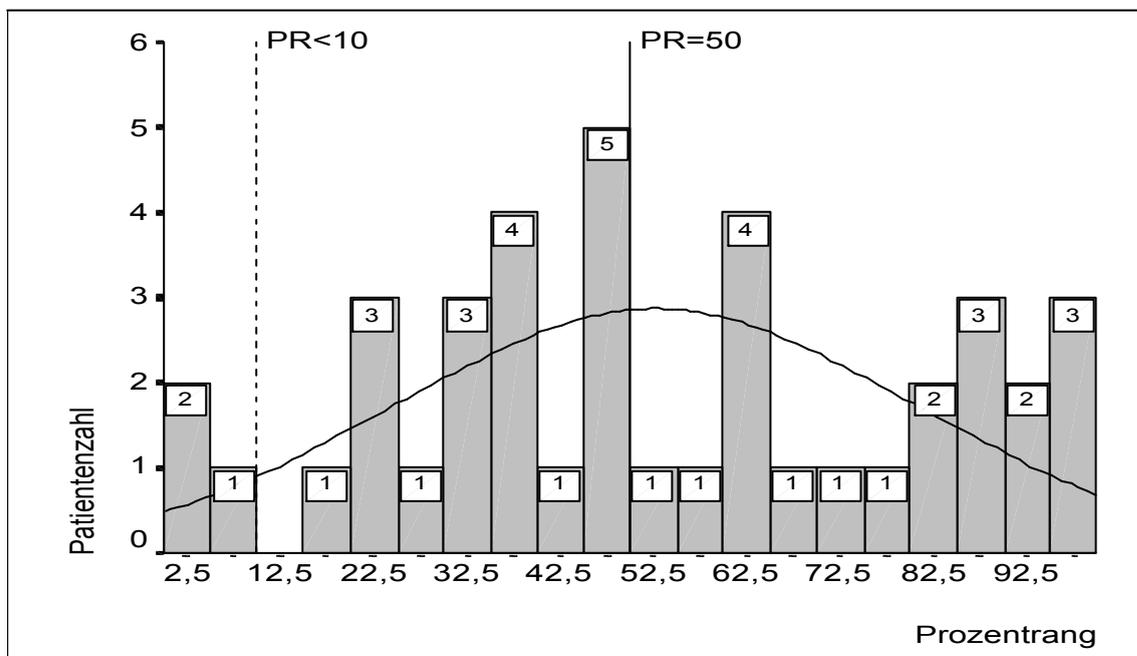


Abb.24: Verteilung der den medianen Reaktionszeiten zugeordneten Prozenträge des Gesamtkollektivs in der Alertnessprüfung mit Warnton



**Abb.25: Verteilung der den Standardabweichungen zugeordneten
Prozentränge der Alertnessprüfung ohne Warnton**



**Abb.26: Verteilung der den Standardabweichungen zugeordneten
Prozenträngen in der Alertnessprüfung mit Warnton**

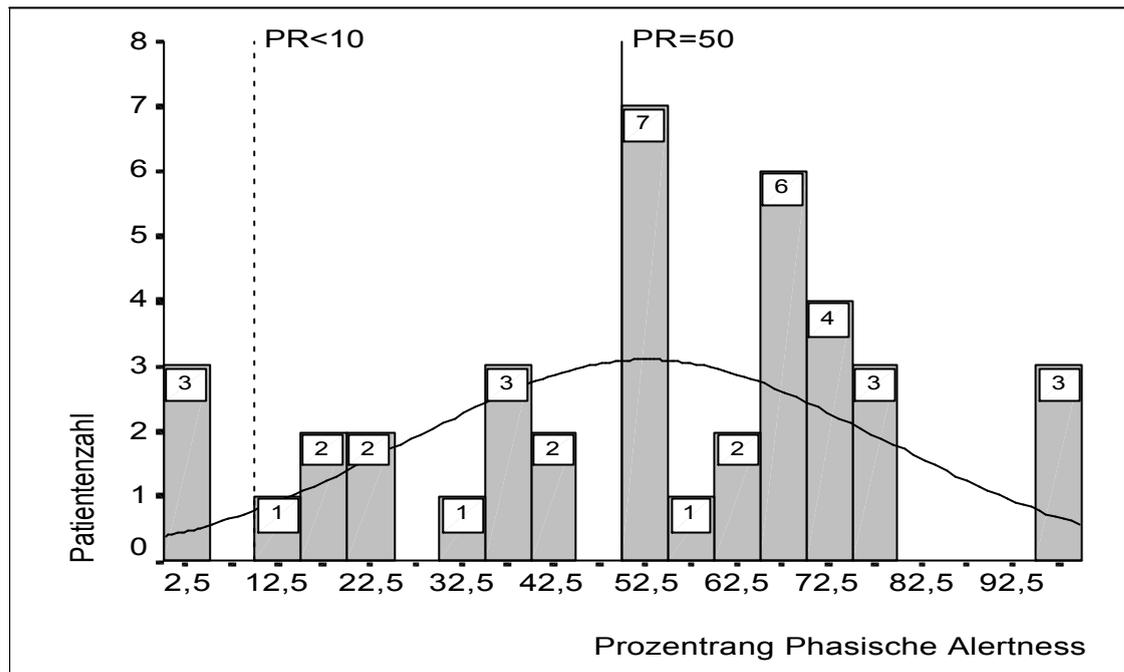


Abb.27: Verteilung der Kennwerten der phasischen Alertness zugeordneten Prozentränge

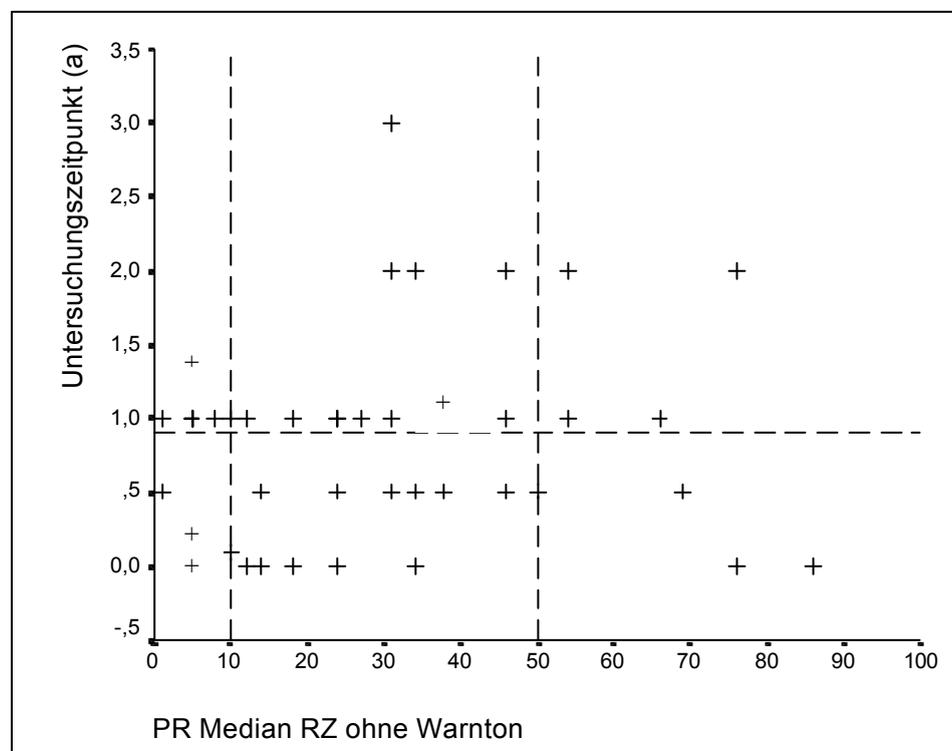


Abb.28: Verteilung der Prozentränge der medianen Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung ohne Warnton in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt

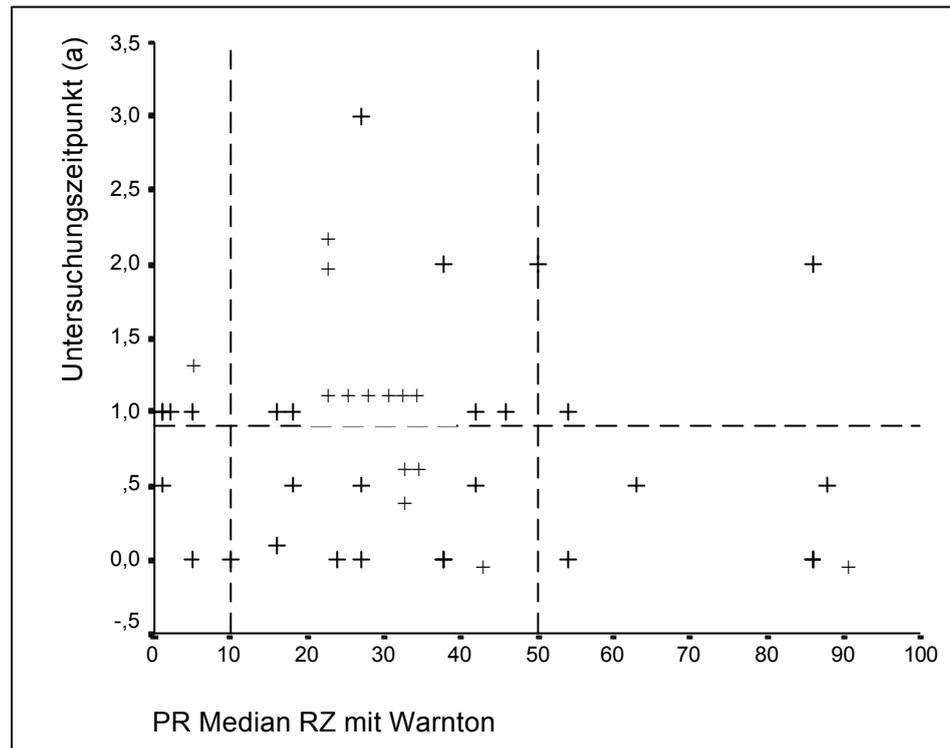


Abb.29: Verteilung der Prozentränge der medianen Reaktionszeiten in der Alertnessprüfung mit Warnton in Bezug zum Untersuchungszeitpunkt

Das Ergebnis der Analyse der weiteren Testkennwerte des Tests Alertness sind den folgenden Tabellen zu entnehmen:

Tab.27: Testkennwerte der Alertnessprüfung ohne Warnton

| | Richtige | | | Auslasser | | | Ausreißer | | | Antizipationen | | |
|------------|----------|-------|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|----------------|-------|------|
| | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges |
| N | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 |
| MW | 38,89 | 38,62 | 40 | 5,26 $\times 10^{-2}$ | 9,52 $\times 10^{-2}$ | 7,50 $\times 10^{-2}$ | 5,26 $\times 10^{-2}$ | 0 | 2,50 $\times 10^{-2}$ | 1,11 | 1,38 | 1,25 |
| SD | 0,57 | 0,67 | 0,63 | 0,23 | 0,30 | 0,27 | 0,68 | 0 | 0,16 | 0,57 | 0,67 | 0,63 |
| Min | 38 | 38 | 38 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Max | 40 | 40 | 40 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 |

Der statistische Vergleich mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Resultaten der einzelnen

Untersuchungsgruppen:

- Richtige: $p=0,135$
- Auslasser: $p=0,614$
- Ausreißer: $p=0,293$
- Antizipationen: $p=0,135$

Tab.28: Auswertung der übrigen Testkennwerte der Alertnessprüfung mit Warnton

| | Richtige | | | Auslasser | | | Antizipationen | | | Ausreißer | | |
|------------|----------|-------|-------|-----------|--------------|--------------|----------------|-------|------|-----------|-------|------|
| | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges | Gr. 1 | Gr. 2 | Ges |
| N | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 | 19 | 21 | 40 |
| MW | 38,42 | 38,48 | 38,45 | 0,00 | 9,52E -02 | 5,00E -02 | 0,21 | 0,33 | 0,28 | 1,63 | 1,52 | 1,58 |
| SD | 0,77 | 0,93 | 0,85 | 0,00 | 0,44 | 0,32 | 0,71 | 0,73 | 0,72 | 0,68 | 0,93 | 0,81 |
| Min | 37 | 37 | 37 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Max | 40 | 40 | 40 | 0 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

Auch hier ergab der statistische Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten

Unterschiede:

- Richtige: $p=0,885$
- Auslasser: $p=0,342$
- Ausreißer: $p=0,772$
- Antizipationen: $p=0,306$

4.1.7 Geteilte Aufmerksamkeit – Untertest Töne

Die hier gemessenen Werte bestehen aus Reaktionszeiten, die in msec angegeben werden. Der Mittelwert der Mediane der Reaktionszeiten lag im Gesamtkollektiv bei 538,17 msec. Die Standardabweichung betrug 146,02, das Maximum 926,79 und das Minimum 319,37 msec.

Mit einem Mittelwert der medianen Reaktionszeiten von 565,64 msec (SD = 162,37) war die Gruppe eins im Schnitt langsamer als die Gruppe zwei. Hier lag der Mittelwert der Mediane bei 509,08, bei einer Standardabweichung von 124,71. Aus der Gruppe eins stammte sowohl der langsamste als auch der schnellste Patient des Gesamtkollektivs, während in Gruppe zwei der höchste Reaktionszeitmedian bei 740,75 msec und der niedrigste bei 417,42 msec lag.

Bei der Auswertung der weiteren Testkennwerte (Tab.29) fiel auf, daß keinem der Probanden eine Antizipation nachzuweisen war.

Tab.29: Ergebnisse des Tests „Geteilte Aufmerksamkeit“

| | Fehler | | | Auslasser | | | Ausreißer | | |
|------------|--------------|--------------|-------------------------|-------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------|-------------------------|
| | <i>Gr. 1</i> | <i>Gr. 2</i> | <i>Gesamt-kollektiv</i> | <i>Gr.1</i> | <i>Gr. 2</i> | <i>Gesamt-kollektiv</i> | <i>Gr. 1</i> | <i>Gr. 2</i> | <i>Gesamt-kollektiv</i> |
| N | 18 | 17 | 35 | 18 | 17 | 35 | 18 | 17 | 35 |
| MW | 1,22 | 1,06 | 1,14 | 0,22 | 0,18 | 0,35 | 0,28 | 0,35 | 0,35 |
| SD | 1,44 | 1,68 | 1,54 | 0,55 | 0,39 | 0,49 | 0,46 | 0,49 | 0,47 |
| Min | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Max | 4 | 5 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Die Resultate der Prüfung „Geteilte Aufmerksamkeit“ wurden ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Gruppenunterschiede überprüft. Hierbei ergab sich

weder für die Reaktionszeitmediane ($p=0,40$), die Zahl der Fehler ($p=0,571$), die Zahl der Auslasser ($p=1,0$) noch für die Zahl der Ausreißer ($p=0,637$) ein signifikantes Ergebnis.

4.1.8 Auditive Arbeitsgedächtnisprüfung

Im Rahmen der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung konnten wie zuvor erwähnt nur absolute Werte der richtigen beziehungsweise falschen Reaktionen bestimmt werden, jedoch keine Reaktionszeiten.

An den Werten des Normkollektivs sollte das Patientenkollektiv gemessen werden (s.Kap.3.2.1.4).

Als pathologisch gilt hier für die Anzahl falscher Reaktionen ein Wert, der außerhalb des Bereichs $MW+2SD$ ($2,9 + 2 \times 1,86 = 6,62$) des Normkollektivs liegt. Dies traf auf 30% ($n=12$) des Gesamtkollektivs zu. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 dargestellt.

Da das Patientenkollektiv in der Arbeitsgedächtnisprüfung keine Normalverteilung aufwies, wurde hier ein nichtparametrischer Test zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben angewandt, um das Ergebnis des Gesamtpatientenkollektivs zu beurteilen. Der Mann-Whitney-U-Test vergleicht zwei Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz. Hierauf basierend wurde der Gesamtfehlerzahl, der Auslasseranzahl und der Anzahl an Fehlreaktionen der jeweilige Rang zugeordnet.

Der Einzelvergleich der Anzahl an Fehlern ($p=0,087$) und Auslassern ($p=0,386$) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Normkollektiv und Patientenkollektiv. Beim Vergleich der Gesamtfehlerzahl von Patienten- und Normkollektiv ergab sich ein U-Wert von 434,50, welcher mit $p = 0,047$ signifikant war.

