

Aus der Klinik für Urologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Albers

Früherkennung kognitiver Defizite bei Zystektomiepatienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Vera-Friederike Feldmeier

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Markus Giessing

Zweitgutachter: Priv.- Doz. Dr. med. Johannes Stegbauer

Für meine Eltern.

Zusammenfassung

In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen an Harnblasenkrebs, ein Drittel von diesen Patienten wird mit einem muskelinvasiven Tumor diagnostiziert. Therapie der Wahl bei diesen Patienten ist eine radikale Zystektomie mit Anlage einer Harnableitung. Dies kann eine kontinente (Neoblase oder katheterisierbarer Pouch) oder eine inkontinente Ableitung sein (Konduit oder Ureterokutaneostomie). Welche Form der Harnableitung für den individuellen Patienten in Frage kommt, entscheiden Patient und Arzt unter Berücksichtigung der Tumorausdehnung, der präoperativen Nierenfunktion sowie vorhandener Vorerkrankungen gemeinsam. Diese Einschätzung, die insbesondere auch die kognitiven Fähigkeiten des Patienten in Betracht zieht, ist zum heutigen Zeitpunkt zumeist subjektiv, nicht strukturiert, benutzt keine validierten Instrumente und ist daher im Einzelfall nicht reproduzierbar. Patienten, die sich für eine kontinente Harnableitung eignen, müssen dazu motiviert sein, sich mit ihrer Harnableitung auseinanderzusetzen und den Umgang mit der Harnableitung zu erlernen, was eine hohe Compliance und Adhärenz voraussetzt. Entsprechend sind Erkrankungen, die herabgesetzte kognitive Fähigkeiten bedingen (psychiatrische Vorerkrankungen, Demenz) absolute Kontraindikationen für eine kontinente Harnableitung. Insbesondere kognitive Defizite mit nur gering ausgeprägten Symptomen, wie beim „Mild Cognitive Impairment“ (MCI), können jedoch unbemerkt bleiben. Ziel der vorliegenden Arbeit war es Zystektomiepatienten auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Hier wurden standardisierte und validierte Kognitionstests präoperativ angewandt. Ergänzt wurden diese Tests durch Evaluation der psychosozialen Belastung, des physischen Befindens sowie durch Erhebung der Lebensqualität. Zudem folgte in einer Nachfolgeuntersuchung die Erhebung der Kognition nach Zystektomie. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Zystektomiepatienten im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung vermehrt kognitive Defizite in Form eines MCI aufwiesen. Die kognitiven Defizite waren dabei unbeeinflusst vom Allgemeinzustand des Patienten und ggf. vorliegenden Depressionen und/oder Ängsten. Patienten mit MCI waren sich ihrer Defizite häufig nicht bewusst. Die in der vorliegenden Studie gefundenen Erkenntnisse sollten in der Behandlung von Zystektomiepatienten berücksichtigt werden um eine individuell optimale Harnableitung anbieten zu können. Inwieweit präoperative kognitive Defizite die Langzeitergebnisse nach Zystektomie und Harnableitung beeinflussen, muss in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

Abstract

In Germany, around 30,000 people are diagnosed with bladder cancer every year, and one third of these patients with a muscle-invasive tumor. The treatment of choice in these patients is a radical cystectomy with urinary diversion. This may be in form of a continent diversion (neobladder or pouch) or in form of an incontinent diversion (conduit or ureterocutaneostomy). Which form of urinary diversion is suitable for the individual patient is decided by the patient and the physician together, taking into account the extent of the tumor, the preoperative renal function and the pre-existing comorbidities. However, this assessment, which also takes into account in particular the cognitive abilities of the patient, is at the moment mostly subjective, not structured, does not use validated instruments and is therefore not reproducible for the individual patient. Patients who are eligible for a continent urinary diversion need to be motivated to learn about their urinary diversion and how to handle it, which requires a rather high compliance and adherence. Accordingly, diseases that cause reduced cognitive abilities (psychiatric illnesses, dementia) are absolute contraindications for a continent urinary diversion. In particular, cognitive deficits with only mild symptoms, such as "mild cognitive impairment" (MCI), may be unnoticed during standard preoperative evaluation. The aim of the present study was to examine patients with cystectomy regarding their cognitive performance. Standardized and validated cognitive tests were used preoperatively. These tests were supplemented by evaluation of psychosocial stress, physical well-being and quality of life. In addition, a follow-up investigation was performed by cognition test after cystectomy. The results of the study show that cystectomy patients had more cognitive deficits in the form of mild cognitive impairment (MCI) compared to their normal aged population. The cognitive deficits were unaffected by the general condition of the patient and possibly existing depression and/ or anxiety. Patients with MCI were often unaware of their deficits. The findings of the present study should be considered in the treatment of cystectomy patients in order to offer an individually optimal urinary diversion. To what extent preoperative cognitive deficits influence the long-term results after cystectomy and urinary diversion must be investigated in further prospective studies.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria	LK	Lymphknoten
Abb.	Abbildung	M	Median
ASA	American Society of Anesthesiologists	MAINZ	Mixed Augmentation Ileum ´n Zecum
BMI	Body Mass Index	MVAC	Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin
ca.	circa	MCI	Mild Cognitive Impairment
CIS	Carcinoma in situ	mg	Milligramm
cm	Zentimeter	min	Minute
CO ₂	Kohlenstoffdioxid	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
CT	Computertomographie	MMST	Mini-Mental-Status-Test
DemTect-Test	Demenz-Detektions-Test	MRT	Magnetresonanztomographie
DM	Diabetes mellitus	n	Anzahl
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	o.g.	oben genannte(n)
EEG	Elektroenzephalografie	ORC	offene radikale Zystektomie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	<i>p</i>	zweiseitige Signifikanz
FU	Follow-up	Q _{.25} - Q _{.75}	1. und 3. Quartil
GC	Gemcitabin, Cisplatin	QLQ-C30	Quality of Life-Questionnaire (30 Fragen)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	RARC	roboterassistierte radikale Zystektomie
Ggf.	gegebenenfalls	s.u.	siehe unten
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase	r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version)	r _s	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient
ICD-10	International Classification of Diseases ("Internationale Klassifikation von Krankheiten"), Version 10	TUR-BT	transurethrale Blasentumorresektion
kg	Kilogramm	UCN	Ureterokutaneostomie
Lig.	Ligamentum	ZX	Zystektomie
		</ ≤	kleiner als/ kleiner gleich
		>/ ≥	größer als/ größer gleich

