

**Klinische Relevanz einer postoperativen kognitiven Dysfunktion
bei urologischen Patienten mit einer Tumorerkrankung**

Lisa Aline Strohschein

Für Papa

Ich liebe dich so sehr.

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Klinische Relevanz einer postoperativen kognitiven Dysfunktion
bei urologischen Patienten mit einer Tumorerkrankung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lisa Aline Strohschein
aus
Frankfurt am Main

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Vera von Dossow

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Robert Perneczky
Prof. Dr. Michael Staehler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04. April 2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD): Definition	6
1.1.2 Inzidenz und klinische Relevanz von POCD	7
1.1.3 Risikofaktoren für POCD	10
1.1.4 POCD-Diagnose	10
1.1.5 Testauswahl	10
1.1.6 Testbedingungen	11
1.2 POCD und urologische Tumoroperationen	12
1.2.1 Prostatakarzinom	12
1.2.2 Nierenzellkarzinom	12
1.2.3 Harnblasenkarzinom.....	13
1.3 Ältere Patienten und Operationen	13
2. Fragestellung	14
3. Patienten und Methoden.....	15
3.1 Studienkonzept	15
3.1.1 Erhebungszeitraum.....	15
3.1.2 Patienten	16
3.1.3 Studienverlauf und Testbedingungen	16
3.1.4 Stellenwert Minimental State Examination.....	17
3.2. Psychometrische Testverfahren.....	19
3.2.1 Verbal Learning Test – Lerntest.....	19
3.2.2 Stroop Colour Word Test	20
3.2.3 Letter Digit Substitutions Test – Buchstaben-Ziffern-Ersetzen	22
3.2.4 Concept Shifting Test – Konzept-Wechsel-Test	23
3.3. POCD Klassifikation.....	25
3.3.1 POCD Berechnung	25
3.3.2 20-20-Methode	25
3.4 Patientencharakteristika.....	27
3.5. Statistische Auswertung	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Studienpopulation.....	29
4.2. Inzidenz von POCD.....	30

4.3 Patientencharakteristika.....	31
4.4 Auswertungen der erhobenen Daten	32
4.4.1 MMSE	32
4.4.2 Schulbildung.....	32
4.4.3 Durchgeführte Operationen	34
4.4.4 Narkoseverfahren	35
4.4.5 Prä- und postoperative Parameter als Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD.....	35
5. Diskussion	36
5.1 Inzidenz von POCD nach der 20-20-Methode	36
5.2 Risikofaktoren für POCD	37
5.3 Fehlermöglichkeiten.....	38
5.3.1 Fallzahlen	38
5.3.2 Testbedingungen	39
5.3.3 Lerneffekt	39
5.3.4 Berechnungsmethode	40
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	41
6.1 Einleitung	41
6.2 Methodik	42
6.3 Ergebnisse	42
6.4 Fazit.....	43
7. Literaturverzeichnis.....	44
8. Abbildungsverzeichnis	51
9. Tabellenverzeichnis.....	51
10. Abkürzungsverzeichnis	52
11. Danksagung	53
12. Lebenslauf.....	54
13. Eidesstattliche Versicherung	55

1. Einleitung

1.1. Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD): Definition

Kognitive Funktionen sind ein multimodales Konstrukt, das geistige Tätigkeiten und Leistungen umfasst. Dies sind unter anderem Sprache, abstraktes Denkvermögen, Handlungsplanung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Wahrnehmungsfähigkeit. Störungen oder gar Ausfälle in diesen Bereichen haben große Auswirkungen auf die Alltagsbewältigung der Betroffenen und bedeutet häufig eine Restriktion oder sogar den vollständigen Wegfall der eigenen Selbständigkeit. Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) ist eine ernstzunehmende Komplikation nach Operationen. Sie zeichnet sich durch eine neu aufgetretene Störung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach operativen Eingriffen aus^[66]. Die Ausprägung der Symptome eines POCD kann sehr unterschiedlich sein. Bei einem milden Verlauf kommt es für nur wenige Tage postoperativ zu einem Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit, was von den Patienten selbst meist kaum wahrgenommen wird. Eine schwer ausgeprägte POCD kann zu länger anhaltenden Einschränkungen des Gedächtnisses, der Informationsverarbeitung und der Auffassungsgabe führen^[13,14]. Dies kann Wochen, Monate oder sogar länger andauern und führt zu einer erheblichen Einschränkung der Selbstständigkeit des Patienten^[15]. Diese Störung kann auch bei Patienten auftreten, die sich einer ansonsten unproblematisch verlaufenden Operation unterzogen haben^[16]. In der Literatur besteht keine Einigkeit über die exakte Definition von POCD. Man ist sich jedoch einig, dass eine Veränderung zu den präoperativ erhobenen Werten als ausschlaggebend anzusehen ist. Mit prä- und postoperativ durchgeführten neuropsychologischen Tests ist es möglich den kognitiven Leistungsabfall festzustellen und somit eine postoperative kognitive Dysfunktion zu definieren^[17-19]. Häufig werden in der Literatur anstatt POCD andere Fachausdrücke wie Delir oder Demenz verwendet^[20]. Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD), German Modification (ICD-10-GM) definiert für jeden dieser Begriffe eine eigene Krankheitsgruppe und ermöglicht so eine Abgrenzung der einzelnen Erkrankungen^[21]. Die POCD zählt nach dieser Definition zu einer leichten kognitiven Störung (Kriterien nach ICD-10, F06.7) und ist gekennzeichnet durch:

- Gedächtnisstörungen,
- Lernschwierigkeiten und eine
- Einschränkung der Konzentration

Bei einem postoperativen Delir dagegen handelt es sich um eine akute fluktuierende Bewusstseinsstörung, die kurz nach der Operation auftritt^[22]. Nach ICD-10-GM^[21] ist das Delir definiert als Störung von:

- Aufmerksamkeit,
- Wahrnehmung,
- Denken,
- Gedächtnis,
- Psychomotorik,
- Emotionalität,
- Schlaf-Wach-Rhythmus

Die Zeitdauer eines postoperativen Delirs kann stark variieren. Im Vergleich zu einer POCD, die nach und nach entsteht, tritt das Delir meist sehr plötzlich am ersten bis 5. Tag postoperativ auf^[23]. Davon abzugrenzen ist das Krankheitsbild Demenz (F00-F03), welches nach ICD-10-GM die Auswirkung einer zumeist fortgeschrittenen Erkrankung des Gehirns mit Beeinträchtigung von höheren kortikalen Fähigkeiten, wie Erinnerungsvermögen, Orientierung und strukturiertem Denken ist. Darüber hinaus kann auch die Auffassungsgabe, die Fähigkeit Neues zu erlernen, die verbale Kommunikation, sowie die Urteilsfähigkeit gestört sein. Die Betroffenen können zudem an Antriebslosigkeit leiden, Schwierigkeiten haben ihre Gefühlsregungen zu kontrollieren und ein gestörtes soziales Verhalten zeigen. Häufig sind dies erste Symptome einer beginnenden Demenz. Eine Beeinträchtigung des Bewusstseins liegt dabei nicht vor^[21].

Die eindeutige Trennung der drei genannten Krankheitsgruppen ist in der Praxis aufgrund von Unschärfe nicht immer eindeutig möglich^[20].

1.1.2 Inzidenz und klinische Relevanz von POCD

Als eine der ersten Beschreibungen von postoperativer kognitiver Dysfunktion ist die Arbeit von Bedford aus dem Jahr 1955 zu nennen^[24]. Heute ist die POCD als postoperative Komplikation anerkannt^[25,27].

In der Fachliteratur finden sich große, randomisierte und kontrollierte Studien, welche die Inzidenz von POCD nach großen nicht kardiochirurgischen Eingriffen in verschiedenen Altersgruppen untersuchen. Die Resultate dieser Untersuchungen beruhen auf einer Zusammenstellung psychologischer Tests, die zum ersten Mal von Moller et al. im Jahr 1998 in der „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“ (ISPOCD1)^[26] dargestellt

wurden. In dieser Arbeit wurde die Inzidenz der frühen und späten postoperativen kognitiven Funktionsstörung und deren Risikofaktoren an Patienten untersucht, die über sechzig Jahre alt waren und sich einer großen nicht herzchirurgischen Operation unterziehen mussten. Insgesamt wurden 1218 Patienten rekrutiert. In der Kontrollgruppe lagen dieselben Ein- und Ausschlussbedingungen vor und die Testpersonen wurden im gleichen zeitlichen Abstand sowie zu den selben Zeitpunkten getestet. Ein chirurgischer Eingriff erfolgte jedoch nicht. Die ISPOCD-Testbatterie bestand aus fünf Einzeltests: dem Visual Verbal Learning Test, dem Stroop Colour Word Test, dem Letter Digit Substitutions Test, dem Concept Shifting Test und dem Paper and Pencil Memory Scanning Test^[26]. Diese neuropsychologischen Tests wurden präoperativ, 7 Tage, sowie 3 Monate nach der Operation durchgeführt. Eine Woche postoperativ konnte für das POCD eine Inzidenz von 25,8% festgestellt werden^[26]. Drei Monate nach der Operation lag diese bei 9,9%. Als signifikante Risikofaktoren für das frühe POCD konnten höheres Lebensalter, lange Anästhesiedauer, geringes Bildungsniveau, Zweiteingriffe, postoperative Infektionen und respiratorische Schwierigkeiten ermittelt werden. Das Auftreten der prolongierten kognitiven Funktionsstörungen wurde sowohl durch ein höheres Alter der Patienten als auch eine Prämedikation mit Benzodiazepinen begünstigt^[26]. Die ISPOCD1-Studie ist von großer Bedeutung für die weitere Erforschung der Postoperativen kognitiven Dysfunktion. Die hierfür entwickelte Testbatterie kam auch in folgenden bedeutungsvollen Studien zum Einsatz, was eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ermöglichte. Johnson et al.^[28] analysierten in ihrer ISPOCD2-Studie die POCD-Inzidenz in einer Altersgruppe zwischen 40 und 60 Jahren. Ein frühes POCD zeigte sich bei 19,2% der Patienten. In der Kontrollgruppe waren es 4,0%. Drei Monate postoperativ konnte kein POCD mehr festgestellt werden. Begünstigende Faktoren für ein frühes POCD waren bei dieser Untersuchung perioperative Alkoholabstinenz, Opioidgabe und die Anwendung einer Periduralanästhesie.

Neuere Daten von Monk et al.^[27] bestätigten die Ergebnisse von Moller et al.^[26]. 1064 Patienten, die sich einem nicht herzchirurgischen Eingriff unterzogen, wurden in drei Altersgruppen eingeteilt: junge Patienten im Alter von 18 bis 39 Jahren, Patienten zwischen 40 und 59 Jahren und Patienten älter als 60 Jahre. In der Frühphase lag die Inzidenz des kognitiven Defizits in allen drei Gruppen zwischen 30% und 41%. Einen statistisch signifikanten Unterschied konnte man nicht feststellen. Nach drei Monaten waren nur noch 5-6% der jungen und mittelalten Patienten von einer POCD betroffen, während die Inzidenz bei den über 60-jährigen Patienten 13% betrug. Als unabhängige Risikofaktoren für eine länger anhaltende POCD wurden hier das

höhere Alter, das niedrige Ausbildungsniveau und stattgefundene zerebral-vaskuläre Schäden ohne Residuen in der Vorgeschichte identifiziert.

Von besonderem Interesse ist bei der ISPOCD-Studie die Frage, ob eine POCD mit einer erhöhten Sterberate in Verbindung gebracht werden kann. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass Patienten bei denen eine POCD, sowohl eine Woche als auch drei Monate nach der Operation, nachgewiesen wurde ein erhöhtes Sterberisiko von über 8% verglichen mit Patienten ohne POCD hatten^[26].

Die Korrelation zwischen POCD und einem Anstieg der postoperativen Sterberate ist bereits in mehreren anderen bevölkerungsbasierten Studien nachgewiesen worden^[29-33]. In diesen Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass ein Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit über einen längeren Zeitraum von sieben bis neun Jahren^[29,30], sowie auch einen kürzeren von unter zwei Jahren^[31-33], ein Prädiktor für eine frühe Sterblichkeit waren. 701 Patienten der ISPOCD1-, sowie ISPOCD2-Studie wurden von Steinmetz et al.^[25] über durchschnittlich 8,5 Jahre postoperativ nachverfolgt. Hierbei stellte sich heraus, dass ein POCD nach drei Monaten postoperativ mit einer 1,63-fach erhöhten Sterberate einherging.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine postoperative kognitive Leistungseinschränkung nach großen, nicht kardiochirurgischen Operationen, in allen Altersklasse über 18 Jahre in der ersten Woche nach dem Eingriff auftreten kann. Bei älteren Patienten geht ein Nachweis der POCD bis zu drei Monate postoperativ mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher.