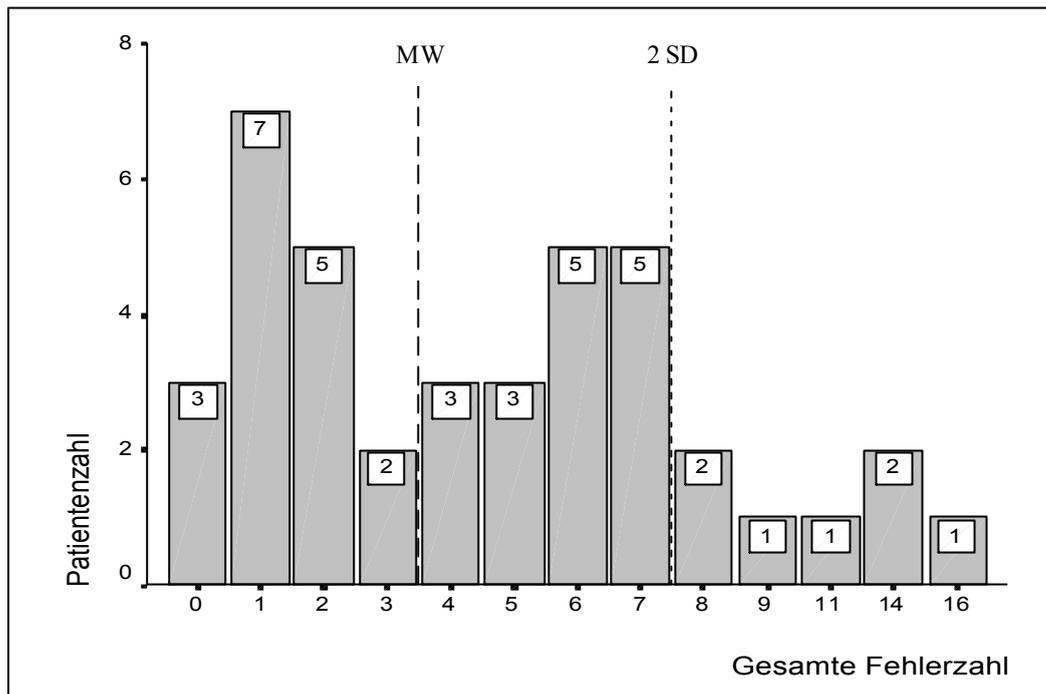
Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen wurden ebenfalls mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf ihre Signifikanz überprüft. Bei der Auswertung zeigte sich, daß bei keinem der drei Testkennwerte (Fehler gesamt, Auslasser, Fehlreaktionen) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufzuweisen waren. Sämtliche U-Werte waren mit $p>0,05$ nicht signifikant:

- Auslasser: $p=0,846$
- Fehlreaktionen: $p=0,741$
- Fehler gesamt: $p=0,605$

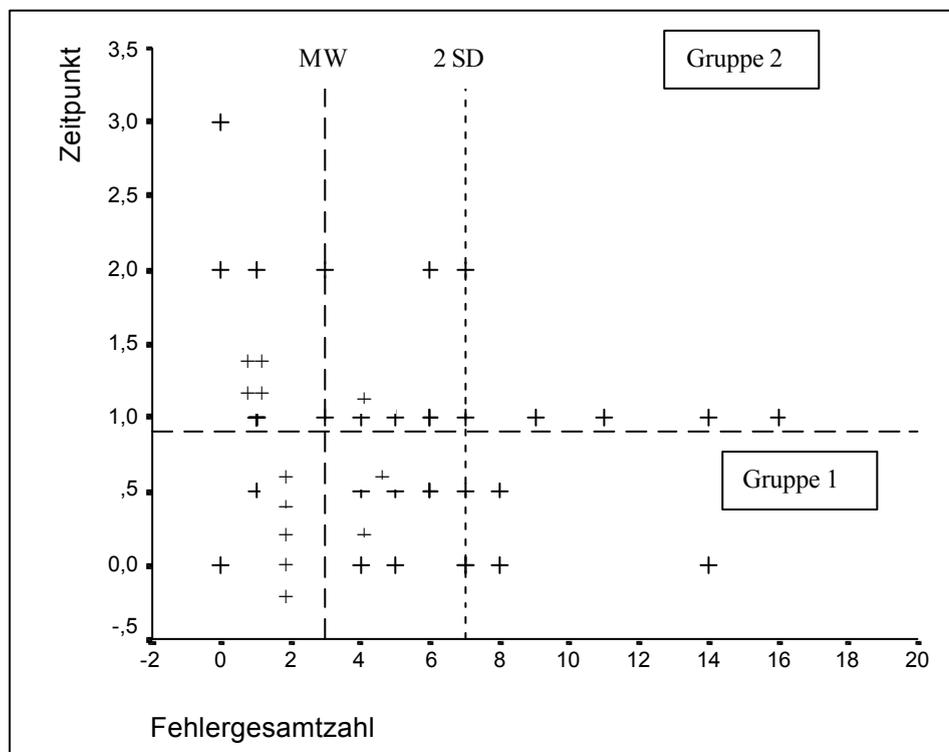
Tab.30: Auswertung der Testkennwerte der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung

(* signifikantes Ergebnis im Mann-Whitney U-Test mit $p=0,047$)

| | | N | Mittelwert | SD | Minimum | Maximum |
|--|------------------------------|----|------------|------|---------|---------|
| richtige Reaktionen | <i>Gruppe 1</i> | 19 | 12,74 | 2,35 | 8 | 15 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 21 | 12,71 | 2,88 | 4 | 15 |
| | <i>Gesamt- kollektiv</i> | 40 | 12,73 | 2,61 | 4 | 15 |
| | <i>Norm- kollektiv</i> | 30 | 13,73 | 1,01 | 11 | 15 |
| falsche Reaktionen gesamt | <i>Gruppe 1</i> | 19 | 4,84 | 3,34 | 0 | 14 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 21 | 4,90 | 4,58 | 0 | 16 |
| | <i>Gesamt- kollektiv</i> | 40 | 4,88* | 3,99 | 0 | 16 |
| | <i>Norm- kollektiv</i> | 30 | 2,90 | 1,86 | 0 | 6 |
| Auslasser | <i>Gruppe 1</i> | 19 | 2,26 | 2,35 | 0 | 7 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 21 | 2,29 | 2,88 | 0 | 11 |
| | <i>Gesamt- kollektiv</i> | 40 | 2,28 | 2,61 | 0 | 11 |
| | <i>Norm- kollektiv</i> | 30 | 1,27 | 1,01 | 0 | 4 |
| Fehler | <i>Gruppe 1</i> | 19 | 2,58 | 1,89 | 0 | 8 |
| | <i>Gruppe 2</i> | 21 | 2,62 | 2,58 | 0 | 9 |
| | <i>Gesamt- kollektiv</i> | 40 | 2,60 | 2,25 | 0 | 9 |
| | <i>Norm- kollektiv</i> | 30 | 1,67 | 1,40 | 0 | 5 |



**Abb.30: Verteilung der Anzahl falscher Reaktionen in der Auditiven
Arbeitsgedächtnisprüfung**



**Abb. 31: Verteilung der Einzelergebnisse in Bezug auf
den Untersuchungszeitpunkt**

4.1.9 MWT-B

Im Rahmen der Auswertung des MWT-B zeigte sich, daß das hier untersuchte Gesamtkollektiv eine mittlere Punktzahl von 28,87 (3,80) erlangte. Dies entspricht nach den Kriterien der Herausgeber des MWT-B einem mittlerem Intelligenzquotienten von 107,48 (12,22). Der maximale IQ innerhalb des Kollektivs lag bei 130, während die niedrigste Punktzahl einem IQ von 88 entsprach.

Im Gruppenvergleich ergaben sich keine bedeutenden Unterschiede auf der Ebene des Intelligenzniveaus:

Tab.31: Gruppenvergleich der IQ-Werte

| | <i>N</i> | <i>Mittelwert</i> | <i>SD</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> |
|-----------------|----------|-------------------|-----------|----------------|----------------|
| Gruppe 1 | 19 | 107,58 | 12,25 | 88 | 130 |
| Gruppe 2 | 21 | 107,38 | 12,50 | 89 | 130 |

Bei der Verteilung auf die mittels MWT-B – Punktzahl definierten Intelligenzstufen (siehe Kapitel 3.2.1.5) stellte sich folgende Konstellation des Kollektivs dar (s. Abb.33):

- **Sehr niedrige Intelligenz :** **0 Patienten**
- **Niedrige Intelligenz :** **2 Patienten**
- **Durchschnittliche Intelligenz:** **22 Patienten**
- **Hohe Intelligenz:** **14 Patienten**
- **Sehr hohe Intelligenz:** **2 Patienten**

Hierbei waren in den jeweiligen Kategorien die beiden Untersuchungsgruppen zu gleichen Teilen vertreten, mit Ausnahme der Gruppe durchschnittlicher Intelligenz in der sich zehn Patienten der Untersuchungsgruppe eins und zwölf der Gruppe zwei anordneten.

In der statistischen Auswertung ergab sich für den Vergleich des Mittelwertes des Kollektivs mit dem mittleren IQ von 100 eine signifikante Abweichung ($p < 0,05$), in Form eines höheren mittleren IQ des Patientenkollektivs.

Die mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests geführte Suche nach signifikanten Unterschieden in den Ergebnissen der beiden Untersuchungsgruppen ergab keinen Hinweis auf ein signifikant höheres Intelligenzniveau eines der beiden Kollektive ($p = 0,913$).

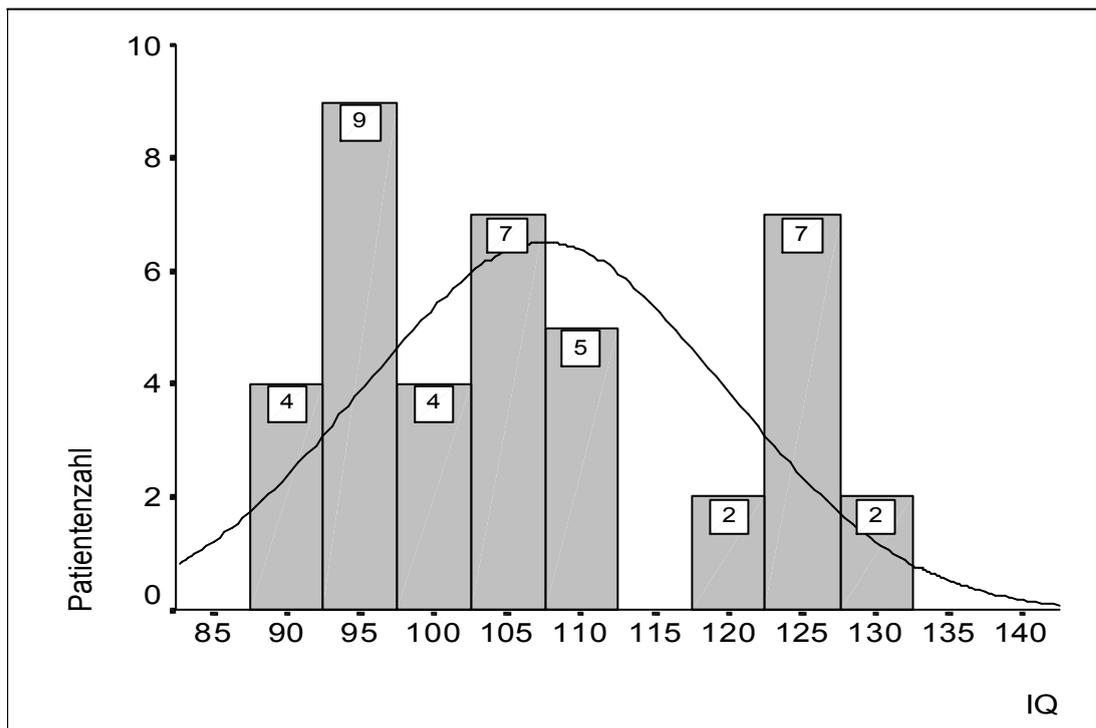


Abb.32: Verteilung der Intelligenzquotienten der Patienten

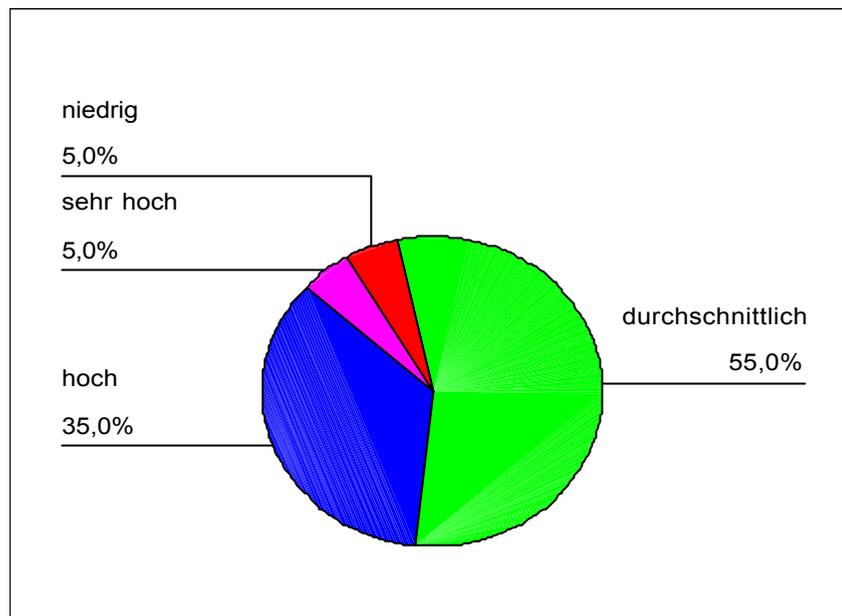


Abb.33: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs auf die nach den Punktzahlen des MWT-B gestaffelten Intelligenzstufen

4.2 Korrelationsstatistische Auswertung

4.2.1 Korrelation von Testbefunden und demographischen Faktoren

Die zu überprüfenden Faktoren waren die folgenden:

- Zeitraum seit der Transplantation
- Diabetesdauer
- Dialysedauer
- Alter bei Erstdiagnose

Für diese vier Faktoren wurden Rangkorrelationen nach Spearman berechnet, da diese keine Normalverteilung des Kollektivs voraussetzten. Da in diesen Fällen immer eine größere Anzahl von Tests mit ein und demselben Faktor korreliert wurde, wurde zusätzlich für den p-Wert eine Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferoni vorgenommen, um zufällig entstandene Signifikanzen zu vermeiden. Somit galt ein p-Wert $< 0,003$ als signifikant.

Es wurden die Korrelationen aller in der Methodik beschriebenen Testkennwerte mit den oben aufgeführten vier Faktoren errechnet. Aus der Alertnessprüfung wurden nur die in Prozenträngen ausgedrückten Ergebnisse, im Falle der geteilten Aufmerksamkeit nur die jeweiligen Mittelwerte korreliert.

Bei einem Großteil der Testkennwerte ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit den vier Faktoren, so daß in folgender Aufzählung nur die signifikanten Ergebnisse genannt werden sollen:

1) Der **Zeitraum nach Transplantation** korrelierte signifikant mit (vgl. Abb. 21 u. 22):

- Attention-Concentration-Index ($r = 0,479$; $p = 0,002$)
- VMSR-Prozentrang ($r = 0,465$; $p = 0,003$)

2) Die **Dauer des Diabetes** zeigte keine signifikante Korrelation zu einem der Testergebnisse

3) Die **Dialysedauer** zeigte keine signifikante Korrelation zu einem der Testergebnisse

4) Das **Alter bei Erstdiagnose** korrelierte signifikant mit:

- Zahl der Richtigen in der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung
($r = 0,465$; $p = 0,002$)

4.2.2 Interkorrelationen zwischen einzelnen Testverfahren

In der weiteren statistischen Analyse sollte evaluiert werden, in wie weit die einzelnen neuropsychologischen Funktionen, die mit den Testverfahren erhoben wurden, voneinander abhängen. Laut Zimmermann und Fimm sind insbesondere Funktionen von

Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit nicht klar voneinander zu trennen (Zimmermann und Fimm 1988). Die Theorien zu Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis (s. Kap. 1.3) legen nahe, daß diese beiden Funktionen eine hohe Interaktion aufweisen oder sogar gegenseitig Bestandteil des anderen sein könnten.

Auf dieser Vorstellung basierend wurden zunächst Parameter der Verfahren, welche primär Arbeitsgedächtnisfunktionen erfassen sollen, mit den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung als Indikator für Aufmerksamkeitsfunktionen korreliert, da diese beiden Funktionen wie oben erläutert eng zusammenhängen.

Weiterhin wurden auch die Ergebnisse der Tests, welche reines Kurz-, bzw. Langzeitgedächtnis prüfen, mit den Werten der Alertnessprüfung korreliert. Ebenso wie in den vorangegangenen Analysen wurden auch hier Korrelationen nach Spearman berechnet.

Zuletzt wurden auch die einzelnen Parameter der das Kurzzeitgedächtnis erfassenden Tests mit denen der Arbeitsgedächtnistests auf signifikante Korrelationen hin überprüft. Aufgrund multipler Korrelationen wurde auch hierbei das Signifikanzniveau mittels der Adjustierung nach Bonferoni angepaßt.

Wie bereits ausgeführt wurde die Funktion des Arbeitsgedächtnisses mittels verschiedener Testverfahren evaluiert. Es stellt sich nun die Frage, inwieweit die Ergebnisse verschiedener allesamt das Arbeitsgedächtnis erfassenden Testverfahren miteinander korrelieren, und ob diese Tests somit in gleicher Form Defizite der kognitiven Funktion Arbeitsgedächtnis aufzudecken vermögen oder ob durch Reduktion der Testbatterie auf nur ein Testverfahren manche Defizite unentdeckt bleiben würden.

