

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. med. Christian Zöllner

## **Postoperatives kognitives Outcome, selbstberichtete Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörung im Alltag und gesundheitsbezogene Lebensqualität - ein Langzeit-Follow-up nach radikaler Prostatektomie**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sarah Callsen geb. Resch  
aus Mainz

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.03.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Marlene Fischer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Alexander Konnopka

## Inhaltsverzeichnis

1	ARBEITSHYPOTHESE UND ZIELSETZUNG .....	1
2	EINLEITUNG .....	2
2.1	POSTOPERATIVE KOGNITIVE DYSFUNKTION .....	2
2.1.1	Definition der POCD .....	2
2.1.2	Differentialdiagnosen .....	3
2.1.3	Inzidenz, Prävalenz und Risikofaktoren .....	4
2.1.4	Pathogenese der POCD .....	6
2.1.5	Folgen der POCD .....	8
2.2	PROSTATAKARZINOM .....	9
2.2.1	Epidemiologie .....	9
2.2.2	Therapieoption - die radikale Prostatektomie .....	9
2.3	LEBENSQUALITÄT .....	11
2.3.1	Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom .....	12
2.3.2	Lebensqualität bei Patienten mit kognitiven Defiziten .....	16
3	MATERIAL UND METHODEN .....	19
3.1	STUDIENDESIGN UND STUDIENABLAUF .....	19
3.1.1	Einschlusskriterien .....	21
3.1.2	Ausschlusskriterien .....	21
3.2	PSYCHOMETRISCHE TESTVERFAHREN IN DER FRÜHEN POSTOPERATIVEN PHASE .....	21
3.2.1	Mini-Mental State Examination Test .....	22
3.2.2	Patient Health Questionnaire 9 .....	22
3.2.3	Testverfahren zur Detektion einer postoperativen kognitiven Dysfunktion .....	23
3.3	SELBSTEINSCHÄTZUNG 12 MONATE NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE .....	26
3.3.1	Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) .....	26
3.3.2	Short Form Health Survey 36 .....	26
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	28
	Deskriptive Statistik .....	28
	Regressionsanalysen .....	28
	Korrelation nach Spearman .....	29
4	ERGEBNISSE .....	30
4.1	DARSTELLUNG DER KOHORTE .....	30
4.1.1	Drop-out zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-ups .....	31

4.2	DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE MERKMALE DER STUDIENPOPULATION .....	31
4.2.1	Alter und Vorerkrankungen .....	31
4.2.2	Bildung, Mini-Mental State Examination Test und Patient Health Questionnaire 9 Summenwert .....	32
4.2.3	Laborparameter und anästhesiologisch relevante Faktoren .....	33
4.2.4	Prostatakarzinom-spezifische Variablen .....	35
4.2.5	Prädiktoren einer schlechteren kognitiven Leistung ein Jahr nach Prostatektomie .....	36
4.3	12-MONATS-FOLLOW-UP .....	39
4.3.1	Lebensqualität .....	39
4.3.2	Kognitive Leistung .....	45
5	DISKUSSION .....	46
5.1	LEBENSQUALITÄT IM LANGZEIT-FOLLOW-UP .....	46
5.1.1	Einfluss einer postoperativen kognitiven Dysfunktion auf die Lebensqualität .....	46
5.1.2	Weitere Einflussinflussfaktoren der Lebensqualität .....	47
5.1.3	Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie .....	49
5.2	SELBSTBEURTEILTE KOGNITIVE LEISTUNG IM ZEITLICHEN VERLAUF .....	51
5.3	LIMITATIONEN DER STUDIE .....	52
6	IMPLIKATIONEN UND SCHLUSSFOLGERUNG .....	54
7	ZUSAMMENFASSUNG .....	55
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	57
9	LITERATURVERZEICHNIS .....	59
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	85
11	TABELLENVERZEICHNIS .....	86
12	DANKSAGUNG .....	88
13	LEBENS LAUF .....	89
14	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG .....	90

Im Folgenden wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Es können dabei aber sowohl männliche als auch weibliche Personen gemeint sein. Die Begriffe „Studienteilnehmer“ und „Patient“ bezogen auf das Klientel der vorliegenden Studie implizieren ausschließlich die maskuline Form, da für die hier beschriebene Studie ausnahmslos männliche Teilnehmer rekrutiert wurden.

## 1 Arbeitshypothese und Zielsetzung

Nach operativem Eingriff mit anästhesiologischer Versorgung im Rahmen einer Narkose sind Funktionseinschränkungen im Bereich der Kognition und Gedächtnisleistung beschrieben. Insbesondere für das Patientenklientel der über 60-Jährigen sind neurologische Folgen wie die postoperative kognitive Dysfunktion (englisch: postoperative cognitive dysfunction [POCD]) oder das postoperative Delir ein gravierendes Problem und gehen mit einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer sowie einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität einher (Moller et al. 1998; Monk et al. 2008; Rundshagen 2014). Diese Komplikationen sind für den individuellen Patienten relevant und stellen bedingt durch die Zunahme chirurgischer Eingriffe bei über 60-Jährigen ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar.

Nach wie vor wird kontrovers diskutiert, ob es sich bei der POCD um eine transiente Störung handelt, die sich im Zeitraum von einigen Monaten zurückbildet oder ob das Auftreten mit einer späteren kognitiven Beeinträchtigung bis hin zur Entwicklung dementieller Syndrome einhergeht (Evered et al. 2016).

Daher sind Follow-up-Untersuchungen von besonderer Bedeutung und können dazu beitragen, die längerfristigen individuellen, sozialen und gesundheitsökonomischen Konsequenzen einer postoperativen kognitiven Beeinträchtigung besser abzuschätzen. Bis dato liegen keine Studien vor, welche den Zusammenhang einer POCD, selbsteingeschätzter kognitiver Leistung und Lebensqualität in dieser Patientenpopulation untersuchen.

Ziel dieser Studie war, die Auswirkungen postoperativer kognitiver Defizite auf die Lebensqualität sowie auf die selbstbeurteilte kognitive Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit im Alltag 12 Monate nach radikaler Prostatektomie zu untersuchen.

### *Hypothese*

Patienten, bei denen eine POCD in der frühen postoperativen Phase festgestellt wurde, weisen im Langzeit-Follow-up eine signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie eine schlechtere subjektiv beurteilte Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit im Alltag auf als Patienten ohne POCD.

## 2 Einleitung

### 2.1 Postoperative kognitive Dysfunktion

#### 2.1.1 Definition der POCD

Die postoperative kognitive Dysfunktion wird als neu aufgetretene, meist transient verlaufende Störung der Gedächtnisleistung und der intellektuellen Fähigkeiten beschrieben, welche im zeitlichen Zusammenhang mit einem operativen Eingriff steht. In seltenen Fällen persistieren die kognitiven Defizite (Abildstrom et al. 2000; Krenk and Rasmussen 2011). Eine genaue Definition liegt bis dato nicht vor. Auch gibt es keinen Goldstandard zur Erfassung einer POCD. Um Aussagen über eine möglicherweise vorliegende POCD zu treffen, müssen präoperative neuropsychologische Testungen vorliegen (Rasmussen et al. 2001). Konkrete Empfehlungen der Fachgesellschaften bezüglich der zu verwendenden Testungen fehlen. Ebenso findet die POCD keine Berücksichtigung in der von der Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization [WHO]) herausgegebenen „International Classification of Diseases“ (ICD-10) in der zehnten Auflage sowie in der vierten Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV). Allerdings findet sich in der deutschen Version (ICD-10-GM) der ICD-10 Klassifikation unter F06.7 die Kodierung für leichte kognitive Störungen, welche Aspekte der POCD beinhaltet (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2016). Ebenso existiert im „Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen“ die Klassifikation einer geringen kognitiven Störung. Diese spiegelt ebenfalls Aspekte der POCD wider (American Psychiatric Association 1994).

Erstmals beschrieben wurden die möglicherweise negativen zerebralen Einflüsse der Allgemeinanästhesie 1955 von Bedford, publiziert in der Fachzeitschrift „Lancet“. 4250 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wobei bei einem Viertel der Patienten neurologische und kognitive Veränderungen prä- und postoperativ beobachtet werden konnten. Aufgrund eines vermehrten Interesses am Erkrankungsbild der POCD sowie das Erkennen der Relevanz einer solchen für den Patienten, die Angehörigen und das Gesundheitssystem, ist die POCD in den letzten Jahren zunehmend Gegenstand der Forschung geworden. So finden sich hierzu in den medizinischen Datenbanken eine zunehmende Anzahl publizierter Studien.

### 2.1.2 Differentialdiagnosen

Da eine genaue Zuordnung zum Erscheinungsbild einer POCD nur bei vorliegenden präoperativen Testungen möglich erscheint, ist die Kenntnis der Differentialdiagnosen der POCD von essentieller Bedeutung.

#### **Zentrales anticholinerges Syndrom und Delir**

Von besonderer Relevanz im anästhesiologischen Bereich sind das zentrale anticholinerge Syndrom (ZAS) sowie das postoperativ auftretende Delir. Auslöser des ZAS ist ein vermindertes Angebot von Acetylcholin (ACh) im zentralen Nervensystem beziehungsweise eine Blockierung zentraler muskarin-cholinerg Neurone. Die Detektion des ZAS ist auf Grund eines sehr vielseitigen Symptomkomplexes häufig erschwert. Auftretende Symptome sind Agitation und Unruhe sowie neurologische Ausfälle oder eine verminderte Vigilanz. Triggerfaktoren des ZAS sind Anticholinergika wie Atropin und Scopolamin, Benzodiazepine, Opioide, Anästhetika sowie Histaminrezeptor-Antagonisten. Durch die sehr unspezifischen Symptome bleibt das ZAS häufig unentdeckt. Die Diagnosestellung und gleichzeitig auch die Therapie erfolgt mit einem zentralwirksamen Cholinesterasehemmer wie Physostigmin (Heck and Fresenius 2010).

Das Delir ist ein unspezifisches hirnorganisches Syndrom. Der Begriff Delir kommt aus dem lateinischen von „delirare“ und bedeutet soviel wie verrückt sein, von der geraden Linie abkommen (Adamis et al. 2007). In der Literatur findet sich die Nennung des Delirs erstmals in der von Aulus Cornelius Celsus (25 v. Chr. bis 50 n. Chr.) veröffentlichten Enzyklopädie „de Medicina“ (Whitlock et al. 2011). Goldstandard in der Diagnosestellung des Delirs ist das von der American Psychiatric Association herausgegebene „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV) sowie das von der WHO herausgegebene „International Classification of Diseases“ (ICD).

Kriterien zur Diagnosestellung nach DSM-IV (AWMF 2015)

- Störung des Bewusstseins
- Veränderung der kognitiven Leistung
- Die Störung entwickelt sich in kurzer Zeit (innerhalb von Stunden oder Tagen) und zeigt einen fluktuierenden Tagesverlauf.
- Die vorliegenden Störungen dürfen nicht durch eine andere Störung der Wachheit (z.B. Koma) erklärt werden.



Kriterien zur Diagnosestellung nach ICD-10 (AWMF 2015)

- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit
- Störung der Wahrnehmung, des Denkens und des Gedächtnisses
- Störung der Psychomotorik
- Störung der Emotionalität
- Störung des Schaf-Wach-Rhythmus

Die klinische Ausprägung des Delirs lässt sich in drei Subgruppen unterteilen, die sich besonders in ihrer motorischen Aktivität unterscheiden:

Das *hypoaktive Delir* ist definiert durch das Vorliegen eines Skalenwertes von -3 bis 0 auf der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) sowie durch die Erfüllung der Diagnosekriterien eines Delirs. Auf einer Skala von -5 (nicht erweckbar, keine Reaktion auf Stimme oder äußeren Reiz) bis +4 (streitlustig, offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal) werden die Patienten innerhalb der RASS Skala klassifiziert.

Das *hyperaktive Delir* wird ebenso wie das hypoaktive Delir über den RASS Skalenwert (RASS +1 bis +4) sowie durch das Vorliegen eines positiven Delir Testes definiert.

Die Subform *gemischtes Delir* liegt vor, wenn sich innerhalb des Krankheitsverlaufes hypo- und hyperaktive Delirformen abwechseln. In den Fluktuationen zeigt sich keine Kontinuität. Die RASS Werte liegen bei dieser Form des Delirs zwischen -3 und 0, beziehungsweise bei +1 bis +4. Auch in diesen Fällen wird ein positives Ergebnis der Delirtestung vorausgesetzt (Peterson et al. 2006; Pandharipande et al. 2007; Robinson et al. 2011). Die häufigsten Formen des Delirs sind die hypoaktive sowie die gemischte Delirform (Meyer and Hall 2006; Peterson et al. 2006; Pandharipande et al. 2007; Devlin et al. 2008; Robinson et al. 2011).

### **2.1.3 Inzidenz, Prävalenz und Risikofaktoren**

Angaben zu Inzidenzraten der POCD in der Literatur sind von großer Variabilität. Studien, deren Teilnehmer höheren Alters sind, zeigen eine höhere Inzidenz an POCD im Vergleich zu Studien mit geringerem Altersdurchschnitt (Moller et al. 1998; Chi et al. 2017). Monk et al. untersuchten unter der Hypothese, dass ein höheres Lebensalter einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD darstellt, 1064 Patienten, die sich einer größeren, nicht-kardiochirurgischen Operation unterzogen. Die Teilnehmer wurden in drei Altersklassen gruppiert: jung (18-39 Jahre), mittelalt (40-59 Jahre), alt (60 Jahre und älter). Zum Entlassungszeitpunkt lag die Prävalenz der POCD in der Gruppe der jungen Patienten bei 36,6 Prozent, in der als mittelalt klassifizierten Gruppe bei 30,4 Prozent und in der Gruppe

mit dem höchsten Durchschnittsalter bei 41,4 Prozent. Im 3-Monats-Follow-up wurde die POCD bei 16 Prozent der Patienten nachgewiesen, wohingegen die Prävalenz in der Kohorte der älteren Patienten bei 39 Prozent lag (Monk et al. 2008).

Bei der Entstehung der POCD wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, deren Triggerfaktoren sowie die Auswirkungen auf das Individuum vielfältig sind. Einen Risikofaktor für die Entstehung der POCD stellen herzchirurgische Eingriffe dar. In einer von Newman et al. durchgeführten longitudinalen Studie wurden 261 Patienten mit koronarer Bypass-Operation eingeschlossen. Bei 53 Prozent der Teilnehmer lag zum Entlassungszeitpunkt eine kognitive Funktionseinschränkung vor. Sechs Wochen postoperativ persistierte diese bei 36 Prozent der Patienten, sechs Monate postoperativ lag die Persistenz bei 24 Prozent. Im Rahmen des Langzeit-Follow-ups wurden die Patienten fünf Jahre nach dem Eingriff noch einmal auf das Vorliegen kognitiver Defizite getestet. Zum Erhebungszeitpunkt nach fünf Jahren lag die Prävalenz an kognitiven Einschränkungen bei 42 Prozent, wobei das Vorhandensein einer reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit zum Entlassungszeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen kognitiver Funktionseinschränkungen fünf Jahre nach operativem Eingriff hatte (Newman et al. 2001b). In der von Moller et al. publizierten multizentrischen Studie „International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction (ISPOCD 1)“ mit über 1200 Studienteilnehmern wurde die Langzeitprävalenz von POCD älterer Patienten nach größeren abdominalchirurgischen und orthopädischen Eingriffen untersucht. Zum Testzeitpunkt eine Woche postoperativ lag die Inzidenz der POCD bei 25,8 Prozent, drei Monate nach stattgefundenener Operation wiesen 9,9 Prozent der Studienteilnehmer eine POCD auf. Als Risikofaktoren für das Vorliegen einer POCD in der frühen Phase werden niedriges Bildungsniveau, höheres Lebensalter, längere Operationszeit mit konsekutiver Notwendigkeit der Fortführung einer Allgemeinanästhesie sowie ein erneuter operativer Eingriff und postoperative Infektionen genannt. Der einzige detektierbare Risikofaktor für das Vorliegen einer POCD in der späten postoperativen Phase, in dieser Studie definiert als drei Monate postoperativ, war das Alter. Intraoperative Hypoxämie und Hypotonie hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung einer POCD (Moller et al. 1998). Auch die Größe des operativen Eingriffes scheint einen Einfluss auf die Entstehung der POCD zu haben. Canet et al. beschrieben 2003 eine geringere Inzidenz an POCD bei Patienten mit kleineren chirurgischen Eingriffen als in einer von der selben Forschungsgruppe 1998 (Moller et al. 1998) publizierten Studie, die Patienten mit größeren operativen Eingriffen einschloss. Auch zeigte sich in der 2003 publizierten Studie ein Einfluss der Hospitalisierung auf die Rate an POCD. Patienten, welche sich einem ambulanten Eingriff

unterzogen, entwickelten signifikant weniger häufig eine POCD als Patienten, welche stationär aufgenommen wurden. Die Inzidenz der POCD lag am siebten postoperativen Tag bei ambulant operierten Patienten bei 3,5 Prozent, wohingegen 9,8 Prozent der stationär aufgenommenen Patienten eine POCD entwickelten. Canet et al. diskutierten mögliche Faktoren einer erhöhten Rate an POCD bei größeren Eingriffen. So wurden die längere Narkosedauer, das größere chirurgische Trauma, vermehrte postoperative Schmerzen, eine längere Hospitalisierungszeit als auch die stärker ausgeprägte inflammatorische Reaktion postoperativ als mögliche Indikatoren für eine vermehrte Häufung von POCD bei größeren chirurgischen Eingriffen diskutiert (Canet et al. 2003).

#### **2.1.4 Pathogenese der POCD**

Die Ätiologie der POCD ist noch nicht vollständig bekannt. Im Rahmen der Entstehung einer POCD werden unterschiedliche Mechanismen wie zum Beispiel Neuroinflammation, Noxen sowie immunmodulatorische und molekulare Prozesse diskutiert.

Dem Neurotransmitter Acetylcholin wird eine tragende Rolle bei der Entwicklung der POCD zugesprochen, da er für die Gedächtnisleistung, die Wahrnehmung und das Lernverhalten von Bedeutung ist. Kommt es zu einem Defizit an cholinergem Wirkung begünstigt dies möglicherweise eine POCD, ebenso wie die Entstehung eines Deliriums (Hsieh et al. 2008). Fox et al. kamen in einer systematischen Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass sich anticholinerg wirkende Medikamente negativ auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten auswirken (Fox et al. 2014).

Postoperativ kommt es zu einer systemischen Entzündungsreaktion und zu einer Ausschüttung von Entzündungsmodulatoren, welche die Blut-Hirn-Schranke schädigen können. In diesem Rahmen werden proinflammatorische Zytokine, Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-1 beta, Interleukin-6 und Interleukin-8 sowie das C-reaktive Protein ebenfalls als Komponenten der POCD Entstehung diskutiert (Terrando et al. 2011; Kazmierski et al. 2014; Androsova et al. 2015; Zhang et al. 2015). Hovens et al. konnten anhand einer experimentellen Untersuchung von Ratten zeigen, dass es in der postoperativen Phase zu einem Anstieg von Interleukin-6 im Plasma sowie zu neuroinflammatorischen Reaktionen kommt. Das Erkundungsverhalten der Ratten im Raum korrelierte 24 Stunden postoperativ signifikant mit dem Plasmaspiegel von Interleukin-6. Die Ratten hielten sich bevorzugt in Ecken auf und legten geringere Distanzen zurück. Das räumliche Gedächtnis und Erinnerungsvermögen der untersuchten Nager war innerhalb der ersten zwei Wochen nach operativem Eingriff beeinträchtigt (Hovens et al. 2014). In einer weiteren Studie untersuchten

Hovens et al. ältere Ratten hinsichtlich der postoperativen kognitiven Funktion und postoperativen Aktivierung von Mikroglia. Die Forschungsgruppe um Hovens konnte zeigen, dass altersentsprechend geringere Lern- und Erinnerungsfähigkeiten der Ratten vorhanden waren, welche sich nach der Operation weiter verschlechterten. Des Weiteren gelang es, einen Zusammenhang zwischen der Aktivierung von Mikroglia und dem Hirnareal der betroffenen kognitiven Fähigkeit herzustellen (Hovens et al. 2015). Mit der Entstehung einer POCD sind möglicherweise S100b und Neuronenspezifische Enolase (NSE) vergesellschaftet. NSE ist ein Enzym, welches sich in zentralen und peripheren Neuronen befindet und dient als Outcomeparameter zerebraler Schäden. Ein Cut-off Wert existiert nicht. Höhere Serumkonzentrationen gehen mit schlechterem neurologischem Outcome einher (Vondrakova et al. 2017). Als diagnostisches Hilfsmittel wird die Serumkonzentration von S100b ebenfalls als Marker für eine Hirnschädigung eingesetzt. Das Protein S100b wird nach Hirnschädigung aus den Gliazellen freigesetzt (Yardan et al. 2011). In einer aktuellen Studie von Chi et al. konnte ein Zusammenhang von POCD und höheren Serumspiegeln von NSE und S100b gezeigt werden. Ebenso wurde eine Korrelation zwischen Höhe der Serumspiegel und der Dauer der POCD nachgewiesen. Die Serumwerte von NSE und S100b sind höher, je länger die POCD andauert (Chi. 2017). Rasmussen et al. konnten keine Korrelation zwischen NSE, S100b und der Entstehung einer POCD darstellen. Ein deutlich erhöhtes S100b im Serum fand sich hingegen bei Patienten, welche postoperativ ein Delir entwickelten (Rasmussen et al. 2000).

Das Peptid Beta-Amyloid, welches mit der Alzheimer Erkrankung assoziiert ist, wurde ebenfalls vermehrt im Serum von POCD Patienten nachgewiesen (Li et al. 2013). Volatile Anästhetika sind Induktoren im Entstehungsprozess von Beta-Amyloid und können so die Ablagerung von Amyloidplaques im neuronalen Gewebe verursachen (Mandal and Fodale 2009). Meineke et al. konnten eine reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten nach Allgemeinanästhesie mit Sevofluran und Desfluran eine Stunde nach Beendigung der Anästhesie darstellen. Der negative Effekt auf die Kognition war in der Gruppe der Patienten, welche mit Sevofluran als volatiles Anästhetikum narkotisiert wurden, stärker ausgeprägt. Anzumerken ist, dass die Einschlusskriterien eine Operationszeit von über 120 Minuten sowie ein Patientenalter von über 65 Jahren voraussetzen (Meineke et al. 2014). Im Vergleich der volatilen Anästhetika mit intravenös verabreichtem Propofol zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie konnten Qiao et al. zeigen, dass die Inzidenz der POCD in der Gruppe der Studienteilnehmer, die Sevofluran erhielten, deutlich größer war.

Des Weiteren fanden sich in dieser Gruppe erhöhte Serumkonzentrationen von Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-6 sowie S100b (Qiao et al. 2015).

Der Cortisolspiegel im Blut hat möglicherweise ebenfalls Einfluss auf die Entstehung einer POCD (Ji et al. 2013; Plaschke et al. 2013). Cortisol ist ein Stresshormon, dessen Sekretion nach äußeren Stimuli von der Schwere des Traumas beziehungsweise von der Größe des operativen Eingriffes abhängt. Höheren Cortisolspiegeln wird eine Assoziation mit der Entwicklung einer POCD zugesprochen. Mu et al. konnten zeigen, dass ein hoher Serum Cortisolspiegel signifikant mit dem Auftreten einer POCD korreliert (Mu et al. 2013).

### **2.1.5 Folgen der POCD**

Auch wenn Adjektive wie „transient“, „subtil“ und „subklinisch“ zur Beschreibung der postoperativen kognitiven Dysfunktion verwendet werden und den Eindruck erwecken könnten, dass dieses Krankheitsbild von nur geringer Relevanz sei, wird in der aktuellen Literatur zunehmend der Einfluss der POCD auf das alltägliche Leben, die Lebensqualität sowie die Auswirkungen auf Familie und Beruf diskutiert (Newman et al. 2001a). Die Folgen der POCD werden in den kommenden Jahren auf Grund des demographischen Wandels und der sich stetig weiterentwickelnden medizinischen Möglichkeiten nicht nur für den Betroffenen selbst, sondern auch für die Gesellschaft eine immer größere Rolle spielen.

Ein negativer Effekt des Vorliegens einer POCD auf die Lebensqualität nach kardiochirurgischen Eingriffen ist belegt (Phillips-Bute et al. 2006). Newman et al. untersuchten den Einfluss reduzierter kognitiver Funktionen auf die Lebensqualität und das Arbeitsleben an 261 herzchirurgischen Patienten. Zum Endpunkt der Studie fünf Jahre postoperativ zeigte sich bei Patienten mit Einschränkungen der kognitiven Funktion eine deutlich verminderte Lebensqualität. Ebenso bewerteten diese Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand schlechter als Patienten ohne kognitive Einschränkungen. Negative Auswirkungen einer reduzierten kognitiven Funktion konnten auch im Bereich des Beschäftigungszustandes gezeigt werden (Newman et al. 2001a). Phillips-Brute et al. konnten hingegen keinen signifikanten Einfluss der POCD auf das Beschäftigungsverhältnis darstellen. Diesbezüglich diskutierten sie eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse, da eine Vollzeitbeschäftigung präoperativ nur bei 36 Prozent der Patienten vorlag (Phillips-Bute et al. 2006).

Unabhängig von den unmittelbaren Folgen für den Patienten selbst und sein persönliches Umfeld stellt die POCD im Hinblick auf die älter werdende Gesellschaft einen großen Kostenfaktor dar. Die POCD gilt als Risikofaktor für ein vorzeitiges Ausscheiden aus dem

Arbeitsmarkt und folglich steigender Sozialausgaben (Steinmetz et al. 2009; Krenk and Rasmussen 2011). Auch konnte eine Assoziation zwischen der Entwicklung einer POCD im Beobachtungszeitraum und einer erhöhten Mortalität gezeigt werden (Monk et al. 2008; Steinmetz et al. 2009).