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Patienten mit POCD eine längere Krankenhausverweildauer mit dementsprechenden Folgekomplikationen sowie einen erhöhten Pflege- und Betreuungsaufwand haben^[34]. Außerdem führt die POCD bei älteren Patienten dazu, dass Aktivitäten des Alltags nicht mehr ohne Unterstützung möglich sind^[26].

Ob eine POCD ursächlich für die erhöhte Sterblichkeitsrate ist oder andere Faktoren, wie zum Beispiel die körperliche Verfassung eine Rolle spielen, ist nicht geklärt.

1.1.3 Risikofaktoren für POCD

In vielen Studien konnten bisweilen unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativer kognitiver Dysfunktion nach einer Operation identifiziert werden. Sowohl bei der frühen Form als auch bei dem späten Auftreten von POCD spielen das Patientenalter^[26,27,35,36,45] die Konstitution in der „Klassifikation der American Society of Anesthesiologists“ (ASA)^[27], die Schulbildung^[26,27], die Dauer der Operation und des Krankenhausaufenthaltes^[26,27,45] sowie postoperativer Komplikationen^[26] eine Rolle. Darüber hinaus konnten als weitere Risikofaktoren für das Entstehen einer POCD innerhalb der ersten 7 Tage das Operationsverfahren, ein erneuter operativer Eingriff^[27], pulmonale Komplikationen^[26], ein Delir^[37] und Alkoholabusus^[38] identifiziert werden.

1.1.4 POCD-Diagnose

Um eine POCD ermitteln zu können, werden bestimmte Tests, Testkombinationen und Berechnungsmethoden genutzt.

Eine postoperative kognitive Dysfunktion präsentiert sich meist nicht offensichtlich und es muss zudem möglich sein eine solche zu objektivieren. Diese Testbatterien müssen prä- und postoperativ mit den Patienten durchgeführt werden^[17-19].

Murkin et al.^[19] veröffentlichte 1995 eine Konsensusvereinbarung zur Detektion von POCD nach herzchirurgischen Eingriffen. Dadurch war es möglich, die Ergebnisse dieser neuropsychologischen Tests besser miteinander zu vergleichen.

1.1.5 Testauswahl

Definitionsgemäß ist eine Postoperative kognitive Dysfunktion eine Abnahme der Leistungsfähigkeit in einer oder mehreren kognitiven Domänen^[23]. Es kann also nicht nur ein einziger Test zur Anwendung kommen, um eine POCD zu identifizieren. In der Konsensusvereinbarung von Murkin et al.^[19] wird beschrieben, dass aus diesem Grund ein Gleichgewicht zwischen den getesteten Domänen in der Testbatterie herrschen muss.

Um eine postoperative kognitive Dysfunktion nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen zu diagnostizieren, werden in einer Übersichtsarbeit von Newman et al. eine Vielzahl von neurokognitiven Tests genannt^[39]. Insgesamt wurden 46 Arbeiten untersucht in denen über 70 verschiedene kognitive Tests zum Einsatz kamen. Die getesteten Domänen sind Aufmerksamkeit und Konzentration, Lernen und Gedächtnis, visuelle und räumliche Fähigkeiten, ausführende Aufgaben, visuomotorische und manuelle Eigenschaften, numerische Fähigkeiten und kombinierte Tests. Zum Teil handelt es sich dabei um einfache Screening-Tests, wie zum Beispiel der Mini-Mental-State-Test (MMSE). Teilweise wurden aber auch

umfassende und anspruchsvolle Testbatterien wie der Intelligenzquotient-Test nach Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale) durchgeführt, deren Umsetzung sich um ein Vielfaches aufwändiger gestaltete.

Darüber hinaus spielt die Zeit, in der die verschiedenen Tests beziehungsweise Testbatterien durchgeführt werden eine nicht unerhebliche Rolle. Ist diese zu lang, kann es durchaus dazu führen, dass die Einsatzbereitschaft und die Konzentrationsfähigkeit des Probanden nachlässt^[40]. In der International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD1) wird eine maximale Testdauer von 45 Minuten empfohlen^[26].

Bei allen durchgeführten Tests sollte eine ausreichende Sensitivität und eine hohe Test-Retest-Reliabilität vorhanden sein, um auch die kleinsten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit ermitteln zu können^[19,41].

1.1.6 Testbedingungen

Murkin et al. und Rasmussen et al.^[19,41] gehen in ihren Arbeiten näher auf die Testbedingungen ein. Es wird empfohlen die prä- und postoperativen Testungen unter gleichen Bedingungen stattfinden zu lassen. Jede Testung sollte von einem geschulten Testleiter nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt werden. Nur so könne eine maximale Vergleichbarkeit der Testergebnisse gewährleistet werden.

Auch sollten die Tests zur gleichen Uhrzeit stattfinden, um den tageszeitlich bedingten Schwankungen der kognitiven Leistungsfähigkeit entgegen zu wirken.

Störungen können durch die Nutzung eines ruhigen Raumes minimiert werden.

1.2 POCD und urologische Tumoroperationen

Im Gegensatz zu herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen^[26,27,28] gibt es bislang wenige Untersuchungen bezüglich neurokognitiver Funktionsstörungen bei urologischen Patienten nach einer Tumoroperation. Die Art und die Dauer der operativen Maßnahmen stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines POCD dar^[26,27,45], so dass die urologische Tumorchirurgie nicht zu vernachlässigen ist.

1.2.1 Prostatakarzinom

Der häufigste maligne Tumor des Mannes ist mit einer Inzidenz von über 65.000 Neuerkrankungen pro Jahr das Prostatakarzinom^[1]. Es tritt häufiger auf als Karzinome der Lunge und des Darmes und gilt als dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland^[1,2]. Ab dem fünfzigsten Lebensjahr sind bei mehr als der Hälfte aller Männer bösartig veränderte Zellen in der Prostata zu finden. Das Erkrankungsalter liegt bei durchschnittlich 71 Jahren^[1,2]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für das Prostatakarzinom befindet sich derzeit bei 93 %^[3]. Die meisten Tumore werden in den frühen Stadien T1 und T2 diagnostiziert^[3], was eine Therapie noch im lokal begrenzten Stadium ermöglicht^[4]. Ziel der operativen Therapie ist die Durchführung einer radikalen Prostatektomie, bei der sowohl die Prostata mit anhängigen Samenblasen als auch die regionalen Lymphknoten entfernt werden^[4]. Die frühzeitige Therapie führt im Gegensatz zu einer abwartenden Haltung, bei der trotz gesichertem Karzinom erst im Falle einer Tumorprogression eine Therapie eingeleitet wird, zu einer Erhöhung des Langzeitüberlebens^[6]. Durch Früherkennung und erfolgreiche Therapie ist eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 80% erreichbar^[5].

1.2.2 Nierenzellkarzinom

Der häufigste bösartige Tumor der Niere ist mit 90% das Nierenzellkarzinom^[67]. Es ist die dritthäufigste maligne urologische Tumorerkrankung und macht etwa 3% aller bösartigen Tumoren des Erwachsenenalters aus^[68]. Die Häufigkeit des Nierenzellkarzinoms war in den letzten Dekaden steigend und stabilisiert sich nun europaweit^[69]. Die Anzahl der Neuerkrankungen liegt bundesweit bei circa 13000 jährlich. Frauen sind halb so oft betroffen wie Männer^[70]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Lebensalter. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 45 und 75 Jahren^[71]. Therapeutisch wird die komplette Exzision des Tumors mittels partieller oder radikaler Nephrektomie angestrebt. Eine kurative Chemo- oder Strahlentherapie ist kaum möglich. Bei Befall des Nierenbeckens wird der jeweilige Ureter mit extrahiert^[72].

Die Prognose des Nierenzellkarzinoms ist günstig, da circa 75% der Tumore in frühen Stadien (T1 und T2) festgestellt werden. Die 5-Jahres Überlebensrate liegt bei beiden Geschlechtern zwischen 75 und 77 Prozent^[73].

1.2.3 Harnblasenkarzinom

Bei Tumoren der Harnblase handelt es sich überwiegend um Urothelkarzinome^[74]. Es handelt sich hierbei um die weltweit häufigste Krebserkrankung. Die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei über 25 000 pro Jahr. Zwischen 65 und 75 Jahren erkranken die meisten Personen. Männer sind zweimal so oft betroffen wie Frauen^[75].

Bei invasivem Harnblasenkarzinom stellt die radikale Cystektomie mit Entfernung der pelvinen Lymphknoten die Therapie der Wahl dar^[76,77,78]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist auf 80-90% beziffert^[79]. In Metaanalysen lassen sich sowohl in der neoadjuvanten als auch der adjuvanten Chemotherapie positive Effekt nachweisen. In neoadjuvanten Therapien mit Cis-Platin wurde eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 5% dokumentiert^[80,81].

1.3 Ältere Patienten und Operationen

Krebserkrankungen treffen vorwiegend ältere Patienten über 65 Jahren. Das bedeutet auch, dass die meisten krebsbedingten Todesfälle in dieser Altersklasse zu finden sind^[7,8]. Nachweislich erhält dieses Patientenkollektiv eine unterdurchschnittliche Behandlung verglichen mit den jüngeren Patienten^[9]. Mögliche Gründe hierfür können sein: die vermeintliche Begrenztheit der konventionellen Behandlungen alter Patienten, begleitende medizinische Gegebenheiten sowie die Abneigung diese Patienten in klinische Studien oder bereits vorhandene Screening Programme einzubinden^[10-12].

2. Fragestellung

Bislang gibt es wenige Untersuchungen zu neurokognitiven Funktionsstörungen bei urologischen Patienten nach einer Tumoroperation.

- Primäres Studienziel war es, zu untersuchen, ob in dem genannten Patientenkollektiv eine postoperative kognitive Funktionsstörung auftritt und ob die Inzidenz mit bereits publizierten Daten anderer chirurgischer Patientenkollektive vergleichbar ist.
- Als sekundäres Studienziel sollte festgestellt werden, ob sich Risikofaktoren, die eine POCD begünstigen, identifizieren lassen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studienkonzept

Bei in dieser Arbeit vorgestellten Daten handelt es sich um Teilergebnisse der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Nichtarzneimittel-Multicenterstudie „Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen“ (PERATECS). Die Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Nummer EA1/241/08) sowie durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Nummer 095-11). Die Förderung erfolgte durch die Deutschen Krebshilfe e.V.. Studienzentren waren die Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte (Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies) und das Klinikum der Universität München-Campus Großhadern, Klinik für Anästhesiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler).

Die Haupthypothesen der Gesamtstudie waren, dass ein risiko-adaptiertes Patienten-Empowerment in Form eines Tagebuchs und vermehrten Informationen (Studiengruppe) die Krankenhausverweildauer sowie die Lebensqualität bei älteren Patienten nach operativer Therapie maligner Tumoren im Vergleich zu Kontrollpatienten (Kontrollgruppe) verbessert^[82].

3.1.1 Erhebungszeitraum

Diese prospektive Kohortenstudie wurde im Zeitraum von April 2011 bis Oktober 2013 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten ab dem 65. Lebensjahr mit einem Prostatakarzinom, einem Urothelkarzinom der Harnblase oder einem Nierentumor, welche sich am Klinikum der Universität München – Standort Großhadern einer radikalen Prostatektomie, Cystektomie oder Nephrektomie unterzogen.

3.1.2 Patienten

Alle Studienteilnehmer wurden mündlich und schriftlich einen Tag vor der Operation über den Studienablauf und die Datenschutzbestimmungen informiert und mussten schriftlich in die Studie einwilligen.

Einschlusskriterien waren:

- Alter > 65 Jahre
- maligne Erkrankung und Tumoroperation
- Ergebnis im Mini Mental State Test über 23 Punkte
- Lebenserwartung von über zwei Monaten
- gutes deutsches Sprachverständnis

Ausschlusskriterien waren:

- fehlende schriftliche Einwilligungserklärung
- fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Notfalleingriffe
- ambulante Patienten
- zwei oder mehr Karzinome
- die fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Studiendaten

3.1.3 Studienverlauf und Testbedingungen

Am Operationstag erfolgte nach Studieneinschluss die präoperative POCD-Testung.

Diese wurde am achten postoperativen Tag wiederholt. Die Durchführung der Tests wurde vom selben Mitglied des Studienteams (Verfasser dieser Arbeit) durchgeführt. Alle kognitiven Tests wurden in der Zeit von 16:00 bis 20:00 Uhr durchgeführt, um tageszeitliche Schwankungen in der Leistungsfähigkeit der Patienten zu minimieren. Um äußere Störeinflüsse zu vermeiden, erfolgte jedes Gespräch und jede Testung im Zimmer des Patienten. Nach Möglichkeit sollten keine Zimmernachbarn, Angehörige oder Pflegepersonal mit anwesend sein, um eine ruhige und vertraute Atmosphäre zu schaffen. Zudem sollte es dem Patienten ermöglicht werden, sich konzentrieren zu können. Der Zeitpunkt der Besuche richtete sich nach Erreichbarkeit und Befinden der Patienten.