Die folgenden Tabellen zeigen das Ergebnis dieser Berechnungen.

Tab.32: Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung ohne Warnton und Parametern der Arbeitsgedächtnistests

| | PR-Alertnessprüfung ohne Warnton | |
|-------------------------------|---|------------------------|
| | Korrelationskoeffizient (rho) | Signifikanz (p) |
| PR-ZSR | 0,263 | 0,101 |
| PR-VMSR | 0,048 | 0,770 |
| ACI | 0,264 | 0,104 |
| Gesamtfehlerzahl - AGA | -0,322 | 0,043 |

(adjustiert $p < 0,0125$: signifikantes Ergebnis)

Tab. 33: Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung mit Warnton und Parametern der Arbeitsgedächtnistests

| | PR-Alertnessprüfung mit Warnton | |
|-------------------------------|--|------------------------|
| | Korrelationskoeffizient (rho) | Signifikanz (p) |
| PR-ZSR | 0,083 | 0,612 |
| PR-VMSR | 0,024 | 0,886 |
| ACI | 0,112 | 0,498 |
| Gesamtfehlerzahl – AGA | -0,302 | 0,059 |

(adjustiert $p < 0,0125$: signifikantes Ergebnis)

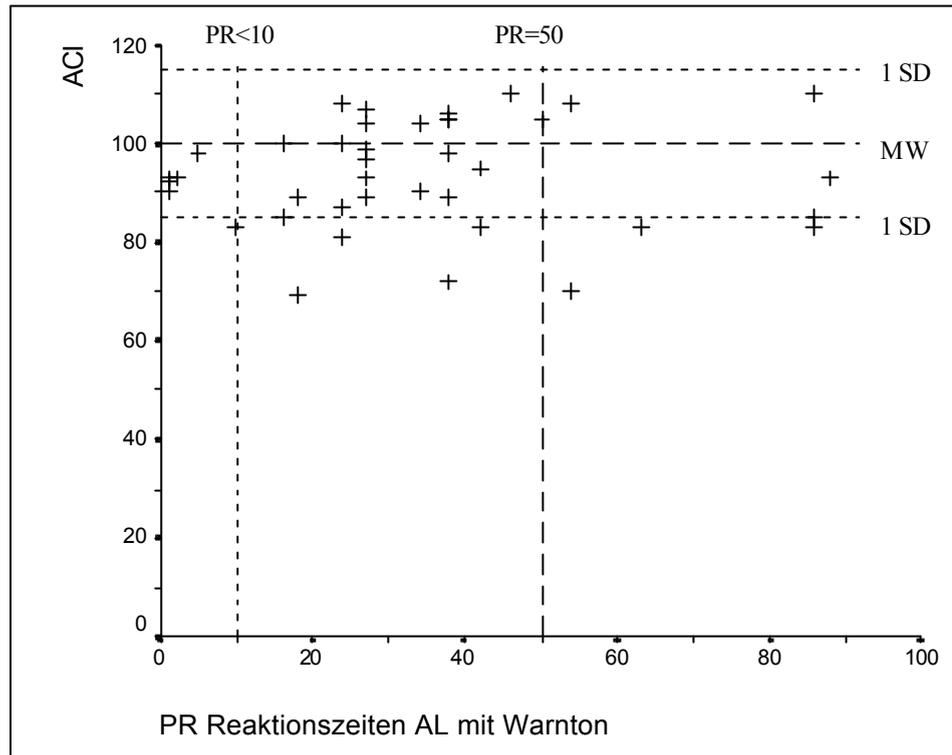


Abb. 34: Korrelation zwischen ACI und Alertnessprüfung ohne Warnton

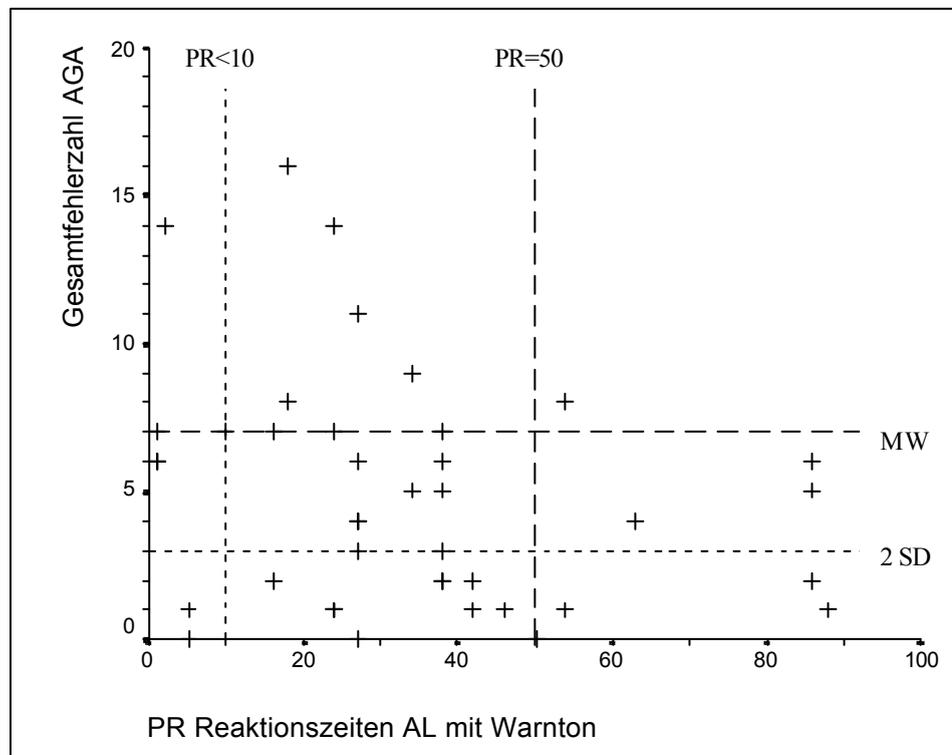


Abb.35: Korrelation zwischen AGA und Alertnessprüfung mit Warnton

Tab.34: Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung ohne Warnton und Parametern der Kurz- und Langzeitgedächtnistests

| | PR-Alertnessprüfung ohne Warnton | |
|------------------|----------------------------------|-----------------|
| | Korrelationskoeffizient (rho) | Signifikanz (p) |
| PR-ZSV | 0,245 | 0,128 |
| PR-VMSV | 0,132 | 0,424 |
| LOGGED I | 0,063 | 0,701 |
| LOGGED II | 0,262 | 0,102 |

(adjustiert $p < 0,0125$: signifikantes Ergebnis)

Tab.35: Korrelation zwischen den Prozenträngen der Reaktionszeitmediane der Alertnessprüfung mit Warnton und Parametern der Kurz- und Langzeitgedächtnistests

| | PR-Alertnessprüfung mit Warnton | |
|------------------|---------------------------------|-----------------|
| | Korrelationskoeffizient (rho) | Signifikanz (p) |
| PR-ZSV | 0,213 | 0,186 |
| PR-VMSV | 0,054 | 0,744 |
| LOGGED I | 0,097 | 0,550 |
| LOGGED II | 0,320 | 0,044 |

(adjustiert $p < 0,0125$: signifikantes Ergebnis)

Tab. 36: Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnistests und Parametern der Kurz- und Langzeitgedächtnistests

| | Gesamtfehlerzahl AGA | | PR-ZSR | | PR-VMSR | |
|------------------|-------------------------|---------|--------|-------|---------|--------|
| | rho | p | rho | p | rho | p |
| PR-ZSV | -0,553 | <0,001* | 0,273 | 0,089 | 0,143 | 0,385 |
| PR-VMSV | 0,151 | 0,359 | 0,347 | 0,030 | 0,511 | 0,001* |
| LOGGED I | -0,382 | 0,015 | 0,123 | 0,451 | 0,130 | 0,431 |
| LOGGED II | -0,330 | 0,037 | 0,097 | 0,551 | -0,025 | 0,882 |

(adjustiert $p < 0,0125$: signifikantes Ergebnis)

Tab. 37: Korrelation zwischen auditivem Arbeitsgedächtnis und den Arbeitsgedächtnisparametern der WMS-R

| | Gesamtfehlerzahl AGA | |
|----------------|-------------------------|--------|
| | rho | p |
| PR-ZSR | - 0,268 | 0,094 |
| PR-VMSR | - 0,340 | 0,034 |
| ACI | - 0,455 | 0,004* |

(adjustiert $p < 0,0125$: signifikantes Ergebnis)

4.3 Kasuistiken

Zuletzt sollen noch die Ergebnisse einiger ausgewählter Patienten beschrieben werden, welche in besonderem Maße Auffälligkeiten in den neuropsychologischen Tests aufwiesen. Hierbei soll im Weiteren auch anhand der Einzelfälle gezeigt werden, daß sich die kognitiven Störungen bei verschiedenen Patienten in unterschiedlichem Maße und auch in verschiedenen Bereichen ausprägen. Es finden sich Fälle mit Störungen sowohl von Aufmerksamkeit als auch Gedächtnisfunktionen (Fälle 1+2) und im Gegensatz hierzu auch andere, bei denen eine einzelne Funktion deutlich verschlechtert ist, bei nahezu unauffälligen Resultaten in Tests zu den übrigen Funktionen (Fall 3). Zuletzt soll noch der unter 3.1 erwähnte Fall beschrieben werden, bei dem es sich um eine zweimalig untersuchte Patientin handelt (Fall 4).

Fall 1:

33jähriger, männlicher Patient, dem im Alter von fünf Jahren die Erstdiagnose Diabetes mellitus gestellt wurde, und der somit eine Krankheitsdauer von 28 Jahren aufweist. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war der Patient arbeitslos und hatte seine Schulausbildung mit der mittleren Reife beendet. Er war vor der Transplantation nicht dialysepflichtig und wurde direkt postoperativ untersucht.

Besondere Auffälligkeiten zeigte dieser Patient sowohl im Bereich der Aufmerksamkeitsuntersuchungen als auch in den Arbeitsgedächtnistests. In der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung reagierte er auf fünf kritische Reize nicht und meldete zwei nicht kritische Reize falsch, so daß er auf eine Gesamtfehlerzahl von sieben kam und somit außerhalb des Bereichs der zweiten Standardabweichung des Normkollektivs lag.

Mit einer maximalen Spannengänge von vier und einem Prozentrang von elf lag er in der das Arbeitsgedächtnis erfassenden Prüfung der „Zahlenspanne rückwärts“ nur knapp oberhalb der Grenze zum pathologischen Ergebnis (PR=10).

In der Aufmerksamkeitsfunktionen erfassenden Alertnessprüfung erreichte er in den Durchgängen ohne Warnton einen Prozentrang der Reaktionszeitmediane von fünf und in den Durchgängen mit Warnton einen Prozentrang von neun. Somit lagen die Ergebnisse in beiden Testdurchgängen im pathologischen Bereich.

In den Kurz- und Langzeitgedächtnis erfassenden Testverfahren erreichte der Patient jeweils Ergebnisse, die deutlich über der Grenze zum pathologischen Bereich lagen.

Fall 2:

42jährige Patientin, der im Alter von zehn Jahren die Erstdiagnose Diabetes mellitus gestellt wurde, und die somit eine Krankheitsdauer von 32 Jahren aufwies. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Patientin als Steuerfachangestellte tätig und hatte ihre Schulausbildung mit der mittleren Reife beendet. Sie war vor der Transplantation sieben Monate lang dialysepflichtig (Hämodialyse) und wurde ein halbes Jahr nach der Operation untersucht.

Im Bereich der Arbeitsgedächtniserfassenden Testverfahren zeigte die Patientin eine pathologische Gesamtfehlerzahl von acht in der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung, sowie einen Prozentrang von neun in der „Zahlenspanne rückwärts“. Auch in der visuellen Merkspanne rückwärts lag das Ergebnis mit einem Prozentrang von 25 eher im unteren Bereich.

Die Kurzzeitgedächtnisprüfungen der Zahlenspanne vorwärts und der visuellen Merkspanne vorwärts lagen ebenfalls mit einem Prozentrang von drei bzw. elf im pathologischen Bereich bzw. nur knapp außerhalb davon.

Ebenso weisen die Ergebnisse der Alertnessprüfung mit Prozenträngen der Reaktionszeitmediane von 14 in den Durchgängen ohne Warnton und 15 in den Durchgängen mit Warnton auf eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsfunktionen bei der Patientin hin.

Eine Verminderung sowohl von Gedächtnis- als auch Aufmerksamkeitsleistungen, die sich in den Ergebnissen der Einzeltests zeigte, spiegelte sich bei dieser Patienten auch in dem Aufmerksamkeit und Konzentration erfassenden Index (ACI) wieder, bei welchem die Patientin mit 69 einen Wert erreichte, welche außerhalb des Bereichs der zweiten Standardabweichung der Standardisierungsstichprobe lag.

Fall 3:

42jährige Frau, der im Alter von vier Jahren die Erstdiagnose Diabetes mellitus gestellt wurde und die eine Krankheitsdauer von 38 Jahren aufwies. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Patientin gelegentlich als medizinisch-technische Assistentin tätig und hatte ihre Schulausbildung mit der mittleren Reife beendet. Sie war vor der Transplantation nicht dialysepflichtig und wurde ein Jahr nach der Operation untersucht.

Bei dieser Patientin zeigten sich primär Störungen der Aufmerksamkeitsfunktion, welche sich in den Ergebnissen der Alertnessprüfung widerspiegelte. Der Prozentrang der Reaktionszeitmediane in der Alertnessprüfung ohne Warnton lag bei acht und in der Prüfung mit Warnton nur bei drei. Ebenso zeigten die Prozentränge der Standardabweichungen als Indikator für Schwankungen der Aufmerksamkeit pathologische Werte mit eins (Durchgänge ohne Warnton) bzw. drei (Durchgänge mit Warnton).

Während alle anderen Gedächtnisprüfungen Resultate im „Normbereich“ ergaben, fand sich bei der Patientin ein auffälliges Ergebnis der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung mit einer Gesamtfehlerzahl von vierzehn.

Fall 4:

45 jährige Frau, der im Alter von 27 Jahren die Erstdiagnose Diabetes mellitus gestellt wurde und welche somit eine Krankheitsdauer von 18 Jahren aufwies. Die Patientin war vor der Transplantation nicht dialysepflichtig. Sie war zum Zeitpunkt der Untersuchung seit vier Jahren berentet. Nach der mittleren Reife hatte sie eine Ausbildung zur Bankkauffrau abgeschlossen und war in diesem Beruf bis zur Berentung tätig.

Die Patientin wurde zu zwei Zeitpunkten untersucht, und zwar direkt postoperativ und ein halbes Jahr nach der Transplantation. Hier sollen insbesondere die sich in diesem Zeitraum entwickelten Veränderungen beschrieben werden.

In der direkt postoperativ stattgefundenen Untersuchung zeigten die Patienten keine Ergebnisse, die unterhalb der Normgrenzen lagen. Es fanden sich jedoch in verschiedenen Tests Resultate, welche deutlich in den unteren Bereichen des jeweiligen Normintervalls angesiedelt waren. So erreichte die Patientin in der Alertnessprüfung ohne Warnton Reaktionszeiten, die einem Prozentrang von 24 zugeordnet wurden. In der Alertnessprüfung mit Warnton lag der Prozentrang bei 38. In der sechs Monate nach

Transplantation durchgeführten Untersuchung vermochte die Patientin sich in der Alertnessprüfung deutlich zu steigern. In der Prüfung ohne Warnton lag der Prozentrang nun bei 69 und in der mit Warnton sogar bei 88.

In der direkt postoperativen Untersuchung lagen hinsichtlich der das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis betreffenden Tests die Ergebnisse der Zahlenspanne rückwärts (PR=29) und der visuellen Merkspanne vorwärts (PR=12) deutlich im unteren Normbereich. In der sechs Monate nach Operation stattfindenden Untersuchung zeigte sich ein für die visuelle Merkspanne unverändert schlechtes Ergebnis, während sich in der Zahlenspanne rückwärts eine deutliche Steigerung auf einen Prozentrang von 71 zu verzeichnen war.

In allen weiteren Tests zeigte die Patientin nur diskrete Veränderungen der Ergebnisse im postoperativen Verlauf, die jedoch fast ausschließlich als Verbesserungen der Resultate imponierten.

Insgesamt waren bei dieser Patientin also Verbesserungen im Bereich von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zu verzeichnen. Hierbei sollte jedoch die Möglichkeit eines „Retest-Effektes“ nicht außer Acht gelassen werden.

5 Diskussion

5.1 Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei Typ I-Diabetikern

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß langjährige Typ-I-Diabetiker (mittlere Krankheitsdauer: 25,63 Jahre) nach erfolgreicher KNPT signifikant schlechtere Ergebnisse in verschiedenen neuropsychologischen Tests erreichen als gesunde Individuen.