## **2.2 Prostatakarzinom**

### **2.2.1 Epidemiologie**

Das Prostatakarzinom zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen des Mannes, wobei die Krankheitsprävalenz ab dem 60. Lebensjahr am höchsten ist (Torvinen et al. 2013). In Deutschland erkranken jährlich ca. 60 000 Männer (Robert Koch-Institut 2016). Durch das in den Industrienationen zunehmend eingesetzte Prostataspezifische Antigen (PSA) Screening findet sich hier eine größere Inzidenz des Prostatakarzinoms (Larsen et al. 2013). Mittels der PSA-Bestimmung, besonders im zeitlichen Verlauf, können Frühstadien des Prostatakarzinoms detektiert und Hinweise auf ein Prostatakarzinomrezidiv gefunden werden (Attard et al. 2016). Dies kann sich positiv im Sinne einer Senkung der Mortalität auswirken (Heijnsdijk et al. 2012). Allerdings wird der Einsatz der Bestimmung des PSA-Wertes kontrovers diskutiert, da bis dato noch zu wenige Daten vorliegen, die klare Aussagen bezüglich einer Nutzen-Risiko-Abwägung erlauben. So werden Karzinome entdeckt und therapiert, die möglicherweise inapparent verlaufen wären (Etzioni et al. 2002). Die mediane Prävalenz des Prostatakarzinoms, welches post mortem bei Patienten im Sinne eines Zufallsbefundes im Rahmen einer Obduktion entdeckt wurde, liegt bei über siebzigjährigen Männern bei etwa 49 Prozent (Bell et al. 2015). Das Prostatakarzinom selbst zählt zu den weniger aggressiven Tumorarten, welches selten disseminiert und eine langsame Wachstumstendenz zeigt (Hamdy et al. 2016). Dies erklärt auch die hohe Dunkelziffer der an Prostatakarzinom erkrankten Männer, bei denen eine andere Erkrankung todesursächlich war und die Diagnose des Prostatakarzinoms erst postmortal gestellt wurde.

### **2.2.2 Therapieoption - die radikale Prostatektomie**

Nach der aktuellen S3-Leitlinie des Prostatakarzinoms aus dem interdisziplinären Leitlinienprogramm der Onkologie ist die Therapie der Wahl eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms die radikale Prostatektomie (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2018).

Die chirurgische Herangehensweise der radikalen Prostatektomie bedient sich verschiedener operativer Zugangswege. In der aktuellen „Interdisziplinäre[n] Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ werden die folgenden Herangehensweisen genannt (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2018, S. 107).

- *Retropubisch*
- *Perineal*
- *Laparoskopisch (intra- und extraperitoneal)*
- *Roboter-assistiert laparoskopisch (intra- und extraperitoneal)*

Ein wesentliches Augenmerk der chirurgischen Resektion der Prostata liegt neben der totalen Entfernung tumorbefallenen Gewebes auf der Erhaltung der Harnkontinenz und der erektilen Funktion (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, 2018). Die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten operativen Zugangswege sind die offene radikale retropubische Prostatektomie sowie die Roboter-assistierte (Da Vinci® System, Intuitive Surgical, Inc©) laparoskopische Prostataresektion.

Vor- und Nachteile einer offenen versus laparoskopischen Prostatektomie wurden vielfach diskutiert (Menon et al. 2002; Roumeguere et al. 2003; Farnham et al. 2006; Krambeck et al. 2009; Finkelstein et al. 2010; Magheli et al. 2014; Yaxley et al. 2016). Allgemeiner Konsens herrscht über die Aussage, dass die Ergebnisqualität der Prostatektomie erheblich mit der Erfahrung des Chirurgen zusammenhängt. In einer 2006 auf dem Treffen der „Society of Urologic Oncology“ geführten Debatte über die verschiedenen operativen Techniken des Prostatakarzinoms wurde eben diese Notwendigkeit eines geübten und versierten Operateurs noch einmal treffend in Worte gefasst: „The difference between Tiger Woods and the local club champion is not in the putter, the irons, or the woods, it is in skill and consistency“ (Nelson 2007, S. 493).

## 2.3 Lebensqualität

„Quality Of Life: Everyone Wants It, But What Is It?“ (Barcaccia et al. 2013b).

Die Überschrift eines Artikels aus dem Wirtschaftsmagazin Forbes bringt in wenigen Worten das Dilemma des Begriffes „Lebensqualität“ auf den Punkt (Barcaccia et al. 2013b). Hinter dem Wort Lebensqualität verbergen sich eine Vielzahl von Aussagen und Definitionen, die versuchen, die Lebensqualität zu beschreiben. Dass keine einheitliche Definition existiert, wird aus eben dieser großen Variabilität an Beschreibungen und Erklärungen deutlich.

Qualität: Das Wort „Qualität“ ist eine Beschreibung der Güte eines Prozesses, einer Sache oder eines Systems (Duden online 2018). Aus dem Lateinischen von „qualitas“ (= Beschaffenheit, Eigenschaft) kommend ist es rein neutral betrachtet zunächst eine sachliche Bewertung, wird aber durch die bewertende Person subjektiv verwendet. Ebenso verhält es sich mit der Lebensqualität. Diese stellt eine persönliche Einschätzung der aktuellen Qualität des Lebens dar, wobei die bewerteten Kontexte interindividuell verschieden sein können. „Lebensqualität“ ist ein dynamischer Begriff, der sich im Laufe des Lebens situationsabhängig ändern kann und so einem ständigen Wandel sowie einer daraus bedingten Neubewertung der aktuellen Lebensqualität unterworfen ist. So sind Krankheit und Gesundheit, Beschäftigungsstatus, familiäre Beziehungen, sozialer Status und persönliches Umfeld Faktoren, die in die Bewertung der Lebensqualität mit einfließen (Schalock 2004, Barcaccia et al. 2013a, Post 2014). Des Weiteren ist der kulturelle und religiöse Kontext sowie die politische Situation und das jeweilige Wertesystem, in dem ein Individuum lebt, bei der Bewertung der Qualität des Lebens von Bedeutung (Felce and Perry 1995; Post 2014). In der individuellen Betrachtung und Wertung der Lebensqualität kommt der Begriff des „Zufriedenheitsparadoxons“ zum Tragen. Hierunter versteht man die möglicherweise als paradox empfundene Situation, dass Menschen mit chronischen Erkrankungen von einer gleich guten oder sogar besseren Lebensqualität als gesunde Individuen berichten (Albrecht and Devlieger 1999; Daig and Lehmann 2007). Dies zeigt deutlich, dass sich hinter dem Begriff „Lebensqualität“ nicht ein simpler Fakt, wie gesund = hohe Lebensqualität, wohlhabend = hohe Lebensqualität, hoher sozialer Status = hohe Lebensqualität, verbirgt, sondern dass ein multimodales und interindividuelles Verstehen dem Konstrukt Lebensqualität zugrunde liegt.



Mit Beginn der 50er-Jahre des 20. Jahrhunderts gewann der Begriff „Lebensqualität“ zunehmend an Bedeutung. Erzielte die Suche unter dem Stichwort „Lebensqualität“ in den Jahren 1966-1974 in der MEDLINE®-Datenbank gerade einmal 40 Suchergebnisse, so waren es in den Jahren 1986-1994 bereits über 10.000 Ergebnisse (Barcaccia et al. 2013a).

Ein besonderer Aspekt der Lebensqualität ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die „[...] als multidimensionales Konstrukt verstanden werden kann, welches körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus der subjektiven Sicht der Betroffenen abbildet“ (Ellert and Kurth 2013, S. 643). Die Weltgesundheitsorganisation definiert gesundheitsbezogene Lebensqualität wie folgt:

„WHO defines Quality of Life as an individual’s perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns“ (World Health Organization 1997, S. 1).

Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient in der heutigen medizinischen Versorgung nicht nur der Beschreibung des aktuellen „Status quo“ der Lebensqualität eines Patienten, sondern ist auch ein Wirksamkeitsindikator im Rahmen der durchgeführten Therapie sowie wichtiger Outcome-Parameter (Dirven et al. 2015).

### **2.3.1 Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom**

Informationen über die zu erwartende Lebensqualität sowie den Erhalt der Lebensqualität im Zusammenhang mit der Diagnose Prostatakarzinom sind für die betroffenen Patienten von großer Bedeutung. Neben dem Wunsch nach Heilung ist mittlerweile die Auswirkung einer Behandlung auf die Lebensqualität ein wichtiger Outcomeparameter geworden. Im Rahmen der Therapie des Prostatakarzinoms wünschen sich einer Studie von Crawford et al. zufolge 45 Prozent der Patienten den Erhalt der Lebensqualität, gefolgt von dem Wunsch nach Verlängerung der Lebenserwartung. Ein Aufhalten des Erkrankungsprogresses als Ziel der Therapie geben 13 Prozent der Erkrankten an (Crawford et al.).

Die Erfassung der Lebensqualität gelingt mithilfe standardisierter Fragebögen, die verschiedene psychosoziale Aspekte, körperliche Symptome und Beschwerden, Wohlbefinden, Sexualität und Funktionalität sowie Zufriedenheit beinhalten. Weitere, teils krankheitsspezifische Einschränkungen wie sie beim Prostatakarzinom im Bereich Kontinenz, Potenz und Darmfunktion auftreten können, finden ebenfalls Berücksichtigung. Für die Messung der Lebensqualität, insbesondere onkologischer Patienten, liegen verschiedene

Fragebögen vor. Bis dato existiert kein Goldstandard zur Messung der Lebensqualität. Ein Fragebogen, welcher in der Literatur vielfach Verwendung findet, ist der Short Form Health Survey 36 (SF-36). Dieser wird im Abschnitt Material und Methoden näher beschrieben und fand auch im Rahmen der vorliegenden Studie Verwendung. Der nicht karzinomspezifische SF-36 Fragebogen wurde in dieser Studie mit dem Ziel verwendet, die längerfristige Lebensqualität von nicht-kardiochirurgischen Patienten mit POCD darzustellen.

Ein weiterer Fragebogen für onkologische Patienten ist der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30) sowie der speziell für das Prostatakarzinom konzipierte Fragebogen EORTC-QLQ-Prostate Module (PR)25. Der EORTC-QLQ-C30 Fragebogen beinhaltet in Themenbereiche gruppierte Fragen. Körperliche, soziale und emotionale Bereiche, kognitive Funktion, Vitalität, Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, allgemeine Lebensqualität und Lebensfreude werden erfasst (Bergman et al. 1994). Der EORTC-QLQ-PR25 erhebt prostatakarzinom-spezifisch Aussagen zu Miktions- und Kontinenzverhalten, metabolische und endokrinologische Auswirkungen sowie die sexuelle Funktion und das Auftreten von Darmstörungen (van Andel et al. 2008).

Betrachtet man die Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom muss immer auch der gewählte Therapieansatz und die Tumorklassifikation berücksichtigt werden. Patienten nach Radiotherapie weisen möglicherweise andere Funktionseinschränkungen und Defizite im Rahmen der Therapie auf als Patienten nach invasivem chirurgischen Prozedere. Potentielle Nebenwirkungen einer Therapie wie Inkontinenz, Potenz- und Miktionsstörungen haben relevanten Einfluss auf die Lebensqualität. Acar et al. verglichen die selbstberichtete Lebensqualität bei Patienten mit Bestrahlung (Brachytherapie), operativer Resektion mittels Roboter-assistierter Laparoskopie und dem Therapieregime der „Active Surveillance“. Hierfür wurde der International Index of Erectile Function (IIEF)-15, der International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF), der EORTC-QLQ-C30 sowie der EORTC-QLQ-PR25 Fragebogen verwendet. Sowohl in der Gruppe der bestrahlten als auch der operativ versorgten Patienten zeigten sich deutliche Verschlechterungen im Bereich Kontinenz sowie sexuelle und erektile Funktion. Die Auswirkungen der jeweiligen Therapieformen hatten jedoch keinen signifikanten Effekt auf die allgemein berichtete individuelle Lebensqualität (Acar et al. 2014). Unter „Active Surveillance“ wird ein Konzept verstanden, welches bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko der Dissemination Anwendung finden kann. Radikale und invasive Therapieformen wie Bestrahlung und operative Versorgung werden nicht durchgeführt. Im Rahmen der Active

Surveillance findet unter Verwendung diagnostischer Maßnahmen eine Beobachtung des Karzinoms statt. Regelmäßige digital-rektale Untersuchungen, PSA Bestimmungen und Biopsieentnahmen sind Teil dieses Konzeptes (Garisto and Klotz 2017). In einer von Pompe et al. 2017 publizierten Studie wurden mittels des EROTC-QLQ-C30 Fragebogens die Lebensqualität von über 8000 Patienten nach radikaler Prostatektomie erfragt. Die Erhebungszeitpunkte waren jeweils vor Beginn der Therapie (Baseline) sowie 12, 24 und 36 Monate post operationem. Im Verlauf der Follow-ups konnte eine signifikante Zunahme des Summenscores im Vergleich zur Baseline gezeigt werden. Im direkten Vergleich zwischen Baseline und dem Follow-up 36 Monate nach Operation erzielten die Studienteilnehmer einen um fünf Punkte höheren mittleren Summenwert (74 Punkte versus 79 Punkte). In einem Punktebereich von null bis 100 Punkten repräsentiert eine höhere Punktzahl eine bessere Lebensqualität. Es fand sich kein signifikanter Unterschied der Summenwerte zu den einzelnen Follow-up Zeitpunkten (Pompe et al. 2017). Auch Bach et al. berichten von einer gleichbleibenden Beurteilung der Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie (Bach et al. 2011).

Im Rahmen der von Donovan et al. publizierten Studie, welche im Setting der „Prostate Testing for Cancer and Treatment Studie“ stattfand, wurden 1643 Teilnehmer randomisiert. Der Einschluss und die initiale Beantwortung der verwendeten Fragebögen erfolgte vor Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms sowie sechs und 12 Monate nach Randomisierung. Im Anschluss fanden jährliche Erhebungen statt. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Short Form Health Survey 12 (SF-12) verwendet. Die spezifische onkologische Lebensqualität wurde nach fünf Jahren mittels des EORTC QLQ-C30 ermittelt. Jeweils ein Drittel der Patienten erhielt eine Bestrahlung, ein Drittel wurde operativ therapiert und ein weiteres Drittel durchlief den Prozess der Active Surveillance. Donovan et al. konnten zeigen, dass sich die erektile Funktion im Vergleich zur Baseline sechs Monate post operationem insbesondere nach Bestrahlung und nach radikaler Prostatektomie verschlechtert hatte. Im Verlauf der Zeit waren die Einschränkungen der Erektionsfähigkeit rückläufig, erreichten aber in keiner der untersuchten Gruppen das Niveau der Baseline. Analog verhält es sich mit den Auswirkungen auf das Kontinenzverhalten. Korrespondierend zu den sexuellen Funktionsverlusten und der Beeinflussung der Kontinenz waren die negativen Effekte auf die Lebensqualität nach sechs Monaten am stärksten ausgeprägt. Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte im langfristigen Verlauf weder im Bereich der physischen noch der psychischen Gesundheit im eine Veränderung. (Donovan et al. 2016). Korfage et al. beschrieben in ihrer 2005 veröffentlichten Publikation eine deutliche

Diskrepanz bezüglich der Lebensqualität zwischen den beiden untersuchten Gruppen (radikale Prostatektomie, n=127, versus Bestrahlung, n=187). Patienten nach Prostatektomie erzielten höhere SF-36 Summenwerte in den einzelnen Skalen als Patienten nach Bestrahlung. Diese Diskrepanz findet sich bereits in den Baselinedaten vor Therapiebeginn. Eine Begründung hierfür könnte die fehlende Randomisierung der Studienteilnehmer sein. Die Studienpopulation der mittels Radiatio behandelten Patienten war im Durchschnitt 5,9 Jahre älter als die der operativ therapierten Patienten und wies neben vermehrten Komorbiditäten auch einen höheren PSA-Wert sowie eine ungünstigere TNM-Klassifizierung auf (Korfage et al. 2005). Eine Studie von Rush et al. verglich die selbstberichtete prostataspezifische Lebensqualität, gemessen mittels des PORPUS Fragebogens (Patient Outcomes Record of Psychometric and Utility Self-Report), bei Patienten, die entweder offen chirurgisch oder mittels Roboter-assistierter Laparoskopie prostatektomiert wurden. Höhere Werte des PORPUS Fragebogen deuten auf eine bessere Lebensqualität hin. Rush et al. konnten keinen signifikanten Unterschied der beiden Therapieoptionen bezogen auf die Lebensqualität im therapiespezifischen Verlauf feststellen. Allerdings lag der Baselinewert (vor Beginn der operativen Therapie) des PORPUS Fragebogens in der Gruppe der laparoskopisch versorgten Patienten signifikant über dem der offen chirurgisch versorgten Gruppe. Ein fortgeschrittenes Alter, ein höherer BMI, Gleason-Score und PSA-Wert erwiesen sich als Prädiktoren für einen niedrigeren PORPUS Summenwert (Rush et al. 2015). Torvinen und Kollegen konnten zeigen, dass finanzielle Schwierigkeiten, höheres Patientenalter sowie bessere Bildung, unabhängig von klinischen Symptomen, den größten Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom hatten. Hierbei sind finanzielle Schwierigkeiten der stärkste negative Prädiktor für eine geringere Lebensqualität. Ebenso nahm mit dem Fortschreiten der Erkrankung konsekutiv die selbstbeurteilte Lebensqualität ab. Im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen bewerten Patienten mit Prostatakarzinom ihre Lebensqualität besser (Torvinen et al. 2013). Im Rahmen der prospektiven und multizentrischen ProCaSP Studie (Prostate Cancer, Sexuality and Partnership Study) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, welche radikal prostatektomiert oder bestrahlt wurden, ermittelt. Hier konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität in dieser Patientenkohorte verglichen mit einer deutschen Normstichprobe nicht signifikant unterscheidet (Eisemann et al. 2015). Betrachtet man die Literatur bezüglich der Lebensqualität mit Prostatakarzinom lässt sich im Allgemeinen sagen, dass Prostatakrebspatienten von einer guten Lebensqualität berichten. Voraussetzung hierfür ist das Fehlen von therapieassoziierten Nebenwirkungen und ein lokal begrenztes Tumorstadium.

Therapiespezifische Nebenwirkungen beeinflussen die Lebensqualität negativ. Im Verlauf der Zeit post interventionem zeigt sich nach initialer Verschlechterung bei der überwiegenden Anzahl der Patienten eine Verbesserung der Symptome. Einen negativen Effekt auf die Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom konnte auch für die Variablen „Bildung“ und „Arbeitsverhältnis/Beschäftigung“ gezeigt werden (Klein et al. 2016). Abhängig von dem jeweiligen Gesundheitssystem in dem ein an einer onkologischen Erkrankung leidender Patient lebt, entstehen für den einzelnen Betroffenen per se unterschiedlich hohe Kosten. Dass hohe therapiebedingte Kosten einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, gilt auch für sämtliche andere onkologische Patienten, wenn nicht sogar für alle Patienten unabhängig von der jeweiligen Grunderkrankung (Fenn et al. 2014; Zafar et al. 2014).

### **2.3.2 Lebensqualität bei Patienten mit kognitiven Defiziten**

Die Beurteilung der Lebensqualität in der Medizin gilt heutzutage als wichtiger Outcome-Parameter einer Therapie, als Ziel einer Versorgungsmaßnahme sowie als erstrebens- und erhaltenswert im Rahmen präventiver Maßnahmen.

Die Prävalenz kognitiver Defizite in der Weltbevölkerung nimmt altersabhängig stetig zu, was in Zeiten einer immer älter werdenden Gesellschaft in den nächsten Jahren und Jahrzehnten von zunehmender Bedeutung sein wird (Ren et al. 2018). Ebenso sind die Prävalenzraten leichter kognitiver Defizite von großer Spannbreite, vermutlich da es keine einheitliche Definition einer solchen gibt. Im Rahmen des internationalen Konsortiums „Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC)“ wurden internationale Studien unter dem Gesichtspunkt einer einheitlichen Definition einer leichten kognitiven Beeinträchtigung reevaluiert und homogenisiert. Die Prävalenzraten der leichten kognitiven Beeinträchtigung werden hierbei mit 4,5 Prozent in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen, 5,8 Prozent in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen und 7,1 Prozent in der Gruppe der 80- bis 89-Jährigen angegeben (Sachdev et al. 2015).

Der Einfluss kognitiver Defizite auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von Pan et al. im Rahmen der Studie „Weitang Geriatric Disease Study“ untersucht. In die Studie konnten über 5500 Teilnehmer eingeschlossen werden, welche über 60 Jahre alt waren. Es konnte gezeigt werden, dass kognitive Defizite einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausübten. Dieser Effekt war umso stärker ausgeprägt, je gravierender die kognitiven Einschränkungen waren (Pan et al. 2015). Auch Newman et al. beschrieben eine schlechter berichtete Lebensqualität bei Studienteilnehmern mit postoperativer Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu

Studienteilnehmern ohne kognitive Defizite (Newman et al. 2001a). Phillips-Bute et al. konnten ebenfalls einen negativen Effekt einer postoperativen kognitiven Verschlechterung auf die Lebensqualität der Patienten zeigen. Der Endpunkt der Studie wurde auf 12 Monate postoperativ terminiert. Es ist zu bemerken, dass Patienten, welche sich in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit ein Jahr nach herzchirurgischer Versorgung verbesserten, auch von einer gestiegenen Lebensqualität berichteten (Phillips-Bute et al. 2006). Die negativen Auswirkungen einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Lebensqualität konnten auch in weiteren Studien belegt werden (Teng et al. 2012; Bárrrios et al. 2013; Saraçlı et al. 2015). Gardner et al. untersuchten bei 246 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit den Einfluss einer Leistungsminderung im Bereich der Kognition auf die Lebensqualität. Die Studiengruppe konnte zeigen, dass Patienten mit kognitiven Einschränkungen von einer schlechteren Lebensqualität berichteten, als Patienten ohne kognitive Einschränkungen. Zur Messung der Lebensqualität verwendeten Garner et. al. den SF-36 Fragebogen. Nach Adjustierung für Komorbiditäten zeigten sich die negativen Auswirkungen einer reduzierten Kognition auf die Lebensqualität ausschließlich im Bereich der psychischen Komponente des SF-36 (Gardner et al. 2016).

Nicht nur die objektiv messbare Verschlechterung der kognitiven Leistung, sondern auch die subjektive Minderung der kognitiven Fähigkeiten wirken sich negativ auf die selbstbeurteilte Lebensqualität aus. Hill et al. berichten in einer systematischen Übersichtsarbeit über eine Prävalenz an subjektiver kognitiver Leistungsminderung in der älteren Bevölkerung von 20 bis 50 Prozent sowie über den negativen Zusammenhang von subjektiver kognitiver Funktionseinschränkung und Lebensqualität (Hill et al. 2017). Die subjektive kognitive Leistungsminderung geht mit einem Risiko einer objektiv messbaren leichten kognitiven Leistungsminderung von 10 Prozent in drei Jahren einher (Pusswald et al. 2015). Pusswald et al. untersuchten im Rahmen der „Vienna Conversion to Dementia Study“, einer prospektiven Kohortenstudie mit dem Ziel, die Konversionsraten von Patienten mit einer selbstberichteten subjektiven kognitiven Leistungsminderung und einer leichten kognitiven Leistungsminderung hin zu der Entwicklung einer dementiellen Erkrankung darzustellen, den Effekt einer subjektiven Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten auf die Lebensqualität. Studienteilnehmer mit subjektiver kognitiver Einschränkung berichten von einer geringeren Lebensqualität als Studienteilnehmer ohne subjektive kognitive Funktionseinschränkungen (Pusswald et al. 2015).

Die Studiengruppe um Roehr et al. veröffentlichte im Jahr 2017 Analysen von Daten der multizentrischen Studie „Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients“. Im

Rahmen dieses umfangreichen Projektes, welches 2003 initiiert wurde, konnten 3327 Teilnehmer eingeschlossen werden, die aus dem hausärztlichem Sektor der sechs teilnehmenden deutschen Großstädte rekrutiert wurden, bei Studieneinschluss ein Alter von 75-89 Jahren hatten und keine vorbeschriebene dementielle Grunderkrankung aufwiesen. Im Durchschnitt fand nach Einschluss alle 18 Monate ein Follow-up statt. Sechs Follow-up Untersuchungen wurden durchgeführt. Zum Zeitpunkt des zweiten Follow-ups berichteten 702 Patienten von subjektiver kognitiver Leistungsminderung. Hiervon gaben 230 (16,6%) Patienten an, sich diesbezüglich Sorgen zu machen. In dieser Studie konnten negative Auswirkungen der subjektiven kognitiven Einschränkungen auf die Lebensqualität gezeigt werden. Diese Effekte waren in der Gruppe der Studienteilnehmer, welche auf Grund des subjektiv empfundenen Nachlasses der kognitiven Fähigkeiten Sorgen angaben, stärker ausgeprägt als in der Gruppe derer, die sich hierüber keine Sorgen machten (Roehr et al. 2017).

Die aktuelle Studienlage zeigt deutlich, wie sehr eine kognitive Leistungsminderung, sei sie nun objektiv messbar oder subjektiv empfunden, die Lebensqualität im negativen Sinne beeinflusst. In Anbetracht der stetig steigenden Lebenserwartung und der damit mutmaßlich einhergehenden zunehmenden Anzahl derer, die Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten erfahren werden, wird die Vermeidung, Therapie und die entsprechende Implementierung unterstützender Konzepte bei kognitiven Defiziten zunehmend an Bedeutung gewinnen.