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Harnblasenkarzinom	1
1.1.1	Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms	3
1.1.2	Prognose.....	4
1.1.3	Diagnostik und Therapie	4
1.1.4	Operative Technik der Zystektomie	7
1.1.5	Formen der Harnableitung nach Zystektomie	11
1.2	Kognitive Einschränkungen	20
1.2.1	Leichte kognitive Beeinträchtigung – Mild Cognitive Impairment	20
1.2.2	Demenz.....	20
1.2.3	Testverfahren der Kognition.....	22
1.3	Depression	22
1.4	Ziele der Arbeit	23
2	Material und Methoden	25
2.1	Studiendesign und Studienpopulation	25
2.2	Testinstrumente	27
2.2.1	DemTect – Demenz-Detektions-Test.....	27
2.2.2	Mini-Mental-Status-Test.....	28
2.2.3	Uhren-Zeichen-Test.....	29
2.2.4	NCCN Distress-Thermometer	31
2.2.5	Barthel-Index.....	32
2.2.6	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)	33
2.2.7	ASA-Klassifikation.....	34
2.2.8	EORTC QLQ-C30	34
2.2.9	KARNOFSKY-Index.....	35
2.2.10	ECOG Performance Status	36
2.2.11	Charlson Komorbiditäts-Index (CCI).....	37
2.3	Statistische Methoden	38
2.4	Ethikvotum.....	39
3	Ergebnisse	40
3.1	Studienkollektiv.....	40
3.1.1	Demographische Daten der Studienpopulation.....	41

3.1.2	Angewandte OP-Verfahren der Zystektomie und Harnableitung	41
3.2	Ergebnisse der kognitiven Testungen	43
3.2.1	Ergebnisse DemTect- Demenz-Detektions-Test.....	43
3.2.2	Mini-Mental-Status-Test (MMST)	44
3.2.3	Uhren-Zeichen-Test.....	45
3.3	Ergebnisse der Tests zur psychischen Belastung	46
3.3.1	HADS-D	46
3.3.2	NCCN Distress-Thermometer	48
3.4	Lebensqualität	49
3.4.1	Ergebnisse der Funktionsskalen EORTC QLQ-C30	49
3.5	Risikofaktoren der kognitiven Funktion.....	52
3.6	Ergebnisse TUR-BT Vergleichskollektiv mit oberflächlichem Blasentumor .	53
3.6.1	DemTect-Ergebnisse Zystektomie-Patienten vs. TUR-BT Vergleichskollektiv	54
3.7	Korrelation ärztliche Einschätzung – DemTect.....	54
3.8	Postoperativer Verlauf	56
3.8.1	Postoperativer Longitudinalverlauf.....	56
3.8.2	Postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation)	57
3.8.3	Postoperative stationäre Krankenhausaufenthalte.....	58
3.9	Kontinenz.....	59
4	Diskussion	60
4.1	Patientenkollektiv.....	62
4.2	Reliabilität der Testverfahren.....	64
4.3	Prävalenz kognitiver Defizite und Risikofaktoren.....	64
4.4	Untersuchung diverser Einflussfaktoren auf die DemTect-Testergebnisse .	66
4.5	Vergleichskollektiv TUR-BT Patienten.....	68
4.6	Postoperativer Verlauf Kognition	69
4.7	Postoperativer Verlauf Kontinenz	69
4.8	Postoperativer Verlauf emotionale Funktion/ kognitive Leistungsfähigkeit ..	70
4.9	Postoperativer Verlauf Komplikationen.....	70
4.10	Postoperativer Verlauf Mortalität	70
4.11	Postoperativer Verlauf Wiederholungstestung Kognition	71
4.12	Kritische Einschätzung der vorliegenden Studie	72
5	Schlussfolgerungen	74

6	Literatur- und Quellenverzeichnis	75
7	Anhang	80
8	Danksagung	84

1 Einleitung

1.1 Das Harnblasenkarzinom

Aktuell erkranken in Deutschland circa 30.000 Menschen im Jahr an einem Harnblasenkarzinom [1]. Das Harnblasenkarzinom rangiert in der Krebsstatistik aller Malignome bei Männern an vierter und bei Frauen an 14. Stelle und ist nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Urogenitaltumor. Das Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken nimmt mit steigendem Alter zu, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 75 Jahren, weniger als 1 % der Harnblasenkarzinome treten bei Patienten unter 40 Jahren auf. Trotz der hohen Inzidenz ist die Mortalität des Harnblasenkarzinoms vergleichsweise gering, was wesentlich dadurch bedingt ist, dass Neuerkrankungen vorwiegend im nicht-muskelinvasiven Stadium (siehe unten) diagnostiziert werden. In Deutschland sind im Jahr 2015 circa 5700 Menschen an einem Harnblasenkarzinom verstorben [1].

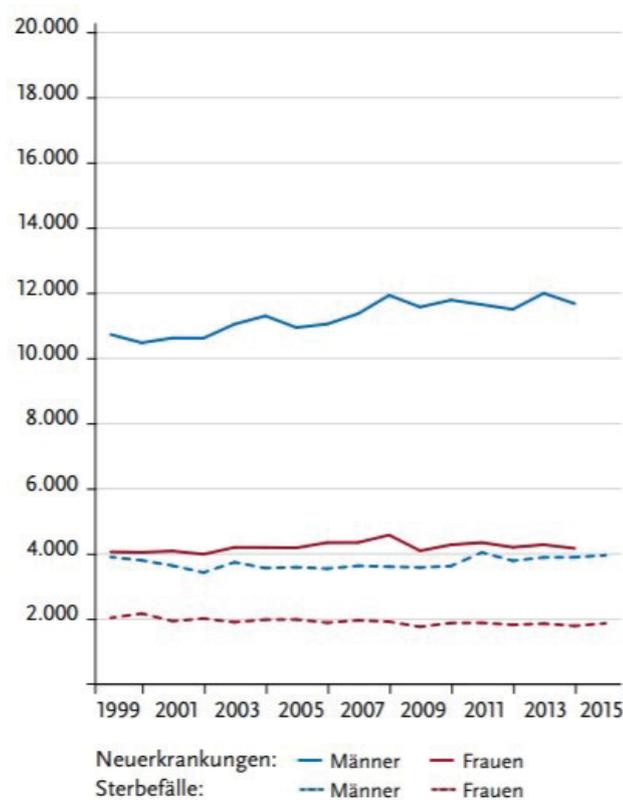


Abb. 1 Absolute Anzahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht unterteilt, ICD-10 C67(bösartige Neubildung der Harnblase), Deutschland 1999-2014/2015 [2]

Bei Erstdiagnose haben 70 % der Patienten ein nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom, bei 30 % besteht jedoch schon eine Infiltration in die Muskulatur der Harnblase (muskelinvasives Blasenkarzinom). Etwa 15 % der Patienten haben bei der Diagnosestellung bereits Metastasen [3].

