

FORSCHUNGSARTIKEL

Assessment of cognitive functioning after living kidney donation:
A cross-sectional pilot study

[Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer
Lebendnierenspende: Eine Querschnitt-Pilotstudie]

Marie Mikuteit¹✉, Faikah Gueler²✉, Iris Pollmann³□, Henning Pflugrad¹,
Meike Dirks¹, Martina de Zwaan³*†, Karin Weissenborn¹‡

1 Fakultät für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, **2** Fakultät für Nephrologie und Hypertonie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland, **3** Fakultät für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

✉ Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen

□ Aktuelle Adresse: Fakultät für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätskrankenhaus Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

‡ Auch MZ und KW haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

* dezwaan.martina@mh-hannover.de

OFFENER ZUGANG

Quellenangabe: Mikuteit M, Gueler F, Pollmann I, Pflugrad H, Dirks M, de Zwaan M, et al. (2022) Assessment of cognitive functioning after living kidney donation: A cross-sectional pilot study. PLoS ONE 17(2): e0264284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264284>

Herausgeber: Frank JMF Dor, Imperial College Healthcare NHS Trust, VEREINIGTES KÖNIGREICH

Empfangen: 03. Oktober 2021

Zugelassen: 07. Februar 2022

Veröffentlicht: 25. Februar 2022

Peer-Review-Verlauf:

PLOS anerkennt die Vorteile der Transparenz im Peer-Review-Verfahren; deshalb ermöglichen wir die Veröffentlichung des gesamten Inhalts des Peer-Review und der Autorenantworten neben den endgültigen, veröffentlichten Artikeln. Der redaktionelle Werdegang dieses Artikels ist hier verfügbar: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264284>

Copyright: © 2022 Mikuteit et al. Dies ist ein Artikel mit offenem Zugang, der gemäß den Bestimmungen der [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) vertrieben wird, welche unbeschränkte Nutzung, Verteilung und Vervielfältigung in jedem Medium erlaubt, solange der/die ursprüngliche Autor/in und die Quelle angegeben werden.

**Zusammenfassung
Hintergrund**

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) hat sich als Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen erwiesen. Eine Lebendnierenspende führt zu einer Abnahme der Nierenfunktion des Spenders. Dies wird im Allgemeinen als hinnehmbar erachtet, aber mögliche Zusammenhänge mit der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden noch nicht untersucht.

Methoden

Sechzig Lebendnierenspenden (LKD), die im Zeitraum von 2003 bis 2012 an der Medizinischen Hochschule Hannover spendeten, wurden neurokognitiven Tests, einschließlich Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests, unterzogen. In einer Querschnittstudie wurden Ergebnisse mit Daten einer gesunden Kontrollgruppe (n = 40) und mit Normdaten aus den jeweiligen Testanleitungen, die an Alter, Geschlecht und Bildungsstand angepasst waren, verglichen.

Ergebnisse

Das Medianalter der Lebendnierenspenden lag bei 58 Jahren (Spannweite 39 bis 70 Jahre) und die Medianzeit seit der Spende lag bei 7 Jahren (Spannweite 4 bis 14 Jahre). Die Lebendnierenspenden wichen bei den meisten kognitiven Testergebnissen und einem zusammengesetzten Aufmerksamkeitstestgesamtwert nicht von der Kontrollgruppe ab. Sie schnitten jedoch bei Tests des Arbeitsgedächtnisses, der parallelen Verarbeitung von Stimuli und der Aufmerksamkeitsbelastung schlechter als die Kontrollgruppe ab. Im Hinblick auf die Lebensqualität wurden keine Abweichungen festgestellt. Beim kognitiven Test der Lebendnierenspenden wurde eine signifikante Korrelation der Ergebnisse nur mit dem Bildungsstand, nicht jedoch mit der vergangenen Zeit seit der Transplantation,

Datenverfügbarkeitserklärung:

Alle relevanten Daten sind im Manuskript und in den Begleitangaben-Dateien zu finden.

Förderung: MM hat ein

Stipendium für das Doktorandenprogramm „KlinStrucMed“ an der Medizinischen Hochschule Hannover erhalten, das von der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung finanziert wird (<https://www.ekfs.de/wissenschaftliche-foerderung/aktuelle-foerderungen/klinstrucmed>). Die Förderer waren nicht an der Studienplanung, Datenerfassung und Analyse, dem Beschluss zur Veröffentlichung oder der Erstellung des Manuskripts beteiligt.

Konkurrierende Interessen:

Die Autoren haben erklärt, dass keine konkurrierenden Interessen bestehen.

der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, der somatischen Komorbidität, der Lebensqualität und den Fatigue-, Disstress-, Depressions- und Angstniveaus festgestellt.

Fazit

Unsere Daten weisen eine relativ normale Leistung von Lebendnierenspendern in den meisten Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests auf. Allerdings deutet unsere Pilotstudie auch auf einige kognitive Beeinträchtigungen von Lebendnierenspendern in Aufmerksamkeitstests hin, die in prospektiven Längsschnittstudien bestätigt werden müssen.

Einleitung

Eine Nierentransplantation ist die bevorzugte Behandlungsweise bei Patienten, die unter Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) leiden [1]. Bei einer Lebendspende ist das Ergebnis für die Empfänger im Allgemeinen besser als bei einer postmortalen Spende [2]. Schwere Nebenwirkungen, wie beispielsweise ESRD oder Komplikationen, zum Beispiel Rehospitalisierung, treten bei Lebendnierenspendern nach einer Nephrektomie selten auf [3, 4]. Die Mortalität von Lebendnierenspendern weicht nicht von der Allgemeinbevölkerung ab [1, 5]. In den meisten Fällen bleibt die Nierenfunktion der Spender für einen langen Zeitraum stabil [2, 5-7], jedoch auf einem niedrigeren Niveau als vor der Spende. Langfristig entwickeln zwischen 12 und 25 Prozent der Lebendnierenspenden eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von < 60 ml/min [2, 8].

Eine systematische Überprüfung ergab, dass die meisten, aber nicht alle Quer- und Längsschnittstudien auf einen Zusammenhang zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und chronischer Nierenerkrankungen hinweisen [9]. Obwohl kognitive Beeinträchtigungen am häufigsten bei geschätzten glomerulären Filtrationsraten von < 30 ml/min/1,73 m² [10] auftreten, wurde in gemeinschaftsbasierten Studien nachgewiesen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit auch bei Probanden mit einer nur moderaten chronischen Nierenerkrankung, beispielsweise mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate zwischen 30 und 60 ml/min/1,73 m² abnimmt [11, 12]. Es wurde in einigen, aber nicht allen kognitiven Tests festgestellt, dass kardiovaskuläre und andere Risikofaktoren auf die Beziehung zwischen chronischer Nierenerkrankung und kognitiver Beeinträchtigung Auswirkungen haben [12, 13]. Selbst nach der Prüfung auf übliche kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Vergleich zur Kontrollgruppe eine schlechtere globale Kognition, visuell-räumliche Orientierung, Konzentration und ein schlechteres Gedächtnis festgestellt, was darauf hindeutet, dass chronische Nierenerkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für kognitiven Leistungsabbau sein könnte [12]. Nach dem Stand unserer Kenntnisse liegen keine Daten über die kognitive Leistungsfähigkeit von Lebendnierenspendern vor, obwohl deren geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Spende häufig abnimmt.