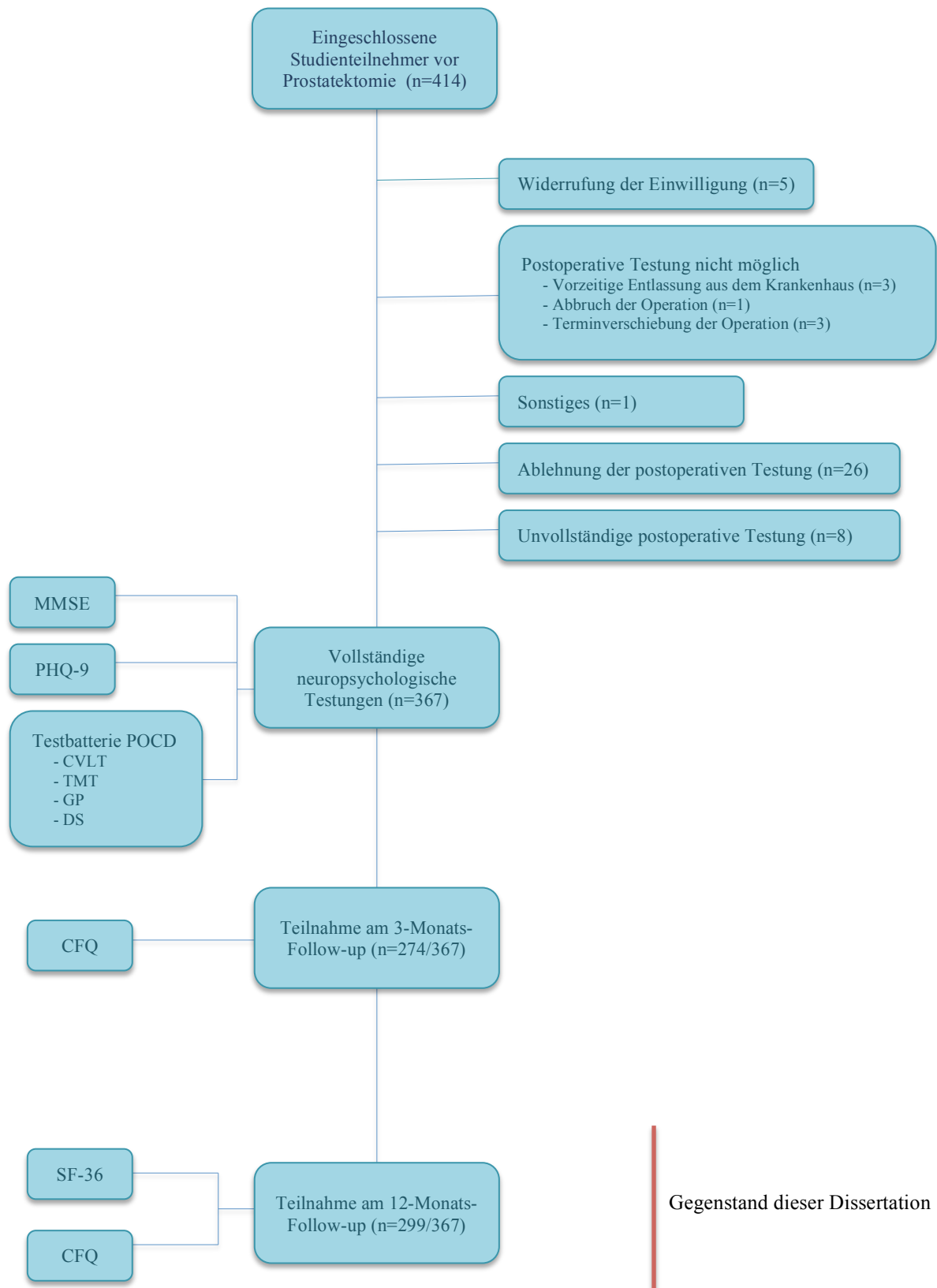
## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign und Studienablauf**

Bei der vorliegenden Studie, die von einer unabhängigen Ethikkommission hinsichtlich ihrer medizinischen, rechtlichen und ethischen Vertretbarkeit beraten und zustimmend bewertet wurde (positives Ethikvotum vom 26.08.2014, PV4782), handelt es sich um ein Langzeit-Follow-up, wobei der Kontakt postalisch 12 bis 24 Monate nach radikaler Prostatektomie erfolgte. Alle Patienten erteilten die schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme. Durchgeführt wurde die Studie an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die Martini-Klinik führt jährlich etwa 2400 Prostataresektionen durch und ist deutschlandweit das größte Prostatakarzinomzentrum.

Alle Studienteilnehmer wurden im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes prä- und postoperativ neuropsychologisch getestet. Basierend auf diesen Testungen wurde das Vorliegen einer POCD detektiert. Anschließend fand ein 3-Monats-Follow-up zur Selbsteinschätzung kognitiver Fehler statt. Zwölf Monate postoperativ wurde erneut ein Follow-up durchgeführt, welches Gegenstand dieser Arbeit ist. Dabei wurde neben der subjektiven kognitiven Leistung auch eine Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgenommen.





Gegenstand dieser Dissertation

**Abbildung 1:** Flussdiagramm zur Darstellung der Studienteilnehmer und der verwendeten Testverfahren  
 MMSE: Mini-Mental State Examination, PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9, POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CVLT: California Verbal Learning Test, TMT: Trail Making Test, GP: Grooved Pegboard-Test, DS: Digit Span Forward Test, SF-36: Short Form Health Survey, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire.

### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten, für die im Rahmen der Studie „Roboter-assistierte radikale Prostatektomie in extremer Kopftiefe – zerebrale Durchblutung und Sauerstoffversorgung bei Patienten mit gestörter Autoregulation und Risiko für postoperative kognitive Defizite“ vollständige postoperative Testungen vorlagen. Für die Studie galten folgende Einschlusskriterien:

- Alter >18 Jahre
- Elektiver Eingriff
- Risikogruppe: ASA I-IV (Risikoklassifizierung der American Society of Anesthesiologists zur Beurteilung des perioperativen Risikos)
- Schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie
- Ausreichende Deutschkenntnisse

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, bei denen keine vollständigen prä- und postoperativen Testergebnisse vorlagen.

Ausschlusskriterien:

- Zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese (ischämischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke)
- Dementielles Syndrom
- Risikogruppe: ASA  $\geq$  V
- Unzureichende Deutschkenntnisse

## **3.2 Psychometrische Testverfahren in der frühen postoperativen Phase**

Um eine vorbestehende (milde) kognitive Beeinträchtigung zu erfassen, wurde im Rahmen der präoperativen Testungen der Mini-Mental State Examination (MMSE) durchgeführt. Ebenfalls wurde der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) zur Detektion einer depressiven Störung des Studienteilnehmers am Aufnahmetag eingesetzt. Zur neuropsychologischen Testung einer vorliegenden POCD wurde eine Testbatterie bestehend aus vier Einzeltests verwendet. Basierend auf dem Expertenkonsens von Murkins et al. erfolgte die Auswahl der einzelnen Testungen, wobei aufgrund fehlender deutscher Übersetzung der Rey Auditory Verbal Learning Test durch den California Verbal Learning Test (CVLT) ersetzt wurde. Die Testbatterie beinhaltet den Trail Making Test (TMT) A und B, den Grooved Pegboard Test,

den Digit Span Forward Test sowie den California Verbal Learning Test (Murkin et al. 1995). Die Testungen wurden sowohl bei Aufnahme im Krankenhaus als auch zwischen dem dritten postoperativen Tag und dem Tag der Entlassung durchgeführt. Um einen Lerneffekt durch Wiederholung zu vermeiden, wurden parallele Versionen des CVLT verwendet. Die Durchführung der neuropsychologischen Testungen erfolgte zu beiden Testzeitpunkten durch den gleichen Testleiter.

### **3.2.1 Mini-Mental State Examination Test**

Der Mini-Mental State Examination Test (MMSE) wurde 1975 von Folstein et al. entwickelt und dient als Screening-Instrument für dementielle Erkrankungen, wobei nicht allein basierend auf dem MMSE die Diagnose Demenz gestellt werden kann. Auf Grund der kurzen Beantwortungszeit von fünf bis zehn Minuten ist der Test für die Verwendung im klinischen Alltag aber auch besonders im Rahmen der ambulanten Versorgung gut geeignet. Der Test lässt sich in zwei Teile gliedern; im ersten mündlich durchgeführten Teil werden Orientierung, Merkfähigkeit sowie Aufmerksamkeit und Rechenvermögen eines Testteilnehmers getestet. Im zweiten Testabschnitt geht es um die Fähigkeit Dinge zu benennen, Aufforderungen verbal und in geschriebener Sprache nachzukommen sowie um die Fähigkeit, spontan schriftlich einen Satz zu formulieren und eine komplexe geometrische Figur nachzuzeichnen. Die maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte (Folstein et al. 1975). Niedrige Werte implizieren eine geringere kognitive Leistungsfunktion. In der Literatur wird als Cut-off Wert sowohl 24 als auch 27 angegeben, wobei bei einem Cut-off Wert von 27 eine bessere Sensitivität und Spezifität gezeigt werden konnte (O'Bryant et al. 2008; Rosa et al. 2017).

### **3.2.2 Patient Health Questionnaire 9**

Der Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) ist ein von Kroenke et al. aus dem Patient Health Questionnaire (PHQ) entwickelter Fragebogen zur Detektion einer Depression. Als Teilmodul des PHQ Fragebogens, welcher auf unterschiedliche psychiatrische Erkrankungen testet, wird der PHQ-9 Fragebogen speziell für das Screening einer Depression eingesetzt. Er besteht aus neun Items basierend auf den Kriterien einer „Major Depression“ der DSM-IV. Eine gute Sensitivität und Spezifität konnte durch den Einsatz an 6000 Testpersonen gezeigt werden. Die interne Konsistenz wird mit einem Cronbach's  $\alpha$  von 0.89 angegeben, die Retest-Reliabilität liegt bei 0.81 - 0.96 (Kroenke et al. 2001; Löwe et al. 2004b). Anhand der neun Items ist es möglich, Aussagen über das Vorliegen einer Depression zu treffen. Ebenso kann der Schweregrad einer Depression erfasst werden. Eine schwere Depression liegt vor, wenn fünf oder mehr Items „an mehr als der Hälfte der Tage“ in den letzten zwei Wochen

zugetroffen haben. Um das Vorliegen einer schweren Depression zu bestätigen, muss eines der positiv beantworteten Items „Niedergeschlagenheit“ oder „Freudlosigkeit“ sein. Die jeweiligen Items werden auf einer vierstufigen Antwortskala bewertet (0 = überhaupt nicht, 1 = an einzelnen Tagen, 2 = an mehr als der Hälfte der Tage, 3 = beinahe jeden Tag). Im Anschluss erfolgt die Bildung eines Summenwertes, welcher Werte zwischen Null und 27 annehmen kann. Höhere Summenwerte weisen auf eine schwerer wiegende Depression hin. Kroenke et al. geben folgende Skalenwerte als mögliche Cut-offs an, wobei die Sensitivität bei Werten  $\geq 9$  und die Spezifität bei Werten  $\geq 15$  am größten ist (Kroenke et al. 2001):

**Tabelle 1:** Summenwerte des Patient Health Questionnaire 9 nach Ausprägung der depressiven Symptomatik (nach Kroenke et al. 2001)

Summenwerte	Ausprägung der depressiven Symptomatik
1-4 Punkte	Minimal depressive Symptomatik
5-9 Punkte	Milde depressive Symptomatik
10-14 Punkte	Moderate depressive Symptomatik
15-19 Punkte	Moderat schwere depressive Symptomatik
20-27 Punkte	Schwere depressive Symptomatik

Soll der Test zu Screeningzwecken, welche eine hohe Sensitivität erfordern, verwendet werden, so empfehlen Gräfe et al. einen Cut-off Wert von  $\geq 11$  für die Diagnose einer Major Depression sowie Werte von  $\geq 9$  für die Diagnose aller depressiven Störungen (Gräfe et al. 2004). In einer von Manea et al. durchgeführten und 2012 publizierten Metaanalyse liegt der Cut-off zur Detektion einer Major Depression zwischen acht und 11 (Manea et al. 2012). Aufgrund der Kürze dieses Fragebogens gilt der PHQ-9 besonders im ambulanten Sektor als effizientes Screening-Instrument und kann zur Detektion sowie zur Verlaufskontrolle einer Depression angewendet werden (Löwe et al. 2004a). Die deutsche Version des PHQ-9 (PHQ-D) wurde 2004 von Rief et al. an einer Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung normiert (Rief et al. 2004). Die Validierung des PHQ-D fand durch Gräfe et al. statt. Es zeigte sich eine gute interne Konsistenz der Depressivitätsskala mit einem Cronbach's  $\alpha$  von 0,88 sowie eine gute Konstrukt- und Kriteriumsvalidität (Gräfe et al. 2004).

### 3.2.3 Testverfahren zur Detektion einer postoperativen kognitiven Dysfunktion

#### California Verbal Learning Test

Mit Hilfe des CVLT wird die verbale Gedächtnisleistung untersucht. Der Test besteht aus 16 Wörtern (Liste A), die thematisch in vier Gruppen gegliedert werden können. In der deutschen Fassung sind dies: Bekleidung, Küchengeräte, Fische und Gemüse. Um den Bezug

zum Alltag herzustellen, kann der Testleiter zur Testbeschreibung die Wortliste als Einkaufsliste betiteln. Die Wörter werden der Testperson fünfmal in Folge vorgelesen. Diese hat die Aufgabe, jeweils die erinnerten Wörter unabhängig von der vorgelesenen Reihenfolge wiederzugeben. Im Anschluss werden einmalig Begriffe einer weiteren Liste (Liste B) vorgelesen, welche sich in zwei Themenbereichen inhaltlich überschneiden. Es folgt eine erneute Repetition der Begriffe durch die Testperson. Ziel der Darbietung einer weiteren Liste ist es, die Störanfälligkeit verbaler Lernprozesse zu untersuchen. Nach Liste B folgt wiederum die freie Wiedergabe von Begriffen aus Liste A. Hierfür wird Hilfestellung durch Nennung der Kategorien gegeben. Nach einer zwanzigminütigen Pause, in der weitere Testungen anderer Art durchgeführt werden können, wird die Testperson erneut gebeten, Begriffe der Liste A zu nennen. Auch hier erfolgt die Unterstützung mittels Nennung der Kategorien. Zum Abschluss liest der Testleiter 44 Wörter vor, wobei die getestete Person jeweils angeben muss, ob die Wörter in Liste A oder Liste B oder nicht genannt worden sind (Elwood 1995; Wenz 1998). Zur Auswertung liegt eine computerbasierte Software vor.

#### **Trail Making Test (TMT) A und B**

Teil A: Zahlen von eins bis 25, die sich verstreut und in ungeordneter Weise auf einem DIN-A4-Blatt befinden, müssen mit einem Stift so schnell wie möglich in korrekter Reihenfolge verbunden werden.

Teil B: Zahlen und Buchstaben müssen abwechselnd in die richtige Reihenfolge gebracht werden (von eins nach A, nach zwei, nach B, nach drei...). Die Aufgabe endet mit der Zahl 13 und sollte ebenso wie Teil A so schnell wie möglich erledigt werden.

Der Testleiter berichtigt Fehler umgehend und teilt dem Testteilnehmer zu Beginn mit, dass der Stift während der Durchführung des Testes nicht abgesetzt werden darf. Braucht die getestete Person länger als fünf Minuten, wird der Test abgebrochen (Tombaugh 2004). Mit Hilfe des Trail Making Testes werden Arbeitsgedächtnis, kognitive und exekutive Ausführungsfunktion sowie kognitive Flexibilität und Aufmerksamkeit getestet (Tischler and Petermann 2010).

#### **Grooved Pegboard-Test**

Der Grooved Pegboard-Test dient der Testung der visuell-motorischen Koordination und lässt Rückschlüsse auf das feinmotorische Geschick einer Testperson zu. Der Test besteht aus einem Steckbrett und 25 identischen Metallstiften. Die Metallstifte haben eine Runde und eine angeschrägte Seite und müssen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip in die vorgefertigten Vertiefungen des Steckbrettes eingeführt werden. Eine vorgegebene Anzahl an Metallstiften, welche in passender Drehung in die Steckvertiefungen befördert werden müssen, wird der

Testperson zur Verfügung gestellt. Die hierfür benötigte Zeit wird notiert (Almuklass et al. 2016). Das akzidentielle Fallenlassen eines Metallstiftes wird ebenfalls im Protokoll vermerkt. Die Testperson beginnt mit der dominanten Hand. Ist die rechte Hand führend müssen die Stifte von links nach rechts und in vertikalen Reihen der 5x5 Matrix gesteckt werden. Im Anschluss erfolgt die Testung der anderen Hand. Sollte der Test nach fünf Minuten nicht beendet sein, wird dieser abgebrochen. Zur Auswertung der Testergebnisse liegen Normwerte vor (Lafayette Instrument® 2002).

### **Digit Span Forward Test**

Der Digit Span Forward Test prüft die Merkfähigkeit des Kurzzeitgedächtnisses (Lezak 1995). Dem Probanden werden Zahlenreihen mit steigender Anzahl an Ziffern, jeweils eine Ziffer pro Sekunde, vorgelesen. Diese müssen im Anschluss wiedergegeben werden. Zahlenreihen-Testungen, sowohl vorwärts als auch in rückläufiger Reihenfolge, sind ein probates Mittel um das verbale Kurzzeitgedächtnis zu testen. Der Digit Span Forward Test beginnt mit einer Anzahl von drei Ziffern und schließt mit einer Kombination aus acht Ziffern ab (Woods et al. 2011). Der Test endet, wenn der Testperson zwei Fehler in Folge unterlaufen oder wenn alle Zahlenreihen korrekt wiedergegeben worden sind (Kim et al. 2008). Die jeweilige Anzahl richtig wiederholter Ziffernfolgen ergibt den erzielten Punktwert (Leung et al. 2011).

### **Methodische Definition der POCD**

Die Definition der POCD erfolgte in der vorliegenden Studie durch die Bildung eines Z-Wertes. Jede Veränderung eines Testmoduls der Testbatterie zwischen prä- und postoperativer Testung wird als Differenz angegeben. Im Anschluss wird dieses Ergebnis durch die Standardabweichung aller präoperativen Ergebnisse dividiert.

$$Z = \frac{(\text{Testergebnis}_{\text{postOP}} - \text{Testergebnis}_{\text{präOP}})}{SD_{\text{präOP}}}$$

Eine POCD liegt vor, wenn in mindestens zwei der vier Subtests ein Z-Wert von 1.96/-1.96 überschritten wird.

### 3.3 Selbsteinschätzung 12 Monate nach radikaler Prostatektomie

#### 3.3.1 Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)

Der Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) ist ein Messinstrument zur Selbsteinschätzung der Häufigkeit begangener Alltagsfehler und wurde 1982 von Broadbent und Kollegen entwickelt (Broadbent et al. 1982). Anhand von 25 Items erfasst der Fragebogen kognitive Fehler in den Bereichen Wahrnehmung, Erinnerung und motorische Aktion in den letzten sechs Monaten. Der Patient wird gebeten sich auf einer vorgegebenen fünfstufigen Ratingskala von „nie“ bis „sehr oft“ einzuschätzen, wobei die Antwort „nie“ in der Auswertung null Punkte ergibt, die Antwort „sehr oft“ vier Punkte. Die maximal zu erreichende Gesamtpunktzahl beträgt 100 Punkte. Eine höhere Gesamtpunktzahl korreliert mit vermehrten Missgeschicken, Unfällen und einer größeren Tendenz zu Fehlern in Alltagsbegebenheiten. So fanden Wallace und Vodanovich eine Häufung an Verkehrsunfällen oder Arbeitsunfällen bei Studienteilnehmern, die einen hohen Summenscore aufwiesen (Wallace and Vodanovich 2003). Larson und Kollegen führten 1997 eine der größten Validierungsstudien des CFQ durch. In die Studie konnten 2379 Rekruten der amerikanischen Marine eingeschlossen werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein höherer CFQ Summenwert mit einer vermehrten Anzahl an Strafzetteln im Straßenverkehr und einer Häufung an Straßen- und Arbeitsunfällen korreliert. Von statistischer Signifikanz ist die Korrelation eines hohen Summenscores mit ungeplanten Aufnahmen im Krankenhaus ( $p=0,038$ ) (Larson et al. 1997). Negative Emotionen wie Angst, Schuld und Traurigkeit sind mit einem hohen Summenwert assoziiert; ebenso wie das Vorliegen einer Depression (Merckelbach et al. 1996; Wong et al. 2000; Sullivan and Payne 2007; Payne and Schnapp 2014). Der in dieser Studie verwendete CFQ Fragebogen ist die deutsche Version der ursprünglich englischen Originalversion. Diese wurde 1995 von Lumb publiziert und validiert (Lumb 1995).

#### 3.3.2 Short Form Health Survey 36

Der Short Form Health Survey dient als Messinstrument zur Erfassung subjektiv eingeschätzter Lebensqualität gesunder als auch erkrankter Testpersonen und ist somit ein krankheitsunspezifisches Messinstrument. Entwickelt wurde er 1989 von J. Ware (Ware and Sherbourne 1992; Ware et al. 1993). Er kann ab einem Alter von 14 Jahren angewendet werden. Für Personen höheren Lebensalters ist dieser Fragebogen ebenfalls ein geeignetes Messinstrument, da die Beantwortung der Fragen mittels Telefoninterview oder durch Dritte möglich ist (Chia et al. 2006). Mit 36 Fragen wird die somatische sowie die psychische

Komponente der Lebensqualität erfasst. Diese werden in acht Skalen zusammengefasst dargestellt, welche wiederum in zwei Summenskalen (psychisches Befinden und körperliche Funktion) unterteilt werden können.

Zu den acht Bereichen selbsteingeschätzter Lebensqualität zählen nach Bullinger et al.:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)	}	Physisches Befinden
- Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)		
- Schmerz (SCHM)		
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)		
- Vitalität (VITA)	}	Psychisches Befinden
- Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)		
- Emotionale Rollenfunktion (EMRO)		
- Psychisches Wohlbefinden (PSYC)		

(Bullinger et al. 2003, S. 219)

Die Beantwortung der Fragen erfolgt dichotom (ja/nein) sowie über sechsstufige ordinale Antwortskalen. Der ursprünglich in englischer Sprache konzipierte Fragebogen wurde von der International Quality of Life Assessment Group (IQOLA) in viele Sprachen übersetzt und gilt als probates und häufig eingesetztes Messinstrument gesundheitsbezogener Lebensqualität (Bullinger et al. 1995; Ware and Gandek 1998). Die deutsche Version wurde im Rahmen des IQOLA Projektes erstellt und mehrfach an einer deutschen Stichprobe validiert (Bullinger et al. 1995). Normstichproben wurden zuletzt 1998 im Rahmen des Bundesgesundheits surveys an 6964 Personen, die eine repräsentative Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung darstellen, erhoben (Bellach et al. 2000). Aus Gründen der Ökonomisierung wurde der Fragebogen im Verlauf gekürzt, so dass auch eine weitere Version des SF-36 Fragebogens, der SF-12, zur Verfügung steht (Ware et al. 1996). Beide Fragebögen werden nach dem gleichen Algorithmus anhand eines Manuals ausgewertet. Initial müssen die gewonnenen Werte der Testperson umkodiert werden. Die vorliegenden Skalenrohwerte werden auf eine Skala von Null (schlechteste Lebensqualität) bis 100 (beste Lebensqualität) transformiert. Hieraus lassen sich mit Hilfe eines vorgegebenen Algorithmus die Summenskalen berechnen. Alternativ erfolgt die Auswertung mittels einer kommerziell erwerblichen Software (Testzentrale, Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen). Fehlende Werte werden durch Mittelwertbildung ersetzt. Für den SF-12 und den SF-36 Fragebogen liegen jeweils zwei



Varianten vor, die sich im Erhebungszeitraum unterscheiden (letzte Woche versus die letzten vier Wochen). Die Bearbeitungsdauer des SF-36 Fragebogens beträgt in etwa 10 Minuten, die des SF-12 zwei Minuten. In der hier vorliegenden Studie fand der SF-36 Fragebogen Verwendung.

### **3.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS® Statistics Version 22. Abbildungen wurden mit Microsoft® Excel 2011 erstellt.

#### **Deskriptive Statistik**

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden demographische und klinische Parameter verglichen und beschrieben. Kategoriale Daten werden als Prozentwerte berechnet wobei die graphischen Darstellungen mittels Balken- oder Kreisdiagrammen erfolgen. Die Auswertung kontinuierlicher Daten wird durch Bildung des Medians und Interquartilsbereichs (25-75 Perzentile) angegeben. Um Zusammenhänge zweier kategorialer Variablen zu berechnen wurde der exakte Test nach Fisher sowie der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Für die Testung von kontinuierlichen normalverteilten Variablen wurde der t-Test genutzt. Lag keine Normalverteilung vor, wurde mittels des Mann-Whitney-U-Test getestet. Zur Testung auf Normalverteilung der Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Ein Signifikanzniveau ( $p$ -Wert) von  $p \leq 0,05$  wurde festgelegt.

#### **Regressionsanalysen**

Zur Darstellung des Zusammenhanges einzelner Parameter und der selbstbeurteilten kognitiven Leistungsfähigkeit (CFQ) nach 12 Monaten wurde eine univariable lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Folgende Variablen wurden getestet: POCD, Alter, Bildungsgrad, MMSE, PHQ-9,  $\text{PHQ-9} \geq 8$ , Resektion von  $> 14$  Lymphknoten, Tumorstatus, Tumolvolumen, Resektionsrand, additive Therapie und OP Verfahren (Da Vinci® versus offen retropubische Prostatektomie). Eine multivariable lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss unabhängiger Variablen (POCD versus keine POCD, Abitur versus kein Abitur,  $\text{PHQ-9} \geq 8$  Punkte versus  $\text{PHQ-9} \leq 8$ ) zu testen, welche in der univariablen Analyse einen signifikanten Zusammenhang aufwiesen. Regressionsanalysen wurden ebenso vorgenommen, um Einflussvariablen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität 12 Monate nach radikaler Prostatektomie zu detektieren. In der multivariablen

linearen Regressionsanalyse wurden die Variablen berücksichtigt, welche in der einfachen linearen Regression von statistischer Signifikanz waren.