Histopathologisch handelt es sich bei etwa 94 % der Harnblasenkarzinome um Urothelkarzinome, 1-3 % der Blasenkarzinome sind Plattenepithel- oder Adenokarzinome [1, 4]. Plattenepithelkarzinome entstehen meist auf der Basis einer Dysplasie oder Metaplasie des normalen Urothels zu Plattenepithel. Das Adenokarzinom entsteht entweder primär in der Harnblase oder es geht vom Urachus aus, kann jedoch auch im Rahmen von Harnableitungen mit Darmabschnitten entstehen oder sekundär als Metastase.

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Urothelkarzinoms der Blase gehört das Rauchen von Zigaretten. Raucher haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein- bis zu fünffach erhöhtes Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken, Dauer und Höhe des Tabakkonsums korrelieren mit dem Erkrankungsrisiko [3, 5].

Als weiteres Risiko gilt (die meist berufliche) Schadstoffexposition mit Benzidin, Naphthylamin, Aminodiphenyl, und aromatischen Aminen. Die Entstehung eines Urothelkarzinoms in Zusammenhang mit beruflicher Exposition kann zur Anerkennung als beruflich bedingte Erkrankung führen. Weiterhin können Medikamente wie Chlornaphazin, Cyclophosphamid und Phenacetin die Entstehung des Harnblasenkarzinoms bedingen [3, 6]. Chronische Infektionen der Harnblase wie die Bilharziose und das langjährige Tragen eines Katheters werden mit der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms der Harnblase in Verbindung gebracht [7]. Zudem kann eine genetische Veranlagung im Rahmen von genetischen Syndromen die Entstehung eines Blasenkarzinoms bedingen.

Der Einfluss nutritiver Faktoren (fettreich und obstarm) ist umstritten, eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme kann ggf. protektiv wirken [8].

1.1.1 Tumorstadien des Harnblasenkarzinoms

Die Stadieneinteilung (*Staging*) des Urothelkarzinoms sowie die Differenzierungsgrade des Primärtumors erfolgen nach der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer).

nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom	Ta: nichtinvasives papilläres Karzinom Tis: Carcinoma in situ: flaches anaplastisches Epithel mit geringgradiger Differenzierung, ohne Polarität und ohne Invasion T1: Infiltration bis subepitheliales Bindegewebe (Lamina submucosa)
T2	Infiltration der Harnblasenmuskulatur T2a: Infiltration bis zur inneren Hälfte der Lamina muscularis T2b: Infiltration bis zur äußeren Hälfte der Lamina muscularis
T3	Perivesikale Tumordinfiltration. T3a: mikroskopische perivesikale Infiltration T3b: makroskopische perivesikale Infiltration
T4	Infiltration von Nachbarorganen. T4a: Infiltration Prostata, Uterus und Vagina T4b: Infiltration Becken- oder Bauchwand
N	Lymphknotenbefall. N0: keine befallenen Lymphknoten N1: solitäre Lk-Metastase (hypogastrisch, obturatorisch, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten). N2: multiple Lk-Metastasen (hypogastrisch, obturatorisch, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten). N3: Lk-Metastasen entlang der Aa. iliaca communes
M	Fernmetastasen. M0: keine Fernmetastasen M1: Fernmetastasen
G	Grading. -urotheliales Papillom -Papilläre uretheliale Neoplasie mit niedrig malignen Potential (PUNLMP) -low grade: entspricht G1: gut differenziert und Anteile von G2: mäßig differenziert -high grade: entspricht G2–G3: schlecht bis undifferenziert

Tabelle 1 TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms [3].

1.1.2 Prognose

Ca. 70 % der Harnblasenkarzinome sind zum Diagnosezeitpunkt nicht-muskelinvasive Tumoren (Ta, Tis, T1), von denen abhängig vom Risikoprofil etwa 10-15 % eine Muskelinvasion entwickeln [9]. Die Heilungschancen sind insbesondere bei gut differenzierten *low-grade* Tumoren günstig, da es in diesen Stadien nur selten zu einer Ausbildung von Metastasen kommt. Hohe Rezidivraten des Blasenkarzinoms machen jedoch eine regelmäßige urologische Nachkontrolle erforderlich. Eine deutlich schlechtere Prognose haben muskelinvasive Tumoren. Abhängig von der Invasionstiefe lassen sich bei bis zu 40 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eine lymphonodale und/ oder Fernmetastasierung feststellen [10]. Die häufigsten Metastasenlokalisationen sind Lunge, Leber und Knochen.

Bei Patienten nach radikaler Zystektomie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate Stadien-abhängig bei pT2-Tumoren etwa 89 %, bei pT3a 78 %, bei pT3b 62 % und bei pT4 50 %. Liegt ein Lymphknotenbefall vor, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei unter 20 % [11, 12].

Tumorstadium	N	5-Jahres- Überlebensrate (korrigiert %)	10-Jahres- Überlebensrate (korrigiert %)
<pT3a	374	78,8	72,9
>pT3b	312	36,8	33,3
N0	493	66,7	61,7
N+	193	31,2	27,7

Tabelle 2 Krankheitsspezifisches Überleben nach radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase [13]

1.1.3 Diagnostik und Therapie

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Urothelkarzinoms, z.B. bei Mikro- oder schmerzloser Hämaturie und/ oder Dysurie und/oder positiver Urinzytologie erfolgt die initiale Diagnostik durch eine Weißlicht-Urethrozystoskopie. Ggf. kann auch eine photodynamische Diagnostik erfolgen, bei der sich nach intravesikaler Installation von Hexaminolävlinsäure flache

Tumoren eventuell besser diagnostizieren lassen mittels Blaulichtzystoskopie. Bei suspekten Arealen erfolgt eine transurethrale Resektion des Harnblasentumors (TUR-BT).

Bei diesem Eingriff wird neben dem sichtbaren Tumoranteil zusätzlich der Tumorgrund einschließlich der Muskelschicht der Harnblase (Muscularis) reseziert, um ein histopathologisches *Staging* und insbesondere die oben erwähnte prognostisch wichtige Differenzierung zwischen T1- und T2-Tumoren (keine Muskelinvasion gegenüber Muskelinvasion) zu ermöglichen.

Bei einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom erfolgt mittels TUR-BT die komplette Entfernung (*En-bloc*) der Tumormanifestation und damit auch die lokale Therapie [4]. Die Histologie des entfernten Präparates entscheidet über die weitere Vorgehensweise und dient dazu das Progressions- und Rezidivrisiko einzuschätzen [14]. Je nach Risikoprofil wird neben einer Nachresektion nach 2-6 Wochen eine adjuvante intravesikale Therapie mit einem Chemotherapeutikum oder BCG (Bacillus Calmette-Guerin) angeschlossen.