Somit bestand das Ziel der vorliegenden Querschnitt-Pilotstudie darin, die kognitive Leistungsfähigkeit von Lebendnierenspendern zu bewerten und die Ergebnisse mit denen einer gesunden Kontrollgruppe sowie mit Normdaten aus den jeweiligen Testanleitungen zu vergleichen. Wir haben die Hypothese

aufgestellt, dass Lebendnierenspendern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit aufweisen. Unsere sekundären Hypothesen waren, dass ein Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Lebendnierenspendern mit einer geringeren geschätzten glomerulären Filtrationsrate, höheren Fatigue-, Depressions- und Angstniveaus und allgemeinem psychischem Distress sowie geringeren Lebensqualitätsstandards besteht.

Material und Methoden

Studienpopulation

Wir untersuchten eine Zufallsauswahl von 60 Lebendnierenspendern aus einer Gruppe von insgesamt 315 Lebendnierenspendern, die an einer Anschlussstudie teilnahmen, in der das körperliche und psychische Wohlbefinden nach einer Lebendnierenspende bewertet wurde. Die Teilnehmer waren einer Spendernephrektomie an der Medizinischen Hochschule Hannover im Zeitraum von 2003 bis 2012 unterzogen worden [14, 15]. Ausschlusskriterien für diese neurokognitive Unterstudie waren neurologische Krankheiten und psychische Störungen jeder Art, die Benutzung von Medikamenten mit Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem, Sprachbarriere und Alter > 70 Jahren.

Vierzig gesunde Probanden fungierten als Kontrollgruppe. Diese wurden im Umfeld von teilnehmenden Ärzten und Patienten rekrutiert und wichen im Hinblick auf Geschlechtsverteilung, Alter und Bildungsstand nicht von der Lebendnierenspendern-Gruppe ab.

Die Studie erfüllte die Bedingungen der Erklärung von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigt (Nr. 3252-2016). Alle Patienten erteilten ihre schriftliche Zustimmung nach Aufklärung.

Neurokognitive Prüfung

Es wurde die TAP-Aufmerksamkeitsprüfung verwendet [16, 17]. Sie setzt sich aus einer Sammlung von Methoden zusammen, die eine differenzierte Diagnose von Aufmerksamkeitsdefiziten ermöglicht. TAP ist ein standardisiertes Softwarepaket, das einfache Reaktionsparadigmen verwendet, wobei auf gut unterscheidbare, nonverbale Stimuli durch einfaches Tastendrücken reagiert werden muss. Die Leistungskriterien sind die Reaktionszeit (RT) in Millisekunden (ms) und Fehler. In der vorliegenden Studie wurden die folgenden acht Subtests verwendet: (1) der Wachsamkeitstest (bewertet den Anstieg des Aufmerksamkeitsniveaus bei der Erwartung eines Stimulus), (2) die Arbeitsgedächtnisaufgabe (prüft die Fähigkeit zur Kontrolle des Informationsflusses und zur Aktualisierung von Informationen des Arbeitsgedächtnisses in Echtzeit), (3) die crossmodale Integrationsaufgabe (prüft die Fähigkeit zum Erkennen der vorgegebenen Kombination eines akustischen Stimulus und eines darauffolgenden visuellen Stimulus), (4) der flexible Reaktionstest (eine Verschiebeaufgabe, die wechselnde Reaktionen auf Zahlen und Buchstaben erfordert), (5) der geteilte Aufmerksamkeitstest (bewertet die Fähigkeit zur parallelen Verarbeitung von visuellen und akustischen Stimuli), (6) Die Go/No-Go-Aufgabe (bewertet die

Fähigkeit zur Unterdrückung einer unangemessenen Reaktion und damit exekutive Aufmerksamkeit), (7) der Unvereinbarkeitstest (bewertet die Auswirkung von widersprüchlichen Stimulus-Informationen auf die Stimulusverarbeitung) und (8) die verdeckte Aufmerksamkeitsverlagerung (bewertet die Fähigkeit zur Fokussierung der visuellen Aufmerksamkeit) [16, 17]. Zusätzlich wurde der Cancelling-d-Test [18] zur Bewertung der Aufmerksamkeitsbelastung verwendet. Schließlich wurden die folgenden Tests zur Bewertung der Gedächtnisfunktion eingesetzt: der Recurring Figures Test¹ (RFT) [19] und der Word Figure Memory Test² (WFMT) [20]. Der RFT bewertet die Lernfähigkeit und das Wiedererkennen von nonverbalem Material und der WFMT bewertet das Wiedererkennen von Wörtern und Figuren separat.

Beim Cancelling-d-Test, bei den TAP-Batterietests und beim RFT wurden Ergebnisse gleich oder unter dem 10. Perzentil der Normdaten als abnormal eingestuft, beim WFMT wurde eine z-Punktzahl $\leq -1,3$ im Vergleich zu den Normdaten als abnormal eingestuft. Die Ergebnisse der Subtests der TAP-Batterie und des Cancelling-d-Tests wurden für die Berechnung eines zusammengesetzten Aufmerksamkeitsstestgesamtwerts verwendet, wodurch eine Quote der abnormalen Testergebnisse aus der Gesamtzahl der erzielten Aufmerksamkeitsstestergebnisse bereitgestellt wird (Spannweite 0 bis 1) und eine repräsentative Bewertung für das individuelle Aufmerksamkeitsvermögen jedes Patienten wiedergegeben wird [21-23]. Ein Aufmerksamkeitsstestgesamtwert $> 0,4$ wurde als klinisch relevante kognitive Beeinträchtigung eingestuft. Wenn ein Teilnehmer nicht in der Lage war, einen Subtest abzuschließen, wurde dies als abnormales Ergebnis gezählt. Die Gründe waren ein mangelndes Verständnis, eine sehr lange Reaktionszeit und eine große Anzahl von Fehlern. Andere vermeintliche Gründe, beispielsweise eine verminderte Sehschärfe, wurden ausgeschlossen.

Zur Vermeidung von unerwarteten studieninhärenten Störfaktoren, wie beispielsweise fehlerhafte Testanweisungen, wurden die Testergebnisse der Patienten mit den Ergebnissen einer gesunden Kontrollgruppe mit 40 Teilnehmern, die parallel dazu untersucht wurden, verglichen. Zusätzlich wurden die Ergebnisse mit vordefinierten Normdaten verglichen.