3.1.4 Stellenwert Minimental State Examination

Mittels der Minimental State Examination (MMSE) kann mit Hilfe weniger unkomplizierter Fragen und Aufgaben eine Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeiten erfolgen. Somit ist es möglich den MMSE als Screeningverfahren für Gedächtnisstörungen einzusetzen^[42].

Der Test besteht aus 30 Items zu Orientierung, Merkleistung (Kurzzeitgedächtnis), Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit sowie Sprach- und Rekonstruktionsfähigkeit^[43,44].

Die Testdauer beträgt circa 10 Minuten. Die Auswertung erfolgt anhand Addition der vorgegebenen Punkte, wobei maximal 30 Punkte erreicht werden können.

Die Ergebnisse werden wie folgt interpretiert:

Erreicht der Patient zwischen 30 und 25 Punkten ist keine kognitive Einschränkung anzunehmen. Liegt das Testergebnis zwischen 24 und 18 Punkten ist eine leichte kognitive Einschränkung wahrscheinlich und liegen die Ergebnisse zwischen 17 und 0 Punkten ist von einer schweren kognitiven Einschränkung auszugehen.

Somit dient der MMSE als Screeninginstrument bezüglich einer schon präoperativ bestehenden Demenz beziehungsweise eines bereits bestehenden kognitiven Defizites.

Weitere Verwendungen sind die Beurteilung eines möglichen Delirs im postoperativen Verlauf^[40] oder neu aufgetretene kognitive Interferenzen.

In dieser Arbeit wurde als Einschlusskriterium ein Minimental State Test mit einem Ergebnis von mehr 23 Punkten gewählt, um Patienten mit bereits präoperativ bestehenden kognitiven Einschränkungen oder gar einem dementiellen Syndrom herausfiltern zu können.

Visite Baseline: Ein- oder Ausschluss		Datum:	Uhrzeit:
Mini-Mental State Examination (MMSE): Auswertungsbogen			
A. Orientierung			Score
<u>Zeit</u>	1. Welches Jahr haben wir?		1
	2. Welche Jahreszeit haben wir?		1
	3. Welches Datum haben wir heute?		1
	4. Welcher Wochentag ist heute?		1
	5. Welchen Monat haben wir?		1
<u>Ort</u>	6. In welchem Bundesland sind wir?		1
	7. In welchem Staat sind wir?		1
	8. In welcher Stadt sind wir?		1
	9. Wie heißt diese Klinik ?		1
	10. In welchem Stockwerk sind wir?		1
	Summe (max. 10)		
B. Erfassen			
Ich werde Ihnen drei Wörter vorlesen. Ich möchte, dass Sie sie wiederholen, sobald ich das letzte Wort gesagt habe. Versuchen Sie sich die Wörter zu merken, ich werde Sie in wenigen Minuten noch einmal danach fragen.	1. Ball		1
	2. Blume		1
	3. Baum		1
	Summe (max. 3)		
C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit			
Jetzt möchte ich, dass Sie in sieben Schritten rückwärts zählen, angefangen mit 100.	93		1
	86		1
	79		1
	72		1
	65		1
<i>ODER (wenn Score < 5)</i>	<i>Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauffolgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, wird nur ein Fehler angegeben.</i>		
Bitte buchstabieren Sie nun dieses Wort rückwärts („Radio“).	O		1
	I		1
	D		1
	A		1
	R		1
	Summe (max. 5)		
D. Erinnerungsfähigkeit			
Können Sie mir die drei Wörter nennen, die ich Ihnen vorhin gesagt habe?	1. Ball		1
	2. Blume		1
	3. Baum		1
	Summe (max. 3)		
E. Sprache			
<u>Benennen von Gegenständen</u>	1. Armbanduhr		1
	2. Bleistift		1
<u>Nachsprechen des Satzes:</u> Bitte wiederholen Sie folgenden Satz. Passen Sie gut auf, ich sage ihn nur ein Mal. Der Satz ist:	KEIN WENN UND ODER ABER.		1
<u>Lesen:</u> Ich möchte gerne, dass Sie das hier lesen und dass Sie tun, was da steht:	Schließen Sie die Augen.		1
<u>Nachzeichnen:</u> Bitte Zeichnen Sie diese Zeichnung für mich ab.			1
<u>Schreiben:</u> Schreiben Sie bitte einen vollständigen Satz.			1
<u>Erinnerungsvermögen 3-Phasen Befehl:</u>	Nehmen Sie dieses Papier in Ihre rechte Hand.		1
	Falten Sie es in der Mitte.		1
	Legen Sie es auf Ihren Schoß.		1

Abbildung 1: Mini-Mental State Examination (MMSE)

3.2. Psychometrische Testverfahren

Zur Diagnostik einer postoperativen kognitiven Dysfunktion, ist in der Fachliteratur eine große Zahl von neurokognitiven Test aufgeführt^[40].

Bei den in dieser Studie angewendeten Testmethoden handelt es sich um psychometrische Testverfahren, die bereits in den ISPOCD-Studien zur Anwendung gekommen sind, um postoperativer neurokognitiver Störungen zu erfassen^[26]. Die zusammengestellte Testbatterie deckt die wichtigsten Parameter ab, die ein POCD detektieren. Diese wurde bereits in diversen Studien angewendet und kann gegenwärtig als Referenz betrachtet werden^[26-28,41,45].

Diese Testbatterie beinhaltet folgende Domänen^[26]:

- Lernen und Gedächtnis: Visual Verbal Learning Test
- Aufmerksamkeit und Ablenkbarkeit: Stroop Colour Word Test
- Arbeitsgedächtnis: Letter Digit Substitution Test
- Aufmerksamkeit: Concept Shifting Test

3.2.1 Verbal Learning Test – Lerntest

Mit dem Visual Verbal Learning Test (VLT) basierend auf Rey^[46] wird das sekundäre Erinnerungsvermögen, also Mittel- und Langzeitgedächtnis untersucht. Beurteilt werden die Fähigkeit neue Wörter zu lernen und sich diese einzuprägen.

Der Testperson wird ein 15 seitiges Heft vorgelegt. Auf jeder Seite steht mittig ein einfaches deutsches Substantiv, wie Banane, Blume, Telefon etc. Er wird nun aufgefordert sich die Wörter Seite für Seite anzuschauen und sich diese zu merken. Pro Seite hat er dazu etwa ein bis zwei Sekunden Zeit.

Direkt im Anschluss an das Durchblättern soll der Proband alle Wörter nennen, an die er sich erinnern kann. Dieser Lernzyklus wird noch weitere zwei Male wiederholt. Der Versuchsleiter notiert sich die Anzahl der richtigen sowie der falschen bzw. zusätzlich genannten Wörter.

Nach einem Zeitraum von nicht weniger als 10 und nicht mehr als 25 Minuten soll die Testperson in einem Vierten Versuch die Wörter nennen, an die sie sich noch erinnern kann. Ein erneutes Anschauen der Begriffe ist hier nicht mehr möglich.

Ausgewertet werden die Summen der korrekt genannten Wörter der drei Versuche und die des späteren Testversuchs.

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch	Später Versuch	
Teller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Teller
Löwe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Löwe
Bett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bett
Gitarre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gitarre
Ring	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ring
Gras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gras
Bleistift	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bleistift
Wasser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wasser
Treppe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Treppe
Koffer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Koffer
Mund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mund
Flugzeug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flugzeug
Traube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Traube
Berg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Berg
Hund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hund
Anzahl richtiger Wörter					
Anzahl zusätzlich genannter falscher Wörter					

Status

Abbildung 2: Verbal-Learning-Test (VLT)

3.2.2 Stroop Colour Word Test

Der Stroop Colour Word Test (SCW)^[47,48] ist ein Schnelligkeits- und Aufmerksamkeitsstest bei dem Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuelle Aufmerksamkeit und kognitive Flexibilität eine große Rolle spielen. Untersucht wird die Interferenz eines automatischen Vorgangs (Lesen) und die anspruchsvollere Aufgabe eines kontrollierten Vorgangs (Benennung von Farben).

Auf dem ersten Testblatt sind 40 Farbwörter der vier Grundfarben in schwarzer Farbe gedruckt „rot“, „gelb“, „grün“ und „blau“.

blau	blau	gelb	grün	rot	blau	gelb	gelb	grün	gelb
rot	rot	grün	rot	grün	rot	blau	blau	grün	rot
gelb	grün	gelb	gelb	grün	rot	rot	grün	gelb	rot
blau	gelb	blau	blau	gelb	grün	blau	blau	grün	rot

Abbildung 3: SCW Test - Grundfarben in schwarz

Der Proband soll nun alle Farbwörter so schnell wie möglich und ohne Fehler vorlesen. Die Zeit, die er dazu benötigt wird vom Versuchsleiter gestoppt und notiert.

Im zweiten Teil sind anstatt der Farbwörter Farbkästchen in den vier verschiedenen Grundfarben abgedruckt.

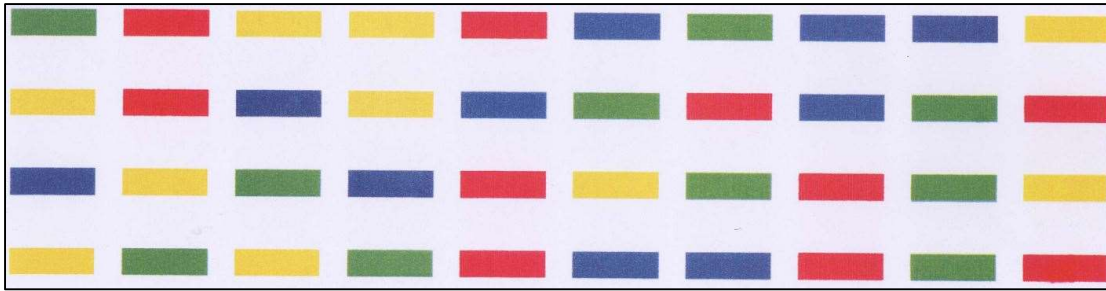


Abbildung 4: SCW Test - Grundfarben gedruckt

Hier hat der Proband die Aufgabe alle Farben der Reihe nach zu benennen.

Das dritte Testblatt besteht aus Farbbezeichnungen, wobei die geschriebenen Wörter nicht mit den gedruckten Farben übereinstimmen. Die Aufgabe besteht darin nicht das Wort, sondern die Farbe zu nennen, in der das Wort abgedruckt ist. Dieser dritte Teil wird dann ausgewertet.

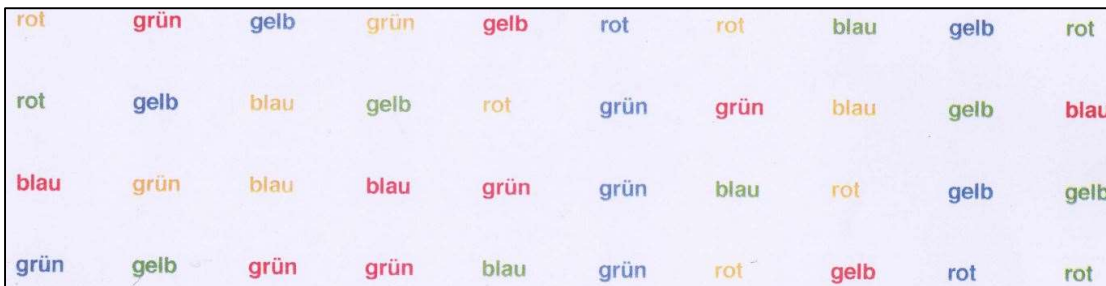


Abbildung 5: SCW Test - Farb-Wort-Inkongruenz

Bei allen drei Subtests werden die Zeit und die Anzahl der Fehler gemessen.