Im Einzelnen betreffen die aufgedeckten kognitiven Defizite das Kurzzeitgedächtnis, das auditive Arbeitsgedächtnis sowie die allgemeine Aufmerksamkeit (Alertness). Keine Unterschiede im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ergaben sich in der Erhebung des Intelligenzquotienten der Patienten sowie in der Prüfung des verbalen Langzeitgedächtnisabrufs.

Besonderes Augenmerk wurde Störungen des Arbeitsgedächtnisses gewidmet. Die Zusammenstellung der Testbatterie wurde hier nach dem Modell von Baddeley (s.1.3.1.3) ausgerichtet, um sowohl das Arbeitsgedächtnis selbst als auch seine Komponenten auf eine Beeinflussung zu untersuchen.

Die aufgedeckten Unterschiede zwischen Patienten und Norm sind nicht durch Alter oder geringere Schulbildung bedingt, wie die entsprechenden Vergleiche zeigen. Die Testergebnisse wurden zur Kontrolle entweder altersspezifischen Prozenträngen zugeordnet oder anhand eines eigens dafür erhobenen altersentsprechenden Normkollektivs bewertet. Auch betrafen die vergleichsweise schlechteren Ergebnisse der Diabetiker nicht nur einen vereinzelt Test. Sie zeigten sich einerseits in der Zusammenfassung verschiedener Untertests zu einem Index (ACI), wobei nicht jeder

der Untertests signifikante Gruppenunterschiede aufdeckte. Andererseits wurden auch in Einzeltests, die nicht dem ACI zugehörig waren, Signifikanzen gefunden.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die früh-postoperativ untersuchten Patienten schlechtere Arbeitsgedächtnisleistungen zeigten, als die später untersuchten (weiteres s. Kap. 5.2).

5.1.2 Korrelation der Defizite mit demographischen Parametern

Von verschiedenen Autoren wird eine Korrelation insbesondere von Erkrankungsdauer und Erkrankungsalter der Diabetiker mit den kognitiven Defiziten vermutet. Um eine Verfälschung der Ergebnisse dieser Arbeit durch einen dieser Parameter vorzubeugen, wurde bei der Auswahl der Patienten darauf geachtet, daß die beiden Untersuchungsgruppen hinsichtlich dieser Faktoren und auch des Lebensalters übereinstimmten. Es ist daher anzunehmen, daß die im Ergebnisteil aufgeführten Unterschiede der früh und spät untersuchten Patienten nicht auf demographischen Unterschieden basieren.

5.1.2.1 Erkrankungsdauer

In der hier vorliegenden Arbeit korrelierte keines der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests mit der Krankheitsdauer. Dieses Ergebnis wird von einem Großteil der sich mit dieser Frage beschäftigenden Studien bestätigt (s.Tab.40). Lediglich zwei ältere Studien konnten signifikante Korrelationen zwischen Erkrankungsdauer und kognitiven Dysfunktionen herstellen (Skenazy und Biegler 1984, Ryan et al. 1985). Hier jedoch war die Krankheitsdauer nur für einen Teil der durchgeführten Untersuchungen ein zuverlässiger Prädiktor. Ryan et al. (1985) vermuteten aufgrund ihrer Resultate, daß die Krankheitsdauer insbesondere als Prädiktor für Tests fungiere, welche linkshemisphärische Funktionen („crystallized intelligence“) messen. Diese Beeinträchtigung betreffe großteils in der Schule erworbene Fähigkeiten. Geringere Resultate in Tests, welche diese Funktionen erfassen, könnten

daher in einer verminderten Anwesenheit diabetischer Kinder in der Schule begründet sein.

In der hier vorliegenden Arbeit ist lediglich der MWT-B –Test als Parameter für derartige „kristallisierte“, an Schulbesuch gebundene Leistungen anzusehen. Allerdings finden sich hier im wesentlichen Normalbefunde.

Aufgrund dieser Einschränkung und der Vielzahl an Studien, die dieses Ergebnis nicht bestätigen konnten, scheint die Krankheitsdauer kein zuverlässiger Prädiktor für das Auftreten und das Ausmaß kognitiver Dysfunktionen bei Diabetikern zu sein, was sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie deckt.

Tab.38: Studien, die keine signifikante Korrelation zwischen Krankheitsdauer und kognitiven Defiziten nachweisen konnten

| Autor | Jahr |
|------------------|-------------|
| BALE | 1973 |
| RYAN et al | 1984 |
| FRANCESCHI et al | 1984 |
| LAWSON et al | 1984 |
| HOLMES | 1986 |
| GOLDEN et al | 1989 |
| POZESSERE et al | 1991 |
| RYAN et al | 1992 |

5.1.2.2 Alter bei Erstdiagnose

In der vorliegenden Untersuchung korrelierte nur die auditive Arbeitsgedächtnisprüfung signifikant mit dem Alter bei Erstdiagnose. Das bedeutet, daß Probanden, die in einem höheren Lebensalter erkrankten, in diesem Test bessere Ergebnisse erzielten als früher erkrankte. Ryan et al. (1985) fanden in einer Studie an jungen Diabetikern (10-19 Jahre), daß diejenigen, welche vor dem fünften Lebensjahr erkrankten, in verschiedenen neuropsychologischen Tests schlechter abschnitten als die später erkrankten. Betroffen waren bei Ryan et al. fünf kognitive Domänen: allgemeine Intelligenz, visuell-räumliche Wahrnehmung, Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Schulleistung

sowie geistige und motorische Geschwindigkeit. Vorangegangene Studien legen nahe, daß frühzeitig an einem Diabetes erkrankte Kinder einem relativ höheren Risiko ausgesetzt sind, kognitive Defizite zu entwickeln als gesunde gleichaltrige und Kinder mit einem späteren Erkrankungszeitpunkt (Skenazy und Biegler 1984, Ryan et al. 1985, Gilhaus et al. 1973, Holmes 1986, Rovet et al. 1987). Zusammenfassend weisen diese Studien darauf hin, daß die ersten fünf Lebensjahre die kritische Phase der Entwicklung von Hirnschädigungen repräsentieren. Gilhaus (Gilhaus et al. 1973) präsentierte Ergebnisse, die darauf hinweisen, daß Kinder, die frühzeitig (2.-5. Lebensjahr) an Diabetes erkranken, mit größerer Wahrscheinlichkeit EEG-Auffälligkeiten zeigen, als diejenigen, die zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert wurden. Ryan stellt die Hypothese auf, daß Episoden schwerer Hypoglykämien die Integrität des Gehirns intensiver verändern, wenn sie in einer frühen Lebensphase auftreten (Ryan et al. 1988).

5.1.3 Störfaktoren

Soweit möglich wurden Einflüsse, die das Ergebnis der Arbeit hätten verfälschen können, kontrolliert bzw. eliminiert. Sowohl im Vergleich mit der Norm als auch der beiden Untersuchungsgruppen untereinander ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Alter, Schulbildung, Geschlecht, Erkrankungsdauer oder Alter bei Erstdiagnose. Es wurden verschiedene neuropsychologische Testverfahren angewandt, um spezifische Mängel einzelner Tests zu kompensieren. Bis auf die selbst adaptierte und normierte auditive Arbeitsgedächtnisprüfung sind alle genutzten Tests allgemein anerkannte, normierte und vielfach eingesetzte Verfahren, die sensitiv für Intelligenzniveau, Gedächtnis und Aufmerksamkeitsfunktionen sein sollen.

Einige Faktoren jedoch begrenzen die Möglichkeiten, aus den vorliegenden Resultaten definitive Schlußfolgerungen zu ziehen. Zunächst einmal wurden die neuropsychologischen Funktionen nicht longitudinal erfaßt. Dies war aufgrund des Zwanges zu zeitlicher Begrenzung der Untersuchung leider nicht möglich. Des Weiteren wäre bei einer Querschnittsstudie, wie sie hier vorliegt, ein größeres Kollektiv wünschenswert gewesen, um die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

Obwohl die Sensitivität neuropsychologischer Tests für Gehirnschäden recht hoch ist, ist ihre Spezifität dies leider nicht. Verschiedene Faktoren können die Leistung eines Probanden bei dieser Art von Tests beeinflussen. Hierzu gehören Persönlichkeit, die

Fähigkeit sich mit einer Prüfungssituation auseinanderzusetzen sowie das Motivationsniveau des Probanden.

Ryan (Ryan et al. 1988) gibt zu bedenken, daß Diabetiker aufgrund des Umgangs mit einer chronischen Krankheit einen Persönlichkeitsstil entwickeln, der von außerordentlicher Vorsicht und sorgsamer Aufmerksamkeit für das Detail geprägt ist. Diese Persönlichkeitsstruktur könnte signifikanten Einfluß auf neuropsychologische Testergebnisse haben. Hierbei stellt sich auch die Frage, inwieweit diese Persönlichkeitsstruktur sich nach der KNPT wandelt. Denn auch nach dieser ist der transplantierte Diabetiker sicherlich weiterhin vorsichtig und aufmerksam, da er aufgrund der Immunsuppression weiterhin ein höheres Gesundheitsrisiko in sich trägt als der gesunde Erwachsene.

Zuletzt sei darauf hingewiesen, daß der Untersuchungszeitraum in der vorliegenden Studie nach KNPT zwei Jahre betrug. Es ist nicht ersichtlich, wie schnell die Restitution der kognitiven Fähigkeiten voranschreitet. Im Hinblick auf die Entwicklung der PNP und der autonomen Neuropathie nach Transplantation scheint jedoch ein längerer Untersuchungszeitraum kombiniert mit präoperativen Untersuchungen zu exakteren und deutlicheren Ergebnissen zu führen

5.1.3.1 Alertnessprüfung und peripher-motorische Polyneuropathie

Wie bereits erwähnt, ist für die Verarbeitung einer Information in einem der miteinander verknüpften Gedächtnissysteme die Selektion dieser von allen anderen eintreffenden Informationen zwingend. Das Konzept der Aufmerksamkeit basiert auf dieser Vorstellung (s.Abschnitt 1.3.2). Zu diesem Zweck wurden neben den Tests zur Erfassung verschiedener Gedächtnisfunktionen auch die Alertnessprüfung aus der TAP durchgeführt.

Im Vergleich zu den Normwerten erzielte das Diabetikerkollektiv signifikant langsamere Reaktionszeiten, die auf eine allgemeine Verlangsamung hinweisen (Zimmermann und Fimm 1992). In Bezug auf die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau auf einen Reiz hin anzuheben („phasische Alertness“), zeigen die Diabetiker jedoch keine signifikanten Defizite. Der Durchschnittswert von 1,25 bzw. 1,58 Ausreißern in den Alertnessprüfungen kann weiterhin auf kurzfristige Ausfälle der Aufmerksamkeitszuwendung bei Diabetikern hinweisen. Ausreißer treten in der Alertnessprüfung bei Gesunden nur mit einer Wahrscheinlichkeit von einem Prozent auf.

Bei Beurteilung der Ergebnisse ist jedoch zu beachten, daß die Alertnessprüfung neben der zerebralen Aufmerksamkeitsfunktion auch peripher-motorische Funktionen beansprucht. Daher stellt sich die Frage, inwiefern die schlechteren Resultate der Diabetesgruppe nicht nur aus einer gestörten Aufmerksamkeit, sondern auch aus den Auswirkungen der peripher-motorischen Neuropathie resultieren. Die periphere diabetische Polyneuropathie verursacht eine motorische Verlangsamung, welche sich in Reaktionszeitmessungen niederschlagen könnte. In der Literatur finden sich hierzu Studien, die neben der Prüfung kognitiver Fähigkeiten auch die einfache motorische Geschwindigkeit mittels „finger tapping test“ (Ryan et al. 1992) beziehungsweise „finger oscillation test“ (Skenazy und Biegler 1984) kontrolliert hatten. Ryan (Ryan et al. 1992) stellte hierbei eine signifikante Verlangsamung im „finger tapping test“ bei der Diabetikergruppe fest, während Skenazy und Biegler dies nur für die männlichen Probanden nachweisen konnten. Andere Autoren nutzten ähnlich wie in dieser Arbeit Tests, die sowohl Aufmerksamkeitsfunktionen als auch motorische Leistungen beanspruchen (Ryan et al. 1993, Ryan et al. 1992, Franceschi et al. 1984, Skenazy und Biegler 1984, Ryan et al. 1984, Ryan et al. 1985, Lawson et al. 1984). In einer Studie von 1993 zeigte Ryan unter Zuhilfenahme des „digit vigilance tests“ bei Diabetikern eine Reduktion der Fähigkeit, über einen längeren Zeitraum die Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten.

Im Rahmen der Überprüfung der psychomotorischen Geschwindigkeit befindet Ryan in drei seiner in diesem Zusammenhang durchgeführten Studien (Ryan et al. 1984, 1985 und 1992) Diabetiker für signifikant beeinträchtigt. Franceschi et al. konnten dies in ihrer Untersuchung (Franceschi et al. 1984) jedoch nicht bestätigen. Sowohl in den Studien von Ryan als auch in jener von Franceschi wurde der „digit symbol test“ aus der WAIS-R angewandt. Im Gegensatz zu Franceschi beschränkte Ryan sich jedoch nicht auf diesen Test, sondern wandte weitere Verfahren an, um eine Beeinflussung der motorischen Fähigkeiten nachzuweisen. In Bezug auf die hier vorliegende Untersuchung, bei welcher Aufmerksamkeitsfunktionen anhand von Reaktionszeitmessungen evaluiert wurden, ist zu erwähnen, daß Meuter (Meuter et al. 1980) bei der Überprüfung sowohl visueller als auch auditiver Reaktionszeiten signifikant schlechtere Resultate des Diabetikerkollektivs erhielt. Dieser Unterschied betraf sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter erkrankte Diabetiker.

In verschiedenen Studien, in denen die Entwicklung der Polyneuropathie des Diabetikers nach Transplantation untersucht wurde, zeigte sich, daß die peripher-

neurologischen Störungen sich innerhalb eines bestimmten Zeitraumes verbessern (Landgraf 1996). Dieser Zeitraum variiert zwischen zwei (Comi et al. 1991) und 10 Jahren (Navarro et al. 1997).

Während der Prozeß der Demyelinisierung reversibel zu sein scheint (Landgraf 1996), gilt dies für den Axonverlust der peripheren Nerven nicht (Vial et al. 1991, Müller-Felber et al. 1993). Auch scheinen die Verbesserungen der Nervenleitgeschwindigkeit sich eher in den motorischen als in den sensiblen Nerven zu manifestieren (Müller-Felber et al. 1993). Weiterhin sind diese Verbesserungen nach KNPT deutlicher als nach alleiniger Nierentransplantation (Müller-Felber et al. 1991, Navarro et al. 1990).

Die Ergebnisse der oben erwähnten Studien legen nahe, daß sich die periphere motorische Polyneuropathie nach Transplantation verbessert. Würde das Ergebnis der Alertnessprüfung primär durch die motorische Polyneuropathie beeinflusst, müßte die Patientengruppe, bei denen die Transplantation bereits länger zurückliegt, ein besseres Ergebnis aufweisen als die kurz nach Transplantation untersuchte. Dies war in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht der Fall, wobei allerdings der relativ kurze Zeitraum des follow-up von maximal zwei Jahren zu berücksichtigen ist. Desweiteren wurde die peripher motorische Funktion in der vorliegenden Untersuchung nicht evaluiert, so daß man sich hinsichtlich der Entwicklung motorischer Fähigkeiten bei den untersuchten Patienten nur an den bereits erwähnten Studien orientieren kann.

Naheliegender ist jedoch die Annahme, daß die Ergebnisse der Alertnessprüfung primär durch Aufmerksamkeitsfunktionen bestimmt werden und weniger durch motorische Fähigkeiten.

5.1.3.2 Einflußfaktor Diabetische Retinopathie

Aufgrund der bei Diabetikern häufig vorliegenden diabetischen Retinopathie könnte man erwarten, daß die Gedächtnisleistung bei einem solchen Kollektiv insbesondere für visuelle Reize vermindert ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Annahme jedoch nicht. Die einseitigen t-Tests für die visuellen Merkspannenprüfungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und der Norm. Keiner der Patienten erreichte einen Prozentrang im „abnormalen“ Bereich. Im Gegensatz dazu fand sich bei der auditiven Zahlenspannenprüfung vorwärts ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen Diabetikern und der Norm. Auch erzielten 25% des

Kollektivs Werte unterhalb eines grenzwertigen Prozentranges von zehn. In der auditiven Merkspanne rückwärts fand sich zwar kein signifikanter Mittelwertunterschied, jedoch lag auch hier ein kleiner Teil des Kollektivs (7%) unterhalb eines Prozentranges von zehn. Somit scheinen bei diesem Kollektiv weniger die visuellen als vielmehr die auditiven Gedächtnisprozesse beeinträchtigt zu sein. Eine Bestätigung dessen zeigt sich auch in der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung, wohingegen die visuelle Merkspanne rückwärts als repräsentativer Test für das visuelle Arbeitsgedächtnis bei den Diabetikern nicht signifikant schlechter als bei der Norm war. Die sich im Rahmen des Diabetes ausbildende Retinopathie scheint somit die hier vorliegenden Untersuchungen nicht in dem Maße beeinflusst zu haben, daß die kognitiven Defizite des Kollektivs auf sie rückführbar wären. Es müssen somit andere Ursachen den signifikant schlechteren Ergebnissen der Diabetiker in den durchgeführten neuropsychologischen Tests zugrundeliegen.