Alle kognitiven Bewertungen wurden von Mitgliedern der Arbeitsgruppe gemäß einem vorgegebenen Verfahren vorgenommen. Die kognitiven Tests wurden in einer störungsfreien Umgebung entweder im Krankenhaus (Lebendnierenspender) oder anderen Orten, beispielsweise Eigenheimen oder Arbeitsstätten (Kontrollgruppe) durchgeführt. Die Tests hatten eine Dauer von circa 2 Stunden pro Teilnehmer und wurden immer in derselben Reihenfolge durchgeführt.

Fragebögen

Zur Bewertung der Lebensqualität wurde der Gesundheits-Kurzfragebogen 12 (SF-12), eine Kurzfassung des Gesundheitsfragebogens SF-36, für die teilnehmenden Lebendnierenspender und die Kontrollgruppe verwendet und

¹ Anmerkung des Übersetzers: Es handelt sich um einen Test mit Karten mit verschiedenen Figuren, wobei die Testperson feststellen muss, ob eine Figur bereits zuvor gezeigt wurde oder nicht.

² Anmerkung des Übersetzers: Hierbei handelt es sich um einen Test, bei dem die Testperson sich gezeigte Wörter bzw. Figuren merken muss und diese anschließend auf Nachfrage hin nennen muss.

an amerikanische Standards angepasst [24, 25].

Bei den Lebendnierenspendern wurde das Vorhandensein und der Grad von Fatigue unter Verwendung des Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-2) bewertet [26,27]. Depressionssymptome wurden anhand der 9 Punkte abdeckenden Patientengesundheitsfragebogen-Depressionsskala (PHQ-9) [28] festgestellt und Angstsymptome wurden anhand der 7 Punkte abdeckenden Skala zur Einstufung des generalisierten Angststörungsgrades (GAD-7) [29, 30] festgestellt. Die eindimensionale Kurzfassung der Symptom-Checkliste 90 (SCL-9) [31] wurde zur Feststellung von allgemeinem psychischen Distress herangezogen (globaler Schweregrad, GSI).

Soziodemographische und klinische Daten

Der Fragebogen umfasste zudem von den Durchführenden der Studie erstellte Fragen im Zusammenhang mit den personenbezogenen Daten des Spenders und spendenspezifische Variablen, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Bildungsstand, körperliche Begleiterkrankungen und das Datum der Spende. Zusätzlich wurde die Nierenfunktion (eGFR CKD-EPI) der 60 Spender zum Zeitpunkt der Studie bewertet. Zwei Lebendnierenspender lehnten zum Zeitpunkt der Studienbewertung eine Blutentnahme ab.

Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics, Version 24 durchgeführt. Je nach Datenverteilung wurde entweder der t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test zur Vornahme eines Intergruppenvergleichs (Lebendnierenspender versus Kontrollgruppe) durchgeführt. Für kategoriale Daten wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Effektgrößen wurden anhand von Cohens *d* und *phi* berechnet [32]. Nach Cohen bedeutet ein *d* von 0,2 einen kleinen Effekt, ein *d* von 0,5 einen mittleren und ein *d* von 0,8 einen starken Effekt. Ein *phi* (*df* = 1) von 0,1 bedeutet einen kleinen Effekt, ein *phi* von 0,3 einen mittleren und ein *phi* von 0,5 einen starken Effekt. Medianwerte und die 25. und 75. Perzentile sowie die Anzahl von Teilnehmern und die Prozentzahlen von Teilnehmern werden für die einzelnen Variablen angegeben.

In der Lebendnierenspendergruppe haben wir Regressionsanalysen durchgeführt, um vermeintliche Zusammenhänge zwischen dem Aufmerksamkeitstestgesamtwert und soziodemographischen und klinischen Variablen zu untersuchen. Es wurden univariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt, wobei der Aufmerksamkeitstestgesamtwert als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, Bildungsstand, vergangene Zeit seit der Spende, die aktuelle geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, die Änderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach der Spende im Vergleich zu vor der Spende, die Bewertungen von MFI, PCS, MCS, PHQ-9, GAD-7 und SCL-9 und das Vorhandensein von Hyperlipidämie, koronarer Herzerkrankung, Diabetes, Hypertonie und Hypothyreose als unabhängige Variablen fungierten.

Ein *p*-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant eingestuft. Da die Studie in erster Linie explorativer Art war, nahmen wir keine Korrekturen für Mehrfachtests vor.

Ergebnisse

Ausgangsmerkmale der Spender und der Kontrollgruppe

Der Vergleich zwischen den Lebendnierenspendern und der Kontrollgruppe ist in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. Vierunddreißig (56,7 %) der 60 Spender, die an unserer Studie teilnahmen, waren weiblich. Das Medianalter zum Zeitpunkt der Bewertung lag bei 58 Jahren in der Lebendnierenspendergruppe und bei 55,5 Jahren in der Kontrollgruppe. Die vergangene Medianzeit seit der Spende betrug 7 Jahre (Spannweite 4 – 14 Jahre). Die Spender waren durchschnittlich 11 Jahre lang zur Schule gegangen (Spannweite 8 – 13 Jahren), die Mitglieder der Kontrollgruppe 12 Jahre (Spannweite 9 – 13 Jahre). Was das Geschlecht, das Alter und die Bildungsjahre betrifft, bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lebendnierenspendern und der gesunden Kontrollgruppe. Bei signifikant mehr Lebendnierenspendern als bei Mitgliedern der Kontrollgruppe wurde Hypertonie und Hyperlipidämie diagnostiziert. Bei der Häufigkeit von Hypothyreose, koronarer Herzerkrankung und Diabetes Mellitus bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Zudem lagen bei der Lebensqualität die Werte der Lebendnierenspender und der Kontrollgruppe im normalen Bereich.

Vergleich zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern

Von den 315 Lebendnierenspendern, die an der Anschlussstudie teilnahmen, erfüllten 184 die Einschlusskriterien für unsere neurokognitive Pilotstudie. Die 60 Lebendnierenspender, die an der neurokognitiven Studie teilnahmen, wichen im Hinblick auf Alter, Geschlecht, vergangener Zeit seit der Spende und der Werte der Bewertungsinstrumente für die gesundheitsrelevante Lebensqualität, Gemütslage und Fatigue nicht von den Nicht-Teilnehmern ab (Daten nicht aufgeführt). Die 60 teilnehmenden Lebendnierenspender gaben einen höheren Bildungsstand im Vergleich zu den Nicht-Teilnehmern an: Medianwert 11 Jahre (25.; 75. Perzentil 10,0; 12,8) versus Medianwert 10 Jahre (25.; 75. Perzentil 9,0; 12,0) ($p = .034$).

Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests

Hinsichtlich des Aufmerksamkeitstestgesamtwerts gab es keine Abweichungen zwischen den Lebendnierenspendern und der Kontrollgruppe ([Tabelle 2](#)). Auch in den meisten Subtest bestanden keine Unterschiede

Tabelle 1. Vergleich zwischen Lebendnierenspendern (LKD) und Kontrollgruppe

	LKD N = 60	Kontrollgruppe N = 40	p-Wert
Geschlecht (weiblich); N (%)	34 (56,7)	20 (50,0)	,512
Medianalter zum Zeitpunkt der Bewertung (Jahre); (Spannweite)	58 (39-70)	55,5 (35-70)	,089 ¹
Medianalter zum Zeitpunkt der Spende (Jahre); (Spannweite)	50,3 (29-65)	--	--
Medianzeit seit der Spende (Jahre); (Spannweite)	7 (4-14)	--	--
eGFR (ml/min/1,73m ²); Medianwert (Spannweite)	60 (44-86)	--	--
Schulbesuch (Jahre); Medianwert (Spannweite)	11 (8-13)	12 (9-13)	,217
Hypertonie; N (%)	23 (38,3)	4 (10,0)	,002
Koronare Herzerkrankung; N (%)	1 (1,7)	1 (2,5)	,771
Hyperlipidämie; N (%)	9 (15,0)	1 (2,5)	,041
Diabetes mellitus; N (%)	1 (1,7)	1 (2,5)	,771
Hypothyreose; N (%)	7 (11,7)	1 (2,5)	,098
PCS, Medianwert (Spannweite) (50, SD 10)	53,1 (17-62,3)	54,1 (27,4-59,2)*	,067
MCS, Medianwert (Spannweite) (50, SD 10)	56,0 (26,6-64,3)	55,0 (34-74)	,375
MFI, allgemeiner Wert, Medianwert (Spannweite) (0-20)	8,0 (4-16)	--	--
PHQ-9; Medianwert (Spannweite) (0-27)	2,0 (0-14)	--	--
GAD-7; Medianwert (Spannweite) (0-21)	1,5 (0-14)	--	--
SCL-9 (GSI); Medianwert (Spannweite)	0,7 (0-2,4)	--	--

GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Scale [Allgemeine Angststörungsskala]; MCS = Mental Component Scale [Geistige-Komponente-Skala] (SF-12); MFI = Multidimensional Fatigue Inventory; PCS = Physical Component Scale [Physische-Komponente-Skala] (SF-12); PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-Depression Scale [Patientengesundheitsfragebogen-Depressionsskala]; SCL-9 = Short form of the Symptom Checklist 90 [Kurzfassung der Symptomcheckliste 90]

¹t-Test

*N = 29, Fettdruck = signifikantes Ergebnis

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264284.t001>

zwischen den beiden Gruppen. Allerdings hatten die Spender signifikant mehr Fehlversuche als die Kontrollgruppe im Subtest Arbeitsgedächtnis, sie zeigten eine langsamere Reaktionszeit (RT) in den Subtests geteilte Aufmerksamkeit und Unvereinbarkeit und waren weniger erfolgreich in allen Ergebnissen des Cancelling-d-Tests. Die Effektgrößen reichten von klein bis stark mit einer starken Effektgröße für den Unterschied bei den Fehlversuchen im Test „Arbeitsgedächtnis“ ($d = ,824$). In den meisten Gedächtnistests bestand kein Unterschied zwischen den Lebendnierenspendern und der Kontrollgruppe. Allerdings wiesen Spender bei den Nonsens-Figuren des RFT schlechtere Ergebnisse auf als die Kontrollgruppe. (Tabelle 2).

Was die Anzahl von abnormalen Testergebnissen betrifft, erzielten 8 (13,3 %) Spender und 3 (7,5 %) Teilnehmer der Kontrollgruppe einen Aufmerksamkeitstestgesamtwert von über 0,4, was als klinisch relevante eingeschränkte Aufmerksamkeit eingestuft wurde; dieser Unterschied war statistisch nicht relevant (Tabelle 3). Hinsichtlich der individuellen Tests steht der Vergleich der Anzahl von abnormalen Testergebnissen im Einklang mit

dem Vergleich der Rohwerte zwischen den Lebendnierenspendern und der Kontrollgruppe (Tabelle 2). Eine höhere Prozentzahl der Lebendnierenspenden im Vergleich zur Kontrollgruppe leistete sich Fehler und Fehlversuche beim Arbeitsgedächtnis-Subtest und beim Cancelling-d-Test. Beim Subtest geteilte Aufmerksamkeit reagierten die Spender häufiger abnormal langsam auf akustische Stimuli, leisteten sich aber weniger Fehler. Sie wiesen zudem häufiger eine verlängerte Reaktionszeit in der „gültigen“ Bedingung des Subtests verdeckte Aufmerksamkeitsverlagerung auf. Was die Gedächtnisfunktion betrifft, erzielten Spender und die Kontrollgruppe vergleichbare Zahlen von abnormalen Ergebnissen in allen Subtests (Tabelle 3).

Zusammenhänge zwischen kognitiven Testergebnissen und anderen Variablen bei Lebendnierenspendern

Insgesamt fiel bei den Spendern die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von 96,2 (\pm 10,1) ml/min/1,73 m² vor der Spende auf 56,8 (\pm 8,8) ml/min/1,73 m² unmittelbar nach der Spende ab und stieg im Anschluss auf 59,9 (\pm 10,9) ml/min/1,73 m² bei der ersten Nachuntersuchung 2-6 Wochen nach der Spende und auf 61,3 (\pm 9,6) ml/min/1,73m² zum Zeitpunkt der Bewertung. Zum Testzeitpunkt wiesen 28 Lebendnierenspenden geschätzte glomeruläre Filtrationsratenwerte < 60 (48,3 %) und 30 (51,7 %) \geq 60 ml/min/1,73 m² auf; die Werte von zwei Lebendnierenspendern fehlten.