Teil I										Zeit	_:__:
blau	blau	gelb	grün	rot	blau	gelb	gelb	grün	gelb	Fehler:	__
rot	rot	grün	rot	grün	rot	blau	blau	grün	rot	Status	<input type="checkbox"/>
gelb	grün	gelb	gelb	grün	rot	rot	grün	gelb	rot		
blau	gelb	blau	blau	gelb	grün	blau	blau	grün	rot		
Teil II										Zeit	_:__:
grün	rot	gelb	gelb	rot	blau	grün	blau	blau	gelb	Fehler:	__
gelb	rot	blau	gelb	blau	grün	rot	blau	grün	rot	Status	<input type="checkbox"/>
blau	gelb	grün	blau	rot	gelb	grün	rot	grün	gelb		
gelb	grün	gelb	grün	rot	blau	blau	rot	grün	rot		
Teil III										Zeit	_:__:
gelb	rot	blau	gelb	rot	blau	gelb	grün	blau	grün	Fehler:	__
grün	blau	gelb	grün	gelb	blau	rot	gelb	grün	rot	Status	<input type="checkbox"/>
rot	gelb	gelb	rot	rot	blau	grün	gelb	blau	grün		
blau	grün	rot	rot	grün	blau	gelb	rot	blau	grün		

Abbildung 6: SCW Test – Dokumentation

3.2.3 Letter Digit Substitutions Test – Buchstaben-Ziffern-Ersetzen

Mittels des Letter Digit Substitutions Tests (LDST)^[49] wird die allgemeine Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, insbesondere die visuelle Abtastgeschwindigkeit gemessen. Dieser Test beruht auf dem „Symbol Digit Substitution Task“ der Wechsler Adult Intelligence Scale^[50]. Als Vorgabe dient ein Kästchen mit neun unterschiedlichen Buchstaben, denen darunter die Zahlen 1 bis 9 zugeordnet sind. Auf dem Testblatt folgen nun diese Buchstaben in zufälliger Reihenfolge und der Proband hat die Aufgabe die jeweils korrespondierende Zahl diesen Buchstaben zuzuordnen. Die ersten 10 Buchstaben dienen zur Übung. Direkt im Anschluss soll die Testperson in 60 Sekunden versuchen möglichst viele Buchstaben-Zahlen-Zuordnungen zu notieren.

W	B	T	P	V	D	G	C	J
1	2	3	4	5	6	7	8	9

T	W	C	G	J	V	B	D	P	V	P	T	D	C	B

P	D	V	B	T	D	P	W	B	J	D	T	C	V	G

J	P	W	C	B	V	J	D	P	C	G	W	T	B	V

Abbildung 7: LDST - Buchstaben-Ziffern-Ersetzen

Zum einen werden die richtig ergänzten Ziffern, zum anderen die gesamte Anzahl (richtige und falsche) der Ergänzungen ausgewertet.

3.2.4 Concept Shifting Test – Konzept-Wechsel-Test

Basierend auf dem Trail Making Test von Halstead und Reitan^[51] dient der Concept Shifting Test (CST) der Beurteilung, ob die Testperson in der Lage ist zwischen zwei sich ähnelnden Praktiken abzuwechseln. Die benötigte Zeit für zwei Testteile, die ein Konzept beinhalten (die Reihenfolge von Zahlen oder Buchstaben), wird mit der Zeit verglichen, die für einen Testteil gebraucht wird, der einen Wechsel zwischen diesen beiden Konzepten erfordert (Abwechslung von Zahlen und Buchstaben).

Der CST ist folgendermaßen aufgebaut: Der Proband erhält zunächst ein Übungsblatt auf dem 16 kleine Kreise in einem großen Kreis angeordnet sind. In sechs der kleinen Kreise stehen die Zahlen 1 bis 6. Diese sollen in richtiger Reihenfolge so schnell wie möglich angestrichen werden. Dann folgt Teil A in dem die Zahlen 1 bis 16 in richtiger Reihenfolge anzustreichen sind. Die benötigte Zeit wird gemessen, die Fehler werden notiert. Es folgt erneut ein Übungsdurchgang in dem Buchstaben von A bis F in der richtigen Reihenfolge durchzustreichen sind. In Teil B sind es dann 16 Buchstaben von A bis P. Hier werden erneut Zeit und Fehler dokumentiert. In Teil C muss der Proband zwischen Zahlen und Buchstaben wechseln und diese so schnell wie möglich in der vorgegebenen Reihenfolge anstreichen, 1-A, 2-B, 3-C, usw. Auch hier werden Zeit und Fehler notiert und ausgewertet. Im letzten Durchgang sind 16 leere Kreise zu sehen, die die Versuchsperson vom obersten Kreis ausgehend im Uhrzeigersinn anstreichen soll.

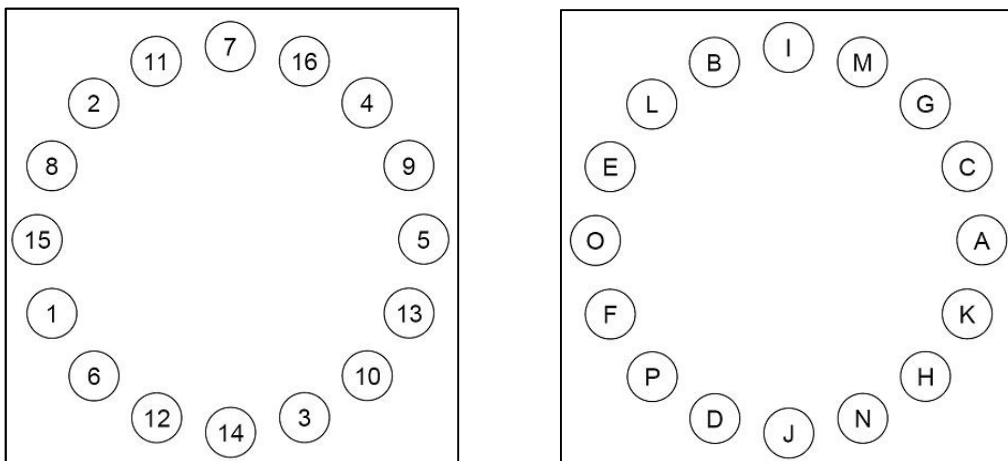


Abbildung 8: CST - Teil a & Teil b

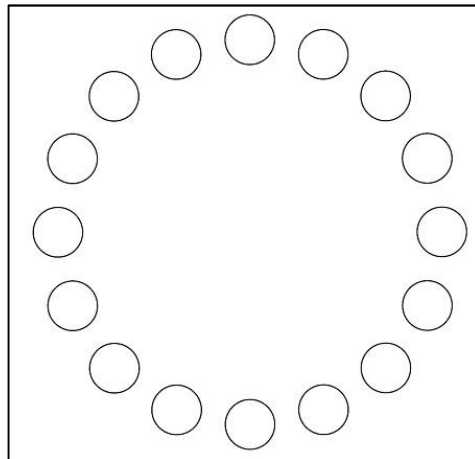
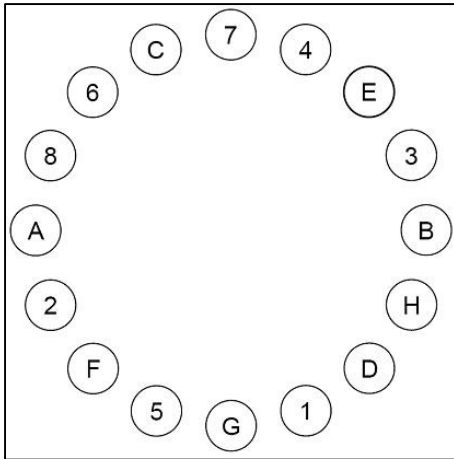


Abbildung 9: CST - Teil c & Teil d

Concept Shifting Test

Teil A in denen Zahlen von 1 bis 16 stehen

Zeit : :

Fehler:

Status

Teil B Buchstaben von A bis P machen.

Zeit : :

Fehler:

Status

Teil C 1-A-2-B und so weiter

Zeit : :

Fehler:

Status

Durchgang () Striche durch diese leeren

Zeit : :

Fehler:

Status

Abbildung 10: CST - Dokumentation

3.3. POCD Klassifikation

3.3.1 POCD Berechnung

Es ist problematisch und nicht immer möglich eine postoperative kognitive Dysfunktion ausschließlich mit einem einzelnen neuropsychologischen Test nachzuweisen. Die Definition von POCD erfolgt über eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit in einer oder mehreren Domänen^[23]. In der Arbeit von Rubens et al.^[40] werden im Wesentlichen zwei Methoden zur Auswertung der Testergebnisse aufgeführt. Die eine Methode basiert auf der Veränderung des Gruppenmittels, die andere Methode integriert individuelle Veränderungen des Patienten.

Bei der ersten Methode kommt der t-Test zum Einsatz, um einen statistischen Unterschied zwischen den Gruppen für verschiedene Testmerkmale nachzuweisen. Der Nutzen besteht darin zwei Gruppen sehr sensitiv miteinander vergleichen zu können. Der Nachteil dieser Methode ist, dass der individuelle Verlauf des einzelnen Patienten nicht mit einbezogen wird^[18,56].

Um die individuelle Veränderung des einzelnen Patienten festzustellen, also ob es zu einer Abnahme der kognitiven Leistung zwischen den beiden Messzeitpunkten gekommen ist, wird in der zweiten Methode mit Hilfe der Messergebnisse in den neuropsychologischen Tests eine dichotome Einteilung in POCD positiv/negativ vorgenommen. Lewis et al.^[18] und Rubens et al.^[40] beschreiben in ihren Studien hierzu zwei Definitionen ohne Kontrollgruppe. Zum einen die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit um eine halbe oder eine Standardabweichung in mehr als 20% der Messungen. Zum anderen eine Abnahme um mehr als 20% von der Ausgangsmessung in mehr als 20% der Tests, die sogenannte 20-20-Methode.

3.3.2 20-20-Methode

Mit Hilfe der 20-20-Methode werden die Patienten, die um mehr als 20% schlechter sind als in der Ausgangsmessung und das in mehr als 20% der Tests als POCD positiv kategorisiert.

Die Anwendung der 20-20-Methode und somit die Verifizierung, ob ein Patient POCD positiv oder negativ ist wird anhand eines Beispiels in Tabelle 1 verdeutlicht.

Die präoperative Messung bei Patient PM(2)085 ist dann um 20% schlechter, wenn der Wert von 32 in der präoperativen Messung 38,4 oder größer ist ($32 \times 1,2 = 38,4$).

Ein Wert von 40 bei der postoperativen Messung bedeutet demnach eine Verschlechterung von 25% zum Wert der präoperativen Messung.

Patient PO(2)109 hätte einen Wert über 22,8 haben müssen, um mehr als 20% schlechter zu sein. Allerdings hat sich dieser Patient um 57,9% verbessert.

	VLT1_3a	20% Verschlechterung	POCD positiv
PM(2)085-1	32	38,4	Ja
PM(2)085-2	40		
PO(2)109-1	19	22,8	Nein
PO(2)109-2	11		

Tabelle 1: 20-20 Methode

Die POCD-Berechnung erfolgte anhand der 20-20-Methode. Als Ausgangsmessung gelten die präoperativ erhobenen Werte. Die postoperativen Daten werden mit diesen Baseline-Messungen verglichen.

3.4 Patientencharakteristika

Als Basischarakteristika zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden Alter, Geschlecht, die Krankheitsanamnese, der Body-Mass-Index (BMI), die Anzahl der Voroperationen, die Alltagskompetenz, die Komorbiditäten, sowie operationsbezogene Parameter der Patienten erfasst.

Der Schulabschluss wurde mittels Fragebogen zum Ankreuzen ermittelt, wobei der Patient den höchsten von ihm erreichten Schulabschluss aus folgender Auswahl angeben sollte:

- Hauptschulabschluss / Volksschulabschluss
- Realschulabschluss / Mittlere Reife
- Abschluss Polytechnische Oberschule 10. Klasse (vor 1965: 8. Klasse)
- Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule)
- Abitur, allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife (Gymnasium bzw. EOS)
- anderer Schulabschluss
- Schule ohne Abschluss beendet

Die Alltagskompetenz, “Activities of Daily Living” (ADL/IADL)^[53] wurde sowohl prä- als auch postoperative ermittelt. Alltagskompetenz bedeutet Selbständigkeit, Unabhängigkeit und Eigenverantwortung in der Erfüllung von Aufgaben des täglichen Lebens^[54]. Der ADL-Score stellt ein Verfahren zur Messung der banalen Alltagskompetenz dar. Bewertet werden Nahrungsaufnahme, Körperpflege, Ankleiden und Gehen. Die IADL-Skala nach Lawton und Brody^[53] ist ein auf dem ADL-Score basierendes Verfahren zur Erfassung der Alltagskompetenz geriatrischer Patienten (Geriatrisches Assessment). Es erfasst zentrale und instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, wie Kompetenz für eigene Medikamente, Geldangelegenheiten, Zubereiten von Mahlzeiten, Haushaltsführung und Telefonbenutzung. Es kann eine Gesamtpunktzahl von 8 erreicht werden.

Es erfolgte zudem die Erfassung des Charlson Komorbiditäts Index^[55]. Mit dem Charlson Komorbiditätsindex werden relevante Begleiterkrankungen erfasst. Anhand einer Auflistung von 19 Krankheiten, die je nach Schweregrad mit unterschiedlich hohen Punkten eingestuft werden, kann eine Punktzahl von 0-36 erreicht werden. Kardiovaskuläre, pulmonale, zerebrovaskuläre, Leber- und Nierenerkrankungen sowie Diabetes mellitus ohne Folgeschäden werden mit jeweils einem Punkt bewertet. Neurologische Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus mit Folgeschäden sowie Tumorerkrankungen werden mit zwei Punkten

gewertet. Mit sechs Punkten werden metastasierende solide Tumore und AIDS beurteilt. Ein Patient mit sechs Punkten gilt demnach als sehr komorbid. Durch Addition der Punktwerte dieser Komorbiditäten kann eine Vorhersage bezüglich der 10-Jahres-Mortalität getroffen werden^[83].