In Bezug auf die Ergebnisse der visuellen Kurzzeitgedächtnisprüfung stellt sich die Frage, ob die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen eine Verbesserung der zerebralen Verarbeitungsprozesse visueller Informationen reflektieren. Basierend auf der Vorstellung, daß die Ergebnisse der Prüfung der visuellen Merkspanne durch die Effektivität der sensorischen Informationsaufnahme beeinflusst würden, könnte man annehmen, daß aus einer Restitution der diabetischen Retinopathie nach Transplantation eine Verbesserung der Ergebnisse der visuellen Prüfungen resultieren würde. Laut Sutherland hat die Pankreastransplantation nach insgesamt drei postoperativen Jahren keinen klar erkennbaren positiven Effekt auf die fortgeschrittene diabetische Retinopathie (Sutherland 1992). Dieser Zeitraum schließt den maximalen postoperativen Zeitraum der hier vorliegenden Untersuchung ein. Ramsay befand, daß die Pankreastransplantation nur einen späten verbessernden Effekt auf die Retinopathie hat, welcher 36 Monate postoperativ wahrnehmbar wird (Ramsay et al. 1988). Andere Autoren konnten diesen Effekt ebenfalls nach längerer follow-up Periode feststellen (Scheider et al. 1991).

Diese Resultate legen die Vermutung nahe, daß die besseren Ergebnisse der spät untersuchten Patienten nicht auf einer Remission der Retinopathie, sondern auf einer Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsprozesse beruhen.

5.2 Entwicklung kognitiver Defizite nach KNPT

Durch eine Pankreastransplantation kann eine dauerhafte und stabile Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage erzielt werden. Die Werte des glykosylierten Hämoglobins werden normalisiert. Auch die unerkannten und lebensbedrohlichen Hypoglykämien, die eine wichtige Indikation zur Pankreasstransplantation darstellen, treten bei einem funktionierenden Transplantat nicht mehr auf (Klempnauer et al. 1996).

Inwiefern diese Normalisierung des Glucosestoffwechsels Einfluß auf die Spätkomplikationen des Diabetes nimmt, ist in Bezug auf Retinopathie, autonome Neuropathie und periphere Polyneuropathie von verschiedenen Autoren intensiv evaluiert worden (Sutherland 1992, Navarro et al. 1997, Solders et al. 1991, Naouri et al. 1992, Navarro et al. 1990, Landgraf 1996, Comi et al. 1991, Vial et al. 1991, Müller-Felber et al. 1991, Boucek et al. 1991, Navarro et al. 1991, Müller-Felber et al. 1993, Hathaway et al. 1993, Nusser et al. 1991).

Eine der Fragestellungen dieser Arbeit befaßt sich mit der Möglichkeit einer Verbesserung kognitiver, im Rahmen eines Diabetes entstandener Defizite durch erfolgreiche kombinierte Niere-Pankreastransplantation. Zu diesem Zweck wurde ein Gruppenvergleich durchgeführt, wobei die Zeit seit der Transplantation den Distraktor darstellte. Somit unterschieden sich die beiden Gruppen vor allem in Bezug auf den Zeitraum, in welchem sich die Patienten in euglykämischer Stoffwechsellage befanden. Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Durchschnittsalter, Dauer des Diabetes, Erkrankungsalter sowie Schulbildung. Daher sollten die Ergebnisse des Gruppenvergleichs nicht durch diese Faktoren beeinflusst sein. Der einzige Unterschied lag in dem Zeitraum in welchem die Patienten dialysepflichtig waren. Dieser war bei der Untersuchungsgruppe „spät“ signifikant länger.

Die durch die zuvor beschriebenen Tests erfaßten Einzelfunktionen Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis wurden anhand der WMS-R zum Attention-Concentration Index zusammengefaßt. Dieser zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zum Untersuchungszeitpunkt. Die Auswertung der Indices hinsichtlich der beiden Gruppen zeigt, daß die kognitiven Defizite im Bereich Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis sich nach längerer Zeit der Euglykämie verbessern.

Welche der einzelnen Komponenten für diese Verbesserung ausschlaggebend ist, zeigt die Analyse der Einzelergebnisse.

5.2.1 Entwicklung der Einzelfunktionen post operationem

Reine Aufmerksamkeitsfunktionen, die bei langjährigen Diabetikern beeinträchtigt sind (Ryan 1993), lassen sich durch eine Normalisierung der Stoffwechsellage nicht verbessern. Auch die beiden Untersuchungskollektive dieser Arbeit zeigten im Hinblick auf die den Reaktionszeiten zugeordneten Prozenträge der Alertnessprüfung keine signifikanten Unterschiede. Der einzige signifikante Unterschied lag in dem den Standardabweichungen zugeordneten Prozenträgen der Alertnessprüfung ohne Warnton, wobei die Untersuchungsgruppe „spät“ im Vergleich mit der Gruppe „früh“ schlechtere Ergebnisse erhielt. Da dieser Unterschied jedoch nur einen der Untersuchungsparameter betraf, ist die Bedeutung dieses Befundes eher fraglich.

Aufgrund der Ergebnisse des Gruppenvergleichs ist ersichtlich, daß die zerebralen Veränderungen, die eine Verminderung der Aufmerksamkeitsleistung bei Diabetikern bewirken, entweder irreversibel sind oder aber für ihre Restitution einen längeren Zeitraum als die hier vorliegenden zwei Jahre benötigen.

In Bezug auf die mnestischen Funktionen zeigte sich für das hier untersuchte Kollektiv, daß einige dieser Funktionen durch die Normalisierung der Stoffwechsellage verbessert werden können.

Die Evaluation der Kurzzeitgedächtnisfunktionen ergab für Diabetiker, die länger als ein Jahr eine euglykämische Stoffwechsellage aufzuweisen hatten, bessere Ergebnisse als für diejenigen, deren Transplantation und damit verbundene Euglykämisierung maximal ein Jahr zurücklag. Keine Unterschiede ergaben sich für kurz- und langfristiges Behalten von Textinformationen. In dem hierzu angewandten Test fanden sich jedoch auch im Gesamtkollektiv keine Auffälligkeiten bei den Diabetikern.

Die Hypothese, daß die cerebralen Verarbeitungsprozesse durch die Euglykämisierung der Stoffwechsellage verbessert werden, wird durch das Resultat der Zahlenspannenprüfung vorwärts gestützt. Da bei dieser Prüfung der sensorische „Eingang“ der Information als nicht vom Diabetes beeinträchtigt gilt, legen die signifikant schlechteren Ergebnisse der Diabetiker nahe, daß die Prozessierung der

Information im Kurzzeitgedächtnis von Diabetikern nach KNPT zunächst beeinflusst ist. Diese Defekte scheinen jedoch reversibel oder zumindest reduzierbar zu sein.

Die Funktion des Arbeitsgedächtnisses wurde anhand der Spannenprüfungen rückwärts und der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung erhoben. Der direkte Gruppenvergleich ergab hier nur für die VMSR signifikante Unterschiede. Für die Zahlenspannenprüfung rückwärts zeigte sich jedoch im Rahmen der Korrelationsberechnungen ein signifikanter Bezug zum Untersuchungszeitpunkt. Zwischen Dauer der Euglykämisierung und der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Anhand der Rückwärtsdurchgänge der Spannenprüfungen aus der WMS-R läßt sich hier ebenso wie bei den Kurzzeitgedächtnisprüfungen (Vorwärtsdurchgänge) erkennen, daß sich sowohl visuelles als auch auditives Arbeitsgedächtnis nach Transplantation verbessern.

Auch die Ergebnisse des ACI stützen diesen Befund, während die AGA-Prüfung vielleicht auch aufgrund ihrer höheren Korrelation zu reinen Aufmerksamkeitsfunktionen (vgl. Tab.32) eine abweichende Charakteristik zeigt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Defizite in Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie Aufmerksamkeit, die in dieser Arbeit aufgedeckt wurden, teilweise rückbildungsfähig zu sein scheinen. Ein Benefit der Transplantation für die Patienten ist insbesondere die mögliche Verbesserung zuvor verminderter Gedächtnisleistungen im Bereich des Arbeits- und des Kurzzeitgedächtnisses. Ergebnisse in Tests, die reine Aufmerksamkeitsfunktionen prüfen, scheinen sich hingegen zumindest nach einem Zeitraum von zwei Jahren postoperativ nicht verbessern zu lassen.

Laut Zimmermann und Fimm (Zimmermann und Fimm 1988) erscheint es schwierig, Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen voneinander zu trennen. Die hier vorliegenden Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, daß die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses nicht allein von Aufmerksamkeitsfunktionen abhängen. Inwieweit die Defizite des Arbeitsgedächtnisses allein auf Störungen des Kurzzeitgedächtnisses oder weiteren Störungen im Laufe der Informationsverarbeitung im Arbeitsgedächtnis basieren, verbleibt unklar, da sich sowohl eine Verbesserung von Kurzzeit- als auch von Arbeitsgedächtnisfunktionen nach Transplantation gezeigt hat.

Diese Ergebnisse belegen einen engen Zusammenhang zwischen Störungen von Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis.

Ein Vergleich der hier vorliegenden Ergebnisse zur Entwicklung kognitiver Defizite bei Typ I-Diabetikern nach KNPT mit Untersuchungen anderer Autoren war nicht möglich: ähnliche Studien wurden in der Literatur bisher nicht veröffentlicht.

Die Faktoren, welche diese Verbesserung nach der Transplantation ermöglichen, sollten in der neugewonnenen stabilen Stoffwechsellage der transplantierten Diabetiker begründet sein. Ein Wegfall metabolischer Entgleisungen, sowie eine mögliche Restitution struktureller und neurochemischer Veränderungen im Gehirn des Diabetikers wären hier in Erwägung zu ziehen. Auch hier sei jedoch auf die Besonderheit des untersuchten Kollektivs hingewiesen. Die initial höhere Dosis der Immunsuppressiva könnte ebenfalls zu den oben beschriebenen Unterschieden zwischen den beiden Untersuchungsgruppen beigetragen haben (s. Kap. 5.3.3.1.).

5.3 Interkorrelation der Testverfahren

Im Hinblick auf die Ergebnisse sowohl dieser Arbeit als auch auf die angeführten Studien bestätigt sich die Vermutung, daß der Diabetes und die mit ihm verbundenen Spätkomplikationen neben dem peripheren auch das zentrale Nervensystem schädigt. Die Symptomatik der ZNS-Beteiligung scheint hierbei jedoch nicht einheitlich und spezifisch zu sein.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten manifestierte sich die ZNS-Beteiligung in Störungen der Aufmerksamkeit, des Kurzzeit- und des Arbeitsgedächtnisses. Die Evaluation dieser als inhomogen anzunehmenden Störungen erfolgte mit Hilfe einer aus verschiedenen Verfahren zusammengesetzten neuropsychologischen Testbatterie. Aufgrund der engen Beziehung von Aufmerksamkeit, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, wie in Kap. 1.3 dargestellt, stellt sich die Frage, ob nicht einige wenige dieser Tests ausreichend wären, um die kognitiven Defizite aufzudecken.

Möglicherweise werden durch die verschiedenen Testverfahren jedoch unterschiedliche Komponenten des Arbeitsgedächtnisses angesprochen, so daß durch die Vielzahl der Verfahren eine Aufdeckung der kognitiven Defizite mit größerer Sicherheit gelingt.

In den im Hinblick auf diese Fragestellung durchgeführten Interkorrelationsberechnungen fand sich eine relevante Korrelation zwischen auditivem Arbeitsgedächtnis und Alertnessprüfung ohne Warnton. Alle weiteren Parameter des Arbeitsgedächtnisses wie ZSR, VMSR und ACI zeigten keine signifikante Korrelation zu den Aufmerksamkeitsprüfungen.

Weiterhin zeigte sich, daß die auditive Arbeitsgedächtnisprüfung mit Ergebnissen der „Zahlenspanne vorwärts“ und mit denen von „Logisches Gedächtnis I“ und „II“ signifikant korrelierte und damit einen Zusammenhang zu allen Kurz- und Langzeitgedächtnis erfassenden Testverfahren mit Ausnahme der visuellen Merkspanne vorwärts zeigte. Im Gegensatz dazu zeigten die aus der WMS-R stammenden das Arbeitsgedächtnis erfassenden Prüfungen „Zahlenspanne rückwärts“ und „visuelle Merkspanne rückwärts“ nur eine signifikante Korrelation zur „visuellen Merkspanne vorwärts“.

Daraus läßt sich schließen, daß Patienten mit Aufmerksamkeits- oder Kurzzeitgedächtnisstörungen nicht zwangsläufig auch in verschiedenen Tests zur Arbeitsgedächtnisfunktion durchweg gleichartig auffällige Ergebnisse zeigen müssen.

Diese mittels statistischer Berechnungen gewonnenen Ergebnisse spiegeln sich auch in den Ergebnissen des Gruppenvergleichs wieder. In den das Arbeitsgedächtnis erfassenden Testverfahren „Visuelle Merkspanne rückwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“ fanden sich entweder signifikante Gruppenunterschiede oder aber eine signifikante Korrelation zum Untersuchungszeitpunkt als Zeichen für eine Verbesserung dieser Funktionen post operationem. Im Gegensatz hierzu war in der Alertnessprüfung und der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung keine Verbesserung zu verzeichnen.

Somit könnte die hier verwendete auditive Arbeitsgedächtnisprüfung stärker von Aufmerksamkeitsfunktionen ähnlich der Alertnessprüfung, in welcher sich auch keine Verbesserung zeigte, abhängig sein. In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, daß der hier als AGA adaptierte auditive Test ursprünglich in gleicher Art wie die Alertnessaufgabe als computergestützte Aufgabe der TAP entwickelt wurde.

Die oben genannte Annahme stünde im Konsens mit der im Ergebnisteil präsentierten Korrelation zwischen auditiver Arbeitsgedächtnisprüfung und Alertnessprüfung ohne Warnton (vgl. Tab. 32). Im Gegensatz dazu könnten die Spannenprüfungen der WMS-R eher auf Defekte im Laufe der weiteren Informationsverarbeitung im Arbeitsgedächtnis hinweisen.

Sowohl aus den Ergebnissen der Interkorrelationsberechnungen als auch an der Entwicklung der Einzelfunktionen post operationem zeigt sich, daß die in der Arbeit angewandten Testverfahren nicht gegeneinander austauschbar sind. Die im Kollektiv vorhandenen kognitiven Störungen im Bereich von Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit sind in diesem Kollektiv nicht so hochgradig ausgeprägt, daß sie sich in allen Tests in gleicher Weise abbilden. Diese z.T. ausgeprägte Selektivität der Befunde ist in den Kasuistiken des Kapitels 4.3 exemplarisch nachvollziehbar. Somit ist die Zusammenstellung einer Testbatterie aus verschiedenen neuropsychologischen Verfahren gerechtfertigt, um auch einen Patienten mit nur geringen kognitiven Defiziten aus dem Gesamtkollektiv herauszufiltern und somit die Sensitivität der Methodik zu erhöhen.

5.4 Mögliche Ursachen kognitiver Defizite im Kollektiv

Verglichen mit den Komplikationen des peripheren Nervensystems sind die diabetischen Veränderungen des ZNS relativ unauffällig. Die Pathogenese dieser Spätschäden ist zurzeit noch nicht geklärt. Als Ursachen werden cerebrovaskuläre, metabolische und neurochemische Veränderungen in Betracht gezogen. Inwieweit diese Veränderungen auseinander resultieren ist bislang ungeklärt. Eine multifaktorielle Genese ist daher wahrscheinlich (Gold et al. 1994). Neben den allgemein für Diabetikerkollektive geltenden Einflußfaktoren treten bei dem hier untersuchten Kollektiv des Weiteren noch die immunsuppressive Therapie, der operative Eingriff per se sowie postoperativ auftretende cerebrale Entzündungen hinzu.

5.4.1 Neurologische Komplikationen vor Transplantation

5.4.1.1 Hypoglykämien

Unter Normbedingungen werden 90% der metabolischen Energie für das Gehirn durch Glucose bereitgestellt. Eine konstante Glucosezufuhr ist für den normalen cerebralen Mechanismus essentiell, da der Kohlenhydratspeicher des Gehirns sehr klein ist (Mooradian 1988).