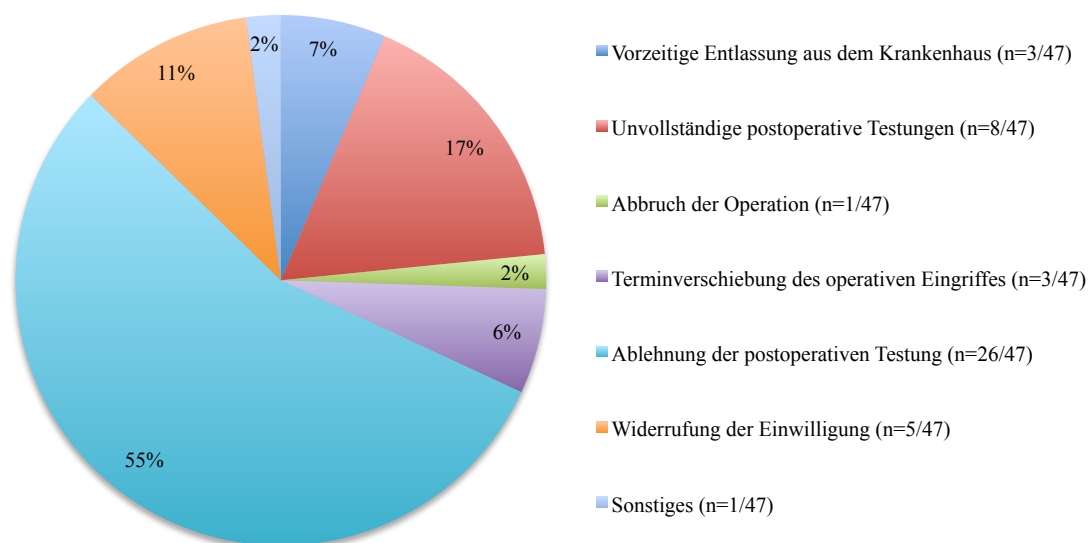
### **Korrelation nach Spearman**

Durchgeführt wurden Korrelationen nach Spearman um eine Assoziation zwischen dem CFQ-Fragebogen und der jeweiligen Subskala des SF-36 Fragebogens zu zeigen. Ebenso wurden die mentale und die physische Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität miteinander korreliert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Darstellung der Kohorte

In die initial durchgeführte Studie konnten 414 Patienten eingeschlossen werden, von denen 367 (88,6%) Patienten an den durchgeführten neuropsychologischen Testungen zum prä- und postoperativen Zeitpunkt teilnahmen. Gründe für das Vorliegen unvollständiger Testungen und konsekutivem Drop-out (11,4%, n=47/414) sind in der folgenden Graphik dargestellt:



**Abbildung 2:** Ursachen des Studienausschlusses (Drop-out)

Zum Follow-up Zeitpunkt drei Monate postoperativ lagen von 74,4 Prozent der Studienteilnehmer Daten vor (n=274/367). Im Rahmen der weiteren Follow-up Untersuchung 12 Monate nach initialem Einschluss nahmen 81,5 Prozent (n=299/367) teil. Das Alter der Teilnehmer betrug zwischen 44 und 76 Jahren, wobei sich der Median bei 64 Jahren befand. Die Inzidenz der POCD nach Bildung des Z-Scores (vgl. Material und Methoden) lag bei 18,0 Prozent (n=66/376).

#### **4.1.1 Drop-out zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-ups**

Von einem Patienten ist bekannt, dass er vor Beginn des Erhebungszeitraumes der vorliegenden Studie verstorben ist. Im Sinne eines Lost to follow-up konnten fünf Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da eine Zustellung per Post bei neuer Wohnanschrift nicht möglich war. Insgesamt haben 68 der angeschriebenen Patienten (n=68/367) nicht geantwortet.

## **4.2 Demographische und klinische Merkmale der Studienpopulation**

### **4.2.1 Alter und Vorerkrankungen**

Die Studienteilnehmer mit und ohne POCD wurden hinsichtlich demographischer und klinischer Merkmale verglichen. Bezüglich der untersuchten und in Tabelle zwei dargestellten möglichen Einflussvariablen „Alter“ und „Vorerkrankungen“ sowie weiterer klinischer Merkmale findet sich für keine der Variablen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe POCD versus keine POCD. Vorerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, obstruktive Schlafapnoe sowie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung zeigten im Vergleich der untersuchten Gruppen keine signifikanten Differenzen. Bei fast der Hälfte der Patienten war an Vorerkrankungen eine arterielle Hypertonie beschrieben (48,23%, n=177/367), eine Hyperlipidämie fand sich bei 23,43 Prozent (n=86/367) der Kohorte. Das Patientenkontinuum war zu 19,35 Prozent von adipösem Habitus (n=71/367), definiert als BMI  $\geq 30$ .

**Tabelle 2:** Demographische und klinische Merkmale der Studienpopulation

	keine POCD (n=301)	POCD (n= 66)	p-Wert
Alter (Jahre), Median (IQR)	63 (59-68)	65 (60-69)	0.205
Arterielle Hypertonie, n (%)	144 (47,80)	33 (50,00)	0.751
Body-Mass-Index, Median (IQR)	25,8 (24,3-28,5)	26,2 (24,2-28,7)	0.510
Koronare Herzkrankheit, n (%)	29 (9,60)	4 (6,10)	0.478
Herzinsuffizienz, n (%)	5 (1,70)	0 (0,00)	0.590
Niereninsuffizienz, n (%)	10 (3,30)	1 (1,50)	0.697
Diabetes mellitus, n (%)	16 (5,30)	2 (3,00)	0.752
Glukoseintoleranz (Prädiabetes), n (%)	4 (1,30)	1 (1,50)	1.0
Hyperlipidämie, n (%)	71 (23,60)	15 (22,70)	0.881
Adipositas (BMI $\geq$ 30), n (%)	54 (17,90)	17 (25,80)	0.145
Obstruktives Schlafapnoe Syndrom, n (%)	13 (4,30)	1 (1,50)	0.480
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, n (%)	13 (4,30)	2 (3,00)	1.0
Nikotinabusus, n (%)	32 (10,60)	4 (6,10)	0.361
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	2 (0,70)	0 (0,00)	1.0
Steatosis Hepatis, n (%)	35 (11,60)	11 (16,70)	0.263
Kardiovaskuläre Risiko, n (%)			0.510
0	127 (42,20)	25 (37,90)	
1	100 (33,20)	29 (43,90)	
2	60 (19,90)	11 (16,70)	
3	13 (4,30)	1 (1,50)	
4	1 (0,3)	0 (0,00)	

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, BMI: Body-Mass-Index.

#### 4.2.2 Bildung, Mini-Mental State Examination Test und Patient Health Questionnaire 9 Summenwert

Der Grad der Schulbildung wurde zwischen den beiden Gruppen (keine POCD versus POCD) verglichen. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,641$ ). Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Bereich des höchsten Bildungsabschlusses ( $<$  Abitur/Fachabitur vs.  $\geq$  Abitur/Fachabitur) nachgewiesen werden ( $p=0,752$ ). Die Berechtigung zur Einschreibung an einer Universität oder Fachhochschule erwarben 55,31 Prozent aller Teilnehmer.

Der Summenwert des PHQ-9 lag in beiden Gruppen bei drei Punkten (3 [1-5] vs. 3 [2-5],  $p=0,607$ ). Ebenfalls lagen mit 29 Punkten identische Summenwerte beider Gruppen für den MMSE vor (29 [28-30] vs. 29 [28-30],  $p=0,477$ ). Tabelle 3 fasst diese Ergebnisse zusammen.

**Tabelle 3:** Schulbildung, Bildungsgrad sowie mediane Summenwerte des Patient Health Questionnaires und Mini-Mental State Examination Tests

	keine POCD (n=301)	POCD (n=66)	p-Wert
<b>PHQ-9, Median (IQR)</b>	3 (1-5)	3 (2-5)	0.607
<b>MMSE, Median (IQR)</b>	29 (28-30)	29 (28-30)	0.477
<b>Bildungsgrad</b>			0.752
< Abitur/Fachabitur	129 (42,90)	25 (37,90)	
≥ Abitur/Fachabitur	163 (54,20)	40 (60,60)	
Nicht bekannt	9 (3,00)	1 (1,50)	
<b>Schulbildung</b>			0.641
Hauptschule	63 (20,90)	12 (18,20)	
Realschule	85 (28,20)	23 (34,80)	
Gymnasium	144 (47,80)	30 (45,50)	
Nicht bekannt	9 (3,00)	1 (1,50)	

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, PHQ-9: Patient Health Questionnaire, MMSE: Mini-Mental State Examination.

#### 4.2.3 Laborparameter und anästhesiologisch relevante Faktoren

In Tabelle 4 sind laborchemische Parameter der untersuchten Gruppen dargestellt. Die Differenz aus prä- und postoperativem Hämoglobinwert ( $p=0,131$ ) zeigte keine signifikanten Unterschiede innerhalb der betrachteten Gruppen. Im Median lag der Verlust an Hämoglobin in der Gruppe der Patienten mit POCD bei 3 g/dL (3 [2,2-3,7] vs. 3,2 [2,7-4],  $p=0,131$ ). Der Gehalt an Leukozyten lag in beiden Gruppen im Median bei  $8,8 \times 10^9/L$  ( $p=0,709$ ). Des Weiteren differierten die untersuchten laborchemischen Parameter Natrium, Gesamteiweiß, Kreatinin und C-reaktives Protein zwischen den beiden Gruppen nicht.

**Tabelle 4:** Laborchemische Parameter der Studienkohorte

	keine POCD (n=301)	POCD (n=66)	p-Wert
<b>Hämoglobin präoperativ (g/dL), Median (IQR)</b>	14,7 (14,1-15,4)	14,4 (13,7-15,2)	0.026
<b>Hämoglobin postoperativ (g/dL), Median (IQR)</b>	11,4 (10,8-12,2)	11,6 (10,5-12)	0.551
<b><math>\Delta</math>Hämoglobin (g/dL), Median (IQR)</b>	3,2 (2,7-4)	3 (2,2,-3,7)	0.131
<b>Leukozyten (<math>\times 10^9/L</math>), Median (IQR)</b>	8,8 (7,5-10,2)	8,8 (7,8-10,4)	0.709
<b>Natrium (mmol/L), Median (IQR)</b>	141 (139-142)	141 (140-142)	0.661
<b>Gesamteiweiß (g/L), Median (IQR)</b>	54 (52-57)	55 (51-58)	0.999
<b>Kreatinin (mg/dL), Median (IQR)</b>	1 (0,8-1,1)	1 (0,8-1,1)	0.808
<b>C-reaktives Protein (mg/L), Median (IQR)</b>	57 (42-74)	54 (38-76)	0.550

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion,  $\Delta$  Hämoglobin: Differenz zwischen prä- und postoperativ gemessenem Hämoglobin.

In Tabelle 5 finden sich anästhesiologisch relevante Parameter. Die Mehrheit der Studienteilnehmer erhielt eine Prämedikation mit Midazolam (92,37%, n=339/367) und wurde als ASA II klassifiziert (64%, n=235/367). Als Anästhesieverfahren wurde durch den narkoseführenden Arzt in 54,5 Prozent der Fälle (n=200/367) die balancierte Anästhesie, in 45,5 Prozent der Fälle (n=167/367) das Verfahren der total intravenösen Anästhesie gewählt. Weder die ASA-Klassifikation noch das Narkoseverfahren oder die durchgeführte Prämedikation zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Die intraoperativ erhaltene Menge an Flüssigkeit (ml) lag in beiden Gruppen bei im Median 2500 ml ( $p=0,311$ ). Ebenso war die mediane Operationszeit mit 190 Minuten in der POCD Gruppe derer in der nicht POCD Gruppe mit 185 Minuten nicht signifikant überlegen (190 [165-220] vs. 185 [160-210],  $p=0,210$ ).

**Tabelle 5:** Anästhesiologisch relevante peri- und intraoperative Parameter der Studienpopulation

	keine POCD (n=301)	POCD (n=66)	p-Wert
<b>ASA-Klassifikation, n (%)</b>			0.321
1	64 (21,30)	9 (13,60)	
2	188 (62,50)	47 (71,20)	
3	49 (16,30)	10 (15,20)	
<b>Spinalanästhesie, n (%)</b>			0.059
nein	217 (72,10)	55 (83,30)	
ja	84 (27,10)	11 (16,70)	
<b>Prämedikation mit Midazolam, n (%)</b>			0.279
Keine Prämedikation	23 (7,70)	2 (3,00)	
Prämedikation erhalten	275 (92,30)	64 (97,00)	
<b>Anästhesieverfahren, n (%)</b>			0.778
Balancierte Anästhesie	163 (54,20)	37 (56,10)	
Total intravenöse Anästhesie	138 (45,80)	29 (43,90)	
<b>Kumulative Sufentanildosis (µg), Median (IQR)</b>	90 (70-100)	95 (75-110)	0.051
<b>Gesamtvolumen infundierter Flüssigkeit (ml), Median (IQR)</b>	2500 (2500-3000)	2500 (2000-3000)	0.311
<b>Kristalloide Infusionslösungen (ml), Median (IQR)</b>	2500 (2000-2500)	2500 (2000-3000)	0.646
<b>Kolloidale Infusionslösungen (ml), Median (IQR)</b>	0 (0-500)	0 (0-500)	0.314
<b>Kolloidale Infusionslösung erhalten, n (%)</b>	133 (44,20)	23 (34,80)	0.165
<b>Kontinuierliche Noradrenalin Gabe &gt;75% der Zeit, n (%)</b>	252 (83,70)	54 (81,80)	0.707
<b>OP Zeit (min), Median (IQR)</b>	185 (160-210)	190 (165-220)	0.210
<b>Blutverlust (ml), Median (IQR)</b>	600 (300-900)	500 (250-900)	0.242

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, ASA: American Society of Anesthesiologists.

#### 4.2.4 Prostatakarzinom-spezifische Variablen

Sowohl das mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) gemessene als auch das durch die Pathologie bestimmte Volumen (ml) der Prostata zeigt statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen. Das durch TRUS gemessene Volumen ist in der POCD Gruppe signifikant größer (45 [29-60,5] vs. 36 [28-49],  $p=0,026$ ), ebenso das histologisch bestimmte Volumen (32 [24-50] vs. 25 [20-35],  $p=0,003$ ). Auch der Lymphknotenstatus unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen den Gruppen ( $p=0,04$ ). Studienteilnehmer ohne POCD waren signifikant häufiger ohne Lymphknotenbefall und wurden somit als N0 klassifiziert (79,40% vs. 65,20%). Die Tumorkategorie, das Tumolvolumen (ml), der PSA Wert ( $\mu\text{g/L}$ ) sowie die Anzahl resezierter Lymphknoten und der Status der Resektionsränder differierten statistisch nicht signifikant. Die überwiegende Anzahl der Patienten musste sich nach operativer Resektion der Prostata keiner weiteren additiven Therapie (Bestrahlung/Hormonbehandlung) unterziehen (76,8%,  $n=282/367$ ). Eine detaillierte Darstellung der prostatakarzinom-spezifischen Befunde (prä-, intra- und postoperativ) findet sich in Tabelle 6.



**Tabelle 6:** Prostatakarzinom-spezifische Befunde der Studienteilnehmer

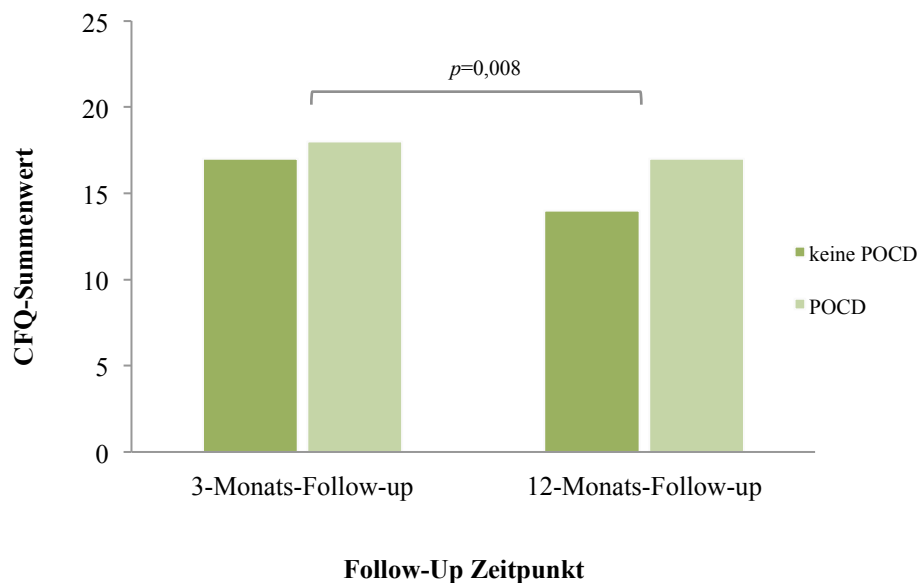
	keine POCD (n=301)	POCD (n=66)	p-Wert
<b>PSA präoperativ (µg/L), Median (IQR)</b>	7,7 (5,31-11,6)	7,8 (5,36-13,1)	0.657
<b>Prostatavolumen (TRUS, ml), Median (IQR)</b>	36 (28-49)	45 (29-60,5)	0.026
<b>Prostatavolumen (histologisch, ml), Median (IQR)</b>	25 (20-35)	32 (24-50)	0.003
<b>Tumorkategorie, n (%)</b>			0.063
<b>pT2a-2c</b>	192 (63,80)	34 (51,50)	
<b>pT3a-3c</b>	109 (36,20)	32 (48,50)	
<b>Gleason-Score, n (%)</b>			0.741
<b>1</b>	18 (6,00)	5 (7,60)	
<b>2</b>	182 (60,50)	36 (54,50)	
<b>3</b>	67 (22,30)	15 (22,70)	
<b>4</b>	2 (0,70)	0 (0,00)	
<b>5</b>	32 (10,60)	10(15,20)	
<b>Tumorvolumen (ml), Median (IQR)</b>	4,9 (2,45-8,9)	6,1 (3,12-14,62)	0.103
<b>Lymphknotenstatus, n (%)</b>			0.04
<b>N0</b>	239 (79,40)	43 (65,20)	
<b>N1</b>	40 (13,30)	16 (24,20)	
<b>Nx</b>	22 (7,30)	7 (10,60)	
<b>Anzahl resezierter Lymphknoten, Median (IQR)</b>			0.075
<b>0-14</b>	149 (49,50)	45 (68,20)	
<b>&gt;14</b>	152 (50,50)	21 (31,80)	
<b>Status des Resektionsrandes, n (%)</b>			0.172
<b>R0</b>	239 (79,40)	46 (68,20)	
<b>R1</b>	59 (19,60)	20 (30,30)	
<b>Rx</b>	3 (1,00)	0 (0,00)	
<b>Additive Therapie, n (%)</b>			0.640
<b>Keine weitere Therapie</b>	234 (77,70)	48 (72,70)	
<b>Nicht bekannt</b>	38 (12,60)	11 (16,70)	
<b>Weitere Therapie (Bestrahlung, Hormonbehandlung)</b>	29 (9,60)	7 (10,60)	

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, TRUS: Transrektaler Ultraschall, PSA: Prostataspezifisches Antigen. Gleason-Score: Einteilung nach der International Society of Urological Pathology (Epstein et al. 2005). TNM-Klassifikation: Einteilung maligner Tumoren nach Denoix; Prostatakarzinom-spezifisch (Deutsche Krebsgesellschaft).

#### 4.2.5 Prädiktoren einer schlechteren kognitiven Leistung ein Jahr nach Prostatektomie

Die Anzahl subjektiver kognitiver Fehler 12 Monate postoperativ ist signifikant geringer im Vergleich zum 3-Monats-Follow-up ( $p=0,008$ ), dargestellt in Abbildung 3. Der CFQ-Summenwert lag zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung in der Gruppe ohne POCD im Median bei 17 Punkten (IQR [10-24]), im 12-Monats-Follow-up bei 14 Punkten (IQR [8-23]). Studienteilnehmer, welche postoperativ eine POCD entwickelten, erzielten im 3-Monats-

Follow-up im Median 18 Punkte (IQR [12-25]). Im 12-Monats-Follow-up lag der mediane Summenwert dieser Gruppe bei 17 Punkten (IQR [9-31]).



**Abbildung 3:** Selbstbeurteilte kognitive Fehler drei und 12 Monate nach radikaler Prostatektomie  
POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire.

Im Rahmen univariater Regressionsanalysen wurden mögliche Einflussvariablen auf die selbstbeurteilte kognitive Leistungsfähigkeit (CFQ) ein Jahr nach radikaler Prostatektomie getestet: POCD, Alter, Bildungsgrad, MMSE Summenwert, PHQ-9 Summenwert,  $\text{PHQ-9} \geq 8$ , Resektion  $\geq 14$  Lymphknoten, Lymphknotenstatus, Tumolvolumen, Befund des Resektionsrandes, additive Therapien, das OP Verfahren, weitere Anästhesien in Vollnarkose nach initialem Krankenhausaufenthalt und erneute stationäre Krankenhausaufenthalte. Die Ergebnisdarstellung findet sich in Tabelle 7.

Depressive Stimmung definiert als  $\text{PHQ-9} \geq 8$  ( $B=7,825$  [ $3,751-11,899$ ],  $p<0,001$ ), der PHQ-9 Summenwert als Indikator einer depressiven Stimmungslage ( $B=1,206$  [ $0,809-1,603$ ],  $p<0,001$ ), niedriges Bildungsniveau ( $B=-4,086$  [ $-7,027-1,144$ ],  $p=0,007$ ) sowie das Vorliegen einer POCD ( $B=4,561$  [ $0,72-8,403$ ],  $p=0,02$ ) sind mit einer signifikant reduzierten kognitiven Funktion assoziiert.

**Tabelle 7:** Einflussvariablen auf die selbstbeurteilte kognitive Leistungsfähigkeit am 12-Monats-Follow-up

	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall für B				
	B	Standardfehler	Beta	T	p-Wert	Untergrenze	Obergrenze
<b>POCD</b>	4,561	1,952	0,134	2,337	0.02	0,72	8,403
<b>Alter</b>	-0,076	0,107	-0,041	-0,712	0.477	-0,287	0,135
<b>Bildungsgrad</b>	-4,086	1,495	-0,158	-2,734	0.007	-7,027	-1,144
<b>MMSE</b>	-0,602	0,538	-0,066	-1,12	0.264	-1,66	0,456
<b>PHQ9</b>	1,206	0,202	0,33	5,981	<0.001	0,809	1,603
<b>PHQ9 &gt;=8</b>	7,825	2,07	0,216	3,78	<0.001	3,751	11,899
<b>Resektion von &gt;14 Lymphknoten</b>	-1,666	1,482	-0,065	-1,124	0.262	-4,582	1,25
<b>Lymphknotenstatus</b>	0,528	0,886	0,035	0,596	0.552	-1,215	2,271
<b>Tumorzvolumen</b>	-0,005	0,077	-0,004	-0,065	0.948	-0,156	0,146
<b>R0 versus R1 Resektion</b>	1,942	1,714	0,066	1,133	0.258	-1,432	5,316
<b>Additive Therapien</b>	0,916	1,122	0,047	0,817	0.415	-1,291	3,123
<b>OP-Verfahren</b>	0,965	1,486	0,038	0,649	0.517	-1,96	3,889
<b>Weitere Anästhesien</b>	2,526	2,138	0,071	1,182	0.238	-1,683	6,736
<b>Weitere Krankenhaus-aufenthalte</b>	1,816	2,115	0,058	0,859	0.391	-2,351	5,984

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, PHQ-9: Patient Health Questionnaire, MMSE: Mini-Mental State Examination.

Nach Adjustierung mittels multivariater Regressionsanalyse zeigen sich weiterhin die Variablen „Depression“ ( $B=7,103$  [ $3,054-11,152$ ],  $p=0,001$ ), „niedriges Bildungsniveau“ ( $B=-3,428$  [ $-6,316-0,54$ ],  $p=0,02$ ) und „POCD“ ( $B=4,503$  [ $0,725-8,282$ ],  $p=0,02$ ) als unabhängige Prädiktoren subjektiver kognitiver Beeinträchtigung ein Jahr nach operativem Eingriff. In Tabelle 8 finden sich die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse.

**Tabelle 8:** Einflussvariablen auf die selbstbeurteilte kognitive Leistungsfähigkeit am 12-Monats-Follow-up nach Adjustierung mittels multivariater Regressionsanalyse

	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall für B				
	B	Standardfehler	Beta	T	p-Wert	Untergrenze	Obergrenze
<b>POCD (vs. keine POCD)</b>	4,503	1,92	0,132	2,346	0,02	0,725	8,282
<b>≥Abitur (vs. &lt;Abitur)</b>	-3,428	1,467	-0,133	-2,336	0,02	-6,316	-0,54
<b>PHQ9 ≥8 (vs. PHQ-9 &lt;8)</b>	7,103	2,057	0,196	3,453	0,001	3,054	11,152

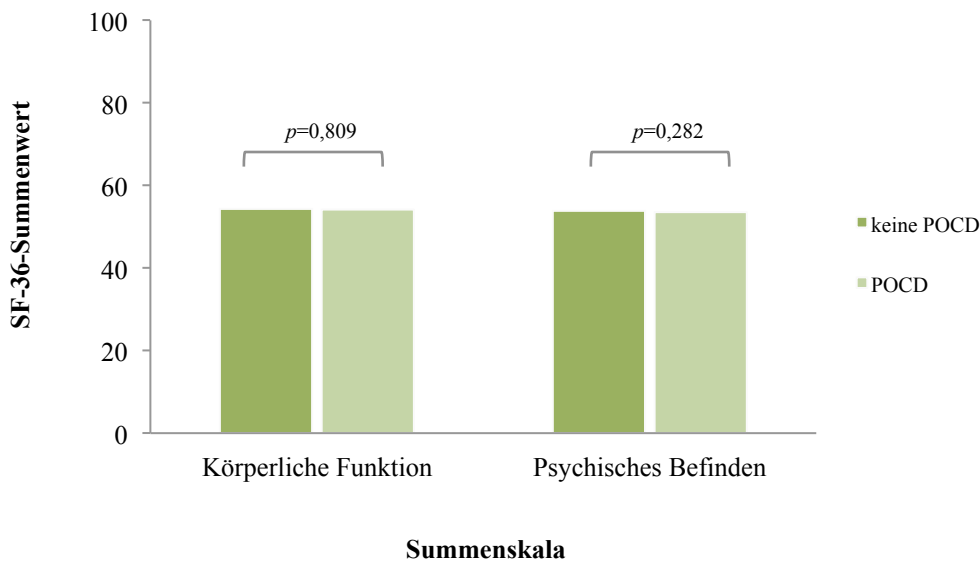
POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, PHQ-9 Patient Health Questionnaire

### 4.3 12-Monats-Follow-up

#### 4.3.1 Lebensqualität

##### **Die Summenskalen des Short Form Health Survey 36 im Vergleich**

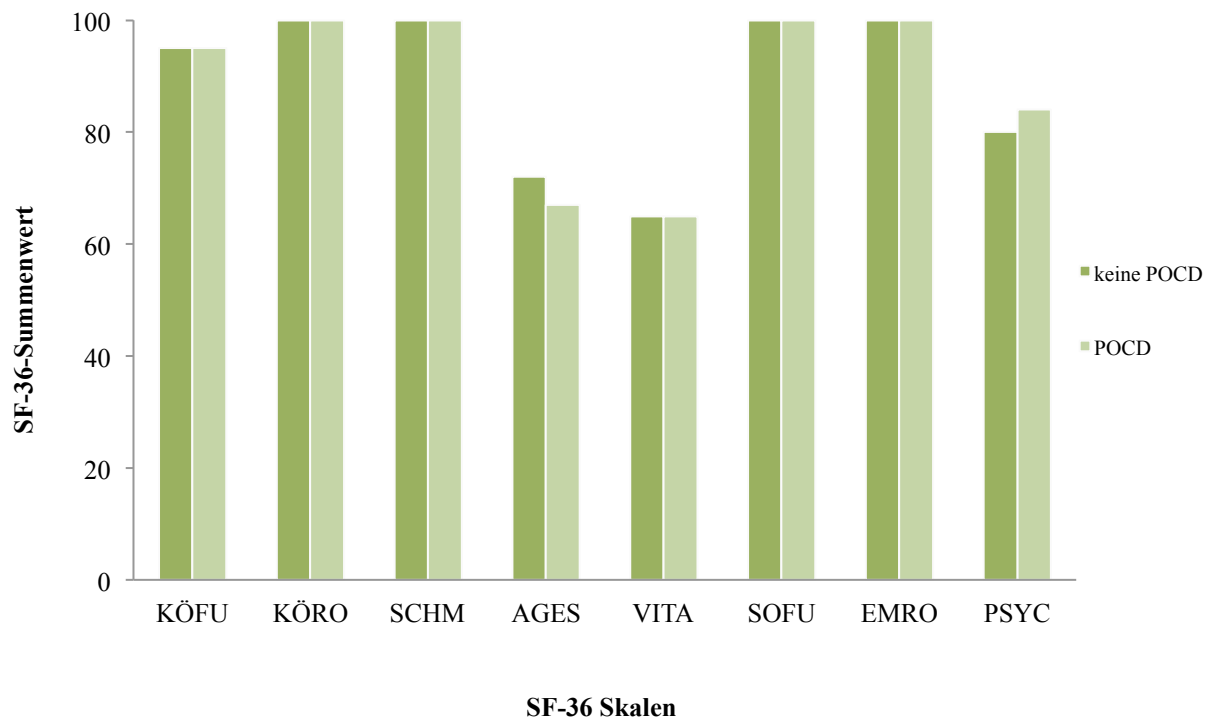
Im Vergleich der Summenskalen des SF-36 Fragebogens zeigen sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen POCD und keine POCD, dargestellt in Abbildung 4. Die Summenwerte der zwei Summenskalen sind nahezu identisch. Patienten ohne POCD erzielten im Median in der Summenskala „körperliche Funktion“ 54,3 Punkte, Patienten mit POCD 54,1 Punkte (54,3 [48,1-56,9] vs. 54,1 [51,1-56,5],  $p=0,809$ ). In der Summenskala „psychisches Befinden“ erreichten Studienteilnehmer ohne POCD im Median 53,9 Punkte; der Summenwert der Studienteilnehmer, die während des postoperativen Verlaufs eine POCD entwickelten lag bei 53,5 Punkten (53,9 [47,9-57,4] vs. 53,5 [46,7-56,5],  $p=0,282$ ).