Es wurden folgende operationsspezifische Parameter erfasst:

- Diagnose
- Operation
- Anästhesieverfahren
- Dauer der Operation
- Dauer der Anästhesie
- Krankenhausverweildauer

3.5. Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Statistik wurde die Software SPSS 24 der Firma IBM SPSS Deutschland GmbH verwendet. Für die erhobenen Daten wurden beschreibende statistische Werte berechnet. Die Messwerte wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Beim Vergleich zweier Gruppen (POCD positiv und POCD negativ) wurde für die Häufigkeiten der Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In dieser Arbeit wurden 64 Patienten, die aufgrund einer urogenitalen Tumorerkrankung am Klinikum der Universität München – Standort Großhadern stationär aufgenommen wurden, untersucht. Der Zeitraum der Datenerhebung am Klinikum München betrug insgesamt zwei Jahre von April 2011 bis Oktober 2013.

Von den 64 gescreenten Patienten mussten 9 Patienten ausgeschlossen werden. 4 Patienten lehnten die Testsitzungen ab. 3 Patienten haben den Fragebogen am 8. Tag postoperativ nicht abgegeben und 2 Patienten wurden nachträglich wegen Onkozytom ausgeschlossen. Das entspricht einer Gesamtausschlussquote von 14,1 %.

Insgesamt wurden 55 Patienten in die Studie eingeschlossen.

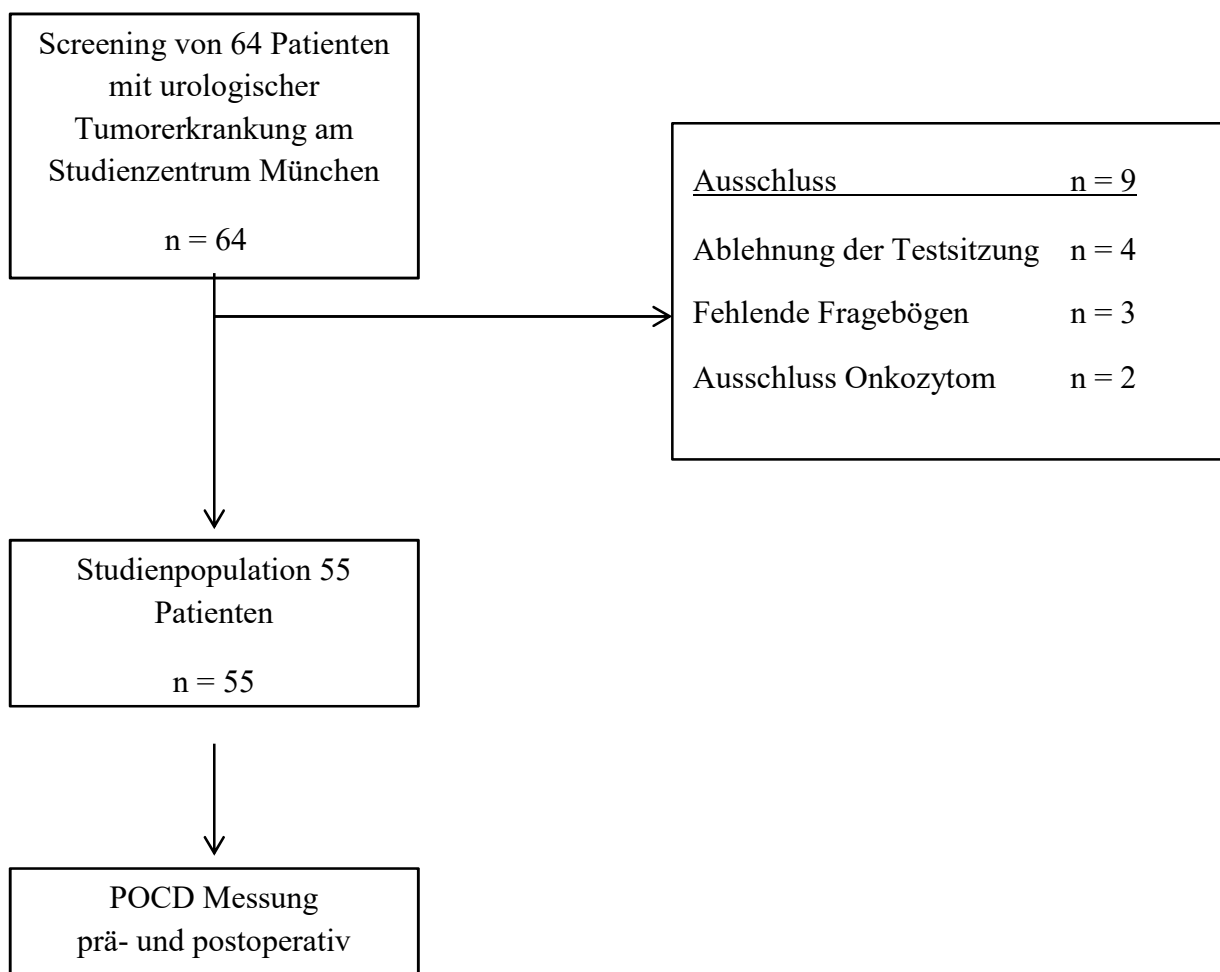


Abbildung 11: Flussdiagramm

4.2. Inzidenz von POCD

Die Kategorisierung der POCD positiven Patienten wurde für alle Werte der Testbatterie durchgeführt:

- Visual Verbal Learning Test (VLT)
- Stroop Colour Word Test (SCW)
- Letter Digit Substitution Test (LDST)
- Concept Shifting Test (CST)

Im Anschluss wurde die Differenz der beiden Messungen (prä- und postoperativ) berechnet und die 20-20-Methode angewendet. Diese gibt wieder, dass wenn sich von Messung 1 (präoperativ) zu Messung 2 (postoperativ) ein Patient um 20% verschlechtert und dies in mehr als 20% der Tests, dieser als POCD positiv kategorisiert wird.

Tabelle 2 zeigt die Summe positiver POCD Kategorisierungen. Insgesamt gibt es einen Patienten, der 5-mal positiv kategorisiert wurde, 1 Patient wurde 4-mal POCD positiv kategorisiert, 11 Patienten 3-mal, 19 Patienten 2-mal, 18 Patienten 1-mal und 5 Patienten, die nicht POCD positiv kategorisiert wurden.

POCD positiv	Häufigkeit	Prozent
0	5	9,1
1	18	32,7
2	19	34,6
3	11	20,0
4	1	1,8
5	1	1,8
Gesamtsumme	55	100

Tabelle 2: POCD positiv - Übersicht

Da die finale Kategorisierung diejenigen Patienten erfassen soll, welche bei >20% aller Tests positiv erfasst wurde, ergibt sich aus den Testwerten der prä- und postoperativ durchgeführten Testbatterie, dass dies bei mehr als 2 positiven Kategorien der Fall ist. Aus Tabelle 2 ergibt sich daher die Fallzahl von n=13 Patienten, die über alle Testwerte mehr als 2 positive POCD-Kategorisierungen haben. Tabelle 3 zeigt dies als finale Häufigkeit.

POCD gesamt	Häufigkeit	Prozent
Negativ	42	76,4
Positiv in >20% aller Tests	13	23,6
Gesamtsumme	55	100,0

Tabelle 3: POCD

Unter Anwendung der 20-20-Methode konnten von den insgesamt 55 Patienten 13 als POCD positiv (POCD) identifiziert werden. 42 Patienten hingegen sind POCD negativ.

4.3 Patientencharakteristika

Die folgenden Tabellen zeigen die Basischarakteristika der Patienten, die sich einem urologischen Tumoreingriff unterzogen haben. POCD-positive Patienten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. In den folgenden Tabellen werden alle Werte als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. Als statistisch signifikant wird ein p-Wert von < 0,05 angesehen.

	POCD negativ	POCD positiv	p
Alter (Jahre)	69,37 ± 2,951	70,63 ± 4,307	0,327
Größe (cm)	175,06 ± 5,434	175,25 ± 5,547	0,929
Gewicht (kg)	82,67 ± 10,364	82,63 ± 11,032	0,991
BMI	26,97 ± 3,144	26,85 ± 2,728	0,921

Tabelle 4: Basischarakteristika

	POCD negativ	POCD positiv	p
Anästhesiedauer (min)	126,46 ± 33,813	125,88 ± 38,970	0,966
Schnitt-Naht-Zeit (min)	88,83 ± 45,536	124,38 ± 87,455	0,181

Tabelle 5: Prozesszeiten

	POCD negativ	POCD positiv	p
Dauer			
Klinikaufenthalt (Tage)	10,71 ± 1,949	10,00 ± 1,309	0,332

Tabelle 6. Klinikverweildauer

4.4 Auswertungen der erhobenen Daten

Als sekundäres Studienziel sollte festgestellt werden, ob sich perioperative Risikofaktoren, die ein POCD begünstigen, identifizieren lassen.

In den folgenden Tabellen werden alle Werte als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. Als statistisch signifikant wird ein p-Wert von < 0,05 angesehen.

4.4.1 MMSE

In dieser Arbeit wurde als Einschlusskriterium ein Minimental State Test mit einem Ergebnis von mehr als 23 Punkten gewählt, um Patienten mit bereits präoperativ bestehenden kognitiven Einschränkungen oder gar einem dementiellen Syndrom herausfiltern zu können.

Der Wert des Minimental-State Tests war nicht prädiktiv für das Auftreten einer POCD.

	POCD negativ	POCD positiv	p
MMSE	28,90 ± 1,055	28,92 ± 0,641	0,940

Tabelle 7: MMSE

4.4.2 Schulbildung

Die Schulbildung der Patienten wurde anhand des Fragebogens erhoben. 13 Patienten (23,6%) haben die Schule mit Abitur oder fachgebundener Hochschulreife abgeschlossen, von denen 5 Patienten (38,46%) ein POCD entwickelten. Mit Fachhochschulreife verließen 7 Patienten (12,7%) die Schule, keiner entwickelte eine POCD. 20 Patienten (36,4%) besuchten die Haupt-/Volksschule, wovon 6 Patienten (30,0%) eine POCD entwickelten. Mit Realschulabschluss bzw. mittlere Reife verließen 8 Patienten (16,4%) die Schule, ein Patient (11,11%) wurde als POCD positiv ermittelt. Ein Patient (1,8%) hat die Schule ohne Abschluss beendet. Eine kognitive Dysfunktion war postoperativ nicht festzustellen.

Zwei Fragebögen (3,6%) waren nach Entlassung der Patienten nicht mehr auffindbar, 3 Patienten (5,5%) wollten bezüglich ihres Schulabschlusses keine Angaben machen. Die Schulbildung lässt sich nicht als Risikofaktor für eine postoperative kognitive Dysfunktion identifizieren.

	POCD negativ	POCD positiv	Gesamt
Abitur, fachgeb. Hochschulreife	8	5	13
Fachhochschulreife	7	0	7
Haupt-/ Volksschule	14	6	20
Realschulabschluss / mittlere Reife	8	1	9
Schule ohne Abschluss beendet	1	0	1
Gesamt	38	12	50
p=0,264			

Tabelle 8: Schulbildung

4.4.3 Durchgeführte Operationen

55 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Von diesen 55 eingeschlossenen Patienten mussten sich 43 Patienten (78,2%) einer Prostatektomie (rPx) unterziehen. 8 Patienten (18,6%) mit rPx waren POCD positiv.

4 Patienten von 55 (7,3%) erhielten eine Nephrektomie (rNx). 1 Patient (25%) mit rNx war POCD positiv.

2 der 55 Patienten (3,6%) mussten sich einer Nierenteilresektion (Nx partiell) unterziehen. Hiervon war 1 Patient (50%) mit Nierenteilresektion POCD positiv.

6 der 55 Patienten (10,9%) bekamen eine Cystektomie (rCx). 3 Patienten (50%) mit rCx wurden als POCD positiv klassifiziert.

Die durchgeführte Operation war nicht prädiktiv für das Auftreten einer POCD.