Wird im weiteren Verlauf ein *low-grade* Rezidiv entdeckt, wird eine weitere intravesikale Chemotherapie und Nachresektionen empfohlen. Bei einem *high-grade* Rezidiv oder endoskopisch nicht resezierbarem Tumor ist eine radikale Zystektomie indiziert (siehe Kapitel 1.1.4).

Eine Sonderstellung nimmt das Carcinoma in situ ein. Es handelt sich um eine gering differenzierte und tumorbiologisch aggressive flache Urothelneoplasie. Nachgewiesen werden diese Läsionen, wie oben beschrieben, mittels photodynamischer Diagnostik (Urethrozystoskopie) sowie histologischer Sicherung nach TUR/ fraktionierter Gewebeentnahme [15]. Es gilt als erwiesen, dass alleine durch transurethrale Resektion (TUR) ein Carcinoma in situ nicht geheilt werden kann. Üblicherweise wird zunächst eine intravesikale Immuntherapie mit BCG durchgeführt, bei Therapieversagen nach 3 Monaten kann eine wiederholte Instillationstherapie oder die radikale Zystektomie erfolgen. Bei therapierefraktärem Carcinoma in situ (TIS) sowie hohem Anteil

späterer muskelinvasiver Karzinome erscheint eine frühzeitige radikale Zystektomie sinnvoll [16].

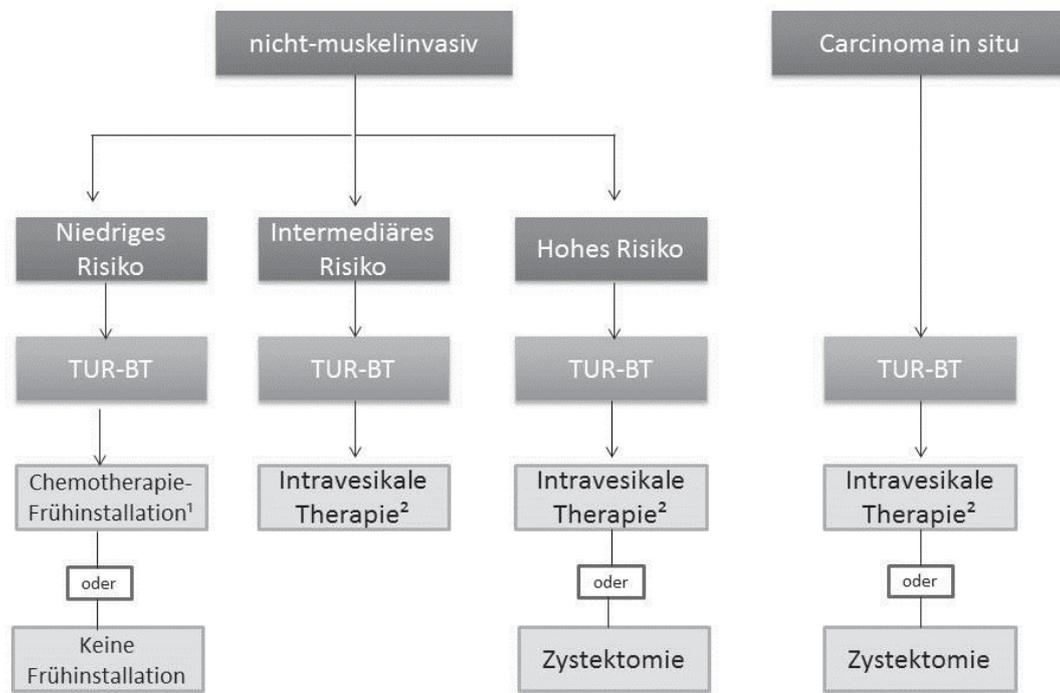


Abb. 2 Therapie des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms und des Carcinoma in situ.

¹ Chemotherapie-Früheininstallation: einmalig bei der TUR-BT mit Mitomycin C oder alternativ Doxorubicin.

² Intravesikale Therapie mit Mitomycin C oder BCG über 1-3 Jahre
(adaptiert nach [3]).

Bei muskelinvasiven Tumoren (pT2–pT4a) hingegen ist die Therapie der Wahl die radikale Zystektomie. Die Tumorrezidivrate nach Zystektomie muskelinvasiver Blasenkarzinome liegt bei ca. 50 % [17]. Daher sollte bei Patienten mit nicht-metastasierten T2-T4-Tumoren, bzw. negativem Lymphknotenstatus und fehlenden Fernmetastasen, eine neoadjuvante Chemotherapie in Erwägung gezogen werden. Diese wird als Kombinationstherapie mit Cisplatin durchgeführt. Hierbei zeigt sich eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 5-10 %. Nach radikaler Zystektomie kann bei Patienten mit einem dann in der endgültigen Histologie festgestelltem organüberschreitenden und/oder lymphonodal metastasierten Blasenkarzinom (pT3-4a und/oder pN+) eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, allerdings ist die Datenlage hinsichtlich

der Effektivität schlechter als für die neoadjuvante Therapie [18]. Die gängigen Therapieregime hier sind GC (Gemcitabin, Cisplatin) und MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin).

Bei einem schon in der Ausbreitungsdiagnostik nachweisbaren metastasierten Urothelkarzinom wird eine palliative Chemotherapie mit Cisplatin-basierten Kombinationen empfohlen. Auch hier sind GC und MVAC die Therapieschemata der Wahl. Mit diesen Therapieregimen ist bei bis zu 50 % der Patienten mit einem Tumoransprechen zu rechnen, eine langfristige Stabilisierung des Tumorwachstums ist jedoch selten (< 20 %) [19-21].

Zusätzlich sind in Deutschland 2017 drei Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab) zur Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen worden. Die Auswirkungen auf das Langzeitüberleben sind noch ausstehend.

1.1.4 Operative Technik der Zystektomie

Die Vorbereitung der Patienten auf die Operation beinhaltet, unabhängig davon ob ein offener oder laparoskopischer Eingriff geplant ist, den Ausschluss bzw. die Behandlung einer Harnwegsinfektion und ggf. die perioperative Darmvorbereitung, einschließlich einer postoperativen Nahrungskarenz. In letzter Zeit setzen sich allerdings zunehmend „fast-track-Konzepte“ in der perioperativen Versorgung der Patienten durch [22]. Zusätzlich erhalten die Patienten eine Antibiotikaphylaxe perioperativ. Meistens wird die Vollnarkose mit einer Epiduralanästhesie kombiniert. Dies reduziert die intraoperative Blutung, senkt den intra- und postoperativen Opiatbedarf und beschleunigt die postoperative gastrointestinale Erholung nach der Operation [23].