Bei den univariaten linearen Regressionsanalysen bestanden keine Zusammenhänge zwischen dem Aufmerksamkeitstestgesamtwert und Geschlecht, Alter, vergangener Zeit seit der Spende, Nierenfunktion (eGFR: β = 0,07; 95 % CI = -,004 bis ,007, p = ,59 und Delta eGFR vor bis nach der Spende: β = -0,08; 95 % CI = -0,01 bis 0,01, p = ,54), Fatigue, Lebensqualität und Disstress-, Depressions- und Angstniveaus oder irgendeiner Begleiterkrankung. Die Schulbesuchsjahre waren der einzige signifikant assoziierte Faktor beim Aufmerksamkeitstestgesamtwert (β = -0,43; 95 % CI = -0,09 bis -0,03, p = ,001). Je länger die Lebendnierenspenden zur Schule gegangen waren, desto geringer (normaler) fielen ihre Aufmerksamkeitstestgesamtwerte aus. Die Bildungsjahre allein

Tabelle 2. Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen Lebendnierenspendern (LKD) und einer Kontrollgruppe

	LKD N = 60		Kontrollgruppe N = 40		p-Wert U- oder t-Test	Effektgröße Cohen's d
	Medianwert	25.; 75. Perzentile	Medianwert	25.; 75. Perzentile		
Aufmerksamkeitstestgesamtwert	0,156	(0,063; 0,297)	0,125	(0,063; 0,188)	,461	,148
TAP-Wachsamkeit						
RT ohne Warnsignal (ms)*	280,0	(246,5; 311,3)	267,5	(232,8; 296,8)	,129	,307
RT mit Warnsignal (ms)*	259,0	(241,3; 282,8)	256,5	(231,0; 282,4)	,229	,242
TAP-Arbeitsgedächtnis						
RT (ms)*	N = 56; 587,5	(480,3; 734,0)	553,5	(490,0; 623,0)	,471	,148
Fehler (N)*	N = 57; 2,0	(0,5; 5,0)	1,0	(0; 3,8)	,232	,244
Fehlversuche (N)*	N = 57; 3,0	(1,0; 5,0)	1,0	(0; 2,0)	<,001	,824
TAP Crossmodale Integration						
RT (ms)*	N = 59; 437,0	(390,0; 520,0)	432,5	(398,9; 460,5)	,512	,132
Fehler (N)*	N = 59; 0,0	(0; 2,0)	1,0	(0; 1,0)	,948	,013
TAP Flexibilität						
RT (ms)*	N = 59; 787,0	(640,0; 948,0)	742,3	(645,8; 855,0)	,322	,200
Fehler (N)*	N = 59; 1,0	(0; 3,0)	1,50	(0; 3,8)	,835	,042
TAP Geteilte Aufmerksamkeit						
RT akustisch (ms)*	N = 58; 652,0	(588,0; 720,0)	623,3	(543,5; 667,3)	,026	,464
RT visuell (ms)*	N = 58; 814,0	(763,0; 907,0)	848,5	(798,8; 887,3)	,196	,264
Fehler (N)*	N = 58; 1,0	(0; 2,0)	1,0	(0; 3,0)	,153	,292
Fehlversuche (N)*	N = 58; 2,0	(0; 3,0)	2,0	(1,0; 3,0)	,631	,097
TAP Go/No Go						
RT (ms)*	N = 59; 454,0	(402,0; 513,0)	442,0	(413,8; 471,8)	,564	,116
Fehler (N)*	N = 59; 0,0	(0; 1,0)	0,0	(0; 1,0)	,770	,059
TAP Unvereinbarkeit						
RT (ms)*	N = 58; 524,5	(486,5; 584,0)	484,0	(417,6; 545,4)	,004	,601
Fehler (N)*	N = 58; 1,0	(0; 6,25)	2,0	(1,0; 4,0)	,682	,083
TAP Verdeckte Aufmerksamkeitsverlagerung						
RT, gültig rechts (ms)	N = 58; 357,5	(315,8; 410,0)	339,5	(300,5; 380,8)	,116	,322
RT, gültig links (ms)	N = 58; 354,0	(315,8; 407,3)	340,5	(312,5; 382,5)	,246	,236
RT, ungültig rechts (ms)	N = 58; 409,5	(369,0; 471,8)	386,5	(324,3; 458,0)	,133	,307
RT, ungültig links (ms)	N = 58; 395,5	(341,8; 459)	377,5	(329,3; 444,0)	,219	,250
d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test						
Fehler (%)*	6,4	(3,0; 9,5)	3,7	(2,1; 6,4)	,016	,498
Fehler korrigierte Gesamtzahl (N)*	356,5	(313,5; 402,3)	395,0	(354,0; 448,5)	,007¹	,553
Konzentrationsfähigkeit (N)	131,0	(113,0; 157,8)	151,0	(138,0; 173,8)	,003¹	,595
Recurring-Figures-Gedächtnistest						
Nonsense (Rohwert)	3,0	(0; 7,0)	6,0	(2,0; 10,75)	,022	,472
Geometrisch (Rohwert)	17,0	(15,0; 18,0)	17,0	(16,0; 19,0)	,103	,058
Word-Figure-Gedächtnistest						
Wörter (Rohwert)	N = 59; 11,0	(7,0; 14,9)	12,0	(8,3; 15,0)	,490 ¹	,142
Figuren (Rohwert)	N = 59; 13,0	(8,0; 17,0)	14,0	(10,3; 18,0)	,303 ¹	,212

Die Anzahl der für die Berechnung berücksichtigten Probanden ist unterschiedlich, weil einige Spender nicht alle Subtests abschließen konnten. In diesen Fällen waren die Reaktionszeiten und die Anzahl von Fehlversuchen und Fehlern nicht für die Berechnung verfügbar. ms = Millisekunden; RT = Reaktionszeit; TAP = Aufmerksamkeitsleistungstest

Mann-Whitney-U-Tests außer

¹ = t-Test

* = Ergebnisse sind in den Aufmerksamkeitsgesamtwert integriert; Fettdruck = signifikantes Ergebnis

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264284.t002>

Tabelle 3. Anzahl und Prozentzahl von Lebendnierenspendern (LKD) und Kontrollgruppenteilnehmern mit abnormalen Testergebnissen

	LKD N = 60		Kontrollgruppe N = 40		p-Wert	Effektgröße
	N	%	N	%	χ^2 Test	phi
Aufmerksamkeitstestgesamtwert >4,0	8	13,3	3	7,5	,361	-,091
TAP-Wachsamkeit						
RT ohne Warnsignal	17	28,3	14	35,0	,480	,071
RT mit Warnsignal	19	31,8	12	30,0	,860	-,018
TAP-Arbeitsgedächtnis						
RT	8	13,3	2	5,0	,174	-,136
Fehler	16	26,7	4	10,0	,041	-,204
Fehlversuche	17	28,3	4	10,0	,027	-,221
TAP Crossmodale Integration						
RT	20	33,3	7	17,5	,081	-,175
Fehler	10	16,7	3	7,5	,182	-,134
TAP Flexibilität						
RT	5	8,3	4	10,0	,775	,029
Fehler	7	11,7	2	5,0	,254	-,114
TAP Geteilte Aufmerksamkeit						
RT akustisch	29	48,3	9	22,5	,009	-,261
RT visuell	5	8,3	1	2,5	,229	-,120
Fehler	8	13,3	12	30,0	,041	,204
Fehlversuche	8	13,3	5	12,5	,903	-,012
TAP Go/No Go						
RT	10	16,7	10	25,0	,307	,102
Fehler	2	3,3	2	5,0	,677	,042
TAP Unvereinbarkeit						
RT	8	13,3	5	12,5	,903	,102
Fehler (N)	8	13,3	3	7,5	,361	-,091
TAP Verdeckte Aufmerksamkeitsverlagerung						
RT, gültig rechts	16	26,7	4	10,0	,041	-,204
RT, gültig links	14	23,3	6	15,0	,307	-,102
RT, ungültig rechts	20	33,3	8	20,0	,146	-,102
RT, ungültig links	15	25,0	7	17,5	,375	-,089
d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test						
Fehler (%)	3	5,0	1	2,5	,532	-,063
Fehler korrigierte Gesamtzahl	17	28,3	4	10,0	,027	-,221
Konzentrationsfähigkeit	11	18,3	2	5,0	,052	-,194
Recurring-Figures-Gedächtnistest						
Nonsense	7	11,7	1	2,5	,098	-,166
Geometrisch	1	1,7	1	2,5	,771	,029
Word-Figure-Gedächtnistest						
Wörter	5	8,3	3	7,5	,880	-,015
Figuren	9	15,0	5	12,5	,724	-,035