**Abbildung 4:** Mentale und physische Komponente der Lebensqualität 12 Monate postoperativ  
POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, SF-36: Short Form Health Survey 36.

### Vergleich der acht Skalen des Short Form Health Survey 36

Die Summenwerte des SF-36 Fragebogens der einzelnen Skalen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Der mediane Summenwert der Skalen „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „soziale Funktionsfähigkeit“ und „emotionale Rollenfunktion“ beträgt in beiden Gruppen 100 von 100 möglichen Punkten. Eine detaillierte Ergebnisdarstellung der Summenwerte der acht Skalen des SF-36 Fragebogens zeigt Tabelle 9. Zur Veranschaulichung findet sich in Abbildung 5 die Darstellung der medianen Summenwerte der einzelnen Skalen im intergruppalen Vergleich.



**Abbildung 5:** Darstellung der acht Domänen der Lebensqualität am 12-Monats-Follow-up  
 POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, SF-36: Short Form Health Survey 36, KÖFU: Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO: Körperliche Rollenfunktion, SCHM: Schmerz, AGES: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA: Vitalität, SOFU: Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO Emotionale Rollenfunktion, PSYC: Psychisches Wohlbefinden.

**Tabelle 9:** Lebensqualität 12 Monate nach radikaler Prostatektomie

	keine POCD (n=301)			POCD (n=66)			p-Wert
	Median	25% Perzentile	75% Perzentile	Median	25% Perzentile	75% Perzentile	
<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	95	85	100	95	85	100	0,3
<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	100	75	100	100	75	100	0,834
<b>Körperliche Schmerzen</b>	100	80	100	100	84	100	0,653
<b>Allgemeine Gesundheitswahrnehmung</b>	72	62	82	67	52	82	0,527
<b>Vitalität</b>	65	55	80	65	45	80	0,373
<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	100	75	100	100	75	100	0,9
<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	100	100	100	100	66,7	100	0,139
<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	80	72	88	84	72	88	0,521
<b>Summenskala Physisches Befinden</b>	54,3	48,1	56,9	54,1	51,1	56,5	0,809
<b>Summenskala Psychisches Befinden</b>	53,9	47,9	57,4	53,5	46,7	56,5	0,282

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion

### **Einflussfaktoren auf die Lebensqualität 12 Monate nach radikaler Prostatektomie**

Nach Durchführung einer univariablen Regressionsanalyse konnten Variablen detektiert werden, welche Einfluss auf die Lebensqualität im 12-Monats-Follow-up nach Prostatakarzinomresektion nehmen. Die Regressionen wurden für die beiden Summenskalen des SF-36 Fragebogens separat durchgeführt, so dass ein spezifischer Vergleich der Einflussfaktoren auf die mentale und die physische Komponente der Lebensqualität möglich ist. Multiple Einflussfaktoren der physischen Komponente der Lebensqualität konnten detektiert werden; diese sind in Tabelle 10 dargestellt. Nach Adjustierung mittels multivariabler Analyse zeigten sich weiterhin die Variablen „ASA-Klassifikation“, „Bildungsgrad“ und „additive Therapien“ als statistisch signifikante Einflussfaktoren der physischen Summenskala des SF-36 Fragebogens. Die Ergebnisse hierzu finden sich in Tabelle 11.

**Tabelle 10:** Einflussvariablen auf die physische Komponente der Lebensqualität am 12-Monats-Follow-up

	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall für B				
	B	Standardfehler	Beta	T	p-Wert	Untergrenze	Obergrenze
<b>POCD</b>	-0,066	1,245	-0,003	-0,053	0,958	-2,516	2,383
<b>Alter</b>	-3,081	1,047	-0,168	-2,944	0,003	-5,141	-1,022
<b>Adipositas</b>	-4,838	1,167	-0,234	-4,147	<0,001	-7,134	-2,542
<b>Arterieller Hypertonus</b>	-3,401	0,915	-0,211	-3,716	<0,001	-5,203	-1,6
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	-3,081	1,624	-0,109	-1,898	0,059	-6,277	0,114
<b>PHQ-9</b>	-0,37	0,133	-0,16	-2,777	0,006	-0,632	-0,108
<b>MMSE</b>	0,716	0,331	0,127	2,159	0,032	0,063	1,368
<b>Bildungsgrad</b>	2,583	0,944	0,158	2,735	0,007	0,724	4,441
<b>ASA-Klassifikation</b>	-5,505	1,224	-0,253	-4,499	<0,001	-7,914	-3,097
<b>OP-Verfahren</b>	-0,03	0,94	-0,002	-0,032	0,975	-1,879	1,819
<b>Tumorresektion</b>	-3,025	0,951	-0,181	-3,18	0,002	-4,897	-1,153
<b>Lymphknotenbefall</b>	-6,383	1,244	-0,296	-5,132	<0,001	-8,832	-3,935
<b>Tumorvolumen</b>	-0,228	0,047	-0,272	-4,878	<0,001	-0,319	-0,136
<b>R1-Resektion</b>	-3,328	1,102	-0,173	-3,021	0,003	-5,496	-1,16
<b>Anzahl positiver Lymphknoten</b>	-3,328	1,102	-0,173	-3,021	0,003	-5,496	-1,16
<b>Additive Therapie</b>	-3,117	0,755	-0,247	-4,13	<0,001	-4,603	-1,631
<b>Hormontherapie Androgendeprivation</b>	-8,401	1,907	-0,248	-4,406	<0,001	-12,154	-4,648
<b>Weitere Krankenhaus - aufenthalte</b>	-0,184	1,339	-0,009	-0,138	0,891	-2,824	2,455

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, Alter: < 60 vs. > 60 Jahre, Adipositas: BMI  $\geq$  30, PHQ-9: Patient Health Questionnaire, MMSE: Mini-Mental State Examination, ASA-Klassifikation: I/II vs. III, Tumorresektion: R0 vs. R1, Bildungsgrad: Abitur vs. kein Abitur, PHQ-9: Summenwert  $\geq$  8 versus  $\leq$  8.



**Tabelle 11:** Einflussvariablen auf die physische Komponente der Lebensqualität am 12-Monats-Follow-up nach Adjustierung mittels multivariater Regressionsanalyse

	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall für B				
	B	Standardfehler	Beta	T	p-Wert	Untergrenze	Obergrenze
<b>Alter</b>	-1,605	1,138	-0,084	-1,41	0,16	-3,846	0,637
<b>ASA-Klassifikation</b>	-4,889	1,362	-0,216	-3,589	<0,001	-7,572	-2,206
<b>R0 Resektion</b>	-0,243	1,307	-0,013	-0,186	0,853	-2,817	2,332
<b>Bildungsgrad</b>	2,428	0,98	0,145	2,477	0,014	0,498	4,359
<b>Additive Therapie</b>	-2,448	0,858	-0,195	-2,854	0,005	-4,137	-0,759

Alter <60 vs. >60 Jahre, ASA: American Society of Anesthesiologists, ASA-Klassifikation: I/II vs. III, Tumoresektion: R0 vs. R1, Bildungsgrad: Abitur vs. kein Abitur.

Analog zur Analyse der physischen Komponente des SF-36 Fragebogens wurden univariable Regressionsanalysen der mentalen Summenskala durchgeführt, um im Anschluss nach Adjustierung durch multivariate Regressionsanalysen die Einflussfaktoren der mentalen Komponente der Lebensqualität darzustellen. Dargestellt sind die Ergebnisse in den Tabellen 12 und 13. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen eines positiven Depressionsscreenings und der psychischen Lebensqualität.

Die Diagnose POCD zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes ist mit keiner der beiden Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 12 Monate nach radikaler Prostatektomie assoziiert.

**Tabelle 12:** Einflussvariablen auf die psychische Komponente der Lebensqualität am 12-Monats-Follow-up

	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall für B				
	B	Standardfehler	Beta	T	p-Wert	Untergrenze	Obergrenze
<b>Alter</b>	3,159	1,179	0,154	2,681	0,008	0,84	5,479
<b>ASA-Klassifikation</b>	0,234	1,421	0,01	0,165	0,869	-2,562	3,03
<b>PHQ-9</b>	-10,343	1,379	-0,401	-7,499	<0,001	-13,058	-7,628
<b>PHQ-9 Summenwert</b>	-1,233	0,134	-0,474	-9,226	<0,001	-1,496	-0,97
<b>MMSE</b>	0,306	0,382	0,048	0,801	0,424	-0,446	1,059
<b>Bildungsgrad</b>	2,066	1,069	0,112	1,933	0,054	-0,038	4,17
<b>POCD</b>	-1,714	1,395	-0,071	-1,229	0,22	-4,458	1,031
<b>OP-Verfahren</b>	-1,218	1,053	-0,067	-1,156	0,249	-3,29	0,855
<b>Additive Therapie</b>	-1,232	0,859	-0,088	-1,434	0,153	-2,924	0,459

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, ASA: American Society of Anesthesiologists, PHQ-9: Patient Health Questionnaire, MMSE: Mini-Mental State Examination.

**Tabelle 13:** Einflussfaktoren auf die psychische Komponente der Lebensqualität am 12-Monats-Follow-up nach Adjustierung mittels multivariater Analyse

	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall für B				
	B	Standardfehler	Beta	T	p-Wert	Untergrenze	Obergrenze
<b>Alter</b>	1,272	1,128	0,062	1,128	0,26	-0,948	3,493
<b>PHQ-9</b>	-9,98	1,416	-0,387	-7,049	<0,001	-12,766	-7,193

PHQ-9: Patient Health Questionnaire

### 4.3.2 Kognitive Leistung

#### Korrelationsanalysen des Short Form Health Survey 36 und des Cognitive Failures Questionnaire

Es besteht ein gering positiver Zusammenhang zwischen physischem und mentalem Summenscore des SF-36 Fragebogens. Der Zusammenhang ist statistisch signifikant ( $r_s=0,151$ ,  $p=0,009$ ).

Der CFQ Summenwert korreliert signifikant invers mit der mentalen Subskala des SF-36 Fragebogens, wobei geringere Summenwerte des CFQ mit einer schlechter beurteilten psychischen Komponente der Lebensqualität einhergehen. Dabei handelt es sich um einen moderaten Effekt ( $r_s= -0,472$ ,  $p=<0,001$ ). Dieser Effekt ist ebenso in der Korrelation zwischen dem CFQ Summenwert und der physischen Subskala des SF-36 Fragebogens abbildbar. Geringere CFQ Summenwerte gehen mit einer weniger gut beurteilten physischen Lebensqualität einher. Dieser Effekt ist gering ausgeprägt, der Zusammenhang statistisch signifikant ( $r_s= -0,247$ ,  $p=< 0,001$ ).

## 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen einer POCD auf die Lebensqualität sowie auf die selbstbeurteilte kognitive Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit im Alltag ein Jahr nach radikaler Prostatektomie zu untersuchen. Hierzu werden im Folgenden Ergebnisse und Erkenntnisse der durchgeführten Testungen diskutiert, sowie patientenspezifische und perioperative Parameter im Kontext einer POCD, der selbstbeurteilten kognitiven Leistung und der Lebensqualität erörtert.

### 5.1 Lebensqualität im Langzeit-Follow-up

#### 5.1.1 Einfluss einer postoperativen kognitiven Dysfunktion auf die Lebensqualität

Wir stellten die Hypothese auf, dass die Diagnose einer POCD zum Zeitpunkt des stationären Krankenhausaufenthaltes nach radikaler Prostatektomie die Lebensqualität dieser Patienten ein Jahr nach operativem Eingriff negativ beeinflusst. Nach Analyse der Daten konnten wir keinen Einfluss der POCD auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Langzeit-Follow-up zeigen. Bisher gibt es wenige prospektive Studien, die den Einfluss kognitiver Defizite in der frühen postoperativen Phase auf längerfristige Lebensqualität untersucht haben. In den wenigen vorliegenden Studien wird zumeist auf einen negativen Einfluss der POCD auf die Lebensqualität hingewiesen (Newman et al. 2001b; Kastaun et al. 2016).

Phillips-Bute et al. untersuchten die Auswirkungen einer postoperativen Verminderung der kognitiven Fähigkeiten auf die Lebensqualität. Testungen der kognitiven Funktion sowie die Messung der Lebensqualität wurden präoperativ, sechs Wochen postoperativ und ein Jahr nach kardiochirurgischem Eingriff unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses durchgeführt. Eine schlechtere kognitive Funktion im ersten Follow-up erwies sich als negativer Prädiktor der Lebensqualität ein Jahr postoperativ. Auch die kognitive Beeinträchtigung zum letzten Erhebungszeitpunkt ist mit einer geringeren Lebensqualität vergesellschaftet (Phillips-Bute et al. 2006). Ebenso wie Phillips-Bute et al. untersuchten Newman et al. ein Patientenkollektiv nach kardiochirurgischem Eingriff unter kardiopulmonalem Bypass. Zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus, bei Entlassung, sowie sechs Wochen und fünf Jahre postoperativ wurde die kognitive Leistung gemessen. Im Rahmen des letzten Follow-ups wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt. Es zeigte sich, dass niedrigere Summenwerte der Testbatterien, welche zur Testung der

kognitiven Funktion verwendet wurden, signifikant mit einer schlechter beurteilten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert sind (Newman et al. 2001a).

Im Rahmen der hier vorliegenden Studie wurden erstmals die Auswirkungen postoperativer kognitiver Defizite auf die Lebensqualität an einem nicht-kardiochirurgischen Patientenkollektiv unter Verwendung einer extensiven Testbatterie untersucht. Negative Effekte einer im Rahmen des stationären Aufenthaltes aufgetretenen POCD auf die Lebensqualität ein Jahr nach radikaler Prostatektomie konnten nicht gezeigt werden. Dies kann möglicherweise darin begründet sein, dass die kognitiven Beeinträchtigungen nach einem Jahr regredient sind und daher keine Auswirkungen auf Kognition und Lebensqualität darstellbar sind. Es könnte postuliert werden, dass eine transiente POCD die langfristige Lebensqualität nicht negativ affiziert. Bisherige Studien, in denen negative Effekte einer POCD auf die Lebensqualität beschrieben wurden, wurden überwiegend an kardiochirurgischen Patienten durchgeführt. Möglicherweise sind hier die Effekte stärker ausgeprägt, auch da das kardiochirurgische Patientenkollektiv meist mehr Komorbiditäten mit sich bringt und so ein höheres perioperatives Risiko vorliegt. Dies kann dazu führen, dass der postoperative Verlauf prolongierter ist, als dies in der hier vorliegenden Studie der Fall ist.

### **5.1.2 Weitere Einflussfaktoren der Lebensqualität**

Als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf die selbstbeurteilte Lebensqualität ermittelten wir den perioperativen Risikoscore eines Patienten anhand der ASA-Klassifikation, Bildungsgrad, additive Therapien sowie das Vorliegen einer depressiven Erkrankung nach multivariabler Analyse. Die negativen Auswirkungen eines niedrigen Bildungsgrades sowie einer depressiven Stimmungslage auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten auch in kürzlich publizierten Studien gezeigt werden (Bjørnnes et al. 2017; Halimi et al. 2018; Shou et al. 2018). Zudem hat der Ausprägungsgrad einer Depression Einfluss auf die Lebensqualität. Fattori et al. ermittelten unter Verwendung des SF-12 Fragebogens die selbstbeurteilte Lebensqualität bei 692 Patienten mit unipolarer Depression. Je schwerwiegender die depressive Erkrankung ausgeprägt war, desto schlechter waren die Ergebnisse des SF-12 Fragebogens (Fattori et al. 2017). Die Forschungsgruppe um Gu und Kollegen publizierte 2017 ein Studie, in welcher auch sie die negativen Auswirkungen einer depressiven Erkrankung auf die Lebensqualität bei Patienten mit Lungenkarzinom beschrieben (Gu et al. 2017). Dass sich depressive Erkrankungen auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken, lässt sich vermutlich durch den Symptomkomplex, den ein an einer depressiven Störung leidender Patient durchlebt, erklären. Es liegt nahe, dass sich Symptome

wie Freudlosigkeit, vermindertes Selbstwertgefühl, Schlafstörungen, Antriebslosigkeit, pessimistische Zukunftsperspektiven und weitere mit einer Depression verbundenen Erscheinungen negativ auf die selbstbeurteilte Lebensqualität auswirken.

In prospektiven Beobachtungsstudien wurde nachgewiesen, dass der perioperative Risikoscore mit der Lebensqualität korreliert. Je höher die Klassifikation nach ASA, desto geringer ist die selbstbeurteilte Lebensqualität eines Patienten (Moerman et al. 2016, Carreon et al. 2017). Dies ist möglicherweise damit zu erklären, dass der ASA-Status ein Abbild der Komorbiditäten und der physischen Konstitution eines Patienten ist. So bedeutet ASA I: gesunder Patient, keine Vorerkrankungen. Hingegen impliziert ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die zu einer Leistungseinschränkung führt. Moerman et al. konnten zeigen, dass ein höherer ASA-Status mit einem geringeren Summenwert des SF-12 Fragebogens in der Domäne des physischen Befindens einhergeht (Moerman et al. 2016). In der von Chen et al. untersuchten Studienpopulation wiesen Patienten klassifiziert nach ASA III/IV eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität als ASA I/II klassifizierte Patienten auf (Chen et al. 2017). Auch Carreon et al. definierten eine höhere ASA-Klassifikation als Prädiktor für eine geringere Lebensqualität (Carreon et al. 2017).

Den Einflussfaktor „Bildung“ auf die selbstbeurteilte Lebensqualität untersuchte auch die Forschungsgruppe um Klein et al. Erhoben wurden Daten von 264 Patienten nach radikaler Prostatektomie zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus und sechs Monate postoperativ. Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau wiesen nach sechs Monaten eine geringere Lebensqualität auf (Klein et al. 2016). Ebenso konnten Deng et al. den negativen Einfluss eines geringen Bildungsniveaus auf die Lebensqualität im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie bei über 2000 eingeschlossenen Patienten zeigen (Deng et al. 2018). Der Effekt eines niedrigen Bildungsniveaus auf die selbstbeurteilte Lebensqualität wurde auch von Mielck et al. untersucht. Patienten mit geringerer Bildung bewerteten ihre Lebensqualität schlechter als Patienten mit guter Bildung (Mielck et al. 2013). Der negative Einfluss der Variable „Bildung“ auf die Lebensqualität lässt sich möglicherweise mit einem aus niedrigem Bildungsniveau resultierenden schlechteren sozioökonomischen Status erklären; einhergehend mit geringeren finanziellen Möglichkeiten und einem gehäuftem Auftreten chronischer Erkrankungen (Kanervisto et al. 2011). Der Regierungsbericht zum Thema „Lebensqualität“, veröffentlicht auf der Internetpräsenz der deutschen Bundesregierung, beginnt mit der die zuvor beschriebenen Ergebnisse prägnant zusammenfassenden Aussage: „Bildung bestimmt die Lebensqualität maßgeblich“ (Regierungsbericht der Bundesregierung 2016).

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass sich additive Therapien negativ auf die Lebensqualität eines Patienten auswirken. Der negative Einfluss einer der radikalen Prostatektomie folgenden Therapie wird auch von Adam et al. beschrieben (Adam et al. 2017). Melotek et al. konnten hingegen im Langzeit-Follow-up zum Endpunkt vier Jahre nach Einschluss bei Patienten mit pelviner Lymphknotenbestrahlung keinen negativen Effekt der additiven Therapie zeigen. Allerdings war ein Verlust an Lebensqualität zwei Monate nach Beginn der Therapie zu verzeichnen (Melotek et al. 2015). Möglicherweise ist die Zeitspanne vier Jahre nach initialem Einschluss ausreichend, um für den einzelnen Patienten keine unmittelbaren negativen Folgen der additiven Therapie in Bezug auf die empfundene Lebensqualität zu verspüren. Auch unter dem Aspekt, dass weitere Therapien wie Radiatio, Chemotherapie und Hormonersatztherapie erneute stationäre Aufenthalte sowie ambulante Termine bedeuten und den Patienten so in seiner gewünschten Lebensgestaltung einschränken, ist die schlechtere Beurteilung der eigenen Lebensqualität verständlich. Es muss bedacht werden, dass additive Therapieformen möglicherweise mit Schmerzen und vermehrten Nebenwirkungen der jeweiligen Therapieform einhergehen und so negativ auf die Lebensqualität wirken können. Amora et al. untersuchten den Einfluss des Therapieregimes auf die Lebensqualität bei Patientinnen mit Brustkrebs. Patientinnen, die nach operativem Eingriff sowie Radiatio zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, beurteilten die Lebensqualität signifikant schlechter, als Patienten ohne Chemotherapie (Amora et al. 2016). Dass sich auch eine alleinige postoperative Bestrahlung bei Brustkrebspatientinnen negativ auf die Lebensqualität auswirkt, zeigten Sundaresan et al. Die negativen Effekte waren hier nur gering ausgeprägt, so dass in der veröffentlichten Studie empfohlen wurde, die Entscheidungsfindung hin zu einer Bestrahlung nicht von der Sorge um eine die Lebensqualität affektierende Therapie beeinflussen zu lassen (Sundaresan et al. 2015). Auch Kinoshita et al. beschrieben negative Effekte einer additiven Chemotherapie nach Sphinkter-erhaltender Rektumchirurgie bei Rektumkarzinom auf die Lebensqualität. Insbesondere die Variablen „Müdigkeit“, „Schmerzen“, „finanzielle Schwierigkeiten“ und „Schlaflosigkeit“ waren negative Prädiktoren der Lebensqualität (Kinoshita et al. 2017).

### **5.1.3 Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie**

Bei der Betrachtung des gesamten Studienkollektives, unabhängig von Komorbiditäten, Tumorrezidiven, aktuellen persönlichen Lebensumständen und weiteren die Lebensqualität beeinflussenden Faktoren, zeigt sich im Langzeit-Follow-up eine hohe selbstbeurteilte Lebensqualität. In der hier vorliegenden Studie wurde die gesundheitsbezogene

Lebensqualität mit Hilfe des SF-36 Fragebogens, welcher sowohl bei gesunden als auch bei erkrankten Studienteilnehmern einsetzbar ist, erhoben. Somit ist der SF-36 ein krankheitsunspezifisches Messinstrument und detektiert die allgemeine Lebensqualität. Analog zu der hier beschriebenen Studie finden sich in der Literatur im Bereich der allgemeinen Lebensqualität bei Patienten nach Prostatektomie im Langzeit-Follow-up wenige bis keine Einschränkungen (Richters et al. 2015; Donovan et al. 2016; Pompe et al. 2017; Hashine et al. 2018). Auch Herkommer et al. konnten keine negativen Auswirkungen einer Prostatektomie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität belegen (Herkommer et al. 2015). Mitunter ist die allgemeine Lebensqualität bei Prostatakarzinompatienten denen der männlichen Allgemeinbevölkerung überlegen (Ernstmann et al. 2017). Auch in der von uns durchgeführten Studie lagen die Summenwerte der einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens über denen der deutschen Vergleichsgruppe der über sechzigjährigen Männer, was einer besser beurteilten Lebensqualität gleichkommt (Gunzelmann et al. 2006). Die selbstbeurteilte gute allgemeine Lebensqualität des Kollektivs der Prostatakarzinompatienten ist möglicherweise auf geringe Komorbiditäten zurückzuführen, die dieses Patientengut aufweist. Dies kann darin begründet sein, dass ein multimorbider Patient einer radikalen Prostatektomie nicht unterzogen wird, da die prostatakarzinom-spezifische Mortalität sehr gering ist. Das Vorliegen von Komorbiditäten geht mit einer schlechter beurteilten Lebensqualität einher (Karakiewicz et al. 2008; Reeve et al. 2014). Auch muss im Rahmen der Analyse dieses Ergebnisses das Phänomen der „Response Shift“ berücksichtigt werden. Hierunter versteht man die Veränderung der Wahrnehmung der eigenen Lebensqualität, Änderung persönlicher Wertvorstellungen und Adaptation und Implementierung neuer Standards der Bewertung der eigenen Lebensqualität unter dem Gesichtspunkt einer schwerwiegenden Erkrankung (Sprangers und Schwartz 1999). So ändert sich möglicherweise die selbstbeurteilte allgemeine Lebensqualität dieser Patienten hin zu einem positiveren Erleben der eigenen Qualität des Lebens.