Die radikale Zystektomie kann als offene Operation (*open radical cystectomy* - ORC) oder minimal-invasiv laparoskopisch erfolgen. Dabei stellt die laparoskopische roboterassistierte radikale Zystektomie (RARC) mit dem DaVinci®-System die Fortentwicklung der rein laparoskopischen, nicht-robo-

assistierten Zystektomie dar und gilt aktuell als die modernste Technik auf dem Gebiet der minimal-invasiven Chirurgie des Harnblasenkarzinoms.

Diese Methode wird seit 2010 an der Uniklinik Düsseldorf zur Zystektomie angewendet. Bei Patienten, die mit dem DaVinci System operiert wurden, konnte in einigen Zentren perioperativ ein geringerer Blutverlust nachgewiesen werden [24, 25], postoperativ wurden weniger Analgetika benötigt und die Darmfunktion war schneller wieder hergestellt [26]. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es bzgl. der onkologischen Ergebnisse keine Unterschiede [27-29]

Standardmäßig erfolgt beim Mann neben der Entfernung der Harnblase eine Resektion der Prostata, einschließlich der Samenblasen. Bei der Frau erfolgt zusammen mit Entfernung der Harnblase eine Hysterektomie (mit oder ohne kombinierte Ovarrektomie) sowie ggf. eine Teilresektion der Vagina [30, 31].

Im Anschluss an die Blasenentfernung erfolgt die Etablierung einer Harnableitung, entweder als Ersatzblase aus Darmsegmenten zur Erstellung einer kontinenten Urinableitung oder als inkontinente Harnableitung (in einen Beutel auf der Haut) in Form eines Konduits bzw. einer Ureterkutaneostomie (UCN) (siehe Kapitel 1.1.5).

Im Folgenden werden die Standard-Techniken der offenen und roboterassistierten radikalen Zystektomie der Urologischen Klinik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf beschrieben:

1.1.4.1 Die offen radikale Zystektomie (ORC)

Bei der offenen Zystektomie wird der Patient in Rückenlage mit überstreckter Lendenwirbelsäule gelagert und die Beine werden etwas abgespreizt. Über eine mediane Unterbauchlaparotomie, die von der Symphyse bis etwa 2 cm über den Umbilicus (linksseitig umschnitten) reicht, wird der Zugang zur Peritonealhöhle gewählt.

Nachdem der perivesikale Raum und das Spatium retzii präpariert sowie die Arteriae iliaca communes mit Bifurkation dargestellt worden sind, erfolgt zunächst eine ausführliche pelvine Lymphadenektomie beidseits. Nach Freilegen und Abheben der A. iliaca externa werden die obturatorischen

Lymphknoten entfernt. Im Anschluss werden die Ureteren bis zur Blase präpariert und intramural abgesetzt, die Absetzungsränder werden in der histopathologischen Schnellschnittuntersuchung auf Tumorresiduen untersucht. Nach Ligatur werden die vorderen Blasenpfeiler und das Lig. umbilicale mediana durchtrennt und die Harnblase angezügelt. Daraufhin wird die Gefäßversorgung der Harnblase aus der A. iliaca interna (A. vesicalis superior und die A. umbilicalis) beidseits durchtrennt und ligiert. Das Peritoneum wird quer durchtrennt und die Harnblase von Prostata, Samenblasen und Rektum bzw. der vorderen Vaginalwand, sofern keine Infiltration der genannten Organe besteht, mobilisiert. Nach Ligatur des Plexus santorinii wird die Urethra distal ascendierend präpariert und mittels Schnellschnitt kontrolliert. Befestigt ist das Organpaket jetzt nur noch an Resten des Harnblasenpfeilers. Nach Entfernung des Organs erfolgt die Bildung der Harnableitung (siehe Kapitel 1.1.5).

1.1.4.2 Die roboterassistierte radikale Zystektomie (RARC) mit dem DaVinci Si System

Das DaVinci Si®System besteht aus zwei Elementen: einer Chirurgenkonsole und einem mit vier interaktiven Roboterarmen ausgestatteten patientenseitigen Wagen. Der Operateur steuert von der Konsole aus die Roboterarme, die exakt die Bewegungen der Finger und Hände des Operateurs übertragen. Drei der Arme halten operative Instrumente, wie Schere, Zange oder Greifer. Der vierte Arm hält die endoskopische Kamera mit zwei Linsen, die dem Chirurgen an der Konsole volles stereoskopisches Sehen ermöglicht. Die Fußpedale an der Chirurgenkonsole ermöglichen dem Operateur zudem die Stromapplikation auf die Instrumente zur Koagulation sowie Bewegung, Fokussieren und Zoomen der endoskopischen Kamera [32]. Der operative Assistent am Tisch, der über zwei weitere Zugänge Instrumente in den Situs einbringt, sowie die OP-Schwester verfolgen den Eingriff auf einem 2D Bildschirm.

Nach Lagerung des Patienten in Rückenlage mit gespreizten Beinen und Positionieren des Patientenwagens beginnt die Operation mit dem Setzen der Trokare (siehe Abb. 3). Dies sind vier Hülsen für die Roboterinstrumente, Kamera und zwei weitere für den tischseitigen OP-Assistenten, die über ca. 1 cm lange Schnitte in den Bauchraum eingebracht werden.

Anschließend erfolgt die Insufflation von CO₂ (Druck während der gesamten OP 12 mmHg) und die Lagerung in einer Trendelenburgposition (ca. 15° in Kopftieflage).