OP	POCD negativ	POCD positiv	Gesamt (n)	POCD positiv (%)
rPx	35	8	43	18,6
rNx	3	1	4	25,0
Nx partiell	1	1	2	50,0
rCx	3	3	6	50,0
Gesamt	42	13	55	

p=0,654

Tabelle 9: Operationen

4.4.4 Narkoseverfahren

Im Hinblick auf die Art des Narkoseverfahrens konnte festgestellt werden, dass 26 Patienten (47,3%) eine Kombinierten Spinal- und Epiduralanästhesie (CSE) erhielten. Davon waren 4 Patienten (15,38%) POCD positiv. 14,5% also 8 Patienten erhielten eine Intubationsnarkose (ITN), wobei 2 Patienten (25%) eine postoperative kognitive Dysfunktion entwickelten. 21 Patienten (38,29%) entschieden sich für eine Intubationsnarkose mit Periduralanästhesie (ITN+PDA). 7 Patienten (33,3%) entwickelten eine POCD.

Die Auswahl des Narkoseverfahrens war nicht prädiktiv für die Entwicklung einer POCD.

	POCD negativ	POCD positiv	Gesamt
CSE	22	4	26
ITN	6	2	8
ITN + PDA	14	7	21
Gesamt	42	13	55

p=0,353

Tabelle 10: Narkoseverfahren

4.4.5 Prä- und postoperative Parameter als Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD

Die präoperativ erhobenen Parameter wie Operation im letzten Jahr, die Komorbiditäten, wie Charlson Komorbiditäts Index und ADL/IADL, die Vorerkrankungen, bzw. die ermittelte ASA-Klassifikation und NYHA sowie die Anzahl der Nebendiagnosen waren nicht prädiktiv für das Auftreten einer POCD.

5. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie waren:

1. Es konnte für ein urologisches Patientenkollektiv erstmalig eine POCD Inzidenz von 23,6% (13 der 55 eingeschlossenen Patienten) mit der 20-20 Methode aufgezeigt werden.

Die 13 POCD positiven Patienten gliedern sich wie folgt:

rPx = 8 Patienten (61,55%)

rNx = 1 Patient (7,7%)

Nx partiell = 1 Patient (7,7%)

rCx = 3 Patienten (23,1%)

2. Hinsichtlich Risikofaktoren konnte kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen POCD und Nicht –POCD aufgezeigt werden.

5.1 Inzidenz von POCD nach der 20-20-Methode

Um die Patienten mit einer POCD postoperativen kognitiven Dysfunktion identifizieren zu können, wurde in dieser Studie die 20-20-Methode angewendet. Patienten wurden als POCD positiv betrachtet, wenn die Testergebnisse um mehr als 20% der Ausgangsmessung abnahmen und dies in mehr als 20% der Tests der Fall war. Von den insgesamt 55 Patienten konnten 13 als POCD positiv identifiziert werden. Die Inzidenz der mit dieser Methode identifizierten postoperativen Dysfunktionen in dieser Betrachtung liegt somit bei 23,6%.

In der Literatur werden ähnliche Inzidenzen für die frühe postoperative kognitive Dysfunktion bei nicht kardiochirurgischen Patienten angegeben. Die hier ermittelte Anzahl der POCD positiven Patienten ist höher als die für kleinere Eingriffe in der Literatur genannten Werte. Nach großen nicht-herzchirurgischen Eingriffen liegt sie unter den vorbeschriebenen Inzidenzen. Diese reichen von 14,4% bei Linstead et al.^[57] (2002) bis 40% in der Arbeit von Iohom et al.^[58] (2004). Andere große Studien, die auf der gleichen Testbatterie (VVLT, SCW, LDST, CST) beruhen, zeigen Inzidenzen von 20% bis 25%^[26,59-61]. So wurden in der 1998 durchgeführten ISPOCD-1-Studie von Moller et al.^[26] 1218 Patienten mit größeren, nicht herzchirurgischen Eingriffen betrachtet, die über 60 Jahre alt waren. Für das frühe POCD wurde eine Inzidenz von 25,8% und 3 Monate nach der Operation von 9,9% erarbeitet^[26]. Studien mit herzchirurgischen Patienten zeigen hingegen deutlich höhere Inzidenzen von POCD^[13,84,85,86].

5.2 Risikofaktoren für POCD

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, entgegen der Literatur^[26,27,28,45], dass sowohl bei den POCD positiven als auch den POCD negativen Patienten keine signifikanten Einflussfaktoren gefunden wurden, die Rückschlüsse auf die Ursachen des Auftretens oder Nichtauftretens einer postoperativen kognitiven Dysfunktion bei diesem Patientenkollektiv zulassen. Die ISPOCD1-Studie von Moller et al.^[26], sowie die ISPOCD2-Studie von Johnson et al.^[28] detektieren für das frühe POCD ein fortgeschrittenes Alter, die Dauer der Anästhesie, ein niedriger Ausbildungsstand, ein zweiter operativer Eingriff, nach der Operation aufgetretene Infektionen und respiratorische Schwierigkeiten als relevante Risikofaktoren. Monk et al.^[27] konnten in der ISPOCD-2-Studie ein hohes Alter, einen niedrigen Ausbildungsstand, einen stattgehabten Apoplex ohne Residuen und ein bestehendes kognitives Defizit zum Entlassungszeitpunkt als Risikofaktoren für eine länger andauernde POCD identifizieren. Diese Studie betrachtete 1064 Patienten im Alter von 18 bis über 60 Jahren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war eine Woche postoperativ ein kognitives Defizit in allen Altersstufen ähnlich häufig vertreten.

Rasmussen et al.^[59] untersuchten 2003 anhand von 438 Patienten mit größeren, nicht herzchirurgischen Eingriffen, ob die Anwendung einer Regionalanästhesie Vorteile in Bezug auf die Entwicklung einer POCD gegenüber der Allgemeinanästhesie bieten. Das Regionalanästhesieverfahren wies mit einer POCD-Inzidenz von 7,9% im Vergleich zur Allgemeinanästhesie mit 21,2% eine Woche postoperativ einen positiven Effekt auf. Nach 3 Monaten war dieser Effekt nicht mehr nachzuweisen. Im Jahr 2005 wurde erstmalig in einer klinischen Studie die Hypothese aufgestellt, dass die perioperative Kortisolproduktion sowie die anticholinerge Aktivität im Serum, mit dem Auftreten einer POCD zusammenhängt^[60]. Diese ebenfalls von Rasmussen et al. durchgeführte Arbeit inkludierte 187 Patienten über 60 Jahre mit nicht kardiochirurgischem Eingriff. In der Frühphase konnte 18,8% der Patienten als POCD positiv deklariert werden, in der Spätphase waren es 15,2%. Abildstrom et al.^[61] konnte bei Patienten der ISPOCD-Studien ein bis zwei Jahre nach der Operation keine postoperative kognitive Dysfunktion mehr nachweisen. Es wurden 336 Patienten betrachtet. In der ISPOCD-2-Studie von Johnson et al.^[28] konnte von den 463 untersuchten Patienten im Alter von 40-60 Jahren eine POCD-Inzidenz in der frühen Phase von 19,2% ermittelt werden. In der Kontrollgruppe waren es 4,0%. In der Spätphase waren keine Unterschiede mehr festgestellt worden.

Aufgrund der nicht vorhandenen Kontrollgruppe in dieser Studie, wurde die 20-20 Methode angewendet. Dies hat zur Folge, dass auch Patienten als POCD positiv identifiziert werden, die nur eine milde Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit aufwiesen. Bisher existiert keine anerkannte Methode zur Berechnung der Inzidenz und der Schwere von einer postoperativen kognitiven Dysfunktion^[23,62].

Der Unterschied der statistischen Methoden, die verschiedenen Studientypen sowie die unterschiedlichen Studienpopulationen können Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. In der Übersichtsarbeit von Newman et al.^[39] wird thematisiert, dass es auf Grund der vielen verschiedenen neuropsychologischen Tests, die in der Literatur zur Aufdeckung der postoperativen kognitiven Dysfunktion zur Anwendung kommen, einen Vergleich schwer möglich machen.

Dass in dieser Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die Risikofaktoren gibt, könnte im Vergleich zur bestehenden Studienlage die niedrige Fallzahl sein, die es schwierig macht einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuzeigen.

Zudem wurde in dieser Arbeit keine Einschränkung im Hinblick auf die ASA-Klassifikation vorgenommen. In der Literatur^[27,28] geht ein hoher ASA-Wert mit einer erhöhten Inzidenz von POCD einher. Der durchschnittliche ASA-Wert der Patienten lag in dieser Studie bei 2,29.

5.3 Fehlermöglichkeiten

5.3.1 Fallzahlen

Die Anzahl, der in dieser Studie eingeschlossene Patienten ist mit 55 vergleichsweise gering. In vergleichbaren Studien wurden beispielsweise bis zu 288 Patienten eingeschlossen^[39]. Ursprünglich war diese Studie mit 64 Patienten geplant. Es mussten jedoch nach Reevaluation aller Daten 9 Patienten ausgeschlossen werden. Die Gründe dafür waren fehlende Daten, Ablehnung der zweiten Testung und die sich als histologisch gutartig herausgestellten Tumore. Die Gesamtausschlussquote lag somit bei 14,1%. In der Arbeit von Newman et al.^[39] sind Ausschlussquoten von 5,4% nach ein bis drei Wochen und von 19% nach 22 bis 132 Tagen postoperativ dokumentiert. In der ISPOCD-1-Studie wurden von 1218 Patienten 1011 nach 7 Tagen ausgeschlossen, was einer Drop-out-Rate von 17% entspricht^[26]. Auf eine Hochrechnung fehlender Messwerte wurde laut Empfehlung von Rassmussen et al.^[60] verzichtet. Dies trägt zu einer höheren Datenqualität bei. Die Fallzahlen verringern sich dadurch jedoch erheblich.

5.3.2 Testbedingungen

Die Durchführung der prä- und postoperativen POCD-Messungen sollte unter möglichst optimalen Bedingungen stattfinden. Jede Testung wurde möglichst in der Zeit von 16:00 bis 20:00 Uhr durchgeführt, um tageszeitliche Schwankungen zu minimieren. Es wurde versucht eine möglichst ruhige und störungsfreie Atmosphäre zu schaffen, was aufgrund von Doppelzimmerbelegung und Routinetätigkeiten auf den Stationen nicht immer möglich war. Ein weiterer möglicher Einfluss auf die gemessenen Inzidenzen könnten auch subjektive Empfindungen der Patienten bei Durchführung der Tests sein. In der vorliegenden Studie wurde die präoperative Testsitzung einen Tag vor der Operation durchgeführt. Angst, Aufregung oder Müdigkeit kann dazu führen, dass keine optimalen Testergebnisse erzielt werden. Rasmussen et al.^[41] empfehlen daher die präoperative Testbatterie ein bis zwei Wochen vor der geplanten Operation durchzuführen, was aus organisatorischen Gründen kaum möglich erscheint.

5.3.3 Lerneffekt

In der vorliegenden Studie kann es aufgrund der Tatsache, dass sowohl prä- als auch postoperativ die gleiche Testbatterie durchlaufen wird, zu einem sogenannten Lerneffekt kommen. Dieser tritt dann auf, wenn eine Testperson einen Test mehrfach absolviert und dadurch die Möglichkeit hat ihre Lösungsstrategien zu optimieren^[63]. Es könnten in der postoperativen Testung bessere Testergebnisse erzielt werden, obwohl es gar nicht zu einer wirklichen Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit gekommen ist. Die Dimension des Lerneffektes hängt von verschiedenen Faktoren, wie der Anzahl der Wiederholungen, der Schwierigkeitsstufe, dem Zeitintervall zwischen der Wiederholung, dem Alter des Probanden und den individuellen Fähigkeiten ab^[41,64]. Sollte der Lerneffekt nicht berücksichtigt werden, kann eine in Wahrheit stattfindende Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit durch den Lerneffekt kompensiert werden und könnte sich unter Umständen sogar als Steigerung dieser darstellen. Mehrere Autoren^[19,41] fordern daher den Lerneffekt zu berücksichtigen, um eine solche Verfälschung der Testergebnisse zu vermeiden. Um den Lerneffekt zu verringern sollten Tests zur Anwendung kommen, die an sich einen minimalen Lerneffekt haben oder in mehreren parallelen Versionen^[40], zum Beispiel mit unterschiedlichen Wörtern oder Zahlen vorliegen^[26,40,65]. Eine Bewertung des Lerneffektes kann durch die Verwendung einer Kontrollgruppe erreicht werden^[41]. Durch den Lerneffekt kann es in dieser Studie zu einer Unterschätzung der POCD Inzidenz gekommen sein.

5.3.4 Berechnungsmethode

Für die POCD Berechnung existieren verschiedene Methoden. Sie beruhen im Allgemeinen auf einem Vergleich der präoperativen und postoperativen Ergebnisse in neuropsychologischen Tests. Bei Studien ohne Kontrollgruppe wird es häufig als kritisch angesehen, dass der statistische Cut-Off für POCD positiv oder POCD negativ vermeintlich willkürlich festgelegt wird^[40]. Die gängigsten Methoden zur Berechnung von POCD ohne Kontrollgruppe sind zum einen die Standardabweichungsmethode, in der die postoperative Messung um eine Standardabweichung schlechter sein muss als die präoperative Messung, um die Patienten als POCD positiv zu deklarieren. Zum anderen wird die 20-20-Methode angewendet, mit dieser die Patienten als POCD positiv gewertet werden, die in 20% der durchgeführten Tests um mindestens 20% schlechter waren als in der Ausgangsmessung.