In erkrankungsspezifischen Messinstrumenten zur Lebensqualität finden sich hingegen Einbußen in den Bereichen sexuelle Funktion, Kontinenz, Potenz und weitere die Erkrankung und Therapie betreffenden Symptome, welche die Lebensqualität negativ beeinflussen (Chen et al. 2017; Wallerstedt et al. 2018). Ernstmann et al. analysierten im Rahmen einer multizentrischen Studie die Daten von 1772 Prostatakarzinompatienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Ziel der Studie war es, die Lebensqualität dieser Patienten bis drei Jahre nach Einschluss zu evaluieren. Alle sechs Monate erfolgte ein Follow-up. Zur Detektion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30

Fragebogen verwendet. Im Rahmen des ersten 6-Monats-Follow-ups fällt ein Verlust der Rollenfunktion, der kognitiven Funktion, der sozialen Rollenfunktion und der körperlichen Funktion auf. Einzig im Bereich der emotionalen Rollenfunktion kann ein Zugewinn verzeichnet werden. Ernstmann et al. begründen dies mit einer möglichen Erleichterung und Entlastung der psychischen Situation nach Entfernung des Karzinoms. Die Domäne „globale Lebensqualität“ ist über den gesamten Beobachtungszeitraum diejenige mit den geringsten Summenwerten. Im dritten Follow-Up über 1,5 Jahre nach Prostatektomie sind die Summenwerte der einzelnen Unterskalen und die der globalen Lebensqualität denen der Baseline überlegen (Ernstmann et al. 2017). Einen Zugewinn im Bereich der emotionalen Rollenfunktion im kurzfristigen Verlauf nach Prostatektomie konnten auch Punnen et al. zeigen. Sie analysierten die Daten von 1999 Prostatakarzinompatienten hinsichtlich der Lebensqualität, welche in der US-amerikanischen Datenbank „Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor“ (CaPSURE™) erfasst sind. Betrachtet man die mentale Subskala des SF-36 Fragebogens, so findet sich ein Jahr nach operativem Eingriff eine verbesserte selbstberichtete Lebensqualität im Vergleich zur Baseline, welche bis zum Endpunkt zehn Jahre postoperativ konstant bleibt (Punnen et al. 2015).

## **5.2 Selbstbeurteilte kognitive Leistung im zeitlichen Verlauf**

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie bewerteten ihre kognitive Leistung ein Jahr nach radikaler Prostatektomie signifikant besser als zum 3-Monats-Follow-up. Dieses Ergebnis ist kongruent zu den Resultaten von Kastaun et al., die in ihre Studie 108 Patienten nach Aortenklappenersatz einschließen konnten. Die selbstbeurteilte kognitive Leistung wurde analog zu der vorliegenden Studie mittels des CFQ Fragebogens erhoben. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte präoperativ sowie drei und 12 Monate postoperativ. Im Vergleich der Baseline zum 3-Monats-Follow-up zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme der CFQ Summenwerte. Nach 12 Monaten konnte eine Besserung der selbstbeurteilten kognitiven Leistung im Sinne eines geringeren Summenwertes verzeichnet werden. Die Summenwerte des CFQ glichen sich denen der Baseline an (Kastaun et al. 2016). Keizer et al. konnten ebenfalls zeigen, dass sich die CFQ Summenwerte ein Jahr nach operativem Eingriff zu den präoperativ gemessenen Werten nicht unterscheiden (Keizer et al. 2003). Es bleibt zu vermuten, ob auch hier im Rahmen eines weiteren Follow-Ups innerhalb der 12 Monate postoperativ ein Anstieg im CFQ Summenwert zu verzeichnen gewesen wäre. Eine Begründung für die Angabe gehäufte kognitiver Fehler im kurzen Intervall nach einer



Operation könnte auf die geänderte Lebenssituation nach einer Operation zurückzuführen sein. Krankenhausaufenthalte und Anschlussheilbehandlungen in Rehabilitationseinrichtungen ermöglichen es den Patienten nicht ihrem gewohnten Alltag nachzugehen. Dies kann insbesondere bei älteren Patienten zu einer erschwerten Bewältigung des Alltags und zu Verwirrtheitszuständen führen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit findet sich in einigen Studien eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer depressiven Erkrankung und vermehrten kognitiven Fehlern im Alltag (Kim et al. 2006; Hohman et al. 2011; Gifford et al. 2016; Srisurapanont et al. 2017). Die Korrelation des CFQ Summenwertes und des PHQ-9 Summenwertes wird von Zlatar et al. als mittel bis hoch beschrieben. Des Weiteren konnten Zlatar et al. eine Assoziation zwischen dem CFQ Summenwert und der Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 Fragebogen, zeigen. Gehäufte kognitive Fehler im Alltag gingen mit signifikant niedrigeren SF-36 Summenwerten sowohl in der physischen als auch in der mentalen Dimension einher (Zlatar et al. 2014). Nicht auszuschließen ist, dass der Einfluss der depressiven Erkrankung auf die Kognition möglicherweise durch die Symptome einer solchen Störung bedingt ist und dass derselbe Patient bei Ausbleiben einer depressiven Störung zu gleichen Anteilen von kognitiven Fehlern berichten würde. Es ist beschrieben, dass depressive Patienten häufig dazu tendieren über vermehrte Alltagsfehler zu berichten. Allerdings kann dies in objektiven Messungen der kognitiven Leistung so nicht wiedergegeben werden (Farrin 2003).

### **5.3 Limitationen der Studie**

#### **POCD Testung und Messzeitpunkt der Lebensqualität**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine objektive Evaluierung der kognitiven Leistung der Studienteilnehmer in der frühen postoperativen Phase vorgenommen. Die prä- und postoperativ durchgeführte neuropsychologische Testbatterie wurde zu den Follow-up-Zeitpunkten nicht wiederholt. Im Gegensatz zur kognitiven Testung in der perioperativen Phase wurde die Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung nach 3 und 12 Monaten anhand von Fragebögen erhoben und durch die Studienteilnehmer subjektiv eingeschätzt. Aufgrund des großen Einzugsgebietes der Studienteilnehmer, welches sich über ganz Deutschland und auch angrenzende Länder erstreckt, war aus logistischen Gründen eine Wiedervorstellung zur Durchführung einer extensiven Testbatterie sowie ein persönliches Aufsuchen der Studienteilnehmer zur erneuten Testung zu den jeweiligen Follow-ups nicht möglich.

Ein grundsätzliches Problem von Langzeit-Follow-ups ist, dass auch Ereignisse erfasst werden, welche in der Zwischenzeit aufgetreten sind. So ist es möglich, dass Patienten im Zeitraum der Follow-up Untersuchungen eine neurodegenerative Erkrankung entwickelt haben und eine schlechte kognitive Selbsteinschätzung nicht durch das Vorliegen einer POCD bedingt, sondern auf eine neu aufgetretene neurodegenerative Erkrankung zurückzuführen ist. Ein Vergleich der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf, insbesondere auch der Vergleich zwischen prä- und postoperativ ist im Rahmen der Analyse dieser Studie nicht möglich, da der SF-36 Fragebogen ausschließlich im Langzeit-Follow-up Verwendung fand. Aufgrund des hier vorliegenden speziellen Patientenkollektives sind die Ergebnisse nicht auf alle nicht-kardiochirurgischen Eingriffe übertragbar. Somit ist es nicht möglich anhand der vorliegenden Ergebnisse darauf zu schließen, dass eine POCD die längerfristige Lebensqualität nicht beeinflusst. Es bedarf weiterer Studien, welche den Zusammenhang zwischen POCD und Lebensqualität nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen untersuchen.

## 6 Implikationen und Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde erstmals anhand eines homogenen Studienkollektives der Einfluss einer POCD auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen untersucht. Es konnte keine Assoziation der Diagnose POCD und Lebensqualität detektiert werden. Indes konnte die POCD als unabhängiger Prädiktor subjektiver kognitiver Beeinträchtigung nach einem Jahr gezeigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass das Auftreten postoperativer kognitiver Defizite für die Betroffenen von großer alltäglicher Relevanz ist. Von der Durchführung eines kognitiven Trainings könnten sämtliche Patienten, welche sich einer Operation unterziehen müssen, profitieren. Insbesondere Patienten mit niedriger kognitiver Reserve und geringem Bildungsgrad als Surrogatparameter für eine niedrige kognitive Reserve, sollten frühzeitig forcierte kognitive Stimuli erfahren. Unter „kognitiver Reserve“ wird ein Konstrukt verstanden, welches den Zusammenhang zwischen geringem Bildungsniveau sowie niedrigem sozioökonomischem Status und einem erhöhten Risiko kognitiver Funktionseinschränkungen im Alter beschreibt. Krankheits- und altersabhängige zerebrale Einflüsse und Veränderungen können von Patienten mit niedriger kognitiver Reservekapazität schlechter kompensiert werden (Feinkohl et al. 2017). Physio- und Ergotherapie sind in der heutigen Patientenbetreuung zur Förderung von Motorik und Koordination sowie zur Unterstützung im Rahmen alltäglicher Verrichtungen ein probates und häufig angewendetes Therapieregime. Bezogen auf das Erkrankungsbild der POCD sollten im Zuge weiterer Studien Konzepte des kognitiven Trainings und der kognitiven Stimulation erarbeitet, im klinischen Alltag implementiert und in die perioperative Versorgung integriert werden, um den Patienten adäquat zu unterstützen. Ziel solcher Interventionen sollte hierbei nicht nur ein frühzeitiges und forciertes neurokognitives Training als therapeutischer Ansatz im Rahmen einer POCD sein. Vielmehr sollte die Vermeidung einer POCD von oberster Priorität sein.

In der vorliegenden Untersuchung konnten negative Effekte einer depressiven Stimmungslage auf die selbstbeurteilte kognitive Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität gezeigt werden. In diesem Kontext scheint ein generelles Screening operativer sowie auch konservativ behandelter Patienten von Bedeutung. Dieses sollte frühzeitig erfolgen, um gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen einzuleiten und den Patienten bestmöglich zu unterstützen. Insbesondere Patienten, welche sich auf Grund eines Karzinoms einem elektiven operativen Eingriff unterziehen müssen, könnten so bereits frühzeitig entsprechend begleitet werden um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen.

## 7 Zusammenfassung

Das Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) geht mit postoperativ neu aufgetretenen Störungen der Gedächtnisfunktion einher. Zur Diagnostik sind prä- und postoperative neuropsychologische Testverfahren erforderlich, wobei es bis dato keinen Goldstandard zur Definition einer POCD gibt. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen der POCD auf die Lebensqualität sowie auf die selbstbeurteilte kognitive Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit im Alltag im Langzeit-Follow-up bei Patienten nach Prostatektomie zu untersuchen.

### Studienteilnehmer und Methodik

Die Erhebung der Daten erfolgte an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Eingeschlossen wurden 367 Patienten nach Prostatektomie, zu denen neuropsychologische Testungen während des stationären Aufenthaltes vorlagen. Zum Follow-up ein Jahr nach radikaler Prostatektomie erhielten die Patienten den Cognitive Failures Questionnaire, welcher kognitive Fehler im Alltag detektiert sowie den Short Form Health Survey 36 zur Beurteilung der Lebensqualität.

### Ergebnisse

Die Rücklaufquote 12 Monate nach Studieneinschluss lag bei 81,5 Prozent ( $n=299/367$ ). Im Vergleich zum 3-Monats-Follow-up berichteten Patienten ein Jahr nach operativem Eingriff von signifikant weniger kognitiven Fehlern im Alltag ( $p=0,008$ ). Als unabhängige Prädiktoren subjektiver kognitiver Beeinträchtigung erwiesen sich die Variablen „depressive Stimmungslage“ ( $B=7,103$  [ $3,054-11,152$ ],  $p=0,001$ ), „niedriges Bildungsniveau“ ( $B=-3,428$  [ $-6,316-0,54$ ],  $p=0,02$ ) und „POCD“ ( $B=4,503$  [ $0,725-8,282$ ],  $p=0,02$ ).

### Diskussion und Ausblick

Die Diagnose POCD zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes geht nicht mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Für die Zukunft gilt es, weitere Studien zu initiieren, welche die POCD bei nicht-kardiochirurgischen Patienten untersuchen, um die Auswirkungen dieses Erkrankungsbildes, insbesondere die langfristigen persönlichen Folgen wie die Auswirkung auf die Lebensqualität besser zu verstehen, aber auch die dadurch entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem besser abschätzen zu können. Gerade im Hinblick auf die demographische Entwicklung sowie auf die stetig wachsenden Raten an operativen Eingriffen wird das Erkrankungsbild POCD in Zukunft von wachsender Bedeutung sein.

## Summary

The primary aim of the current longitudinal study was to investigate long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction (POCD) on quality of life and self-reported cognitive failures during daily living in patients after radical prostatectomy. POCD is a common complication after surgery, especially in the elderly, and has negative effects on multiple brain functions such as memory performance, cognition and attention. Usually thought to be reversible POCD may persist in a subgroup of patients. There is a lack of criteria for the definition of POCD. Little is known about the consequences for the individual patient, their relatives and the healthcare system.

## Methods and Participants

Patients, who had been enrolled in an observational study on the incidence of early POCD after radical prostatectomy in a prostate cancer clinic in Northern Germany (Martini-Klinik, University Medical Center Hamburg-Eppendorf), were eligible for participation in the long-term follow-up. Complete pre- and postoperative neuropsychological assessments for the definition of POCD in the early postoperative period were available from a total number of 367 patients. Questionnaires were sent for a self-assessment of cognitive failures during daily living (CFQ) and for evaluating health-related quality of life (SF-36).

## Results

Self-reported cognitive failures decreased significantly after one year compared with 3-months follow-up ( $p=0,008$ ). The presence of depressive symptoms ( $B=7,103$  [ $3,054-11,152$ ],  $p=0,001$ ), lower educational level ( $B=-3,428$  [ $-6,316-0,54$ ],  $p=0,02$ ) as well as the diagnosis of POCD ( $B=4,503$  [ $0,725-8,282$ ],  $p=0,02$ ) significantly predicted self-reported cognitive failures.

## Conclusions and future implications

There was no association between early POCD and health-related quality of life. Future studies addressing POCD are needed to understand the individual long-term consequences for a patient suffering from POCD as well as the consequences to our healthcare system to assess possible socioeconomic costs. Especially with regard to the aging society and the increasing rate of performed surgery knowledge of POCD will be increasingly important within the next years and decades.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
CVLT	California Verbal Learning Test
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
EORTC-QLQ-C30	The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
ICD	Classification of Diseases
ICD-10 GM	International Statistical Classification of Diseases German Modification
IQOLA	International Quality of Life Assessment Group
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion
MMSE	Mini-Mental State Examination
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
POCD	postoperative cognitive dysfunction (deutsch: postoperative kognitive Dysfunktion)
PORPUS	Patient Outcomes Record of Psychometric and Utility Self-Report
ProCaSP	Prostate Cancer, Sexuality and Partnership Studie

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
SCHM	Körperliche Schmerzen
SF-36	Short Form Health Survey 36
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
VITA	Vitalität
WHO	World Health Organization
ZAS	Zentrales anticholinerges Syndrom

## 9 Literaturverzeichnis

1. ABILDSTROM H, RASMUSSEN LS, RENTOWL P, HANNING CD, RASMUSSEN H, KRISTENSEN PA, MOLLER JP. COGNITIVE DYSFUNCTION 1-2 YEARS AFTER NON-CARDIAC SURGERY IN THE ELDERLY. ACTA ANAESTHESIOL SCAND. 2000;44(10):1246-51.
2. ACAR C, SCHOFFELMEER CC, TILLIER C, DE BLOK W, VAN MUILEKOM E, VAN DER POEL HG. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LOW-RISK PROSTATE CANCER. A COMPARATIVE RETROSPECTIVE STUDY: BRACHYTHERAPY VERSUS ROBOT-ASSISTED LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMY VERSUS ACTIVE SURVEILLANCE. J ENDOUROL. 2014;28(1):117-24.
3. ADAM M, TENNSTEDT P, LANWEHR D, TILKI D, STEUBER T, BEYER B, THEDERAN I, HEINZER H, HAESE A, SALOMON G, BUDÄUS L, MICHL U, PEHRKE D, STATTIN P, BERNARD J, KLAUS B, POMPE RS, PETERSEN C, HULAND H, GRAEFEN M, SCHWARZ R, HUBER W, LOEB S, SCHLOMM T. FUNCTIONAL OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY ONLY VERSUS A COMBINATION OF PROSTATECTOMY WITH RADIATION AND HORMONAL THERAPY. EUR UROL. 2017;71(3):330-36.
4. ADAMIS S, TRELOAR A, MARTIN FC, MACDONALD AJD. A BRIEF REVIEW OF THE HISTORY OF DELIRIUM AS A MENTAL DISORDER. HIST PSYCHIATRY. 2007;18(4):459-69.
5. ALBRECHT GL, DEVLIEGER PJ. THE DISABILITY PARADOX: HIGH QUALITY OF LIFE AGAINST ALL ODDS. SOC SCI MED. 1999;48(8):977-88.
6. ALMUKLASS AM, PRICE RC, GOULD JR, ENOKA RM. FORCE STEADINESS AS A PREDICTOR OF TIME TO COMPLETE A PEGBOARD TEST OF DEXTERITY IN YOUNG MEN AND WOMEN. J APPL PHYSIOL. 2016;120(12):1410-7.



7. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994) DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, 4TH ED. WASHINGTON, DC, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.
  
8. VAN ANDEL G, BOTTOMLEY A, FOSSÀ SD, EFFICACE F, COENS C, GUERIF S, KYNASTON H, GONTERO P, THALMANN G, AKDAS A, D'HAESE S, AARONSON NK. AN INTERNATIONAL FIELD STUDY OF THE EORTC QLQ-PR25: A QUESTIONNAIRE FOR ASSESSING THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. EUR J CANCER. 2008;44(16):2418-24.
  
9. ANDROSOVA G, KRAUSE R, WINTERER G, SCHNEIDER R (2015) BIOMARKERS OF POSTOPERATIVE DELIRIUM AND COGNITIVE DYSFUNCTION.FRONT. AGING NEUROSCI. 7:112. LUXEMBURG [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460425/pdf/fnagi-07-00112.pdf>  
 [STAND: 18.02.2018, 12:15].
  
10. ATTARD G, PARKER C, EELES RA, SCHRÖDER F, TOMLINS SA, TANNOCK I, DRAKE CG, DE BONO JS. PROSTATE CANCER. THE LANCET. 2016;387(10013):70–82.
  
11. AWMF (2015) S3-LEITLINIE ANALGESIE, SEDIERUNG UND DELIRMANAGEMENT IN DER INTENSIVMEDIZIN [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l\\_S3\\_Analgesie\\_Sedierung\\_Delirmanagement\\_Intensivmedizin\\_2015-08\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf)  
 [STAND: 18.02.2018, 12:45].
  
12. BACH P, DÖRING T, GESENBERG A, MÖHRING C, GOEPEL M (2011) QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER RETROPUBIC PROSTATECTOMY-PRE-AND POSTOPERATIVE SCORES OF THE EORTC QLQ-C30 AND QLQ-PR25. DUISBURG-ESSEN [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238231/pdf/1477-7525-9-93.pdf>  
 [STAND: 18.02.2018, 12:15].

13. BARCACCIA B, ESPOSITO G, MATARESE M, BERTOLASO M, ELVIRA M, DE MARINIS MG. DEFINING QUALITY OF LIFE: A WILD-GOOSE CHASE? EUR J PSYCHOL. 2013;9(1):185-203.
  
14. BARCACCIA B, ESPOSITO G, MATARESE M, BERTOLASO M, ELVIRA M, DE MARINIS MG (2013) QUALITY OF LIFE: EVERYBODY WANTS IT, BUT WHAT IS IT. FORBES MEDIA LLC. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.forbes.com/sites/iese/2013/09/04/quality-of-life-everyone-wants-it-but-what-is-it/#444b8801635d>  
 [STAND: 16.03.2018, 12:08].
  
15. BÁRRIOS H, NARCISO S, GUERREIRO M, MAROCO J, LOGSDON R, MENDONÇA A DE. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. AGING MENT HEALTH. 2013;17(3):287-92.
  
16. BELL KJL, DEL MAR C, WRIGHT G, DICKINSON J, GLASZIOU P. PREVALENCE OF INCIDENTAL PROSTATE CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW OF AUTOPSY STUDIES: PREVALENCE OF INCIDENTAL PROSTATE CANCER. INT J CANCER. 2015;137(7):1749-57.
  
17. BELLACH B-M, ELLERT U, RADOSCHEWSKI M (2000) BUNDESGESUNDHEITSBLATT: DER SF-36 IM BUNDES-GESUNDHEITSSURVEY. BERLIN [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<http://edoc.rki.de/oa/articles/reSrYzlmx0g6w/PDF/26h3QiWJHiE3k.pdf>  
 [STAND: 18.02.2018, 13:08].
  
18. BERGMAN B, AARONSON NK, AHMEDZAI S, KAASA S, SULLIVAN M. THE EORTC QLQ-LC13: A MODULAR SUPPLEMENT TO THE EORTC CORE QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (QLQ-C30) FOR USE IN LUNG CANCER CLINICAL TRIALS. EUR J CANCER. 1994;30(5):635-42.

19. BHAYANI SB, PAVLOVICH CP, STRUP SE, DAHL DM, LANDMAN J, FABRIZIO MD, SUNDARAM C, KAOUK JH, SU L. LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY: A MULTI-INSTITUTIONAL STUDY OF CONVERSION TO OPEN SURGERY. UROLOGY. 2004;63(1):99-102.
20. BJØRNNES AK, PARRY M, FALK R, WATT-WATSON J, LIE I, LEEGAARD M. IMPACT OF MARITAL STATUS AND COMORBID DISORDERS ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER CARDIAC SURGERY. QUAL LIFE RES INT J QUAL LIFE ASP TREAT CARE REHABIL. 2017;26(9):2421-34.
21. BROADBENT DE, COOPER PF, FITZGERALD P, PARKES KR. THE COGNITIVE FAILURES QUESTIONNAIRE (CFQ) AND ITS CORRELATES. BR J CLIN PSYCHOL. 1982;21(1):1-16.
22. BULLINGER M, KIRCHBERGER I, WARE J. DER DEUTSCHE SF-36 HEALTH SURVEY ÜBERSETZUNG UND PSYCHOMETRISCHE TESTUNG EINES KRANKHEITSÜBERGREIFENDEN INSTRUMENTS ZUR ERFASSUNG DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT. Z FÜR GESUNDHEITSWISSENSCHAFTEN J PUBLIC HEALTH. 1995;3(1):21-36.
23. BULLINGER M, MORFELD M, KOHLMANN T, NANTKE J, VAN DEN BUSSCHE H, DODT B, ET AL. DER SF-36 IN DER REHABILITATIONSWISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG-ERGEBNISSE AUS DEM NORDDEUTSCHEN VERBUND FÜR REHABILITATIONSFORSCHUNG (NVRF) IM FÖRDERSCHWERPUNKT REHABILITATIONSWISSENSCHAFTEN. REHABIL. 2003;42(04):218-25.
24. CANET J, RAEDER J, RASMUSSEN LS, ENLUND M, KUIPERS HM, HANNING CD, JOLLES J, KORTTILA K, SIERSMA VD, DODDS C, ABILDSTROM H, SNEYD JR, VILA P, JOHNSON T, MUÑOZ CORSINI L, SILVERSTEIN JH, NIELSEN IK, MOLLER JT. COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER MINOR SURGERY IN THE ELDERLY. ACTA ANAESTHESIOL SCAND. 2003;47(10):1204-10.

25. CARREON LY, GLASSMAN SD, SHAFFREY CI, FEHLINGS MG, DAHL B, AMES CP, MATSUYAMA Y, QUI Y, MEHDIAN H, CHEUNG KM, SCHWAB FJ, PELLISÉ F, KEBASHI KM, LENKE LG. PREDICTORS OF HEALTH-RELATED QUALITY-OF-LIFE AFTER COMPLEX ADULT SPINAL DEFORMITY SURGERY: A SCOLI-RISK-1 SECONDARY ANALYSIS. *SPINE DEFORM*. 2017;5(2):139-44.
26. CHEN C, CHEN Z, WANG K, HU L, XU R, HE X (2017) COMPARISONS OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AMONG SURGERY AND RADIOTHERAPY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716791/pdf/oncotarget-08-99057.pdf>  
[STAND: 18.02.2018, 13:50].
27. CHEN LH, LIANG J, CHEN MC, WU CC, CHENG HS, WANG HH, SHYU YI L (2017) THE RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SCORES AND FUNCTIONAL RECOVERY FOLLOWING HIP-FRACTURE SURGERY [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635509/pdf/12891\\_2017\\_Article\\_1768.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635509/pdf/12891_2017_Article_1768.pdf)  
[STAND: 18.02.2018, 19:40].
28. CHI YL, LI ZS, LIN CS, WANG Q, ZHOU YK. EVALUATION OF THE POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN ELDERLY PATIENTS WITH GENERAL ANESTHESIA. *EUR REV MED PHARMACOL SCI*. 2017;21(6):1346-54.
29. CHIA E, CHIA E, ROCHTCHINA E, WANG J, MITCHELL P. UTILITY AND VALIDITY OF THE SELF-ADMINISTERED SF-36: FINDINGS FROM AN OLDER POPULATION. *ANN-ACAD MED SINGAP*. 2006;35(7):461-7.
30. CRAWFORD E, BENNETT C, STONE N, KNIGHT S, DEANTONI E, SHARP L, GARNICK M, PORTERFIELD H. COMPARISON OF PERSPECTIVES ON PROSTATE CANCER: ANALYSES OF SURVEY DATA. *UROLOGY*. 1997;50(3):366-72.