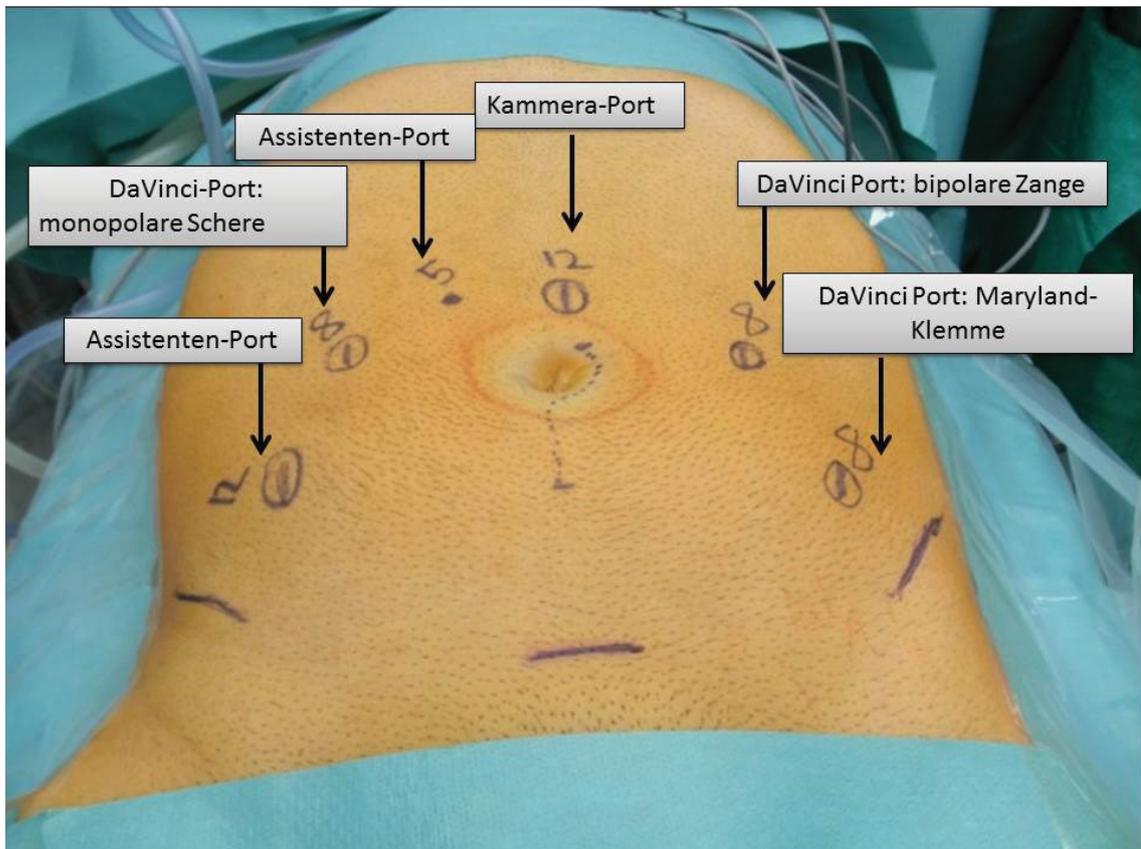


Abb. 3 Installation der Trokare bei DaVinci Zystektomie (©PD Dr. R. Rabenalt)

Nach Inzision des Peritoneums und Präparation der Iliakalgefäße, werden beidseits die obturatorischen und iliakalen Lymphknoten entfernt und zum Schnellschnitt versandt. Anschließend werden die beiden Harnleiter freipräpariert und kurz vor der Harnblase abgesetzt. Ein Schnellschnitt erfolgt ebenfalls vom distalen Ureter. Daraufhin wird die Gefäßversorgung der Harnblase präpariert und die A. vesicalis superior und inferior durchtrennt. Es folgt die ventrale bogenförmige Inzision des Peritoneums, die Präparation des Spatium retzii und des Plexus santorinii. Nach Eröffnen der Harnröhre und Entnahme von urethralen Biopsien am Stumpf wird die Blase dann am proximalen Ende nach kranial luxiert und in einen Bergebeutel gelegt. Abhängig von der Infiltration benachbarter Organe wird beim Mann die Harnblase zusammen mit der Prostata und den Samenblasen entfernt. Eine Nervenschonung der für die Erektion wichtigen Nervenfasern erfolgt wenn

immer möglich und onkologisch sicher. Bei der Frau wird die Harnblase ggf. mit Gebärmutter, Ovarien und vorderer Vaginalwand entfernt. Dann erfolgen das Abdocken des DaVinci Systems und eine paraumbilicale Inzision links über ca. 7-8 cm. Das Präparat wird über diese Inzision entnommen. Der linke Ureter wird durch das Mesenterium des Sigmas oder unmittelbar zwischen dem Mesenterium und der Aorta/ Vena cava spannungsfrei nach rechts geführt. Nachfolgend erfolgt die Bildung der Harnableitung (siehe Kapitel 1.1.5).

1.1.5 Formen der Harnableitung nach Zystektomie

Welche Form der Harnableitung für den Patienten in Frage kommt entscheiden unter Berücksichtigung der Tumorausdehnung und präoperativen Nierenfunktion sowie vorhandener Vorerkrankungen Patient und Arzt gemeinsam [33]. Zwei grundsätzliche Formen der Harnableitung nach Zystektomie werden unterschieden, die kontinente und die inkontinente Harnableitung. Bei der kontinenten Form der Harnableitung ist eine kontrollierte Urinentleerung das Ziel.

1.1.5.1 Kontinente Harnableitung

Bei der kontinenten Ersatzblase werden die Ureteren in ein Reservoir implantiert, welches aus Darm gebildet wird (üblicherweise Ileum) und entweder orthotop über die Harnröhre abgeleitet (Neoblase) oder über ein katheterisierbares Stoma mittels intermittierendem Katheterismus entleert wird (Pouch). Die Neoblase, bestehend aus circa 40 bis 70 cm Ileum, kommt der Speicher- und Entleerungsfunktion der natürlichen Harnblase am nächsten. Die Detubularisierung von Darmschlingen ermöglicht die Konstruktion eines großvolumigen Niederdruckreservoirs, welches den Reflux von Urin in die Nieren verhindert. Die Ileum-Ersatzblase wird im kleinen Becken angelegt und durch Bauchpresse (intraabdominale Druckerhöhung) entleert. Der patienteneigene Sphinkter ermöglicht die Kontinenz. In der Patientenserie, die im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersucht wurde, erfolgte die Anlage einer Ersatzblase in der Technik nach Studer et al. [34] (siehe Abb. .4). Zur Bildung der Ileum-Ersatzblase werden ungefähr 45 cm Ileum etwa 20 cm vor der

Bauhin'schen Klappe ausgeschaltet und das Mesenterium minutiös präpariert, so dass eine gute Gefäßversorgung für das ausgeschaltete Ileum verbleibt.

Bis auf die oralen 5 cm wird das gesamte ausgeschaltete Ileum eröffnet, in jeweils 15 cm lange Schlingen in S-Form gelegt und zu einer Pouchplatte adaptiert. Dabei liegt das aborale Ende urethral, die erste Schlinge nach kranial, die zweite nach urethral und die dritte Schlinge wieder nach kranial. Zur Urethraanastomose wird zwischen der 2. und 3. Schlinge eine „Tülle“ geformt. Der linke Ureter wird auf das orale nicht-debutalisierte Ileumende aufgebracht und der rechte Ureter wird End-zu-Seit etwa 2 cm weiter distal implantiert. Die Ileum-Ersatzblase wird vollständig verschlossen und ihre „Dichtigkeit“ durch Füllung auf über 300 ml überprüft. Daraufhin wird die Ileum-Ersatzblase an die Urethra angeschlossen (siehe Abb. 4).