Studien, in denen die 20-20-Methode verwendet wurde, zeigen im Vergleich mit der Standardabweichungsmethode höhere POCD Inzidenzen^[18,87]. Die 20-20-Methode besitzt eine höhere Sensitivität bei der Detektion von POCD, jedoch auch eine geringere Spezifität als die Standardabweichungsmethode^[18]. In der vorliegenden Arbeit wurde die 20-20-Methode verwendet.

6. Zusammenfassung und Ausblick

6.1 Einleitung

Krebserkrankungen treffen vorwiegend ältere Patienten über 65 Jahren und machen dementsprechend auch die meisten krebsbedingten Todesfälle aus^[7,8]. Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Krebserkrankung des Mannes mit derzeit über 65 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Das Nierenzellkarzinom ist die dritthäufigste maligne urologische Tumorerkrankung, die Anzahl der Neuerkrankungen liegt bundesweit bei circa 13 000 pro Jahr^[70]. Jährlich erkranken deutschlandweit über 25 000 Menschen am Harnblasenkarzinom. Es macht eine der weltweit häufigsten Tumorerkrankung aus^[75]. Urologische Krebserkrankungen haben somit einen hohen Stellenwert in der Tumorchirurgie. Das postoperative kognitive Defizit ist eine ernstzunehmende Komplikation mit nachhaltigen Folgen für die Lebensqualität der Betroffenen^[26-33,88]. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine abnehmende kognitive Leistungsfähigkeit, sowohl in kürzeren^[31-33] als auch in längeren Zeiträumen^[29,30] mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen. Erschwerte Mobilisation, Pneumonien oder Venenthrombosen sind hier als Gründe zu nennen. Unabhängig davon ist anzunehmen, dass Patienten mit POCD eine längere Krankenhausverweildauer mit dementsprechenden Folgekomplikationen sowie einen erhöhten Pflege- und Betreuungsaufwand haben^[34]. Des Weiteren führt die POCD bei älteren Patienten dazu, dass Alltagsaktivitäten nicht mehr ohne Unterstützung möglich sind^[26]. Ob eine POCD ursächlich für die erhöhte Sterblichkeitsrate ist oder andere Faktoren, wie zum Beispiel die physische Konstitution eine Rolle spielen, ist nicht geklärt.

Wie die Studienlage zeigt ist die grundlegende Pathogenese der POCD bislang nicht genau detektiert. Es gibt jedoch Hinweise, dass verschiedene Mechanismen, die die Entstehung einer POCD begünstigen sowie Risikofaktoren, die deren Auftreten wahrscheinlich machen, vorliegen. Höheres Lebensalter des Patienten^[26,27,35,36,45] und die Art und Dauer der Operation^[26,27,45] sind als Risikofaktoren gesichert. Zudem konnten die Art des Eingriffs, Revisionseingriffe^[27], respiratorische Komplikationen^[26], ein Delir^[37], sowie missbräuchlicher Alkoholkonsum^[38] als Risiken für die Ausbildung eines POCD innerhalb der ersten Wochen identifiziert werden.

6.2 Methodik

Diese Untersuchung ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Nichtarzneimittel-Multicenterstudie, die von April 2011 bis Oktober 2013 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten ab dem 65. Lebensjahr mit einem Prostatakarzinom, einem Urothelkarzinom der Harnblase oder einem Nierentumor, welche sich am Klinikum der Universität München – Standort Großhadern einer radikalen Prostatektomie, Cystektomie oder Nephrektomie unterzogen. Ziel war es mit Hilfe einer präoperativen Risikoanalyse speziell für ältere Patienten (geriatisches Assessment), die Inzidenz und die Risikofaktoren für ein postoperatives kognitives Defizit bei diesem Patientenkollektiv zu ermitteln und dadurch die Möglichkeit einer Risikoreduktion zu finden.

Von den 64 eingeschlossenen Patienten mussten insgesamt 9 Patienten ausgeschlossen werden. Das entspricht einer Gesamtausschlussquote von 14,1 %. Eingeschlossen wurden demzufolge 55 Patienten. Davon 43 Patienten mit Prostatektomie, 6 Patienten mit Cystektomie und ebenfalls 6 Patienten mit Nephrektomie. Zur Detektion von POCD wurde mit den Patienten einen Tag vor der Operation eine POCD-Testung durchgeführt und die selbige am 8. postoperativen Tag wiederholt. Es handelt es sich um neuropsychologische Tests basierend auf der in der ISPOCD1 Studie etablierten Messmethoden zur Erfassung postoperativer neurokognitiver Störungen^[26]. Die Testbatterie beinhaltet den Visual Verbal Learning Test, den Stroop Colour Word Test, den Letter Digit Substitution Test und den Concept Shifting Test. Zur Berechnung von POCD wurden die 20-20-Methode angewendet. Patienten, die in der postoperativen Testung mehr als 20% schlechter als in der Baseline-Messung waren und das in mehr als 20% der durchgeführten Tests wurden als POCD positiv kategorisiert.

6.3 Ergebnisse

Durch die Anwendung der 20-20-Methode konnten von den eingeschlossenen 55 Patienten 13 als POCD positiv identifiziert werden. 42 Patienten hingegen sind POCD negativ. Die POCD-Inzidenz liegt bei 23,6% für diese Analyse. Die 13 POCD positiven Patienten gliedern sich folgendermaßen: rPx = 8 Patienten (61,55%), rNx = 1 Patient (7,7%), Nx partiell = 1 Patient (7,7%) und rCx = 3 Patienten (23,1%). In anderen Studien sind ähnliche Inzidenzen für die frühe postoperative kognitive Dysfunktion bei nicht kardiochirurgischen Patienten angegeben. Die ermittelten POCD-Inzidenzen liegen hier zwischen 14,4%^[57] und 40%^[58]. Andere große Studien zeigen Inzidenzen von 20% bis 25%^[26,59-61]. Die, in dieser Arbeit ermittelte Inzidenz von 23,6% ist mit bereits publizierten Daten anderer chirurgischer Patientenkollektive durchaus vergleichbar.

Die in der Literatur^[26,27,28,45] genannten perioperative Risikofaktoren, die ein POCD begünstigen, konnten in dieser Untersuchung nicht identifiziert werden. Eindeutige Rückschlüsse auf die Ursachen des Auftretens oder Nichtauftretens einer postoperativen kognitiven Dysfunktion bei diesem Patientenkollektiv lassen die Ergebnisse nicht zu.

6.4 Fazit

Dass es nach nicht kardiochirurgischen Operationen zu einer kognitiven Dysfunktion gerade bei älteren Patienten kommen kann, gilt in der Literatur als gesichert^[39]. In dieser Arbeit konnte erstmalig festgestellt werden, dass in einem Patientenkollektiv mit urologischen Tumoroperationen die POCD Inzidenz am Entlassungstag bei 23,6% liegt. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit anderen bisher durchgeführten Studien zur kognitiven Funktion.

Die postoperative kognitive Dysfunktion stellt eine der häufigsten postoperativen Komplikationen vor allem bei älteren Patienten dar. Da der Anteil der älteren Patienten mit Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung der Bevölkerung steigt, macht dieses Patientenkollektiv einen erheblichen Anteil in der Medizin und Anästhesie aus.

Daher erscheint es umso wichtiger vorhandene Funktionsstörungen zu identifizieren, um dieser Risikogruppe perioperativ mehr Aufmerksamkeit schenken zu können.

Allerdings konnte bisher keine Vorgehensweise entwickelt und etabliert werden, um das Auftreten zu mindern. Trotz Anzeichen, dass die POCD gesellschaftlich und auch vom wirtschaftlichen Standpunkt her relevant ist und zusätzlich mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht, finden in der Praxis keine Untersuchungen bezüglich postoperativen kognitiven Dysfunktionen statt^[25,27].

Ursache dafür ist mit großer Wahrscheinlichkeit der enorme zeitliche Aufwand eine solche Testbatterie in der klinischen Routineversorgung durchzuführen und die Testergebnisse auszuwerten. Hinzu kommt, dass in der POCD-Forschung keine einheitliche Definition von POCD existiert und das große Spektrum der verschiedenen Testmethoden und Berechnungsmöglichkeiten es fast unmöglich macht die verschiedenen Studien miteinander zu vergleichen^[23,39].

7. Literaturverzeichnis

- [1] Tröltzsch, Matthias, Markus Tröltzsch, and Stefanie Kriegelstein. "Prostatakarzinom—die häufigste bösartige Neubildung beim Mann." *Quintessenz* 63.6 (2012): 795-800.
- [2] Becker, N. "Epidemiologie des Prostatakarzinoms." *Der Radiologe* 51.11 (2011): 922-929.
- [3] Robert Koch Institut; Zentrum für Krebsregisterdaten; http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html Robert Koch-Institut/Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends*. 6. Aufl. Berlin: RKI, 2008.
- [4] Schroder, Fritz H., et al. "Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up." *New England Journal of Medicine* 366.11 (2012): 981-990.
- [5] Paul R, Zimmermann F, Dettmar P et al. Prostatakarzinom. In: Tumorzentrum München/Treiber U (Hrsg.). *Manual Urogenitale Tumoren*. 4. Aufl. München: Zuckschwerdt, 2008:1-82.
- [6] Johansson, Jan-Erik, et al. "Natural history of early, localized prostate cancer." *Jama* 291.22 (2004): 2713-2719.
- [7] Alexander, H. Richard, et al. "Upper abdominal cancer surgery in the very elderly." *Journal of surgical oncology* 47.2 (1991): 82-86.
- [8] Wallach, C. B., and R. C. Kurtz. "Gastrointestinal cancer in the elderly." *Gastroenterology clinics of North America* 19.2 (1990): 419-432.
- [9] Samet, Jonathan, et al. "Choice of cancer therapy varies with age of patient." *Jama* 255.24 (1986): 3385-3390.
- [10] Audisio, R. A., et al. "The surgical management of elderly cancer patients: recommendations of the SIOG surgical task force." *European Journal of Cancer* 40.7 (2004): 926-938.
- [11] Fallahzadeh, Hossein, and Everett T. Mays. "Preexisting disease as a predictor of the outcome of colectomy." *The American journal of surgery* 162.5 (1991): 497-498.
- [12] Firat, Selim, et al. "Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 52.4 (2002): 1047-1057.
- [13] Hanning, C. D. "Postoperative cognitive dysfunction." *British journal of anaesthesia* 95.1 (2005): 82-87.
- [14] Rasmussen, L. S. "Defining postoperative cognitive dysfunction." *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 15.6 (1998): 761-764.

- [15] Lewis, M. C., et al. "Uncomplicated general anesthesia in the elderly results in cognitive decline: Does cognitive decline predict morbidity and mortality?." *Medical hypotheses* 68.3 (2007): 484-492.
- [16] Müller, S. V., et al. "[Cognitive dysfunction after abdominal surgery in elderly patients]." *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 37.6 (2004): 475-485.
- [17] Lewis, Matthew S., Paul T. Maruff, and Brendan S. Silbert. "Examination of the use of cognitive domains in postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery." *The Annals of thoracic surgery* 80.3 (2005): 910-916.
- [18] Lewis, M. S., et al. "The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery." *Acta anaesthesiologica scandinavica* 50.1 (2006): 50-57.
- [19] Murkin, John M., et al. "Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery." *The Annals of thoracic surgery* 59.5 (1995): 1289-1295.
- [20] Engelhard, K., and C. Werner. "Postoperatives kognitives Defizit." *Der Anaesthesist* 54.6 (2005): 588-594.
- [21] Graubner, B. "Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme [Systematic catalogue of the International Classification of Diseases]." Köln: Deutscher Ärzte-Verlag. (ISBN: 9783769135565 3769135563) (2014).
- [22] Dyer, Carmel Bit Ondo, Carol M. Ashton, and Tom A. Teasdale. "Postoperative delirium: a review of 80 primary data-collection studies." *Archives of Internal Medicine* 155.5 (1995): 461-465.
- [23] Case, Nicole, et al. "The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition." *Progress in brain research* 169 (2008): 409-422.
- [24] Bedford, P. D. "Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people." *The Lancet* 266.6884 (1955): 259-264.
- [25] Steinmetz, Jacob, et al. "Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction." *Anesthesiology* 110.3 (2009): 548-555.
- [26] Moller, J. T., et al. "Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study." *The Lancet* 351.9106 (1998): 857-861.
- [27] Monk, Terri G., et al. "Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery." *ANESTHESIOLOGY-PHILADELPHIA THEN HAGERSTOWN-* 108.1 (2008): 18.
- [28] Johnson, Tim, et al. "Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients." *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 96.6 (2002): 1351-1357.