31. DAIG I, LEHMANN A. VERFAHREN ZUR MESSUNG DER LEBENSQUALITÄT. Z FÜR MED PSYCHOL. 2007;16(1):5-23.
32. DENG Y, TU H, PIERZYNSKI JA, MILLER ED, GU X, HUANG M, CHANG DW, YE Y, HILDEBRANDT M, KLEIN AP, ZHAO R, LIPPMAN SC, WU X. DETERMINANTS AND PROGNOSTIC VALUE OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA. EUR J CANCER. 2018;92:20-32.
33. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI) IM AUFTRAG DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR GESUNDHEIT (BMG) UNTER BETEILIGUNG DER ARBEITSGRUPPE ICD DES KURATORIUMS FÜR FRAGEN DER KLASSIFIKATION IM GESUNDHEITSWESEN (KKG) (2016) ICD-10-GM VERSION 2017. SYSTEMATISCHES VERZEICHNIS INTERNATIONALE STATISTISCHE KLASSIFIKATION DER KRANKHEITEN UND VERWANDTER GESUNDHEITSPROBLEME (10. REVISION, GERMAN MODIFICATION). [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-a92-a99.htm>  
 [STAND: 15.03.2018, 10:25].
34. DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, PROSTATAKREBS: KLASSIFIKATION DES KRANKHEITSTADIUMS. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/klaskifikation-des-krankheitsstadiums.html>  
 [STAND: 01.09.2018, 15:40].
35. DEVLIN JW, FONG JJ, HOWARD E, SKROBIK Y, MCCOY N, YASUDA C, MARSHALL J. ASSESSMENT OF DELIRIUM IN THE INTENSIVE CARE UNIT: NURSING PRACTICES AND PERCEPTIONS. AM J CRIT CARE. 2008;17(6):555-65.
36. DIRVEN L, ARMSTRONG TS, TAPHOORN MJB. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND OTHER CLINICAL OUTCOME ASSESSMENTS IN BRAIN TUMOR PATIENTS: CHALLENGES IN THE DESIGN, CONDUCT AND INTERPRETATION OF CLINICAL TRIALS. NEURO-ONCOL PRACT. 2015;2(1):2-5.

37. DONOVAN JL, HAMDY FC, LANE JA, MASON M, METCALFE C, WALSH E, BLAZEBY JM, PETERS TJ, HOLDING P, BONNINGTON S, LENNON T, BRADSHAW L, COOPER D, HERBERT P, HOWSON J, JONES A, LYONS N, SALTER E, THOMPSON P, TIDBALL S, BLAIKIE J, GRAY C, BOLLINA P, CATTO J, DOBLE A, DOHERTY A, GILLATT D, KOCKELBERGH R, KYNASTON H, PAUL A, POWELL P, PRESCOTT S, ROSARIO DJ, ROWE E, DAVIS M, TURNER EL, MARTIN RM, NEAL DE. PATIENT-REPORTED OUTCOMES AFTER MONITORING, SURGERY, OR RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER. N ENGL J MED. 2016;375(15):1425-37.
38. DUDEN ONLINE (2018): STICHWORT: QUALITÄT [ONLINE IM INTERNET.] URL: <https://www.duden.de/rechtschreibung/Qualitaet> [STAND: 18.02.2018, 20:25].
39. EISEMANN N, NOLTE S, SCHNOOR M, KATALINIC A, ROHDE V, WALDMANN A (2015) THE ProCASP STUDY: QUALITY OF LIFE OUTCOMES OF PROSTATE CANCER PATIENTS AFTER RADIOTHERAPY OR RADICAL PROSTATECTOMY IN A COHORT STUDY. [ONLINE IM INTERNET.] URL: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-015-0025-6> [STAND: 18.02.2018, 20:35].
40. ELLERT U, KURTH BM. GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT BEI ERWACHSENEN IN DEUTSCHLAND: ERGEBNISSE DER STUDIE ZUR GESUNDHEIT ERWACHSENER IN DEUTSCHLAND (DEGS1). BUNDESGESUNDHEITSLATT - GESUNDHEITSFORSCHUNG - GESUNDHEITSSCHUTZ. 2013;56(5-6):643-9.
41. ELWOOD RW. THE CALIFORNIA VERBAL LEARNING TEST: PSYCHOMETRIC CHARACTERISTICS AND CLINICAL APPLICATION. NEUROPSYCHOL REV. 1995;5(3):173-201.
42. EPSTEIN JI, ALLSBROOK WC, AMIN MB, EGEVAD LL. THE 2005 INTERNATIONAL SOCIETY OF UROLOGICAL PATHOLOGY (ISUP) CONSENSUS CONFERENCE ON GLEASON GRADING OF PROSTATIC CARCINOMA. AM J SURG PATHOL. 2005;29(9):1228-42.

43. ERNSTMANN N, WEISSBACH L, HERDEN J, WINTER N, ANSMANN L. PATIENT–PHYSICIAN COMMUNICATION AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH LOCALISED PROSTATE CANCER UNDERGOING RADICAL PROSTATECTOMY – A LONGITUDINAL MULTILEVEL ANALYSIS. *BJU INT.* 2017;119(3):396-405.
44. ETZIONI R, PENSON DF, LEGLER JM, DI TOMMASO D, BOER R, GANN PH, GANN EJ. OVERDIAGNOSIS DUE TO PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN SCREENING: LESSONS FROM US PROSTATE CANCER INCIDENCE TRENDS. *J NATL CANCER INST.* 2002;94(13):981-90.
45. EVERED L, SILBERT B, SCOTT DA, AMES D, MARUFF P, BLENNOW K. CEREBROSPINAL FLUID BIOMARKER FOR ALZHEIMER DISEASE PREDICTS POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION. *J AM SOC ANESTHESIOLOG.* 2016;124(2):353-61.
46. FARNHAM SB, WEBSTER TM, HERRELL SD, SMITH JA. INTRAOPERATIVE BLOOD LOSS AND TRANSFUSION REQUIREMENTS FOR ROBOTIC-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY VERSUS RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY. *UROLOGY.* 2006;67(2):360-3.
47. FARRIN L. EFFECTS OF DEPRESSED MOOD ON OBJECTIVE AND SUBJECTIVE MEASURES OF ATTENTION. *J NEUROPSYCHIATRY.* 2003;15(1):98-104.
48. FATTORI A, NERI L, BELLOMO A, VAGGI M, MENCACCI C, ILDE STUDY GROUP. DEPRESSION SEVERITY AND CONCENTRATION DIFFICULTIES ARE INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH HRQOL IN PATIENTS WITH UNIPOLAR DEPRESSIVE DISORDERS. *QUAL LIFE RES INT J QUAL LIFE ASP TREAT CARE REHABIL.* 2017;26(9):2459-69.
49. FEINKOHL I, WINTERER G, PISCHON T. HYPERTENSION AND RISK OF POST-OPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION (POCD): A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *CLIN PRACT EPIDEMIOL MENT HEALTH.* 2017;13(1):27-42.
50. FENN KM, EVANS SB, McCORKLE R, DiGIOVANNA MP, PUSZTAI L, SANFT T, ET AL. IMPACT OF FINANCIAL BURDEN OF CANCER ON SURVIVORS' QUALITY OF LIFE. *J ONCOL PRACT.* 2014;10(5):332-8.

51. FINKELSTEIN J, ECKERSBERGER E, SADRI H, TANEJA SS, LEPOR H, DJAVAN B (2010) OPEN VERSUS LAPAROSCOPIC VERSUS ROBOT-ASSISTED LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMY: THE EUROPEAN AND US EXPERIENCE. [ONLINE IM INTERNET.] URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859140/pdf/RIU012001\\_0035.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859140/pdf/RIU012001_0035.pdf) [STAND: 18.02.2018, 20:42].
52. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "MINI-MENTAL STATE": A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN. J PSYCHIATR RES. 1975;12(3):189-98.
53. FOX C, SMITH T, MAIDMENT I, CHAN W-Y, BUA N, MYINT PK, BOUSTANI M, KWOK CS, GIOVER M, KOOPMANS I, CAMPBELL N. EFFECT OF MEDICATIONS WITH ANTI-CHOLINERGIC PROPERTIES ON COGNITIVE FUNCTION, DELIRIUM, PHYSICAL FUNCTION AND MORTALITY: A SYSTEMATIC REVIEW. AGE AGEING. 2014;43(5):604-15.
54. GARDNER AW, WALDSTEIN SR, MONTGOMERY PS, ZHAO YD. EFFECT OF COGNITIVE STATUS ON EXERCISE PERFORMANCE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC PERIPHERAL ARTERY DISEASE. J VASC SURG. 2016;63(1):98-104.
55. GARISTO JD, KLOTZ L. ACTIVE SURVEILLANCE FOR PROSTATE CANCER: HOW TO DO IT RIGHT. ONCOL WILLISTON PARK N. 2017;31(5):333-40, 345.
56. GIFFORD KA, HOHMAN TJ, BABICZ M, LOGAN LA, MARTIN-WILLET R, SEABOLT C, THURSBY M, WIGGINS ME, WISNIEWSKI KM, JEFFERSON AL. DISENTANGLING DEPRESSION FROM SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE IN NON-DEMENTED OLDER ADULTS: THE VANDERBILT MEMORY AND AGING PROJECT. ALZHEIMERS DEMENT J ALZHEIMERS ASSOC. 2016;12(7):P771.
57. GRÄFE K, ZIPFEL S, HERZOG W, LÖWE B. SCREENING PSYCHISCHER STÖRUNGEN MIT DEM "GESUNDHEITSFRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN (PHQ-D)". DIAGNOSTICA. 2004;50:171-81.



58. GU W, XU Y-M, ZHU J-H, ZHONG B-L. DEPRESSION AND ITS IMPACT ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AMONG CHINESE INPATIENTS WITH LUNG CANCER. *ONCOTARGET*. 2017;8(62):104806-12.
59. GUNZELMANN T, ALBANI C, BEUTEL M, BRÄHLER E. DIE SUBJEKTIVE GESUNDHEIT ÄLTERER MENSCHEN IM SPIEGEL DES SF-36: NORMWERTE AUS EINER BEVÖLKERUNGSREPRÄSENTATIVEN ERHEBUNG. *Z FÜR GERONTOL GERIATR*. 2006;39(2):109-19.
60. HALIMI L, MARIN G, MOLINARI N, GAMEZ A-S, BOISSIN C, SUEHS CM, VACCHIER I, BOURDIN A. IMPACT OF PSYCHOLOGICAL FACTORS ON THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF PATIENTS TREATED FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. *J PSYCHOSOM RES*. 2018;105:45-51.
61. HAMDY FC, DONOVAN JL, LANE JA, MASON M, METCALFE C, HOLDING P, DAVIS M, PETERS TJ, TURNER EL, MARTIN RM, OXEY J, ROBINSON M, STAFFURTH J, WALSH E, BOLLINA P, CATTO J, DOBLE A, DOHERTY A, GILLATT D, KOCKELBERGH R, KYNASTON H, PAUL A, POWELL P, PRESCOTT S, ROSARIO DJ, ROWE E, NEAL DE. 10-YEAR OUTCOMES AFTER MONITORING, SURGERY, OR RADIOTHERAPY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER. *N ENGL J MED*. 2016;375(15):1415-24.
62. HASHINE K, KAKUDA T, IUCHI S, HOSOKAWA T, NINOMIYA I (2018) PROSPECTIVE LONGITUDINAL OUTCOMES OF QUALITY OF LIFE AFTER LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY COMPARED WITH RETROPUBIC RADICAL PROSTATECTOMY. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756410/pdf/12955\\_2017\\_Article\\_835.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756410/pdf/12955_2017_Article_835.pdf)  
[STAND: 18.02.2018, 21:00].
63. HECK M, FRESENIUS M (2010) ZENTRALES ANTICHOLINERGES SYNDROM. IN: REPETITORIUM ANÄSTHESIOLOGIE. HECK M, FRESENIUS M (HRG.) SPRINGER, BERLIN, HEIDELBERG 467-9.

64. HEIJNSDIJK EAM, WEVER EM, AUVINEN A, HUGOSSON J, CIATTO S, NELEN V, KWIATKOWSKI M, VILLERS A, PÁEZ A, MOSS SM, ZAPPA M, TAMMELA TL, MÄKINEN T, CARLSSON S, KORFAGE IJ, ESSINK-BOT ML, OTTO SJ, DRAISMA G, BANGMA CH, ROOBOL MJ, SCHRÖDER FH, DE KONING HJ. QUALITY-OF-LIFE EFFECTS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN SCREENING. *N ENGL J MED*. 2012;367(7):595-605.
65. HERKOMMER K, SCHMID SC, SCHULWITZ H, DINKEL A, KLOREK T, HOFER C, EHRL D, BLASER R, GSCHWEND JE, KRON M (2015) HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY DEPENDS ON PATIENT'S AGE BUT NOT ON COMORBIDITIES. [ONLINE IM INTERNET.] URL: [http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439\(15\)00113-1/pdf](http://www.urologiconcology.org/article/S1078-1439(15)00113-1/pdf) [STAND: 19.02.2018, 17:55].
66. HILL NL, McDERMOTT C, MOGLE J, MUNOZ E, DEPASQUALE N, WION R, WHITAKER E. SUBJECTIVE COGNITIVE IMPAIRMENT AND QUALITY OF LIFE: A SYSTEMATIC REVIEW. *INT PSYCHOGERIATR*. 2017;29(12):1965-77.
67. HOHMAN TJ, BEASON-HELD LL, RESNICK SM. COGNITIVE COMPLAINTS, DEPRESSIVE SYMPTOMS, AND COGNITIVE IMPAIRMENT: ARE THEY RELATED? *J AM GERIATR SOC*. 2011;59(10):1908-12.
68. HOVENS IB, SCHOEMAKER RG, VAN DER ZEE EA, ABSALOM AR, HEINEMAN E, VAN LEEUWEN BL. POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION: INVOLVEMENT OF NEUROINFLAMMATION AND NEURONAL FUNCTIONING. *BRAIN BEHAV IMMUN*. 2014;38:202-10.
69. HOVENS IB, VAN LEEUWEN BL, NYAKAS C, HEINEMAN E, VAN DER ZEE EA, SCHOEMAKER RG. POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION AND MICROGLIAL ACTIVATION IN ASSOCIATED BRAIN REGIONS IN OLD RATS. *NEUROBIOL LEARN MEM*. 2015;118:74-9.
70. HSHIEH TT, FONG TG, MARCANTONIO ER, INOUYE SK. CHOLINERGIC DEFICIENCY HYPOTHESIS IN DELIRIUM: A SYNTHESIS OF CURRENT EVIDENCE. *J GERONTOL A BIOL SCI MED SCI*. 2008;63(7):764-72.

71. JI M-H, SHEN J-C, GAO R, LIU X-Y, YUAN H-M, DONG L, WU J, FENG S-W, LI W-Y, YANG J-J. EARLY POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IS ASSOCIATED WITH HIGHER CORTISOL LEVELS IN AGED PATIENTS FOLLOWING HIP FRACTURE SURGERY. *J ANESTH.* 2013;27(6):942-4.
72. KANERVISTO M, VASANKARI T, LAITINEN T, HELIÖVAARA M, JOUSILAHTI P, SAARELAINEN S. LOW SOCIOECONOMIC STATUS IS ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES. *RESPIR MED.* 2011;105(8):1140-6.
73. KARAKIEWICZ PI, BHOJANI N, NEUGUT A, SHARIAT SF, JELDRES C, GRAEFEN M, PERROTTE P, PELOQUIN F, KATTAN MW. THE EFFECT OF COMORBIDITY AND SOCIOECONOMIC STATUS ON SEXUAL AND URINARY FUNCTION AND ON GENERAL HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN MEN TREATED WITH RADICAL PROSTATECTOMY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER. *J SEX MED.* 2008;(4):919-27.
74. KASTAUN S, GERRIETS T, SCHWARZ NP, YENIGUEN M, SCHOENBURG M, TANISLAV C, JUENEMANN M. THE RELEVANCE OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DECLINE IN DAILY LIVING: RESULTS OF A 1-YEAR FOLLOW-UP. *J CARDIOTHORAC VASC ANESTH.* 2016;30(2):297-303.
75. KAZMIERSKI J, BANYS A, LATEK J, BOURKE J, JASZEWSKI R. RAISED IL-2 AND TNF-A CONCENTRATIONS ARE ASSOCIATED WITH POSTOPERATIVE DELIRIUM IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY-ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY. *INT PSYCHOGERIATR.* 2014;26(5):845-55.
76. KEIZER AMA, HIJMAN R, VAN DIJK D, KALKMAN CJ, KAHN RS. COGNITIVE SELF-ASSESSMENT ONE YEAR AFTER ON-PUMP AND OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING. *ANN THORAC SURG.* 2003;75(3):835-8; DISCUSSION 838-9.
77. KIM C-J, HONG S, KIM B-S, CHEON J-P, LEE Y, KOH H-J, LEE J. COMPARISON OF VARIOUS TESTS DESIGNED TO ASSESS THE RECOVERY OF COGNITIVE AND PSYCHOMOTOR FUNCTION AFTER AMBULATORY ANESTHESIA. *KOREAN J ANESTHESIOLOG.* 2008;55(3):291-7.

78. KIM J-M, STEWART R, KIM S-W, YANG S-J, SHIN I-S, YOON J-S. A PROSPECTIVE STUDY OF CHANGES IN SUBJECTIVE MEMORY COMPLAINTS AND ONSET OF DEMENTIA IN SOUTH KOREA. *AM J GERIATR PSYCHIATRY*. 2006;14(11):949-56.
79. KINOSHITA Y, OHKUSA T, IZUKURA R, CHISHAKI A, MIBU R. EFFECTS OF CHEMOTHERAPY ON THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE OF JAPANESE LOWER RECTAL CANCER PATIENTS AFTER SPHINCTER-SAVING SURGERY. *J PSYCHOSOC ONCOL*. 2017;35(4):468-82.
80. KLEIN J, HOFREUTER-GÄTGENS K, LÜDECKE D, FISCH M, GRAEFEN M, VON DEM KNESEBECK O (2016) SOCIOECONOMIC STATUS AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AMONG PATIENTS WITH PROSTATE CANCER 6 MONTHS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY: A LONGITUDINAL ANALYSIS. [ONLINE IM INTERNET.] URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e010968.long> [STAND: 18.02.2018, 22:00].
81. KORFAGE IJ, ESSINK-BOT M-L, BORSBOOM GJJM, MADALINSKA JB, KIRKELS WJ, HABBEMA JDF, SCHRÖDER FH, DE KONING HJ. FIVE-YEAR FOLLOW-UP OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER PRIMARY TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER. *INT J CANCER*. 2005;116(2):291-6.
82. KRAMBECK AE, DiMARCO DS, RANGEL LJ, BERGSTRALH EJ, MYERS RP, BLUTE ML, GETTMAN MT. RADICAL PROSTATECTOMY FOR PROSTATIC ADENOCARCINOMA: A MATCHED COMPARISON OF OPEN RETROPUBIC AND ROBOT-ASSISTED TECHNIQUES. *BJU INT*. 2009;103(4):448-53.
83. KRENK L, RASMUSSEN LS. POSTOPERATIVE DELIRIUM AND POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN THE ELDERLY - WHAT ARE THE DIFFERENCES? *MINERVA ANESTESIOLOGIA*. 2011;77(7):742-9.
84. KROENKE K, SPITZER RL, WILLIAMS JBW. THE PHQ-9. *J GEN INTERN MED*. 2001;16(9):606-13.

85. LAFAYETTE INSTRUMENT® (2002) GROOVED PEGBOARD TEST USER INSTRUCTIONS. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.advys.be/docs/GroovedPegboardTestManual.pdf>  
 [STAND: 11.12.2017, 22:05].
86. LARSEN SB, BRASSO K, IVERSEN P, CHRISTENSEN J, CHRISTIANSEN M, CARLSSON S, LILJA H, FRIIS S, TJØENNELAND A, DALTON SO. BASELINE PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN MEASUREMENTS AND SUBSEQUENT PROSTATE CANCER RISK IN THE DANISH DIET, CANCER AND HEALTH COHORT. EUR J CANCER. 2013;49(14):3041-8.
87. LARSON GE, ALDERTON DL, NEIDOFFER M, UNDERHILL E. FURTHER EVIDENCE ON DIMENSIONALITY AND CORRELATES OF THE COGNITIVE FAILURES QUESTIONNAIRE. BR J PSYCHOL. 1997;88(1):29-38.
88. LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, DEUTSCHE KREBSHILFE, AWMF). LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, DEUTSCHE KREBSHILFE, AWMF): INTERDISZIPLINÄRE LEITLINIE DER QUALITÄT S3 ZUR FRÜHERKENNUNG, DIAGNOSE UND THERAPIE DER VERSCHIEDENEN STADIEN DES PROSTATAKARZINOMS. AWMF REGISTERNUMMER: 043/022OL; 2018. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html>  
 [STAND: 01.09.2018, 20:45].
89. LEUNG JLM, LEE GTH, LAM YH, CHAN RCC, WU JYM. THE USE OF THE DIGIT SPAN TEST IN SCREENING FOR COGNITIVE IMPAIRMENT IN ACUTE MEDICAL INPATIENTS. INT PSYCHOGERIATR. 2011;23(10):1569-74.
90. LEZAK MD (1995) NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT, 3. AUFL., OXFORD UNIVERSITY PRESS, USA.
91. LI X, WEN D-X, ZHAO Y-H, HANG Y-N, MANDELL MS. INCREASE OF BETA-AMYLOID AND C-REACTIVE PROTEIN IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS WITH POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION. HEPATOBILIARY PANCREAT DIS INT HBPD INT. 2013;12(4):370-6.

92. 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.* 2004A;81(1):61-6.
93. LÖWE B, UNÜTZER J, CALLAHAN CM, PERKINS AJ, KROENKE K. MONITORING DEPRESSION TREATMENT OUTCOMES WITH THE PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9. *MED CARE.* 2004B;42(12):1194-201.
94. LUMB PL. COGNITIVE FAILURES AND PERFORMANCE DIFFERENCES: VALIDATION STUDIES OF A GERMAN VERSION OF THE COGNITIVE FAILURES QUESTIONNAIRE. *ERGONOMICS.* 1995;38(7):1456-67.
95. LUX MM, MARSHALL M, ERTURK E, JOSEPH JV. ERGONOMIC EVALUATION AND GUIDELINES FOR USE OF THE DA VINCI ROBOT SYSTEM. *J ENDOUROL.* 2010;24(3):371-5.
96. MAGHELI A, BUSCH J, LEVA N, SCHRADER M, DEGER S, MILLER K, LEIN M (2014) COMPARISON OF SURGICAL TECHNIQUE (OPEN VS. LAPAROSCOPIC) ON PATHOLOGICAL AND LONG TERM FUNCTIONAL OUTCOMES FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2490-14-18>  
[STAND: 19.02.2018, 16:10].
97. MANDAL PK, FODALE V. ISOFLURANE AND DESFLURANE AT CLINICALLY RELEVANT CONCENTRATIONS INDUCE AMYLOID BETA-PEPTIDE OLIGOMERIZATION: AN NMR STUDY. *BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN.* 2009;379(3):716-20.
98. MANEA L, GILBODY S, McMILLAN D (2012) OPTIMAL CUT-OFF SCORE FOR DIAGNOSING DEPRESSION WITH THE PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE (PHQ-9): A META-ANALYSIS. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<http://www.cmaj.ca/content/184/3/E191.long>  
[STAND: 19.02.2018, 16:15].

99. MEINEKE M, APPLGATE RL, RASMUSSEN T, ANDERSON D, AZER S, MEHDIZADEH A, KIM A, ALLARD M (2014) COGNITIVE DYSFUNCTION FOLLOWING DESFLURANE VERSUS SEVOFLURANE GENERAL ANESTHESIA IN ELDERLY PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976084/pdf/2045-9912-4-6.pdf>  
[STAND: 19.02.2018, 16:25].
100. MELOTEK JM, LIAO C, LIAUW SL (2015) QUALITY OF LIFE AFTER POST-PROSTATECTOMY INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY: PELVIC NODAL IRRADIATION IS NOT ASSOCIATED WITH WORSE BLADDER, BOWEL, OR SEXUAL OUTCOMES. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0141639>  
[STAND: 19.02.2018, 17:20].
101. MENON M, TEWARI A, BAIZE B, GUILLONNEAU B, VALLANCIEN G. PROSPECTIVE COMPARISON OF RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY AND ROBOT-ASSISTED ANATOMIC PROSTATECTOMY: THE VATTIKUTI UROLOGY INSTITUTE EXPERIENCE. UROLOGY. 2002;60(5):864-8.
102. MERCKELBACH H, MURIS P, NIJMAN H, DE JONG PJ. SELF-REPORTED COGNITIVE FAILURES AND NEUROTIC SYMPTOMATOLOGY. PERSONAL INDIVID DIFFER. 1996;20:715-24.
103. MEYER NJ, HALL JB (2006) BENCH-TO-BEDSIDE REVIEW: BRAIN DYSFUNCTION IN CRITICALLY ILL PATIENTS – THE INTENSIVE CARE UNIT AND BEYOND. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1751001/pdf/cc4980.pdf>  
[STAND: 19.02.2018, 17:30].
104. MIELCK A, REITMEIR P, VOGELMANN M, LEIDL R. IMPACT OF EDUCATIONAL LEVEL ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQL): RESULTS FROM GERMANY BASED ON THE EUROQOL 5D (EQ-5D). EUR J PUBLIC HEALTH. 2013;23(1):45-9.