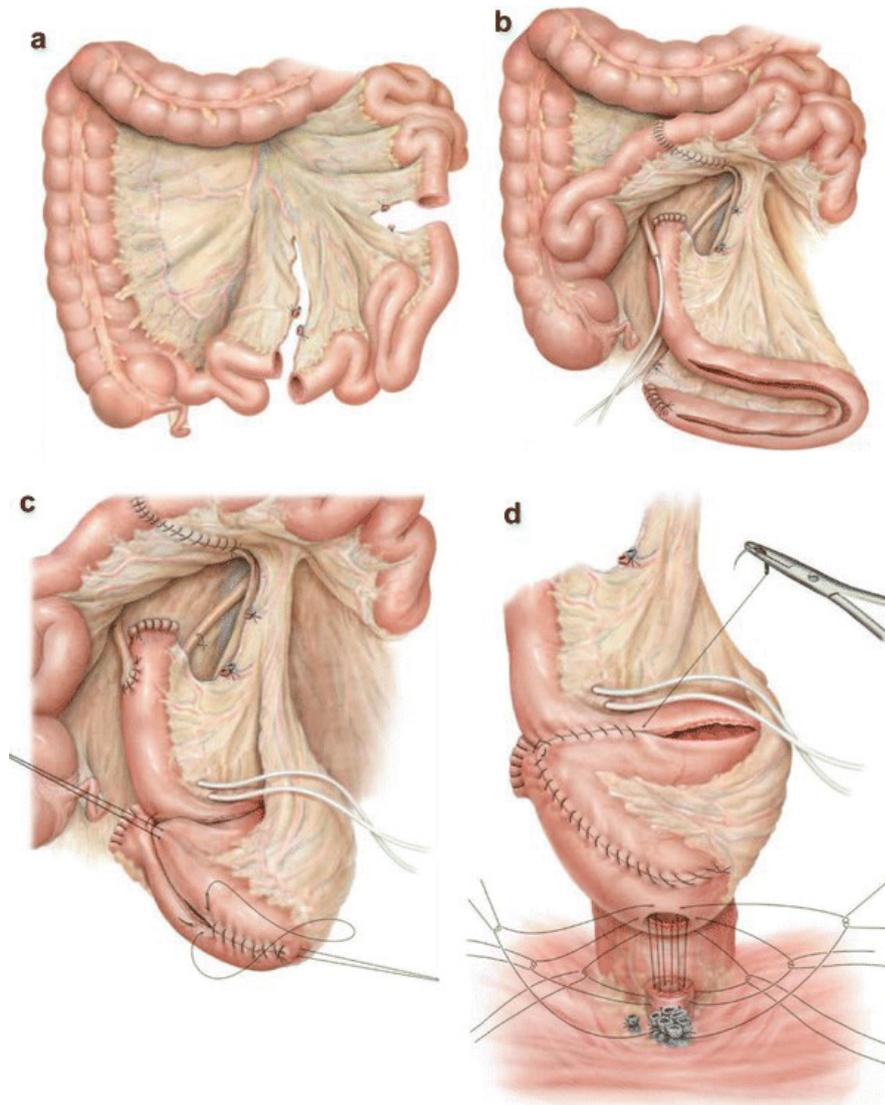


Abb. 4 Neoblase

- a** Ungefähr 54 cm Ileum werden 25 cm proximal der Ileozökalklappe ausgeschaltet, um die Studer-Neoblase zu formen. Die Blutversorgung des Mesenteriums wird per Diaphanoskopie identifiziert und selektiv präpariert. Nach Ausschaltung des Ileumsegmentes erfolgt die Ileoileostomie fortlaufend einschichtig seromuskulär. Auch der Mesenterialschlitz wird zur Vermeidung innerer Hernien wieder verschlossen.
- b** Der linke Harnleiter wird retroperitoneal präaortal nach rechts hinübergezogen und dort mit dem linken Harnleiter nach Spatulierung End-zu-Seit mit dem proximalen, nicht detubularisierten Ende des ausgeschalteten Ileums anastomosiert.
- c** Die detubularisierten distalen 42 cm Ileum werden zur Kugelform rekonfiguriert.
- d** Am tiefsten Punkt des entstandenen Reservoirs wird ein kreisförmiges, eben für den transurethralen Katheter passierbares Loch in den Pouch geschnitten. Schließlich erfolgt die zirkuläre spannungsfreie Einzelknopf-Anastomose zwischen Pouch und Harnröhre sowie der Verschluss des Pouches. Zur Sicherheit vor einer Pouchruptur aufgrund eines verstopften Transurethalkatheters erfolgt eine suprapubische Pouchostomieeinlage [35]