- [29] Bassuk, Shari S., David Wypij, and Lisa F. Berkman. "Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly." *American journal of epidemiology* 151.7 (2000): 676-688.
- [30] Bosworth, Hayden B., K. Warner Schaie, and Sherry L. Willis. "Cognitive and sociodemographic risk factors for mortality in the Seattle Longitudinal Study." *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 54.5 (1999): P273-P282.
- [31] Bruce, Martha Livingston, et al. "The effects of cognitive impairment on 9-year mortality in a community sample." *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 50.6 (1995): P289-P296.
- [32] Nguyen, Ha T., et al. "Cognitive impairment and mortality in older Mexican Americans." *Journal of the American Geriatrics Society* 51.2 (2003): 178-183.
- [33] Schupf, Nicole, et al. "Decline in cognitive and functional skills increases mortality risk in nondemented elderly." *Neurology* 65.8 (2005): 1218-1226.
- [34] Biedler, A., et al. "Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. Based on the publication of the ISPOCD 1 study group in *Lancet* (1998) 351: 857-861." *Anaesthetist* 48.12 (1999): 884-895.
- [35] Stockton, Patricia, Jiska Cohen-Mansfield, and Nathan Billig. "Mental status change in older surgical patients: Cognition, depression, and other comorbidity." *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 8.1 (2001): 40-46.
- [36] ANCELIN, MARIE L., et al. "Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly." *The British Journal of Psychiatry* 178.4 (2001): 360-366.
- [37] Rudolph, J. L., et al. "Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction." *Anaesthesia* 63.9 (2008): 941-947.
- [38] Hudetz, Judith, et al. "Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse." *Anesthesiology* 106.3 (2007): 423.
- [39] Newman, Stanton, et al. "Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review." *Anesthesiology* 106.3 (2007): 572-590.
- [40] Rubens, Fraser D., Munir Boodhwani, and Howard Nathan. "Interpreting studies of cognitive function following cardiac surgery: a guide for surgical teams." *Perfusion* 22.3 (2007): 185-192.
- [41] Rasmussen, L. S., et al. "The assessment of postoperative cognitive function." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45.3 (2001): 275-289.
- [42] Folstein, Marshal F., Susan E. Folstein, and Paul R. McHugh. "'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *Journal of psychiatric research* 12.3 (1975): 189-198.

- [43] Parikh, Smita S., and Frances Chung. "Postoperative delirium in the elderly." *Anesthesia & Analgesia* 80.6 (1995): 1223-1232.
- [44] Moore, Alison A., and Albert L. Siu. "Screening for common problems in ambulatory elderly: clinical confirmation of a screening instrument." *The American journal of medicine* 100.4 (1996): 438-443.
- [45] Canet, Jaume, et al. "Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 47.10 (2003): 1204-1210.
- [46] Rey, André. "L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique.(Les problems.)." *Archives de psychologie* (1941).
- [47] Stroop, J. Ridley. "Studies of interference in serial verbal reactions." *Journal of experimental psychology* 18.6 (1935): 643.
- [48] Klein, Martin, et al. "Effect of test duration on age-related differences in Stroop interference." *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 19.1 (1997): 77-82.
- [49] Van der Elst, Wim, et al. "The Letter Digit Substitution Test: normative data for 1,858 healthy participants aged 24–81 from the Maastricht Aging Study (MAAS): influence of age, education, and sex." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28.6 (2006): 998-1009.
- [50] Wechsler, David. "Wechsler adult intelligence scale–Fourth Edition (WAIS–IV)." San Antonio, TX: NCS Pearson (2008).
- [51] Van der Elst, Wim, et al. "The Concept Shifting Test: adult normative data." *Psychological assessment* 18.4 (2006): 424.
- [52] Epstein, Jonathan I., et al. "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma." *The American journal of surgical pathology* 29.9 (2005): 1228-1242.
- [53] Lawton, M. P., E. M. Brody, and Utilisateurs Médecin. "Instrumental Activities of daily living (IADL)." (1988).
- [54] Homepage MDK (Medizinischer Dienst der Krankenkassen)
- [55] Charlson, Mary E., et al. "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." *Journal of chronic diseases* 40.5 (1987): 373-383.
- [56] Newman, Stanton P. "Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery." *The Annals of thoracic surgery* 59.5 (1995): 1351-1355.
- [57] Linstedt, U., et al. "Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery." *Acta anaesthesiologica scandinavica* 46.4 (2002): 384-389.

- [58] Iohom, G., et al. "Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy." *Anesthesia & Analgesia* 99.4 (2004): 1245-1252.
- [59] Rasmussen, L. S., et al. "Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 47.3 (2003): 260-266.
- [60] Rasmussen, L. S., et al. "Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction?." *Acta anaesthesiologica scandinavica* 49.9 (2005): 1225-1231.
- [61] Abildstrom, H., et al. "Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 44.10 (2000): 1246-1251.
- [62] Blumenthal, James A., et al. "Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery." *The Annals of thoracic surgery* 59.5 (1995): 1345-1350.
- [63] Mitrushina, Maura, and Paul Satz. "Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly." *Journal of clinical psychology* 47.6 (1991): 790-801.
- [64] Falletti, Marina G., et al. "Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28.7 (2006): 1095-1112.
- [65] Collie, A., et al. "Statistical procedures for determining the extent of cognitive change following concussion." *British Journal of Sports Medicine* 38.3 (2004): 273-278.
- [66] Rundshagen, Ingrid. "Postoperative cognitive dysfunction." *Deutsches Ärzteblatt International* 111.8 (2014): 119.
- [67] Powles, Thomas, et al. "Updated EAU guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy." *European urology* 69.1 (2016): 4-6.
- [68] Motzer RJ (ed): *Renal cell carcinoma*. Sem Oncol 27, 113-240 (2000).
- [69] Müller, Arndt-Christian, et al. "Die deutsche S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom." *Strahlentherapie und Onkologie* (2017): 1-8.
- [70] Ljungberg, Börje, et al. "The epidemiology of renal cell carcinoma." *European urology* 60.4 (2011): 615-621.
- [71] Haag, H., Müller, Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis. Vol. 6. 2012/2013, Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste. 363-367.
- [72] Preiß, J., et al. "Onkologie 2004/2005–Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie. 12." *Auflage, Zuckschwerdt, München Wien New York* (2004).

- [73] Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2009/10. www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf
- [74] Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013.
- [75] vom Dorp, Frank. "Epidemiologie, Ätiologie und Klassifikation des Harnblasenkarzinoms." *Urinzytologie*. Springer Berlin Heidelberg, 2007. 23-29.
- [76] Böhle A, Müller M, Otto „Harnblasenkarzinom“. Deutsche Krebsgesellschaft eV (Hrsg.): Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien (2002).
- [77] Meijden van der APM: „Bladder cancer“, *Brit Med J* 317 (1998), 1366-1369.
- [78] Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH et al. “Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cis-platin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group study.” *J Clin Oncol* 15 (1997) 2564-2569.
- [79] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. „Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients.” *J Clin Oncol* 19 (2001) 666-675.
- [80] Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361 (2003) 1927-1934.
- [81] Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboraton: Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48 (2005) 189-199.
- [82] Schmidt, M., Eckardt, R., Scholtz, K., Neuner, B., von Dossow-Hanfstingl, V., Sehouli, J., ... & PERATECS Group. (2015). Patient empowerment improved perioperative quality of care in cancer patients aged ≥ 65 years—a randomized controlled trial. *PloS one*, 10(9), e0137824.
- [83] Charlson, Mary E., et al. "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation." *Journal of chronic diseases* 40.5 (1987): 373-383.
- [84] Van Harten, A. E., T. W. L. Scheeren, and A. R. Absalom. "A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia." *Anaesthesia* 67.3 (2012): 280-293.
- [85] Bodolea, Constantin, et al. "Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. An integrated psychological and medical approach." *Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies* 8.1 (2008).
- [86] Funder, K. S., J. Steinmetz, and L. S. Rasmussen. "Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery." *Minerva anesthesiologica* 75.5 (2009): 329-332.

[87] Mahanna, Elizabeth P., et al. "Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting." *The Annals of Thoracic Surgery* 61.5 (1996): 1342-1347.

[88] Engelhard, K., & Werner, C. (2005). Postoperatives kognitives Defizit. *Der Anaesthetist*, 54(6), 588-594.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mini-Mental State Examination (MMSE).....	18
Abbildung 2: Verbal-Learning-Test (VLT).....	20
Abbildung 3: SCW Test - Grundfarben in schwarz	20
Abbildung 4: SCW Test - Grundfarben gedruckt.....	21
Abbildung 5: SCW Test - Farb-Wort-Inkongruenz.....	21
Abbildung 6: SCW Test – Dokumentation	21
Abbildung 7: LDST - Buchstaben-Ziffern-Ersetzen	22
Abbildung 8: CST - Teil a & Teil b	23
Abbildung 9: CST - Teil c & Teil d	24
Abbildung 10: CST - Dokumentation	24
Abbildung 11: Flussdiagramm.....	29

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 20-20 Methode	26
Tabelle 2: POCD positiv - Übersicht.....	30
Tabelle 3: POCD	31
Tabelle 4: Basischarakteristika.....	31
Tabelle 5: Prozesszeiten	31
Tabelle 6. Klinikverweildauer	32
Tabelle 7: MMSE	32
Tabelle 8: Schulbildung.....	33
Tabelle 9: Operationen	34
Tabelle 10: Narkoseverfahren	35

10. Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CSE	Combined spinal and epidural anaesthesia (Kombinierte Spinal- und Epiduralanästhesie)
CST	Concept Shifting Test
Cx	Cystektomie
IADL	Instrumental Activities of Daily Living (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health
ICD-10-GM	Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) ist die amtliche Klassifikation zur Verschlüsselung von Diagnosen in der ambulanten und stationären Versorgung in Deutschland.
ISPOCD	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
ITN	Intubationsnarkose
LDST	Letter Digit Substitutions Test
MMSE	Mini-mental State Examination
NPOCD	No Postoperative Cognitive Dysfunction
Nx	Nephrektomie
PDK	Periduralkatheter
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
rPX	Radikale Prostatektomie
SCW	Stroop Colour Word Test
VVLT	Visual Verbal Learning Test

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während meiner Promotion in so vielfältiger Weise unterstützt haben.

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Vera von Dossow bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen und mich immer engagiert betreut hat.

Ich danke meinen Mitdoktoranden für die gute Zusammenarbeit und die gewissenhafte Datenerhebung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Gleichermaßen danke ich allen Patienten, für die Teilnahme an dieser Studie.

Bei meinen Großeltern, Geschwistern und Freunden bedanke ich mich für die aufmunternden und motivierenden Worte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Andrea und Willi Strohschein, die meinen bisherigen Lebensweg möglich gemacht und mich beim Erreichen meiner Ziele immer unterstützt haben. Ihr steht mir immer zur Seite, dank euch habe ich so viel geschafft.

Zutiefst dankbar bin ich meinem Ehemann Christian Strohschein für die unermüdliche und bedingungslose Unterstützung in jeder Lebensphase und dem liebevollen Beistand bei der Vollendung meiner Dissertation. Danke für die Geduld, das Verständnis und den unerschütterlichen Glauben an mich. Danke für deine Liebe.

12. Lebenslauf

Zur Person

Name: Lisa Aline Strohschein
Geboren am: 05.10.1982 in Frankfurt am Main

Hochschulbildung

10/2006 – 06/2013 Studium der Humanmedizin; Ludwig-Maximilians-Universität München;

Praktisches Jahr:

- Klinik für Anästhesiologie; Klinikum der Universität München – Campus Großhadern; Chefarzt: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler
- Klinik für Kardiologie, Pneumologie; Städtisches Klinikum München – Klinikum Neuperlach; Chefarzt: Prof. Dr. med. Harald Mudra
- Chirurgische Abteilung; Kliniken München Pasing und Perlach – Klinik München Perlach; Chefarzt: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Andreß

18.07.2013 Approbation als Ärztin

Berufliche Tätigkeiten

09/2013 – heute Assistenzärztin Anästhesiologie am Klinikum Aschaffenburg – Alzenau (Chefarzt: Prof. Dr. Dr. Bernd Ebeling)

08/2016 – heute Notärztin

13. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Aline Strohschein, versichere an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Klinische Relevanz einer postoperativen kognitiven Dysfunktion bei urologischen Patienten mit einer Tumorerkrankung“

Selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus der Literatur ganz oder annähernd übernommen sind, als solche entsprechend gekennzeichnet und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt wurde.“

Sailauf, den 25.01.2018

Lisa Aline Strohschein