Eine kurzfristige Unterbrechung dieser Zufuhr in Form einer akuten Hypoglykämie kann zu temporären kognitiven Dysfunktionen führen (Blackman et al. 1990, Hoffman et al. 1989, Pramming et al. 1986, Stevens et al. 1989). Studien, bei denen neuropsychologische Tests bei verschiedenen Blutglucosespiegeln durchgeführt wurden, zeigten, daß ab einem Blutzuckerspiegel um etwa 50 mg/dl (2,8mM) kognitive Defizite bei Diabetikern nachweisbar sind (Hoffman et al. 1989, Pramming et al. 1986). Dies gilt sowohl für Diabetiker als auch für Nicht-Diabetiker (Blackman et al. 1990, Hoffman et al. 1989). Pramming (Pramming et al. 1986) konnte in einer frühen Studie nachweisen, daß sich diese Veränderungen jedoch nach Anheben des Blutzuckerspiegels auf ein euglykämisches Niveau wieder zurückbildeten. Von der akuten Hypoglykämie scheinen besonders komplexe Denkvorgänge, Entscheidungsfindung, Aufmerksamkeit sowie motorische Kontrolle betroffen zu sein (Hoffman et al. 1989). Hoffman (Hoffman et al. 1989) weist darauf hin, daß die kognitiven Störungen einsetzen, bevor die Patienten die Symptome einer Hypoglykämie wahrnehmen.

Wenn auch die kognitiven Defizite im Rahmen einer akuten Hypoglykämie nur temporärer Natur sind, kommt es bei einer solch gravierenden Stoffwechsellage doch zu metabolischen und neurochemischen Veränderungen, die zu einer permanenten Schädigung des Gehirns führen können (Mc Call 1992). Daher ist es nicht verwunderlich, daß wiederholte schwere Hypoglykämien als eine Ursache für permanente kognitive Defizite bei Diabetikern in Betracht gezogen werden (Lincoln et al. 1996). Es könnte daher angenommen werden, daß die Anzahl schwerer Hypoglykämien als Prädiktor für das Ausmaß der kognitiven Defizite fungieren. Verschiedene Autoren konnten eine Beziehung zwischen Anzahl schwerer Hypoglykämien und kognitiven Defiziten herstellen (Meuter et al. 1980, Skenazy und Biegler 1984, Sacchon 1992, Ryan et al. 1992, Deary et al. 1993, Gold et al. 1994, Lincoln et al. 1996,

Langan et al. 1991, Wredling et al. 1990). Diesen stehen jedoch diverse Studien gegenüber, denen dieser Rückschluß nicht gelang (Lawson et al. 1984, Ryan et al. 1984, 1985 und 1992, Golden et al. 1989, DCCT Res Group 1996, Reichard et al. 1991 I und II). Gilhaus (Gilhaus et al. 1973) zeigte, daß bei diabetischen Kindern ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämiefrequenz und EEG-Anomalien besteht. Wredling (Wredling et al. 1990) fand, daß diabetische Erwachsene, die wiederholte hypoglykämische Episoden erlitten hatten, bei neuropsychologischen Tests geringere Ergebnisse erzielten als diejenigen ohne solche Episoden. Die Defizite bezogen sich insbesondere auf Tests, welche Frontallappenfunktionen widerspiegeln sollen. Weiterhin zeigte sich eine milde Beeinflussung von Kurzzeit- und assoziativem Gedächtnis. Dieses Ergebnis wird gestützt durch eine frühere Untersuchung von Bale (Bale 1973). Keine Differenzen zeigten sich in Tests, die motorische Geschwindigkeit und visuelle Leistungen verlangten. In einer Studie von 1993 befand Ryan (Ryan et al. 1993), daß die Anzahl an Hypoglykämieepisoden alleine bei Typ I-Diabetikern keinen signifikanten Bezug zu den Ergebnissen neuropsychologischer Tests zeigte. Die Interaktion zwischen PNP und Hypoglykämieepisoden, ausgedrückt als Interaktionsterm, galt jedoch für einen gewissen Anteil der Testergebnisse als signifikante Einflußgröße.

Daß der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und kognitiver Dysfunktion nicht regelmäßig nachzuweisen war, könnte implizieren, daß er tatsächlich nicht existiert. Auf der anderen Seite jedoch könnte dieser Mangel durch den retrospektiven Charakter der meisten vorliegenden Studien bedingt sein. Ryan (Ryan et al. 1985) räumt ein, daß seine Ergebnisse auf der Tatsache beruhen könnten, daß es nicht möglich war, verlässliche Aussagen über die Häufigkeit der Hypoglykämien von den Patienten zu erhalten. In einer groß angelegten Studie der DCCT Research Group (DCCT Research Group 1996), bei der ebenfalls kein Zusammenhang aufgedeckt wurde, wurden die Hypoglykämien direkt nach ihrem Auftreten an eine Kontrollstelle gemeldet. Hier geben die Autoren jedoch zu bedenken, daß der follow-up Zeitraum möglicherweise nicht lang genug gewesen sei, um zu einer Manifestation der mit schweren Hypoglykämien assoziierten kognitiven Dysfunktionen zu führen. Eine weitere Ursache für die Inhomogenität der Ergebnisse könnte auch in der unterschiedlichen Definition einer schweren Hypoglykämie sowie in Kodierung der Hypoglykämie als dichotome Variable (vorhanden/nicht vorhanden) liegen (Ryan et al. 1992).

Die Frage, ob das kognitive Defizit aus wiederholten schweren Hypoglykämien der Diabetiker resultiert, scheint daher nicht eindeutig beantwortbar zu sein. Desweiteren sollte die Möglichkeit des umgekehrten kausalen Zusammenhanges nicht außer Acht gelassen werden. Diabetiker mit kognitiven Defiziten werden sich möglicherweise einer Hypoglykämie nicht so schnell bewußt, so daß diese einen schwereren Verlauf nehmen kann.

5.4.1.2 Grad der metabolischen Kontrolle – Hyperglykämien

Die überzeugendsten neuropsychologischen Beweise für eine Beziehung zwischen Hyperglykämie und kognitiven Dysfunktionen findet man in Studien an älteren Typ II-Diabetikern (Ryan et al. 1992, Ryan et al. 1993, Ryan et al. 1988, Reaven et al. 1990). Probanden mit erhöhten HbA_{1c}-Spiegeln tendieren in Tests, die Lernen, Wahrnehmung und komplexe psychomotorische Leistungen beanspruchen, dazu, schlechtere Ergebnisse zu erzielen. Schlechte glykämische Kontrolle führt zu weiteren Langzeitkomplikationen wie Retinopathie und peripherer Neuropathie (Biessels et al. 1994). Studien mit jüngeren Erwachsenen, die an einem TypI-Diabetes leiden, zeigen weniger konsistente Ergebnisse (Bale 1973, Franceschi et al. 1984, Skenazy und Biegler 1984, Ryan et al. 1984, Pozzessere et al. 1991, Ryan et al. 1992, Holmes 1986).

Lawson (Lawson et al. 1984) zeigte, daß Diabetiker einen geringeren Memory Quotient in der alten WMS erhielten. Diese Werte waren jedoch unabhängig von der metabolischen Kontrolle, welche in den der Studie vorangehenden sechs bis acht Wochen anhand des HbA_{1c}-Spiegels evaluiert wurde. Pozzessere (Pozzessere et al. 1991) stellte fest, daß weder elektrophysiologische noch psychometrische Abnormalitäten eine signifikante Korrelation zum Grad der metabolischen Kontrolle aufwiesen.

Im Gegensatz hierzu konnte Holmes (Holmes et al. 1986) einen Zusammenhang zwischen den Wortschatz- und Informations-Scores der WAIS und den HbA_{1c}-Werten ihrer Probanden herstellen. Hierbei lagen die Werte der Patienten mit hohen HbA_{1c}-Spiegeln niedriger als diejenigen der Patienten, deren metabolische Kontrolle besser war. Ursächlich für diesen Unterschied könnte diesen Resultaten möglicherweise eine unregelmäßigere Schulleistungsleistung oder geringere Lernleistung durch Aufmerksamkeitsschwankungen bei den schlechter eingestellten Diabetikern zugrunde

liegen. Ryan (Ryan et al.1992) stellte fest, daß eine geringere Leistung insbesondere bei der Bewältigung psychomotorischer Aufgaben mit der Präsenz der peripheren Polyneuropathie sowie einer schlechten metabolischen Kontrolle korreliert. Weiterhin haben neurophysiologische und bildgebende Verfahren demonstriert, daß erwachsene Diabetiker mit schlechter kontrollierten Blutzuckerspiegeln Anzeichen einer cerebralen Dysfunktion aufweisen (Dejgaard et al.1991).

Zusammengefaßt weisen diese Studien darauf hin, daß chronische Hyperglykämien im Rahmen eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus mit der Entwicklung einer „zerebralen Neuropathie“ in Verbindung stehen.

5.4.2 Neurologische Komplikationen nach Transplantation

Neben der Grunderkrankung Diabetes mellitus und den mit ihr verbundenen Stoffwechselveränderungen ist auch die KNPT und die anschließende immunsuppressive Therapie als Ursache für die beobachteten kognitiven Defizite in Erwägung zu ziehen.

5.4.2.1 Direkte Auswirkungen der Immunsuppressiva

Neben Auswirkungen auf das periphere Nervensystem können die verschiedenen Immunsuppressiva sich auch auf das ZNS auswirken (s.Kap.1.2.3).

Ob die oben aufgeführten Nebenwirkungen der Immunsuppressiva zu einer bleibenden Schädigung des ZNS führen, die die in dieser Arbeit untersuchten Gedächtnisfunktionen beeinträchtigen könnten, ist nicht gesichert. Die Möglichkeit jedoch, daß die Patienten aufgrund der Nebenwirkungen wie Vigilanzstörung, Depression und Ängstlichkeit in der Durchführung der Tests beeinträchtigt waren, ist zu bedenken. Insbesondere die Beeinträchtigung von Gedächtnis und Konzentration unter Kortikosteroidmedikation ist zu beachten (Patchell 1994). Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß mit der Untersuchungsgruppe „spät“ diejenige Gruppe, die eine längere Zeit der Immunsuppression aufzuweisen hat, die besseren Resultate in den Gedächtnisprüfungen erzielte. Allerdings werden im Rahmen der immunsuppressiven Therapie zumeist die initialen Dosen höher gewählt, so daß man für die Untersuchungsgruppe „früh“ zum

Zeitpunkt der hier durchgeführten Untersuchungen einen höheren Spiegel an immunsuppressiven Medikamenten annehmen muß. Wenn also eine Beeinflussung der kognitiven Fähigkeiten im Rahmen der Immunsuppression stattgefunden hat, scheint diese in ihrer Ausprägung eher von einem aktuell hohen Serumspiegel als von einer höheren Kumulationsdosis abzuhängen. Dieser Sachverhalt wurde hier nicht überprüft, sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden.

5.4.2.2 Infektionen des ZNS

Transplantatempfänger haben aus diversen Gründen ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Der wichtigste unter diesen ist sicherlich die Unterdrückung der körpereigenen Abwehr im Rahmen der immunsuppressiven Therapie (Patchell 1994).

ZNS-Infektionen sind eine relativ häufige und lebensbedrohliche postoperative Komplikation der Organtransplantation. Bis zu zehn Prozent der Transplantatempfänger entwickeln zu einem postoperativen Zeitpunkt eine Infektion des zentralen Nervensystems wie akute und chronische Meningitiden, Enzephalitiden sowie zerebrale Abszesse. Von diesen enden 44-77% letal (Conti und Rubin 1988).

Die Wahrscheinlichkeit, daß einer der hier untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer akuten unerkannten ZNS-Infektion litt, ist als sehr gering einzuschätzen. Alle Patienten wurden im stationären Rahmen intensiv untersucht. Mögliche Verminderungen der kognitiven Fähigkeiten durch zuvor abgelaufene schwere Infektionen sind jedoch nicht vollkommen auszuschließen.

5.5 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Betrachtet man die metabolischen, neurochemischen und pathologisch-anatomischen Veränderungen (Ziegler et al. 1994, McLeod et al. 1994, Gagne et al. 1997, Lackovic et al. 1990, Patrick et al. 1990, McCall et al. 1979, Giedde et al. 1981, Reske-Nielsen et al. 1965, Olson et al. 1968, Mukai et al. 1980, Perros et al. 1997) im Rahmen eines Diabetes, so ist das Auftreten kognitiver Defizite nicht ganz unerwartet. In den hierzu

vorliegenden Studien besteht nur wenig Übereinstimmung hinsichtlich der spezifischen Funktionen, die beim Diabetes beeinträchtigt sind (s. Kapitel 1.4). Ebenso ist das Ausmaß dieser Beeinträchtigungen umstritten (Richardson 1990). Erschwerend kommt hinzu, daß in Studien zur Untersuchung identischer Hirnfunktionen unterschiedliche Testverfahren angewandt wurden. Weiterhin unterscheiden sich die Untersuchungskollektive der einzelnen Arbeiten in Bezug auf Alter, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Erkrankung erheblich voneinander (s. Kapitel 1.4).

Eine Reduktion mnestischer Fähigkeiten im Rahmen eines Diabetes konnte wie in Kapitel 1.4 dargestellt nur in einem Teil der zu diesem Thema durchgeführten Studien gefunden werden. Aufgrund der Heterogenität der in diesen Untersuchungen angewandten Verfahren erscheint es nicht einfach, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch Resultate anderer Autoren zu stützen.

In Studien von Sachon (Sachon et al. 1992), Ryan (Ryan et al. 1984), Pozzessere (Pozzessere et al. 1991) und Meuter (Meuter et al. 1980) wurde zur Evaluierung der Gedächtnisleistung der Patienten neben anderen Verfahren die auch in dieser Arbeit durchgeführte Zahlenspannenprüfung der WMS-R bzw. der alten WMS angewandt. Hierbei fand Sachon keinen signifikanten Leistungsunterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, während sowohl Ryan als auch Pozzessere eine Beeinträchtigung von Kurzzeitgedächtnisleistungen des Diabetikerkollektivs mit Hilfe dieses Subtests nachweisen konnten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit betrafen die Defizite in Pozzesseres Kollektiv jedoch die Zahlenspannenprüfung rückwärts, während die Vorwärtsprüfung bei den Diabetikern unauffällig ausfiel. Es sei jedoch angemerkt, daß das von Pozzessere untersuchte Kollektiv mit 16 Patienten sehr klein ausfiel.

Störungen des Langzeitgedächtnisses, die mit Hilfe des Subtests „Logisches Gedächtnis“ aus der WMS-R erhoben wurden, konnten in dem hier untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Dieses Resultat findet seine Bestätigung in zwei Studien von Ryan (Ryan et al. 1992 bzw. 1993). Hierbei absolvierten 75 bzw. 142 Typ-I-Diabetiker im Rahmen einer größeren neuropsychologischen Testbatterie auch den Test „Logisches Gedächtnis“ der WMS-R. In beiden Studien konnte Ryan keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven und den jeweils standardisierten Normkollektiven nachweisen.

Bei Vergleich der hier vorliegenden Ergebnisse muß darauf hingewiesen werden, daß im Gegensatz zu den Studien anderer Autoren das Patientenkollektiv aus bereits

transplantierten Diabetikern besteht. Daher sind für die aufgedeckten Defizite auch andere Ursachen als der Diabetes per se in Betracht zu ziehen. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang auf die postoperativ eingesetzte immunsuppressive Therapie hinzuweisen, da auch die eingesetzten Wirkstoffe zu Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems führen können (s.Kap. 1.2.3). Auf diesen Aspekt wurde oben bereits näher eingegangen.

5.6 Ausblick

Die hier vorgelegte Arbeit zeigt, daß Typ-I-Diabetiker nach langjähriger Krankheitsdauer neben den Komplikationen des peripheren Nervensystems ebenfalls Störungen im Bereich des zentralen Nervensystems entwickeln. Diese Störungen sind nach einer Euglykämisierung der Stoffwechsellage durch KNPT teilweise reversibel. Sowohl aus dem Vorhandensein dieser Störungen, als auch aus der Reversibilität ergeben sich für Patient und behandelnden Arzt Konsequenzen. Der Patient ist durch die hier dargestellten Defizite im Bereich von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sowohl im Berufsleben als auch in der Bewältigung der Alltagsanforderungen eingeschränkt. Die untersuchten Patienten berichteten über Probleme beim Behalten einer Telefonnummer, der Anfertigung von Merktzetteln sowie einer nachlassenden Konzentrationsfähigkeit am Arbeitsplatz. Derartige Handicaps tragen neben dem Diabetes per se als chronische Krankheit sicherlich zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität bei. Einschränkungen der Lebensqualität werden zunehmend als wichtige Parameter in der Behandlung chronischer Krankheiten betrachtet.

Ebenso sollte auf der Seite der behandelnden Ärzte die Möglichkeit des Vorliegens solch kognitiver Defizite, zum Beispiel bei der Auswahl des Therapieregimes nicht außer Acht gelassen werden. Eine intensivere Schulung dieser Patienten zur Führung ihres Diabetes unter Berücksichtigung der zum Teil diskret eingeschränkten kognitiven Funktionen wäre eine praktische Konsequenz.

Die neugewonnene Insulinunabhängigkeit aber sicherlich auch die Verbesserung der kognitiven Leistungen nach KNPT erleichtert den Patienten die Wiedereingliederung in den Arbeitsprozeß. Ebenso kann diese für die Compliance der Patienten hinsichtlich der postoperativen Therapieführung relevant sein.