RT = Reaktionszeit; TAP = Aufmerksamkeitsleistungstest; Fettdruck = signifikantes Ergebnis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264284.t003>

erklärten 17,5 % der Abweichung des Aufmerksamkeitstestgesamtwertes (korrigiertes R^2). Da wir mit Ausnahme des Bildungstands keine signifikanten Zusammenhänge feststellten, führten wir keine multivariaten Regressionsmodelle durch.

Diskussion

Nach unserem Wissen handelt es sich hierbei um die erste Studie, in der die kognitive Leistungsfähigkeit von deutschen Lebendnierenspendern einige Jahre nach der Spende bewertet wird. Unsere Hypothese war, dass die Lebendnierenspenden im Vergleich zu den Normdaten und einer gesunden Kontrollgruppe eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit aufweisen, was auf einen Zusammenhang mit der Nierenfunktion und dem mentalen Zustand hindeuten würde. Sechzig Spender, die sich im Zeitraum von 2003 bis 2012 einer Nierenspende an der Medizinischen Hochschule Hannover unterzogen hatten und die entsprechende Spenderkohorte an der MHH repräsentierten, nahmen an der Studie teil.

Bei den meisten individuellen Ergebnissen der eingesetzten kognitiven Tests und besonders im zusammengesetzten Aufmerksamkeitswert bestanden keine Abweichungen zwischen den Lebendnierenspendern und der Kontrollgruppe. Acht von 60 Spendern im Vergleich zu drei von 40 Teilnehmern der Kontrollgruppe erzielten einen abnormalen Aufmerksamkeitswert von $> 0,4$, was als klinisch relevante kognitive Beeinträchtigung gilt. Das Leistungsniveau der Lebendnierenspender lag jedoch bei einigen Ergebnissen der TAP-Tests Arbeitsgedächtnis, geteilte Aufmerksamkeit, verdeckte Aufmerksamkeitsverlagerung, Unvereinbarkeit und dem Cancelling-d-Test unter dem Normalwert (im Vergleich zu Normen) und wich signifikant von dem der Kontrollgruppe ab. Dies könnte auf eine geringfügige kognitive Beeinträchtigung hinweisen. Jedoch wird in Anbetracht der großen Anzahl von Tests und einer nicht vorhandenen Abweichung im zusammengesetzten Aufmerksamkeitswert das Vorhandensein einer schweren kognitiven Beeinträchtigung der Lebendnierenspender im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe durch unsere Daten nicht bestätigt. Was das Muster der abnormalen kognitiven Testergebnisse betrifft, stellten wir Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen unserer Auswahl von Lebendnierenspendern und Personen mit chronischer Nierenerkrankung aus einer Auswahl der allgemeinen Bevölkerung fest. Die allgemeine und visuelle Aufmerksamkeit und Konzentration war bei den Lebendnierenspendern ähnlich wie bei den Personen mit chronischer Nierenerkrankung aus Bevölkerungsstichproben beeinträchtigt. Jedoch wiesen im Gegensatz zu den Lebendnierenspendern aus unserer Studie Personen mit chronischer Nierenerkrankung häufig auch eine Gedächtnisbeeinträchtigung auf [10-12, 34].

Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen eGFR und kognitiver Leistungsfähigkeit ergaben Querschnittsbevölkerungsstudien widersprüchliche Befunde. Hailpern et al. [33] zeigten, dass eine moderate chronische Nierenerkrankung (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) mit schlechteren Ergebnissen in den Tests zur visuellen Aufmerksamkeit sowie zum Lernen und zur Konzentration einherging. In einer anderen Studie war die Leistung von Versuchspersonen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in Tests der visuellen und räumlichen Organisation und Gedächtnisses sowie von Scanning und Tracking geringer als diejenige der Versuchspersonen mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² [11, 12], während das Arbeitsgedächtnis und das verbale episodische Gedächtnis nicht beeinträchtigt waren. Davey et al. [34] zeigten dagegen in einer Langzeitstudie, dass bei einer klinisch signifikanten Abnahme der eGFR (> 3 ml/Jahr) die Versuchspersonen bei den globalen zusammengesetzten kognitiven Leistungen und bei den Gemeinsamkeiten sowie beim verbalen episodischen Gedächtnis schlechter abschnitten. In der Studie Brain in Kidney Disease [10] zeigten Teilnehmer mit einer eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² Standardabweichungen zwischen 0,2 und 0,5 unter der Norm auf allen getesteten Gebieten der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses. Im Einklang jedoch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie wurden in anderen Studien keine Zusammenhänge zwischen der Leistung in kognitiven Tests und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate oder der gemessenen glomerulären Filtrationsrate in allgemeinen Bevölkerungsstichproben beobachtet [35-37]. In der allgemeinen

Bevölkerung kann eine geringe glomeruläre Filtrationsrate ein Zeichen für eine systemische Arteriosklerose sein. Lebendnierenspenden entwickeln jedoch eine verminderte Nierenfunktion durch einen anderen Mechanismus und ihre klinische und prognostische Signifikanz bleibt ungeklärt [2].

Lebendnierenspenden mit einem abnormalen Aufmerksamkeitstestgesamtwert wichen hinsichtlich des Bildungsstands von den Lebendnierenspendern mit normalen Werten ab, obwohl gegebenenfalls für die Bewertung bildungsbereinigte Normen verwendet wurden. Frühere Studien hatten ergeben, dass ein höherer Bildungsstand einen Schutzeffekt auf die kognitive Funktion von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung haben könnte [11]. Dieses Konzept wurde bei Patienten mit Stoffwechselerkrankungen, beispielsweise chronischer Nierenerkrankung oder Leberzirrhose verfolgt, wurde aber zum Beispiel auch bei Alzheimer-Demenz diskutiert, wo Intelligenz und Bildung als unterstützende kognitive Reserve betrachtet wurden [38]. Zur Bestätigung des positiven Effekts von Bildung auf Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei Lebendnierenspendern ist weitere Forschung erforderlich.

Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass eine beeinträchtigte kognitive Funktion mit höheren Fatigue-Werten, einer geringeren Lebensqualität sowie höheren Disstress-, Depressions- und Angstniveaus zusammenhängt. Von der Depression ist bekannt, dass sie Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat [39, 40]. In unserer Studie jedoch bestand kein Unterschied hinsichtlich der Fatigue-, Distress-, Depressions- und Angstsymptome zwischen den Patienten mit und denjenigen ohne kognitive/r Beeinträchtigung. Wir schlossen Teilnehmer mit einer diagnostizierten psychischen Erkrankung von unserer Studie aus; somit lagen in beiden Gruppen die Mittelwerte für die Skalen deutlich innerhalb der Bevölkerungsstandards, was auf einen geringen Symptomschweregrad hinweist, was wiederum das Fehlen eines Zusammenhangs mit der kognitiven Leistungsfähigkeit erklären könnte.

Stärken und Grenzen der Studie

Es handelt sich um die erste Pilotstudie, bei der die kognitive Leistungsfähigkeit von Lebendnierenspendern unter Verwendung einer umfassenden hochmodernen kognitiven Testbatterie zur Bewertung von Aufmerksamkeit und Gedächtnis und unter Einsatz einer Methodik, die sich als zuverlässig bei anderen Patientengruppen erwiesen hat [21, 23], untersucht wurde. Die Testergebnisse wurden mit an Alter, Geschlecht und Bildungsstand angepassten Standards verglichen, zudem wurde eine gesunde Kontrollgruppe einbezogen.

Dennoch existieren mehrere Einschränkungen. Zunächst wissen wir aufgrund der Querschnittsauslegung unserer Pilotstudie ohne Daten über die kognitive Leistungsfähigkeit vor der Spende nicht, ob sich die kognitive Leistungsfähigkeit nach der Nephrektomie bei unseren Lebendnierenspendern änderte. Es gibt Hinweise darauf, dass Lebendnierenspenden vor der Spende für gewöhnlich körperlich und geistig gesünder im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind [7, 41]. Das könnte auch für die neurokognitive Leistungsfähigkeit gelten. Letztlich werden erst künftige Studien nachweisen

können, ob bei Lebendnierenspendern die kognitive Leistungsfähigkeit nach der Operation abnimmt.

Die Gruppen waren relativ klein und es besteht die Möglichkeit einer Auswahlverzerrung, da wir eine Zufallsstichprobe von 60 Lebendnierenspendern aus insgesamt 184 Teilnehmern, welche die Einschlusskriterien für diese Teilstudie erfüllten, testeten. Außerdem wurde die gesunde Kontrollgruppe nicht angepasst. Da die Lebendnierenspende eine Auswahl von besonders gesunden Personen darstellen, wurde der Vergleich mit Normstichproben kritisiert [41].

Fazit

Es lässt sich festhalten, dass wir für den Zeitraum von 4 bis 14 Jahren nach der Nierenspende Hinweise gewonnen haben, wonach bei Lebendnierenspendern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe die kognitive Leistungsfähigkeit einige Beeinträchtigungen aufweist, auch wenn ein zusammengesetzter Aufmerksamkeitstestgesamtwert keine signifikanten Abweichungen ergab. Die Testergebnisse standen in keinem Zusammenhang mit Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, vergangener Zeit seit der Transplantation, Lebensqualität und mentalem Status. Die vorliegenden Feststellungen erfordern weitere Evaluierung, insbesondere in Längsschnittstudien, bei denen der Fokus auf der intraindividuellen Veränderung der kognitiven Funktion nach der Spende im Vergleich zu vor der Spende liegt. Zudem kann ein Vergleich von Lebendnierenspendern und Patienten mit milder chronischer Nierenerkrankung im Frühstadium dabei helfen, die Mechanismen zu verstehen, durch welche die Nierenfunktion sich auf die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen auswirkt.

Begleitangaben

S1-Datei
(DOCX)

S2-Datei
(DOCX)

S1-Daten
(CSV)

S2-Daten
(CSV)

Danksagungen

Die vorliegende Arbeit ist Faikah Güler gewidmet, die am 20. März 2020 verstarb. Faikah Güler gab sich ihrer klinischen und wissenschaftlichen Arbeit, vor allem aber ihren Patienten hin. Sie wird uns in guter Erinnerung bleiben.

Wir bedanken uns außerdem bei Karl-Heinz Heiringhoff für die ausgezeichnete IT-Unterstützung und bei Hanna Prominski für ihre Hilfe beim Management der Studie.

Autorenbeiträge

Konzeption: Faikah Gueler, Martina de Zwaan, Karin Weissenborn.
Datenpflege: Marie Mikuteit.
Formale Analyse: Marie Mikuteit, Karin Weissenborn.
Fördermittelakquise: Marie Mikuteit, Karin Weissenborn.
Recherche: Marie Mikuteit, Iris Pollmann, Henning Pflugrad, Meike Dirks.
Methodik: Faikah Gueler, Martina de Zwaan.
Projektverwaltung: Martina de Zwaan, Karin Weissenborn.
Aufsicht: Faikah Gueler, Martina de Zwaan, Karin Weissenborn.
Abfassung – Ursprungsentwurf: Marie Mikuteit.
Abfassung – Prüfung und Bearbeitung: Faikah Gueler, Iris Pollmann, Henning Pflugrad, Meike Dirks, Martina de Zwaan, Karin Weissenborn.