105. MOERMAN S, VOCHTELOO AJH, TUINEBREIJER WE, MAIER AB, MATHIJSSSEN NMC, NELISSEN RGHH. FACTORS ASSOCIATED WITH THE COURSE OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER A HIP FRACTURE. ARCH ORTHOP TRAUMA SURG. 2016;136(7):935-43.
106. MOLLER J, CLUITMANS P, RASMUSSEN L, HOUX P, RASMUSSEN H, CANET J, RABBITT P, JOLLES J, LARSEN K, HANNING CD, LANGERON O, JOHNSON T, LAUVEN PM, KRISTENSEN PA, BIEDLER A, VAN BEEM H, FRAIDAKIS O, SILVERSTEIN JH, BENEKEN JE, GRAVENSTEIN JS. LONG-TERM POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN THE ELDERLY: ISPOCD1 STUDY. THE LANCET. 1998;351(9106):857-61.
107. MONK TG, WELDON BC, GARVAN CW, DEDE DE, VAN DER AA MT, HEILMAN K, GRAVENSTEIN H. PREDICTORS OF COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER MAJOR NONCARDIAC SURGERY: ANESTHESIOLOGY. 2008;108(1):18-30.
108. MU D-L, LI L-H, WANG D-X, LI N, SHAN G-J, LI J, YU Q-J, SHI C-X (2013) HIGH POSTOPERATIVE SERUM CORTISOL LEVEL IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF COGNITIVE DYSFUNCTION EARLY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. [ONLINE IM INTERNET.] URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077637> [STAND: 19.02.2018, 17:35].
109. MURKIN JM, NEWMAN SP, STUMP DA, BLUMENTHAL JA. STATEMENT OF CONSENSUS ON ASSESSMENT OF NEUROBEHAVIORAL OUTCOMES AFTER CARDIAC SURGERY. ANN THORAC SURG. 1995;59(5):1289-95.
110. NELSON JB. DEBATE: OPEN RADICAL PROSTATECTOMY VS. LAPAROSCOPIC VS. ROBOTIC. UROL ONCOL SEMIN ORIG INVESTIG. 2007;25(6):490-3.
111. NEWMAN MF, GROCOTT HP, MATHEW JP, WHITE WD, LANDOLFO K, REVES JG, LASKOWITZ DT, MARK DB, BLUMENTHAL JA. REPORT OF THE SUBSTUDY ASSESSING THE IMPACT OF NEUROCOGNITIVE FUNCTION ON QUALITY OF LIFE 5 YEARS AFTER CARDIAC SURGERY. STROKE. 2001A;32(12):2874-81.



112. NEWMAN MF, KIRCHNER JL, PHILLIPS-BUTE B, GAVER V, GROCOTT H, JONES RH, MARK DB, REVES JG, BLUMENTHAL JA. LONGITUDINAL ASSESSMENT OF NEUROCOGNITIVE FUNCTION AFTER CORONARY-ARTERY BYPASS SURGERY. N ENGL J MED. 2001B;344(6):395-402.
113. O'BRYANT SE, HUMPHREYS JD, SMITH GE, IVNIK RJ, GRAFF-RADFORD NR, PETERSEN RC, LUCAS JA. DETECTING DEMENTIA WITH THE MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) IN HIGHLY EDUCATED INDIVIDUALS. ARCH NEUROL. 2008;65(7):963-7.
114. PAN C-W, WANG X, MA Q, SUN H-P, XU Y, WANG P (2015) COGNITIVE DYSFUNCTION AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AMONG OLDER CHINESE. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.nature.com/articles/srep17301.pdf>  
[STAND: 9.06.2018, 15:30].
115. PANDHARIPANDE P, COTTON BA, SHINTANI A, THOMPSON J, COSTABILE S, TRUMAN PUN B, DITTUS R, ELY EW. MOTORIC SUBTYPES OF DELIRIUM IN MECHANICALLY VENTILATED SURGICAL AND TRAUMA INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS. INTENSIVE CARE MED. 2007;33(10):1726-31.
116. PAYNE TW, SCHNAPP M (2014) THE RELATIONSHIP BETWEEN NEGATIVE AFFECT AND REPORTED COGNITIVE FAILURES. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.hindawi.com/journals/drt/2014/396195/>  
[STAND: 19.02.2018, 18:10].
117. PETERSON JF, PUN BT, DITTUS RS, THOMASON JW, JACKSON JC, SHINTANI AK, ELY EW. DELIRIUM AND ITS MOTORIC SUBTYPES: A STUDY OF 614 CRITICALLY ILL PATIENTS. J AM GERIATR SOC. 2006;54(3):479-84.
118. PHILLIPS-BUTE B, MATHEW JP, BLUMENTHAL JA, GROCOTT HP, LASKOWITZ DT, JONES RH, MARK DB, NEWMAN MF. ASSOCIATION OF NEUROCOGNITIVE FUNCTION AND QUALITY OF LIFE 1 YEAR AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT (CABG) SURGERY: PSYCHOSOM MED. 2006;68(3):369-75.

119. PLASCHKE K, HAUTH S, JANSEN C, BRUCKNER T, SCHRAMM C, KARCK M, KOPITZ J. THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE SERUM ANTICHOLINERGIC ACTIVITY AND OTHER RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER CARDIAC SURGERY. *J THORAC CARDIOVASC SURG.* 2013;145(3):805-11.
120. POMPE RS, TIAN Z, PREISSER F, TENNSTEDT P, BEYER B, MICHL U, GRAEFEN M, HULAND H, KARAKIEWICZ PI, TILKI D (2017) SHORT- AND LONG-TERM FUNCTIONAL OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY: PATIENT-REPORTED OUTCOMES FROM A TERTIARY HIGH-VOLUME CENTER. [ONLINE IM INTERNET.] URL: [http://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569\(17\)30193-1/fulltext](http://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569(17)30193-1/fulltext) [STAND: 19.02.2018, 18:30].
121. PUNNEN S, COWAN JE, CHAN JM, CARROLL PR, COOPERBERG MR. LONG-TERM HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER PRIMARY TREATMENT FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER: RESULTS FROM THE CAPSURE REGISTRY. *EUR UROL.* 2015;68(4):600-8.
122. PUSSWALD G, TROPPER E, KRYSPIK-EXNER I, MOSER D, KLUG S, AUFF E, DAL-BIANCO P, LEHRNER J. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ITS RELATION TO ACTIVITIES OF DAILY LIVING. *J ALZHEIMERS DIS JAD.* 2015;47(2):479-86.
123. QIAO Y, FENG H, ZHAO T, YAN H, ZHANG H, ZHAO X (2015) POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER INHALATIONAL ANESTHESIA IN ELDERLY PATIENTS UNDERGOING MAJOR SURGERY: THE INFLUENCE OF ANESTHETIC TECHNIQUE, CEREBRAL INJURY AND SYSTEMIC INFLAMMATION. [ONLINE IM INTERNET.] URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619426/pdf/12871\\_2015\\_Article\\_130.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619426/pdf/12871_2015_Article_130.pdf) [STAND: 19.02.2018, 18:35].

124. RASMUSSEN LS, CHRISTIANSEN M, RASMUSSEN H, KRISTENSEN PA, MOLLER JT. DO BLOOD CONCENTRATIONS OF NEURONE SPECIFIC ENOLASE AND S-100 BETA PROTEIN REFLECT COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER ABDOMINAL SURGERY? ISPOCD GROUP. *BR J ANAESTH.* 2000;84(2):242-4.
125. RASMUSSEN LS, LARSEN K, HOUX P, SKOVGAARD LT, HANNING CD, MOLLER JT. THE ASSESSMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE FUNCTION. *ACTA ANAESTHESIOL SCAND.* 2001;45(3):275-89.
126. REEVE BB, CHEN RC, MOORE DT, DEAL AM, USINGER DS, LYONS JC, TAICOTT JA (2014) IMPACT OF COMORBIDITY ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AFTER PROSTATE CANCER TREATMENT: COMBINED ANALYSIS OF TWO PROSPECTIVE COHORT STUDIES. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.12723/abstract>  
[STAND: 19.02.2018, 21:20].
127. REGIERUNGSBERICHT DER BUNDESREGIERUNG (2016) GERECHTE BILDUNGSCHANCEN FÜR ALLE [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.bundesregierung.de/Content/DE/Artikel/2016/11/2016-11-28-gut-leben-5-gerechte-bildungschancen.html>  
[STAND: 19.02.2018, 21:25].
128. REN L, ZHENG Y, WU L, GU Y, HE Y, JIANG B, ZHANG J, ZHANG L, LI J (2018) INVESTIGATION OF THE PREVALENCE OF COGNITIVE IMPAIRMENT AND ITS RISK FACTORS WITHIN THE ELDERLY POPULATION IN SHANGHAI, CHINA. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.nature.com/articles/s41598-018-21983-w>  
[STAND: 9.06.2018, 16:25].
129. RICHTERS A, DERKS J, HUSSON O, VAN ONNA IEW, FOSSION LMCL, KIL PJM, VERNHOEVEN RH, AARTS AM (2015) EFFECT OF SURGICAL MARGIN STATUS AFTER RADICAL PROSTATECTOMY ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND ILLNESS PERCEPTION IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078-1439\(14\)00349-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078-1439(14)00349-4)  
[STAND: 20.02.2018, 17:55].

130. RIEF W, MARTIN A, KLAIBERG A, BRÄHLER E. BASE RATES FOR PANIC AND DEPRESSION ACCORDING TO THE BRIEF PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE: A POPULATION-BASED STUDY. *J AFFECT DISORD.* 2004;82:271-6.
131. ROBERT KOCH-INSTITUT (2016) BERICHT ZUM KREBSGESCHEHEN IN DEUTSCHLAND 2016. [ONLINE IM INTERNET.] URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile) [STAND: 14.03.2018, 15:15].
132. ROBINSON T, RAEBURN C, TRAN Z, BRENNER LA, MOSS M. MOTOR SUBTYPES OF POSTOPERATIVE DELIRIUM IN OLDER ADULTS. *ARCH SURG.* 2011;146(3):295-300.
133. ROEHR S, LUCK T, PABST A, BICKEL H, KÖNIG H-H, LÜHMANN D, FUCHS A, WOLFSGRUBER S, WIESE B, WEYERER S, MÖSCH E, BRETTSCHEIDER C, MALLON T, PENTZEK N, WAGNER N, MAMONE S, WERLE J, SCHERER M, MAIER W, JESSEN S, RIEDEL-HELLER SG. SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE IS LONGITUDINALLY ASSOCIATED WITH LOWER HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE. *INT PSYCHOGERIATR.* 2017;29(12):1939-50.
134. ROSA IM, HENRIQUES AG, WILTFANG J, DA CRUZ ES. PUTATIVE DEMENTIA CASES FLUCTUATE AS A FUNCTION OF MINI-MENTAL STATE EXAMINATION CUT-OFF POINTS. *J ALZHEIMERS DIS.* 2018;61(1):157-167.
135. ROUMEGUERE T, BOLLENS R, BOSSCHE MV, ROCHET D, BIALEK D, HOFFMAN P, QUACKELS T, DAMOUN A, WESPES E, SCHULMA CC. RADICAL PROSTATECTOMY: A PROSPECTIVE COMPARISON OF ONCOLOGICAL AND FUNCTIONAL RESULTS BETWEEN OPEN AND LAPAROSCOPIC APPROACHES. *WORLD J UROL.* 2003;20(6):360-6.
136. RUNDSHAGEN I. POSTOPERATIVE KOGNITIVE DYSFUNKTION. *DTSCH ARZTEBL INT.* 2014;111:119-25.

137. RUSH S, ALIBHAI SMH, XU L, XU W, LOUIS AS, MATTHEW AG, NESBITT A, FLLESHNER NE, HAMILTON RJ, KULKARNI G, ZLOTTA A, JEWETT MAS, TRACHTENBERG J. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN ROBOTIC VERSUS OPEN RADICAL PROSTATECTOMY. *CAN UROL ASSOC J.* 2015;9(5-6):179-187.
138. SACHDEV PS, LIPNICKI DM, KOCHAN NA, CRAWFORD JD, THALAMUTHU A, ANDREWS G, BRAYNE C, MATTHEWS F, BLOSSOM CMS, LIPTON RB, KATZ MJ, RITCHIE K, CARRI I, ANCELIN M-L, LAM LCW, WONG CHY, FUNG AWT, GUAITA A, VACCARO R, DAVIN A, GANGULI M, DODGE H, HUGHES T, ANSTEY KJ, CHERBUIN N, BUTTERWORTH P, NG TP, GAO Q, REPPERMUND S, BRODATY H, SCHUPF N, MANLY J, STERN Y, LOBO A, LOPEZ-ANTON R, SANTABÁRBARA X (2015) THE PREVALENCE OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN DIVERSE GEOGRAPHICAL AND ETHNOCULTURAL REGIONS: THE COSMIC COLLABORATION.[ONLINE IM INTERNET.] URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142388> [STAND: 9.06.2018, 16:20].
139. SARAÇLI Ö, AKCA ASD, ATASOY N, ÖNDER Ö, ŞENORMANCI Ö, KAYGISIZ İ, ATIK L. THE RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY OF LIFE AND COGNITIVE FUNCTIONS, ANXIETY AND DEPRESSION AMONG HOSPITALIZED ELDERLY PATIENTS. *CLIN PSYCHOPHARMACOL NEUROSCI.* 2015;13(2):194-200.
140. SCHALOCK RL (2004) THE CONCEPT OF QUALITY OF LIFE: WHAT WE KNOW AND DO NOT KNOW. [Online im Internet.] URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2788.2003.00558.x> [Stand: 14.07.2018, 10:00].
141. SHOU J, DU Z, WANG H, REN L, LIU Y, ZHU S (2018) QUALITY OF LIFE AND ITS CONTRIBUTING FACTORS IN AN ELDERLY COMMUNITY-DWELLING POPULATION IN SHANGHAI, CHINA. [ONLINE IM INTERNET.] URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/psyg.12288/abstract> [STAND: 20.02.2018, 18:10].

142. SPRANGERS MA, SCHWARTZ CE. INTEGRATING RESPONSE SHIFT INTO HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE RESEARCH: A THEORETICAL MODEL. SOC SCI MED. 1999;48(11):1507-15.
143. SRISURAPANONT M, SUTTAJIT S, EURVIRIYANUKUL K, VARNADO P (2017) DISCREPANCY BETWEEN OBJECTIVE AND SUBJECTIVE COGNITION IN ADULTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. [ONLINE IM INTERNET.] URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04353-w> [STAND: 20.02.2018, 18:15].
144. STEINMETZ J, CHRISTENSEN KB, LUND T, LOHSE N, RASMUSSEN LS. LONG-TERM CONSEQUENCES OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION: ANESTHESIOLOGY. 2009;110(3):548-55.
145. SULLIVAN B, PAYNE TW. AFFECTIVE DISORDERS AND COGNITIVE FAILURES: A COMPARISON OF SEASONAL AND NONSEASONAL DEPRESSION. AM J PSYCHIATRY. 2007;164(11):1663-7.
146. SUNDARESAN P, SULLIVAN L, PENDLEBURY S, KIRBY A, RODGER A, JOSEPH D, ET AL. PATIENTS' PERCEPTIONS OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE DURING AND AFTER ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR T1N0M0 BREAST CANCER. CLIN ONCOL. 2015;27(1):9-15.
147. TENG E, TASSNIYOM K, LU PH. REDUCED QUALITY OF LIFE RATINGS IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: ANALYSES OF SUBJECT AND INFORMANT RESPONSES. AM J GERIATR PSYCHIATRY OFF J AM ASSOC GERIATR PSYCHIATRY. 2012;20(12):1016-25.
148. TERRANDO N, ERIKSSON LI, RYU JK, YANG T, MONACO C, FELDMANN M, JONSSON FAGERLUND M, CHARO IF, AKASSOGLU K, MAZE M. RESOLVING POSTOPERATIVE NEUROINFLAMMATION AND COGNITIVE DECLINE. ANN NEUROL. 2011;70(6):986-95.

149. TISCHLER L, PETERMANN F. TRAIL MAKING TEST (TMT). Z FÜR PSYCHIATR PSYCHOL PSYCHOTHER. 2010;58(1):79-81.
150. TOMBAUGH TN. TRAIL MAKING TEST A AND B: NORMATIVE DATA STRATIFIED BY AGE AND EDUCATION. ARCH CLIN NEUROPSYCHOL. 2004;19(2):203-14.
151. TORVINEN S, FÄRKKILÄ N, SINTONEN H, SAARTO T, ROINE RP, TAARI K. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PROSTATE CANCER. ACTA ONCOL. 2013;52(6):1094-101.
152. VONDRAKOVA D, KRUGER A, JANOTKA M, MALEK F, DUDKOVA V, NEUZIL P, OSTADAL P (2017) ASSOCIATION OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE VALUES WITH OUTCOMES IN CARDIAC ARREST SURVIVORS IS DEPENDENT ON THE TIME OF SAMPLE COLLECTION. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501942/>  
[STAND: 20.02.2018, 18:35].
153. WALLACE JC, VODANOVICH S. CAN ACCIDENTS AND INDUSTRIAL MISHAPS BE PREDICTED? FURTHER INVESTIGATION INTO THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE FAILURE AND REPORTS OF ACCIDENTS. J BUS PSYCHOL. 2003;17(4):503-14.
154. WALLERSTEDT A, NYBERG T, CARLSSON S, THORSTEINSDOTTIR T, STRANNE J, TYRITZIS SI, STINESEN KOLLBERG S, HUGOSSON J, BJARTELL A, WILDERÄNG U, WIKILUND P, STEINECK G, HAGLIND E (2017) QUALITY OF LIFE AFTER OPEN RADICAL PROSTATECTOMY COMPARED WITH ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY. [ONLINE IM INTERNET.] URL:  
[http://www.eu-focus.europanurology.com/article/S2405-4569\(17\)30297-3/fulltext](http://www.eu-focus.europanurology.com/article/S2405-4569(17)30297-3/fulltext)  
[STAND: 20.02.2018, 18:40].
155. WARE JE, GANDEK B. OVERVIEW OF THE SF-36 HEALTH SURVEY AND THE INTERNATIONAL QUALITY OF LIFE ASSESSMENT (IQOLA) PROJECT. J CLIN EPIDEMIOL. 1998;51(11):903-12.

156. WARE JE, SHERBOURNE CD. THE MOS 36-ITEM SHORT-FORM HEALTH SURVEY (SF-36): I. CONCEPTUAL FRAMEWORK AND ITEM SELECTION. MED CARE. 1992;30(6):473-83.
157. WARE JE, SNOW K, KOSINSKI M, GANDEK B (1993) SF36 HEALTH SURVEY: MANUAL AND INTERPRETATION GUIDE. [ONLINE IM INTERNET.] URL: [https://www.researchgate.net/publication/247503121\\_SF36\\_Health\\_Survey\\_Manual\\_and\\_Interpretation\\_Guide](https://www.researchgate.net/publication/247503121_SF36_Health_Survey_Manual_and_Interpretation_Guide) [STAND: 20.02.2018, 18:45].
158. WARE JE, KOSINSKI M, KELLER SD. A 12-ITEM SHORT-FORM HEALTH SURVEY: CONSTRUCTION OF SCALES AND PRELIMINARY TESTS OF RELIABILITY AND VALIDITY. MED CARE. 1996;34(3):220-33.
159. WENZ M (1998) DER CALIFORNIA VERBAL LEARNIG TEST (CVLT), DEUTSCHE FASSUNG, BEI ALZHEIMER-KRANKHEIT. DIPLOMARBEIT. UNIVERSITÄT KONSTANZ.
160. WHITLOCK E, VANNUCCI A, AVIDAN MS. POSTOPERATIVE DELIRIUM. MINERVA ANESTESIOLOG. 2011;77(4):448-56.
161. WONG JL, WETTERNECK C, KLEIN A. EFFECTS OF DEPRESSED MOOD ON VERBAL MEMORY PERFORMANCE VERSUS SELF-REPORTS OF COGNITIVE DIFFICULTIES. INT J REHABIL HEALTH. 2000;5(2):85-97.
162. WOODS DL, KISHIYAMA MM, YUND EW, HERRON TJ, EDWARDS B, POLIVA O, HINK RF, REED B. IMPROVING DIGIT SPAN ASSESSMENT OF SHORT-TERM VERBAL MEMORY. J CLIN EXP NEUROPSYCHOL. 2011;33(1):101-11.
163. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1997) WHOQOL MEASURING QUALITY OF LIFE. [ONLINE IM INTERNET.] URL: [http://www.who.int/mental\\_health/media/68.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf) [STAND: 14.07.2018, 08:45].



164. YARDAN T, ERENLER AK, BAYDIN A, AYDIN K, COKLUK C. USEFULNESS OF S100B PROTEIN IN NEUROLOGICAL DISORDERS. JPMA-J PAK MED ASSOC. 2011;61(3):276-81.
165. YAXLEY JW, COUGHLIN GD, CHAMBERS SK, OCCHIPINTI S, SAMARATUNGA H, ZAJDLEWICZ L, DUNGLISON N, CARTER R, WILLIAMS S, PAYTON DJ, PERRY-KEENE J, LAVIN MF, GARDINER RA. ROBOT-ASSISTED LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMY VERSUS OPEN RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY: EARLY OUTCOMES FROM A RANDOMISED CONTROLLED PHASE 3 STUDY. THE LANCET. 2016;388(10049):1057-66.
166. ZAFAR SY, MCNEIL RB, THOMAS CM, LATHAN CS, AYANIAN JZ, PROVENZALE D. POPULATION-BASED ASSESSMENT OF CANCER SURVIVORS' FINANCIAL BURDEN AND QUALITY OF LIFE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY. J ONCOL PRACT. 2014;11(2):145-50.
167. ZHANG Y-H, GUO X-H, ZHANG Q-M, YAN G-T, WANG T-L. SERUM CRP AND URINARY TRYPSIN INHIBITOR IMPLICATE POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION ESPECIALLY IN ELDERLY PATIENTS. INT J NEUROSCI. 2015;125(7):501-6.
168. ZLATAR ZZ, MOORE RC, PALMER BW, THOMPSON WK, JESTE DV. COGNITIVE COMPLAINTS CORRELATE WITH DEPRESSION RATHER THAN CONCURRENT OBJECTIVE COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE SAGE BASELINE SAMPLE. J GERIATR PSYCHIATRY NEUROL. 2014;27(3):181-7.

## 10 Abbildungsverzeichnis

### ABBILDUNG 1:

FLUSSDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER STUDIENTEILNEHMER UND DER VERWENDETEN TESTVERFAHREN .....	20
--	----

### ABBILDUNG 2:

URSACHEN DES STUDIENAUSSCHLUSSES (DROP-OUT) .....	30
---	----

### ABBILDUNG 3:

SELBSTBEURTEILTE KOGNITIVE FEHLER DREI UND 12 MONATE NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE .....	37
---	----

### ABBILDUNG 4:

MENTALE UND PHYSISCHE KOMPONENTE DER LEBENSQUALITÄT 12 MONATE POSTOPERATIV .....	40
---	----

### ABBILDUNG 5:

DARSTELLUNG DER ACHT DOMÄNEN DER LEBENSQUALITÄT AM 12-MONATS-FOLLOW-UP .....	41
---	----

## 11 Tabellenverzeichnis

### TABELLE 1:

SUMMENWERTE DES PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE 9 NACH AUSPRÄGUNG DER DEPRESSIVEN SYMPTOMATIK (NACH KROENKE ET AL. 2001) .....	23
---	----

### TABELLE 2:

DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE MERKMALE DER STUDIENPOPULATION.....	32
--	----

### TABELLE 3:

SCHULBILDUNG, BILDUNGSGRAD SOWIE MEDIANE SUMMENWERTE DES PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRES UND MINI-MENTAL STATE EXAMINATION TESTS .....	33
--	----

### TABELLE 4:

LABORCHEMISCHE PARAMETER DER STUDIENKOHORTE .....	33
---	----

### TABELLE 5:

ANÄSTHESIOLOGISCH RELEVANTE PERI- UND INTRAOPERATIVE PARAMETER DER STUDIENPOPULATION .....	34
--	----

### TABELLE 6:

PROSTATAKARZINOM-SPEZIFISCHE BEFUNDE DER STUDIENTEILNEHMER .....	36
--	----

### TABELLE 7:

EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE SELBSTBEURTEILTE KOGNITIVE LEISTUNGSFÄHIGKEIT AM 12-MONATS-FOLLOW-UP .....	38
--	----

### TABELLE 8:

EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE SELBSTBEURTEILTE KOGNITIVE LEISTUNGSFÄHIGKEIT AM 12-MONATS-FOLLOW-UP NACH ADJUSTIERUNG MITTELS MULTIVARIATER REGRESSIONSANALYSE .....	39
---	----

### TABELLE 9:

LEBENSQUALITÄT 12 MONATE NACH RADIKALER PROSTATEKTOMIE .....	42
--	----

### TABELLE 10:

EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE PHYSISCHE KOMPONENTE DER LEBENSQUALITÄT AM 12-MONATS-FOLLOW-UP .....	43
--	----

### TABELLE 11:

EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE PHYSISCHE KOMPONENTE DER LEBENSQUALITÄT AM 12-MONATS-FOLLOW-UP NACH ADJUSTIERUNG MITTELS MULTIVARIATER REGRESSIONSANALYSE .....	44
---	----

**TABELLE 12:**

EINFLUSSVARIABLEN AUF DIE PSYCHISCHE KOMPONENTE DER LEBENSQUALITÄT AM  
12-MONATS-FOLLOW-UP ..... 44

**TABELLE 13:**

EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PSYCHISCHE KOMPONENTE DER LEBENSQUALITÄT AM  
12-MONATS-FOLLOW-UP NACH ADJUSTIERUNG MITTELS MULTIVARIATER ANALYSE ..... 45

## 12 Danksagung

Zunächst möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz, Ärztlicher Leiter des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christian Zöllner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie für die Möglichkeit bedanken, im Rahmen der Arbeitsgruppe Neuroanästhesie eine Promotion durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Marlene Fischer für die immerwährende Unterstützung in allen Phasen meiner Dissertation sowie die Bereitschaft stets ansprechbar zu sein. Danke für all die guten konstruktiven Vorschläge, die investierte Zeit um diese Arbeit zu Ende zu bringen und die vielen netten Gespräche abseits der rein wissenschaftlichen Ebene.

Ein herzlicher Dank gilt Frau Dr. med. Lea von Bialy und Ellen Höptner für das Lektorat dieser Arbeit. Ohne eure wertvollen stilistischen, inhaltlichen, grammatikalischen und rechtschreiblichen Korrekturen und Hinweise würde diese Arbeit so niemals zu Papier gebracht worden sein.

Besonders möchte ich meiner Frau Neele danken. Deine fortwährende Unterstützung in allen Lebenslagen ist von unglaublichem Wert. Deine unzähligen Ideen und deine unermüdliche Hilfestellung bei der Durchführung dieser Arbeit haben mich stets ermutigt weiterzumachen und diese Arbeit fertigzustellen.

Der wichtigste Dank gilt meinen Eltern. Ihr habt mich in jeglicher Hinsicht von Beginn an unterstützt und meinen Lebensweg geebnet. Die Möglichkeit zum Schreiben dieser Dissertation habe ich maßgeblich euch zu verdanken.

Bei allen Patienten möchte ich mich für ihr Engagement im Rahmen der Studienteilnahme ganz herzlich bedanken.

## **13 Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

## **14 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....