Die in dieser Arbeit behandelte Thematik nimmt zum gegenwärtigen Zeitpunkt verglichen mit den Untersuchungen zur peripheren Polyneuropathie in der Literatur nur einen geringen Stellenwert ein. Insbesondere die Auswirkungen der KNPT auf die kognitiven Defizite sollten jedoch im Weiteren näher untersucht werden. Den Ergebnissen dieser Arbeit folgend böten sich hierzu insbesondere Prüfungen des Arbeitsgedächtnisses als sensitive Meßparameter an.

Desweiteren könnte ein längerer Untersuchungszeitraum die Entwicklung der Aufmerksamkeitsleistungen nach Transplantation bewerten helfen. Möglicherweise würden auch diese sich nach einem längeren Zeitraum verbessern. Weitere Studien sollten longitudinal aufgebaut sein, um die Entwicklung der kognitiven Leistungen einzelner Patienten beurteilen zu können. Zu beachten wäre jedoch die methodische Gefahr eines Retest-Effektes bei einer Longitudinalstudie.

Neben der hier zur Anwendung gekommenen neuropsychologischen Testbatterie wären parallel Studien sowohl mit elektrophysiologischen Untersuchungen wie EEG oder kognitiv-evozierten Potentialen (P-300), als auch mit bildgebenden Verfahren zu erwägen. Somit könnten Hinweise auf die Morphologie und die Lokalisation der Störungen erhalten werden.

Auf die Problematik des Einflusses der immunsuppressiven Therapie auf die kognitiven Leistungen des hier untersuchten Kollektivs wurde bereits hingewiesen. Weitere Studien könnten die Frage, ob der aktuelle Serumspiegel oder die kumulierte Dosis entscheidend für die Auswirkungen dieser Medikamente sind, ebenfalls beantworten.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sind in erster Linie nur auf das hier untersuchte Kollektiv zu beziehen. Eine Generalisierung der Aussagen ist aufgrund der genannten Einschränkungen der Arbeit nur mit Vorsicht zu vollziehen. Die Ergebnisse sollten jedoch Anlaß zu weiteren und umfangreicheren Untersuchungen - wie oben vorgeschlagen - sein.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 40 Typ-I-Diabetiker (? :? = 20:20) im Alter von 26-54 Jahren (MW=39,72; SD= 7,00) untersucht. Die Krankheitsdauer variierte zwischen 14 und 47 Jahren (MW= 25,63; SD= 7,27). Die Untersuchungen fanden 0-24 Monate nach einer kombinierten Niere-Pankreas-Transplantation statt. Anhand des Untersuchungszeitpunktes wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 (n=19; =6Mo. postoperativ) und Gruppe 2 (n=21; >6Mo. postoperativ) unterschieden sich hinsichtlich Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Erstdiagnose und Dialysedauer nicht wesentlich voneinander.

Die Untersuchungen wurden eigenständig mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie von etablierten und z.T. auch neu entwickelten Verfahren durchgeführt. Speziell für die Zwecke dieser Arbeit wurde die auditive Gedächtnisprüfung adaptiert und Normen eines gesunden Normkollektivs erstellt.

(1) Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen weisen darauf hin, daß zahlreiche Typ I-Diabetiker auch nach erfolgreicher kombinierter Nieren-Pankreas-Transplantation **deutliche kognitive Defizite** aufweisen. Hiervon betroffen waren bei dem hier untersuchten Kollektiv Funktionen von Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie von Aufmerksamkeit. Im Gegensatz hierzu zeigen sich keine Defizite im Bereich von Intelligenzniveau und verbalem Langzeitgedächtnis.

Im Bereich des **Kurzzeitgedächtnisses**, erfaßt mit Hilfe der Zahlenspannenprüfung vorwärts, zeigten 25% des Gesamtkollektivs pathologische Ergebnisse.

Die Evaluation von **Arbeitsgedächtnisfunktionen** wurde mit Hilfe verschiedener Testverfahren durchgeführt. Hierbei zeigten in der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung 30%, in der Zahlenspannenprüfung rückwärts 7,5% der Patienten des Gesamtkollektivs Ergebnisse im pathologischen Bereich.

Defizite von **Aufmerksamkeitsleistungen**, erfaßt mit der Alertnessprüfung aus der computerisierten TAP, waren bei 30% des Gesamtkollektivs nachzuweisen.

Keine pathologischen Ergebnisse zeigte das Kollektiv in visuellen Kurz- und Arbeitsgedächtnistests (visuelle Merkspanne vorwärts und rückwärts) sowie in den verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnistests (Logisches Gedächtnis I und II).

Insgesamt zeigen sich insbesondere die Arbeitsgedächtnisprüfungen als besonders sensitiv sowohl für das **Ausmaß** von kognitiven Defizite bei dem hier untersuchten Kollektiv als auch für deren **zeitliche Entwicklung** im Anschluß an die Transplantation. Dieser Sachverhalt wird im Rahmen des Gruppenvergleichs deutlich.

- (2) Eine signifikante **Verbesserung kognitiver Funktionen** ist ein Jahr nach Transplantation für die Bereiche Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis hervorzuheben. In der deskriptiven Auswertung fanden sich in der Zahlenspannenprüfung vorwärts bei der früh untersuchten Gruppe 1 ein Anteil von pathologischen Ergebnissen von 42%, während in der spät untersuchten Gruppe 2 dieser Anteil nur 9,5% betrug.

Ebenso zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der spät postoperativ untersuchten Patienten in der maximalen Spannenlänge des Rückwärtsdurchganges (Gruppe 1: MW=5,79; SD=1,08; Gruppe 2: MW=6,19; SD=0,98; $p=0,047$). In der visuellen Merkspanne unterschieden sich die beiden Gruppen sowohl in den Prozenträngen der Vorwärts- (Gruppe 1: MW=38,89; SD=27,08; Gruppe 2: MW=54,00; SD=18,20; $p=0,023$) und der Rückwärtsprüfung (Gruppe 1: MW=44,22; SD=22,44; Gruppe 2: MW=66,81; SD=27,58 $\Rightarrow p=0,015$), als auch in den maximalen Spannenlängen von Vorwärts- (Gruppe 1: MW=5,4; SD=0,98; Gruppe 2: MW=6,2; SD=0,89; $p=0,014$) und Rückwärtsdurchgang (Gruppe 1: MW=4,9; SD=0,96; Gruppe 2: 5,7; SD=0,80; $p=0,010$).

In dem verschiedene Tests zusammenfassenden Index der WMS-R („Attention-Concentration-Index“), welcher neben Gedächtnis- auch Aufmerksamkeitsfunktionen erfaßt, unterschieden sich die beiden Gruppen ebenfalls signifikant voneinander (Gruppe 1: MW=88,67; SD=11,20; Gruppe 2: MW=97,86; SD=9,02; $p=0,012$).

Arbeitsgedächtnisfunktionen wurden auch mit Hilfe der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung erfaßt. Hier ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede finden. Gleiches galt für das verbale Langzeitgedächtnis des Tests „Logische Gedächtnis“ und für mit Hilfe der Alertnessprüfung erfaßten Aufmerksamkeitsfunktionen.

- (3) Hinsichtlich der Korrelation zwischen der Ausprägung der kognitiven Defizite und **prognostischen Parametern** zeigt sich für das hier untersuchte Kollektiv einzig das Alter bei Erstdiagnose als wegweisender Faktor. So war die Korrelation zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und der auditiven Arbeitsgedächtnisprüfung mit $p=0,003$ signifikant. Dialysedauer und Krankheitsdauer hingegen sind bei dem hier untersuchten Kollektiv nicht als prognostischer Parameter kognitiver Leistungen anzusehen. Diese Befunde sind kongruent mit früheren Untersuchungen anderer Autoren.
- (4) Im Rahmen dieser Arbeit stellte sich weiterhin die Frage, inwieweit **Spätkomplikationen** eines langjährigen Diabetes die Ergebnisse neuropsychologischer Testverfahren beeinflussen können. Die für diese Arbeit relevanten Spätfolgen waren **die diabetische Retinopathie** und **periphere motorische Neuropathie**. Bei visuell gestützten Testverfahren wie der visuellen Merkspanne zeigte jedoch weder das Gesamtkollektiv signifikant pathologische Ergebnisse noch waren im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede aufzudecken.
- In von motorischen Leistungen beeinflussten Prüfungen (Alertness) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Somit haben weder Retinopathie noch peripher motorische Neuropathie die Ergebnisse dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst.
- (5) Kognitive Defizite sind sowohl mit aufwendigen **computergestützten Verfahren** als auch mit „**Papier-Bleistift-Tests**“ zu erfassen. Diese sind auch im klinischen Alltag schnell und ohne größeren technischen Aufwand anwendbar. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der kognitiven Störungen verspricht die Kombination verschiedener neuropsychologischer Testverfahren den größten Erfolg bei der Aufdeckung der kognitiven Defizite sowie auch bei deren Verlaufsbeobachtung. Dies zeigte sich in dieser Arbeit in der nur geringen Korrelation der einzelnen Testverfahren untereinander, was die Annahme stützt, daß kognitive Defizite bei Diabetikern durchaus vorhanden und nachweisbar, jedoch nicht homogen und spezifisch sind. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit empfehlen sich **kombinierte Testbatterien** zur Untersuchung.

(6) Als **mögliche Ursache** für die aufgedeckten Defizite sind Stoffwechsellstörungen, sowohl in Form von Hypo- als auch von Hyperglykämien anzunehmen. Diese treten im Leben eines Diabetikers in unterschiedlich hoher Frequenz auf. Mittels pathologisch- anatomischer Studien, als auch mit Hilfe bildgebender Verfahren werden hirnstrukturelle Veränderungen gefunden, welche übereinstimmend als „Diabetische Enzephalopathie“ beschrieben werden. Besonders anfällig für diese Veränderung scheint das noch in Entwicklung begriffene kindliche Gehirn zu sein, woraus sich auch die Korrelation zwischen Alter bei Erstdiagnose und kognitiven Dysfunktionen erklärt.

Der Wegfall dieser Stoffwechsellstörungen nach KNPT ist mögliche Ursache der festgestellten Verbesserung kognitiver Funktionen. Ebenso müssen aber auch transplantationsbedingte Ursachen, wie der Effekt der initial höheren Dosis der Immunsuppressiva und eventuell stattgehabte ZNS-Infektionen, als an den Unterschieden der beiden Untersuchungsgruppen beteiligt, diskutiert werden.

(7) Die vorliegende Arbeit demonstriert erstmals, daß sich bei kombiniert organtransplantierten Typ I-Diabetikern mit spezieller Methodik erhebliche Schädigungen nicht nur des peripheren sondern auch des zentralen Nervensystems darstellen und differenzieren lassen. Hervorzuheben ist die hier dargestellte Verbesserung einiger dieser Funktionen im zeitlichen Abstand zur Transplantation.

Die **Evaluation kognitiver Defizite** nach Transplantation ist sowohl zur Therapieerfolgsmessung, als auch im Hinblick auf konsekutive Alltagshandicaps von zusätzlicher Bedeutung.

Literaturverzeichnis

- 1) Anderson, J.R.
Kognitive Psychologie: Eine Einführung
2.Auflage, Spektrum der Wissenschaft-Verlagsgesellschaft
Heidelberg 1989

- 2) Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M.
Human memory: A proposed system and its control processes
In: Spence, K.W., Spence, J.T.
The psychology of learning and motivation, Volume 2
Academic Press
New York 1968

- 3) Baddeley, A.D., Hitch, G.
Working memory
In: Bower, G.H.
Recent advances in learning and motivation, Volume 8
Academic Press
New York 1974

- 4) Baddeley, A.D.
Working memory
Oxford University Press
Oxford 1986

- 5) Baddeley, A.D.
Human memory: Theory and practice
Allyn and Bacon
Boston 1990

- 6) Bale, R.N.
Brain damage in diabetes mellitus
Brit. J. Psychiat. 122, 337-341 (1973)

- 7) Biessels, G.J., Kappelle, A.C., Bravenboer, B., Erkelens, D.W., Gispen, W.H.
Cerebral function in diabetes mellitus
Diabetologia 37: 643-650

- 8) Blackman, J.D., Towle, V.L., Lewis, G.F., Spire, J.-P., Polonsky, K.S.
Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in humans
Diabetes 39, 828-35 (1990)

- 9) Boucek, P., Bartoš, V., Vanek, I., Hýca, Z., Skibová, J.
Diabetic autonomic neuropathy after pancreas and kidney transplantation
Diabetologia 34 (Suppl.1), 121-124 (1991)

- 10) Broadbent, D.E.
The role of auditory localization in attention and memory span
J. of experimental Psychol. 47, 191 – 196 (1954)

- 11) Broadbent, D.E.
Perception and Communication
Pergamon Press
New York 1958

- 12) Brownlee, M., Cerani, A., Vlassara, H.
Advanced Glykosylation end products in tissue and the biochemical basis of
diabetic Complications
New Engl J Med 318, 1315-1321 (1988)

- 13) Büsing, M., Martin, D., Riege, R., Hopt, U.T.
Immunsuppression, Abstoßungsdiagnostik und –therapie nach
Pankreatransplantation
Chir Gastroenterol 12 (suppl 1), 38-43 (1996)

- 14) Calabrese, P.
Klinisch neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik. Grundlagen und Verfahren
In: Markowitsch, H.J.
Enzyklopädie der Psychologie
pp. 1052-1113
Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe
Göttingen 1997

- 15) Calabrese, P., Haupts, M., Markowitsch, H.J., Gehlen, W.
The cognitive mnestic performance profile of a patient with bilateral asymmetric
Thalamic infarction
Int. J. of Neuroscience 71, 101-106 (1993)

- 16) Comi, G., Galardi, G., Amadio, S., Bianchi, E., Secchi, A., Martinenghi, S., Caldara, R., Pozza, G., Canal, N.
Neurophysiological study of the effect of combined kidney and pancreas transplantation on diabetic neuropathy: a two-year follow-up evaluation
Diabetologia 34 (Suppl.1), 103-107 (1991)

- 17) Conti, D.J., Rubin, R.H.
Infections of the central nervous system in organ transplant recipients
Neurol. Clin. 6, 241-260 (1988)

- 18) Deary, I.J., Crawford, J.R., Hepburn, D.A., Langan, S.J., Blackmore, L.M., Frier, B.M.
Severe hypoglycaemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes
Diabetes 42, 341-344 (1993)

- 19) Dejgaard, A., Gade, A., Larsson, H., Balle, V., Parving, A., Parving, H.-H.
Evidence for diabetic encephalopathy
Diab. Med. 8, 162-167 (1991)

- 20) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group
Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the diabetes control and complications trial
Ann. Intern. Med. 124, 379-388 (1996)

- 21) Dyck, P.J.
New understanding and treatment of diabetic neuropathy
The New England Journal of Medicine Vol.326, No.19, 1287-1288

- 22) Engelkamp, J.
Das menschliche Gedächtnis – Das Erinnern von Sprache, Bildern und Handlungen
2.Auflage
Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe
Göttingen 1990 und 1991

- 23) Famiglio, L.M., Racusen, L.C., Fivush, B.A., Solez, K., Fisher, R.
Central nervous system toxicity of cyclosporine in a rat model
Transplantation 48 (2), 316-321 (1989)

- 24) Flood, J.F., Mooradian, A.D., Morley, J.E.
Characteristics of learning and memory in streptozotocin-induced diabetic mice
Diabetes 39, 1391-1398 (1990)

- 25) Franceschi, M., Ceccheto R., Minicucci, F., Smizne, S., Baio, G., Canal, N.
Cognitive process in insulin-dependent diabetes
Diabetes Care Vol 7, No 3, 228-231 (1984)

- 26) Gagne, J., Milot, M., G elinas, S., Lahsa ni, A., Trudeau, F., Martinoli, M.-G.,
Massicotte, G.
Binding properties of glutamate receptors in streptozotocin induced Diabetes in rats
Diabetes 46, 841-846 (1997)

- 27) Gathercole, S.E., Baddeley, A.D.
Working memory and language
Lawrence Erlbaum Assoc. Publishers
Hove 1993

- 28) Gilhaus, K.H., Daweke, H., L ulsdorf, H.G., Sachsse, R.
EEG-Ver anderungen bei diabetischen Kindern
Deutsche med. Wochenschr. 98, 1449-1454 (1973)

- 29) Gjedde, A., Crone, C.
Blood-brain glucose transfer: repression in chronic hyperglycaemia
Science 214, 456-457 (1981)

- 30) Gold, A.E., Deary, I.J., Jones, R.W., O'Hare, J.P., Reckless, J.P.D., Frier, B.M.
Severe deterioration in cognitive function and personality in five patients with
long-standing diabetes: A complication of diabetes or a consequence of treatment ?
Diab. Med. 11, 499-505 (1994)

- 31) Golden, M.P., Ingersoll, G.M., Brack, C.J., Russell, B.A., Wright, J.C., Huberty, T.J.
Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycaemia to cognitive function in
IDDM
Diabetes Care Vol 12, No 2, 89-93 (1989)