Literaturverzeichnis

1. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Tranato SE, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*. 2010; 303(10):959- 966. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.237> PMID: 20215610
2. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GV, Thiessen-Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int*. 2006; 70(10): 1801-1810. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001819> PMID: 17003822
3. Reese PP, Boudville N, Garg AX. Living kidney donation: outcomes, ethics, and uncertainty. *Lancet*. 2015; 385(9981); 2003-2013 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62484-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62484-3) PMID: 26090646
4. Mjøen G, Øyen O, Holdaas H, Midtvedt K, Line PD. Morbidity and mortality in 1022 consecutive living donor nephrectomies: benefits of a living donor registry. *Transplantation*. 2009; 88(11):1273-1279. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181bb44fd> PMID: 19996926
5. Schold JD, Goldfarb DA, Buccini LD, Rodrigue JR, Mandelbrot D, Heaphy EL, et al. Hospitalizations following living donor nephrectomy in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(2): 355-365. <https://doi.org/10.2215/CJN.03820413> PMID: 24458071
6. Janki S, Klop KW, Dooper IM, Weimar W, Ijzermans JN, Kok NF. More than a decade after live donor nephrectomy: a prospective cohort study. *Transl Int*. 2015; 28(11): 1268-1275. <https://doi.org/10.1111/tri.12589> PMID: 25865340
7. Gross CR, Messersmith EE, Hong BA, Jowsey SG, Jacobs C, Gillespie BW, et al. Health-related quality of life in kidney donors from the last five decades: results from the RELIVE study. *Am J Transplant*. 2013; 13(11):2924-2934. <https://doi.org/10.1111/ajt.12434> PMID: 24011252
8. Reimer J, Rensing A, Haasen C, Philipp T, Pietruck F, Franke GH. The impact of living-related kidney transplantation on the donor's life. *Transplantation*. 2006; 81(9): 1268-1273 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000210009.96816.db> PMID: 16699453
9. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2012; 35(5): 474-482. <https://doi.org/10.1159/000338135> PMID: 22555151
10. Murray AM, Bell EJ, Tupper DE, Davey CS, Pederson SL, Amiot EM, et al. The Brain in Kidney Disease (BRINK) Cohort Study: Design and Baseline Cognitive Function. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(4): 593-600. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.008> PMID: 26744128
11. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(8):2446-2452. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp107> PMID: 19297357
12. Torres RV, Elias MF, Seliger S, Davey A, Robbins MA. Risk for cognitive impairment across 22 measures of cognitive ability in early-stage chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32 (2): 299-306. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw005> PMID: 28186575
13. Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(2): 248-256. <https://doi.org/10.2215/CJN.02660310> PMID: 20930087

14. Pollmann I, Gueler F, Mikuteit M, Nöhre M, Richter N, Weissenborn K, et al. Adaptive personality traits and psychosocial correlates among living kidney donors. *Front Psychiatry*. 2017; 8:210. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00210> PMID: 29109691
15. Nöhre M, Pollmann I, Mikuteit M, Weissenborg K, Gueler F, de Zwaan M. Partnership satisfaction in living kidney donors. *Front Psychiatry*. 2018; 9:352. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00353> PMID: 30123146
16. Zimmermann P, Fimm B: Neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefiziten—Revidierte Fassung. *Psytest Psychologische Testsysteme*: Vera Fimm, Psychologisches Institut der Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; 1989.
17. Psytest Webpage. https://www.psytest.de/index.php?page=TAP-2-2&hl=de_DE. Zuletzt aufgerufen am 12.03.2021.
18. Brickenkamp R: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2). Hogrefe, Göttingen Toronto Bern Seattle; 2002. <https://doi.org/10.1055/s-2002-19861> PMID: 7372815
19. Rixecker H, Hartje W: Kimura's Recurring-Figures-Test: a normative study. *J clin Psychol*. 1980; 36 (2): 465-467. <https://doi.org/10.1002/jclp.6120360213> PMID: 7372815
20. Weissenborn K, Rückert N, Brassel F, Becker H, Dietz H. A proposed modification of the Wada test for presurgical assessment in temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*. 1996; 38(5): 422-429. <https://doi.org/10.1007/BF00607265> PMID: 8837083
21. Prell T, Dirks M, Arvanitis D, Braun D, peschel T, Worthmann H, et al. Cerebral patterns of neuropsychological disturbances in hepatitis C patients. *J Neurovirol*. 2019; 25(2):229-238 <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0709-2> PMID: 30610739
22. Dirks M, Haag K, Pflugrad H, Tryc AB, Schuppner R, Wedemeyer H, et al. Neuropsychiatric symptoms in hepatitis C patients resemble those of patients with autoimmune liver disease but are different from those in hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2019; 26(4):422-431. <https://doi.org/10.1111/jvh.12979> PMID: 30120896
23. Dirks M, Pflugrad H, Haag K, Tillmann HL, Wedemeyer H, Arvanitis D, et al. Persistent neuropsychiatric impairment in HCV patients despite clearance of the virus?! *J Viral Hepat*. 2017; 24(7):541-550. <https://doi.org/10.1111/jvh.12674> PMID: 28117537
24. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(11): 1171-1178. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00109-7) PMID: 9817135
25. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. In. *Second Edition*; The Health Institute; New England Medical Center, Boston, MA; 1995.
26. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995; 39(3):315-325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0) PMID: 7636775
27. Schwarz R, Krauss O, Hinz A: Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003, 26(2):140-144. <https://doi.org/10.1159/000069834> PMID: 12771522
28. Löwe B, Kroenke K, Herzog W, Gräfe K. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord*. 2004; 81 (1): 61-66 [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00198-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00198-8) PMID: 15183601
29. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006; 166(10): 1092-1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092> PMID: 16717171
30. Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care*. 2008; 46 (3):266-274. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318160d093> PMID: 18388841
31. Prinz U, Nutzinger DO, Schulz H, Petermann F, Braukhaus C, Andreas S. Comparative psychometric analysis of the SCL-90-R and its short versions in patients with affective disorders. *BMC Psychiatry*. 2013;13: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-104> PMID: 23537095
32. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
33. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(7):2205-2213

- <https://doi.org/10.1681/ASN.2006101165> PMID: 17554148
34. Davey A, Elias MF, Robbins MA, Seliger SL, Dore GA. Decline in renal functioning is associated with longitudinal decline in global cognitive functioning, abstract reasoning and verbal memory. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(7):1810-1819. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs470> PMID: 23166308
 35. Småbrekke S, Schirmer H, Melsom T, Solbu MD, Eriksen BO. Low-grade impairments in cognitive and kidney function in a healthy middle-aged general population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2019; 20:166 <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1356-4> PMID: 31088493
 36. Martens RJ, Kooman JP, Stehouwer CD, Dagnelie PC, van der Kallen CJ, Koster A, et al. Estimated GFR, albuminuria, and cognitive performance: The Maastricht Study. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69 (2):179-191. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.017> PMID: 27291486
 37. Joosten H, Izaks GJ, Slaets JP, de Jong PE, Visser ST, Bilo HJ, et al. Association of cognitive function with albuminuria and eGFR in the general population. *Clin J Am Soc nephrol*. 2011; 6(6):1400-1409
 38. Le Carret N, Lafont S, Mayo W, Fabrigoule C. The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Dev Neuropsychol*. 2003; 23(3):317-337. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2303_1 PMID: 12740188
 39. Ahern E, Semkowska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *neuropsychology*. 2017; 31:52-72. <https://doi.org/10.1037/neu0000319> PMID: 27732039
 40. Liu J, Liu B, Wang M, Ju Y, Dong Q, Lu X, et al. Evidence for progressive cognitive deficits in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2021; 12:627695. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.627695> PMID: 33664684
 41. Kroencke S, Fischer L, Nashan B, Herich L, Schulz KH. A prospective study on living related kidney donors' quality of life in the first year: choosing appropriate reference data. *Clin Transplant*. 2012; 26(4): E418-427. <https://doi.org/10.1111/j.1399-012.2012.01691.x> PMID: 22882697