- 32) Gross, R., Sch olmerich, P., Gerok, W.
Die Innere Medizin
8.Auflage, Schattauer Verlag
Stuttgart 1994

- 33) Harik, S.I., La Manna, J.C.
Vascular perfusion and blood-brain glucose transport in acute and chronic hyperglycemia
J. Neurochem. 54, 143-147 (1988)
- 34) Hathaway, D., Abell, T., Cardoso, S., Hartwig, M., Elmer, D., Horton, J., Lawrence, D., Gaber, L., Gaber, A.O.
Improvement in autonomic function following pancreas-kidney- versus kidney-alone transplantation
Transpl. Proc. Vol. 25, No 1, 1306-1308 (1993)
- 35) Haumont, D., Dorchy, H., Pelc, S.
EEG abnormalities in diabetic children
Clin. Pediatr. 19, 750-753 (1979)
- 36) Hoffman, R.G., Speelman, D.J., Hinnen, D.A., Conley, K.L., Guthrie, R.A., Knapp, R.K.
Changes in cortical functioning with acute hypoglycemia in type I diabetes
Diabetes Care 12, 193-197 (1989)
- 37) Holmes, C.S.
Neuropsychological profiles in men with insulin-dependent diabetes
J Consult. Clin. Psychol. Vol.54, No 3, 386-389 (1986)
- 38) Hopt, U.T., Büsing, M., Schareck, W., Adam, U., Becker, H.D.
Operative Technik der Pankreastransplantation
Chir Gastroenterol 12 (suppl 1), 16-20 (1996)
- 39) Illner, W.-D., Land, W.
Ergebnisse der Pankrestransplantation nach dem internationalen Pankreas-Transplantationregister (ITPR)
Chir Gastroenterol 12 (suppl 1), 88-93 (1996)
- 40) Klempnauer, J., Lück, R., Hiller, W.F.A., Bektas, H., Meier, P., Pichlmayer, R.
Pankreastransplantation zwischen Experiment und klinischer Methode
Internist 37, 289-294 (1996)
- 41) Kozuschek, W.
Einige Bemerkungen zur Pankrestransplantation
Chir. Gastroenterologie 12 (suppl 1): 5-6 (1996)

- 42) Lackovic, Z., Šalkovic, M., Kuci, Z., Relja, M.
Effect of long-lasting diabetes mellitus on rat and human brain monoamines
J. Neurochem. 54, 143-147 (1990)
- 43) Landgraf, R.
Review: Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life
Diabetologia 39, 1415-1424 (1996)
- 44) Langan, S.J., Deary, I.J., Hepburn, D.A., Frier, B.M.
Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with IDDM
Diabetologia 34, 337-344 (1991)
- 45) Lawson, J.S., Williams Erdahl, D.L., Monga, T.N., Bird, C.E., Donald, M.W.,
SurrIDGE, D.H.C., Letemendia, F.J.J.
Neuropsychological function in diabetic patients with neuropathy
Brit. J. Psychiatr. 145, 263-268 (1984)
- 46) Lehrl, S.
Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B, 2. überarbeitete Auflage
Perimed-Fachbuch-Verl.-Ges.
Erlangen 1989
- 47) Ließ, J., Calabrese, P., Haupts, M., Markowitsch, H.J., Gehlen, W.
Arbeitsgedächtnisstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose
Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie 8, 736-738 (1994)
- 48) Lincoln, N.B., Faleiro, R.M., Kelly, C., Kirk, B.A., Jeffcoate, W.J.
Effect of long term glycemic control on cognitive function
Diabetes Care, Vol. 19, No 6, 656-658 (1996)
- 49) McCall, A.L., Millington, W., Temple, S., Wurtman, R.J.
Altered transport of hexoses across the BBB in diabetes (Abstract)
Diabetes 28, 381 (1979)
- 50) McCall, A.L.
The impact of diabetes on the CNS
Diabetes 41: 557-70; 1992

- 51) McLeod, K.M., Hepburn, D.A., Deary, I.J., Goodwin, G.M., Dougall, N., Ebmeier, K.P., Frier, B.M.
Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and severe hypoglycaemia
Diabetologia 37, 257-263 (1994)
- 52) Meuter, F., Thomas W., Grünekle, D., Gries, F.A., Lohmann, R.
Psychometric evaluation of performance in diabetes mellitus
Horm. Metab. Res. 9 (Suppl), 9-17 (1980)
- 53) Miller, G.A.
The magic number seven plus and minus two: Some limits on our capacity for processing information
Psychol. Rev. 63, 81-97 (1956)
- 54) Mooradian, A.D.
Diabetic complications of the central nervous system
Endocr. Rev. Vol.9, No 3, 346-356 (1988)
- 55) Mooradian, A.D., Perryman, K., Fitten, J., Kavonian, G.D., Morley, J.E.
Cortical function in elderly NIDDM patients
Behavioral and electrophysiological studies
Arch. Intern. Med. 148, 2369-2372 (1988)
- 56) Müller-Felber, W., Landgraf, R., Wagner, St., Mair, N., Nusser, J., Landgraf-Leurs, M.M.C., Abendroth, A., Illner, W.-D., Land, W.
Follow-up study of sensory-motor polyneuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects after simultaneous pancreas and kidney transplantation and after graft rejection
Diabetologia 34 (Suppl.1), 113-117 (1991)
- 57) Müller-Felber, W., Landgraf, R., Scheuer, R., Wagner, S., Reimers, C.D., Nusser, J., Abendroth, D., Illner, W.-D., Land, W.
Diabetic neuropathy three years after successful pancreas and kidney transplantation
Diabetes 42, 1482-86 (1993)
- 58) Mukai, N., Hori, S., Pomeroy, M.
Cerebral lesions in rats with streptozotocin induced diabetes
Acta Neuropathol. 51, 79-84 (1980)

- 59) Naouri, A., Martin, X., Dubernard, J.M.
Evolution of diabetic neuropathy after kidney-pancreas transplantation
Transpl. Proc. Vol. 24, No 3, 875-876 (1992)
- 60) Navarro, X., Kennedy, W.R., Loewenson, R.B., Sutherland, D.E.R.
Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus
Diabetes, Vol. 39, 802-806 (1990)
- 61) Navarro, X., Kennedy, W.R., Sutherland, D.E.R.
Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation
Diabetologia 34 (Suppl.1), 121-124 (1991)
- 62) Navarro, X., Sutherland, D.E.R., Kennedy, W.R.
Long term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy
Ann. Neurol. 42, 727-736 (1997)
- 63) Nusser, J., Scheuer, R., Abendroth, D., Illner, W.-D., Land, W., Landgraf, R.
Effect of pancreatic and/or renal transplantation on diabetic autonomic neuropathy
Diabetologia 34 (Suppl.1), 118-120 (1991)
- 64) Olson, Y., Säve-Söderbergh, J., Sourander, P., Angervall, L.
A patho-anatomical study of the central and peripheral nervous system in diabetes of early onset and long duration
Path. Europ. Vol 3 no1, 62-79 (1968)
- 65) Patchell, R.A.
Neurological complications of organ transplantation
Ann. Neurol. 36, 688-703 (1994)
- 66) Patrick, A.W., Campbell, I.W.
Fatal hypoglycaemia in IDDM: Clinical features and neuropathological changes
Diab. Med. 7, 349-354 (1990)
- 67) Perlmutter, L.C., Hakami, M.K., Hodgson-Harrington, C., Ginsberg, J., Katz, J., Singer, D.E., Nathan, D.M.
Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients
Am. J. Med. 77, 1043-1048 (1984)

- 68) Perros, P., Deary, I.J., Sellar, R.J., Best, J.J.K., Frier, B.M.
Brain abnormalities demonstrated by MRI in adult IDDM patients with and without
a history of recurrent severe hypoglycaemia
Diabetes care, Vol 20, No 6, 1013-1018 (1997)
- 69) Pfeffer, F., Büsing, M., Adam, U., Hopt, U.T.
Indikationen und Kontraindikationen zur Pankreastransplantation
Chir. Gastroenterologie 1996; 12 (suppl): 9-13
- 70) Posner, M.I., Boies, S.J.
Components of attention
Psychological Review 78, 391-408 (1971)
- 71) Posner, M.I., Rafael, R.D.
Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attention deficits
In: Meier, R.J., Benton, A.C., Diller, C.
Neuropsychological Rehabilitation
Churchill Livingstone
Edinburgh 1987
- 72) Pozzessere, G., Valle, E., De Crignis, S., Cordischi, V.M., Fattapposta, F.,
Rizzo, P.A., Pietravalle, P., Cristina, G., Morano, S., Di Mario, U.
Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related
potential analyses
Diabetes 40, 952-958 (1991)
- 73) Pramming, S., Thorsteinsson, B., Theilgaard, A., Pinner, E.M., Binder, C.
Cognitive function during hypoglycemia in type I diabetes mellitus
Brit. Med. J., Vol. 292, 647-650 (1986)
- 74) Ramsay, R.C., Goetz, F.C., Sutherland, D.E.R., Mauer, S.M., Robison, L.L.,
Cantrill, H.L., Knobloch, W.H., Najarian, J.S.
Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-
dependent diabetes mellitus
N Engl. J. Med. 318, 208-214 (1988)
- 75) Reaven, G.M., Thompson, L.W., Nahum, D., Haskins, E.
Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older IDDM
patients
Diabetes Care Vol.13, No 3, 16-21 (1990)

-
- 76) Reichard, P., Berglund, A., Britz, A., Levander, S., Rosenqvist, U.
Hypoglycemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency
but no effect on cognitive function
J. Intern. Med. 229, 9-16 (1991)
- 77) Reichard, P., Britz, A., Rosenqvist, U.
Intensified conventional insulin treatment and neuropsychological impairment
Brit. Med. J. Vol. 303, 1439-42 (1991)
- 78) Reske-Nielsen, E., Lundbæk, K., Rafaelsen, O.J.
Pathological changes in the central nervous system of young long-term diabetics
Diabetologia 1, 233-241 (1965)
- 79) Richardson, J.T.E.
Cognitive function in diabetes mellitus
Neurosci. Behav. Rev. 14, 385-388 (1990)
- 80) Rovet, J.E., Ehrlich, R.M., Hoppe, M.
Intellectual deficiencies associated with early onset of insulin-dependent diabetes
mellitus in children
Diabetes Care 10, 510-515 (1987)
- 81) Ryan, C., Vega, A., Longstreet, C., Drash, A.
Neuropsychological changes in adolescents with IDDM
Journal of Consulting and Clinical Psychology Vol.52, No3, 335-342 (1984)
- 82) Ryan, C., Vega, A., Drash, A.
Neuropsychological changes in adolescents who developed diabetes early in life
Pediatrics Vol.75, No 5, 921-926 (1985)
- 83) Ryan, C.M.
Neurobehavioral complications of Typ I Diabetes
Examination of possible risk factors
Diabetes Care 11, 86-93 (1988)
- 84) Ryan, C.M., Williams, T.M., Orchard, T.J., Finegold, D.N.
Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in
adults with diabetes mellitus
Diabetes 41, 107-113 (1992)

- 85) Ryan, C.M., Williams, T.M., Finegold, D.N., Orchard, T.J.
Cognitive dysfunction in adults with type I diabetes mellitus of long duration:
effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications
Diabetologia 36, 329-334 (1993)
- 86) Sachon, C., Grimaldi, A., Digy, J.P., Pillon, B., Dubois, B., Thervet, F.
Cognitive function, IDDM and hypoglycaemia
Internal Medicine 251, 471-475 (1992)
- 87) Scheider, A., Meyer-Schwickerath, E., Nusser, J., Land, W., Landgraf, R.
Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a three year follow-up
Diabetologia 34 (Suppl.1), 95-99 (1991)
- 88) Schellig, D., Hättig, H.A.
Die Bestimmung der visuellen Merkspanne mit dem Block-Board
Zeitschrift für Neuropsychologie 4, Heft 2, 104-112 (1993)
- 89) Schuri, U.
Lernen und Gedächtnis
In: von Cramon, D., Zihl, J. (Hrsg.)
*Neuropsychologische Rehabilitation: Grundlagen – Diagnostik-
Behandlungsverfahren*
pp 215-247
Springer
Berlin 1988
- 90) Shallice, T.
Neuropsychological investigation of supervisory processes
In: Baddeley, A.D., Weiskrantz, L.
Attention: Selection, awareness and control. A tribute to Donald Broadbent
pp 195-234
Oxford University Press
Oxford 1992
- 91) Sima, A.A. et al
Morphologie der peripheren diabetischen Neuropathie und ihre Korrelation mit
Funktionstesten
Diabetes und Stoffwechsel 1, 29-33 (1992)
- 92) Skenazy, J.A., Biegler, E.D.
Neuropsychological findings in diabetes mellitus
J. Clin. Psychology Vol.40, No1, 246-258 (1984)

- 93) Solders, G., Tydén, G., Persson, A., Groth, C.-G.
Improvement in diabetic neuropathy four years after succesful pancreatic and renal transplantation
Diabetologia 34 (Suppl.1), 125-127 (1991)
- 94) Stevens, A.B., Mc Kane, W.R., Bell, P.M., Bell, P., King, D.J., Hayes, J.R.
Psychomotor performance and counterregulatory responses during mild hypoglycemia in healthy volunteers
Diabetes Care 12, 12-17 (1989)
- 95) Sudhoff, K.
Kurzes Handbuch der Geschichte der Medizin
4.Auflage; pp 21-23, 58-62
Karger
Berlin 1922
- 96) Sutherland, D.E.R.
Effect of pancreas transplants on secondary complications of diabetes: Review of observations at a single institution
Trasnsp. Proc. Vol. 24, No 3, 859-860 (1992)
- 97) Thomas, P.K., Eliasson, S.G.
Diabetic neuropathy
In: Dyck, P.J. et al
Peripheral neuropathy, pp 1773-1810
Saunders
Philadelphia 1986
- 98) Thomas, P.K.
Growth factors and diabetic neuropathy
Diabetic medicine 11, 732-739 (1994)
- 99) Vial, C., Martin, X., Lefrancois, N., Dubernard, J.M., Chauvin, F., Bady, B.
Neuropathy: Sequential electrodiagnostic evaluation of diabetic neuropathy after combined pancreatic and renal transplantation
Diabetologia 34 (Suppl.1), 100-102 (1991)
- 100) Wechsler, D.
Wechsler Memory Scale-Revised
Psychological Corporation
New York 1987

- 101) Wredling, R., Levander, S., Adamson, U., Lins, P.E.
Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycemia in man
Diabetologia 33, 152-157 (1990)
- 102) Ziegler, D., Gries, A.
Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie
Diabetes und Stoffwechsel 1(1992) 29-93
- 103) Ziegler, D., Gries, A.
Serie: Diabetische Neuropathie: Klassifikation, Epidemiologie, Prognose und sozialmedizinische Bedeutung
Dt. Ärzteblatt 1996; 93: A-680-684 (Heft 11)
- 104) Ziegler, D., Langen, K.J., Herzog, H., Kuwert, T., Mühlen, H., Feinendegen, L.E., Gries, F.A.
Cerebral glucose metabolism in typ I diabetic patients
Diab. Med. 11, 205-209 (1994)
- 105) Zimmermann, P., Fimm, B.
Neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefiziten
Psychologisches Institut der Universität Freiburg
Freiburg 1992
- 106) Zubin, J.
Problem of attention in schizophrenia.
In: Kietzman, M.L.; Sutton, S. & Zubin, J. (eds.)
Experimental Approaches to Psychopathology
Academic Press
New York 1975

Ich möchte allen an dieser Arbeit beteiligten Personen herzlich für die fachkompetente Hilfe und Unterstützung danken:

Frau Dipl. Psych. Charlotte Härting für die Beantwortung aller neuropsychologisch relevanten Fragen meinerseits, Frau Dr. med. Stefanie Klein für viele Hilfestellungen sowohl bei Organisation als auch bei Durchführung der Arbeit und Herrn Stephan Wierzba für die Computerisierung der selbst aufgestellten neuropsychologischen Testverfahren.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med Michael Haupts für die Bereitstellung des Themas sowie für seine vielen fachlichen Ratschläge, welche zu geben er jederzeit bereit war.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Chysky
Vorname: Kerstin
Geburtsdatum: 16.03.1974
Geburtsort: Recklinghausen
Anschrift: Spinnigasse 8
58095 Hagen
Telefon: 02331/377006
Konfession: römisch-katholisch
Familienstand: ledig

Schul- und Hochschulbildung

1980-1984: Grundschule in Datteln Horneburg
1984-1993: Theodor-Heuss-Gymnasium Waltrop
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
1993-2000: Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität
Bochum
1999-2000: Praktisches Jahr am Allgemeinen Krankenhaus der
Stadt Hagen
04/2000: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufsausbildung

06/2000-01/2002: Ärztin im Praktikum in der Chirurgischen Klinik des
Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Hagen
Seit 02/2002: Assistenzärztin in der Chirurgischen Klinik des
Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Hagen