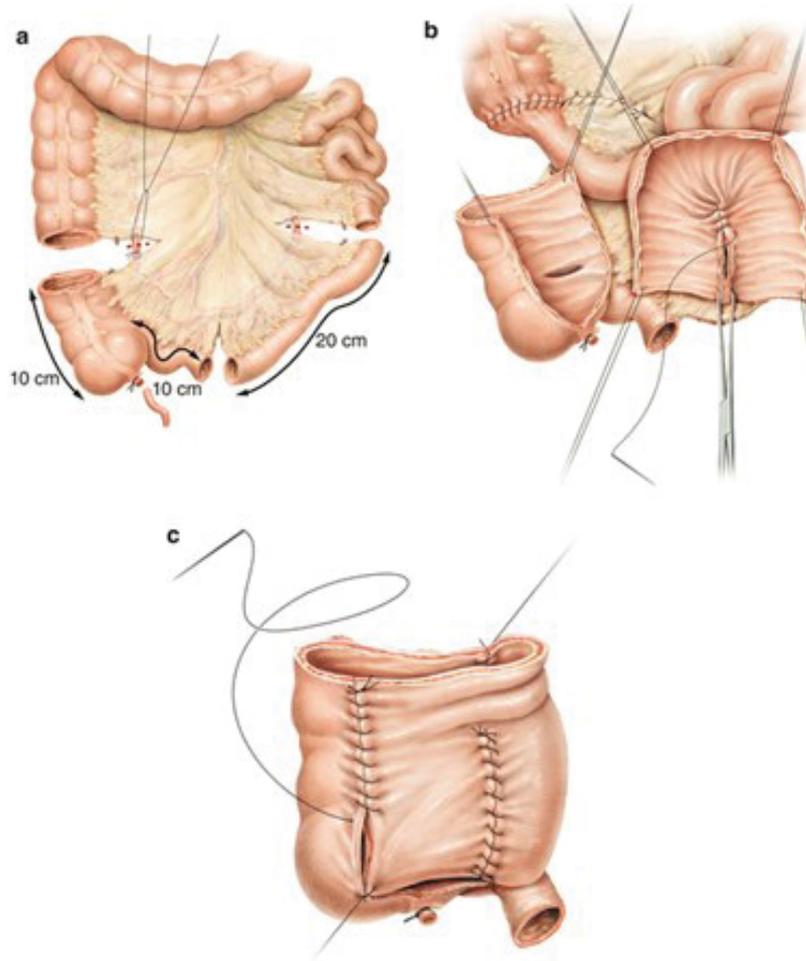


Abb. 5 MAINZ Pouch I

- a** Die terminalen 30 cm des Ileums werden mitsamt 10 cm des Zökums ausgeschaltet und die Appendix wird reseziert. Die Ileoszendostomie erfolgt nach Spatulierung des Ileums in fortlaufend einschichtiger seromuskulärer Naht mit invertierenden Einzelknopf-Sicherungsnahten.
- b** Die proximalen 20 cm des terminalen Ileums werden von den verbleibenden 10 cm getrennt (nur kurze Mesenterialinzision) und detubularisiert. Entlang der Taenia libera wird auch das Zökum in Richtung auf die Appendektomie detubularisiert, wobei die Ileozökalklappe erhalten bleibt.
- c** Beide Darmplatten werden nun allschichtig fortlaufend vernäht und der entstehende Pouch wird um 180° gedreht, sodass das terminale Ileum nach dorsokranial zu liegen kommt [35].

Eine weitere kontinente Harnableitung stellt die Implantation der Ureteren in den zu einem Reservoir teilumgebildeten Enddarm dar, wobei der rektale Verschluss sowohl die kontrollierte Stuhl- als auch Urinausscheidung verantwortet (z.B. Harnleiter-Darm-Implantation, MAINZ-Pouch-II). (siehe Abb. 6).

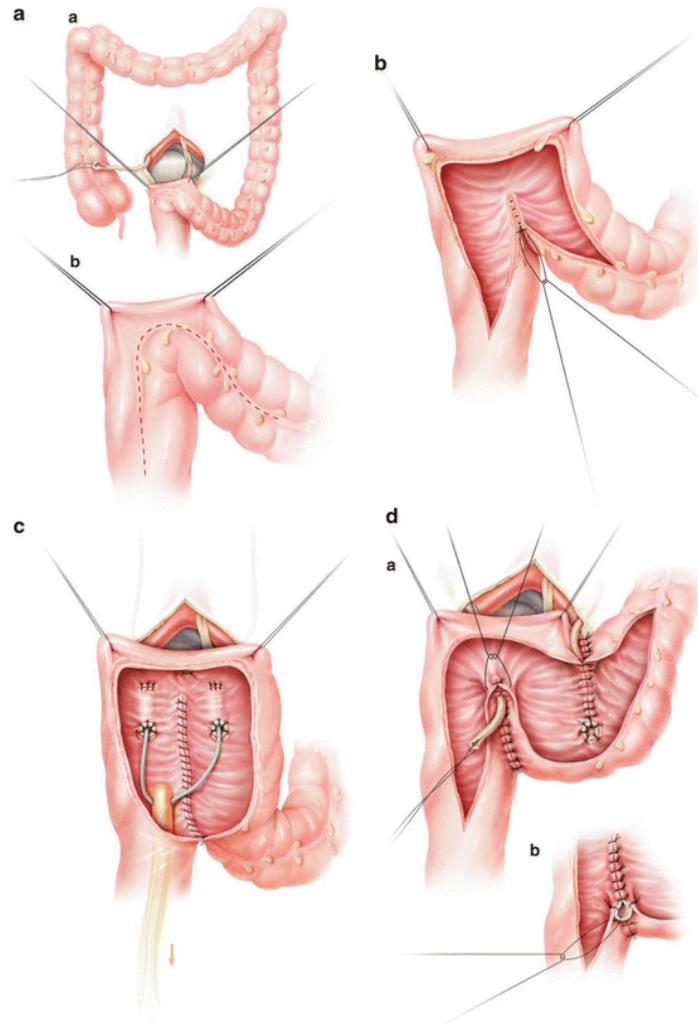


Abb. 6 MAINZ Pouch II

- a** Nach „N“-förmiger Anordnung des Rektosigmoids wird der Darm antimesenterial eröffnet.
- b** Die Innenränder werden zweischichtig vernäht und bilden eine Darmplatte, welche ans Promontorium approximiert wird. Die Harnleiter müssen nur wenig mobilisiert und nach präsakral geführt werden.
- c** Es folgt die antirefluxive Implantation der nicht dilatierten Ureteren in der Knopfloch-Variante der submukösen Tunnelung. Zur Vermeidung eines ventralwärtigen Abknickens des Sigmadivertikels wird dieses mit 2 Einzelknopfnähten zwischen den Ureteren am Promontorium fixiert. Die Harnleiterschienen werden durch das einliegende Darmrohr ausgeleitet und verbleiben für 8–10 Tage. Schließlich wird die ventrale Seite des Sigma-Rektum-Pouches verschlossen.
- d** Im Fall eines dilatierten Harnleiters, kann dieser in eine durch Vereinigung der Darmaußenränder entstandene seroserosale Rinne eingebettet werden. Darüber werden dann die Ränder der Darminzision tubulär vernäht. Bei dieser Technik ist zu beachten, dass die Längsinzision des Rektosigmoids um ein Drittel länger ausfällt als beim originalen Mainz-Pouch II, was der Kapazität des Reservoirs und der nächtlichen Kontinenz aber nur zuträglich ist. Bilateral dilatierte Harnleiter erfordern die Schaffung eines weiteren seroserosalen Tunnels auf der rechten Seite, bevor der rekonfigurierte Pouch verschlossen wird [35].

1.1.5.2 Inkontinente Harnableitung

Bei der inkontinenten Harnableitung erfolgt der Urinabgang dauerhaft oder unkontrolliert in einen auf die Haut geklebten Beutel, entweder in Form eines Konduits oder in Form von Harnleiter-Haut-Fisteln. Beim Konduit werden die Ureteren in das orale Ende eines kurzen Dünndarmsegments, welches aus der Kontinuität des Darms herausgenommen wird, implantiert. Dazu wird der linke Ureter nach rechts geführt. Das aborale Ende des ausgeschalteten interponierten Darmsegments wird evertierend auf die Haut in Form eines Stomas genäht. Bei der am häufigsten angewandten Form, dem Ileumkonduit, wird hierzu ein ca. 10-15 cm langes Ileumsegment unter Belassung von mindestens 15 cm präterminalen Ileums aus der Darmkontinuität genutzt (siehe Abb. 7). Das aborale Ende des Ileumkonduits wird durch den Musculus rectus abdominis geführt und an der Faszie befestigt. Damit ein prominentes nippelförmiges Stoma entsteht wird das Dünndarmende evertierend an die Subdermis genäht. Bei der Harnleiter-Haut-Fistel (Ureterokutaneostomie) werden die Ureteren einzeln oder in einer gemeinsamen Endplatte ohne Interposition eines Darmstücks direkt auf die Haut genäht [9, 32].

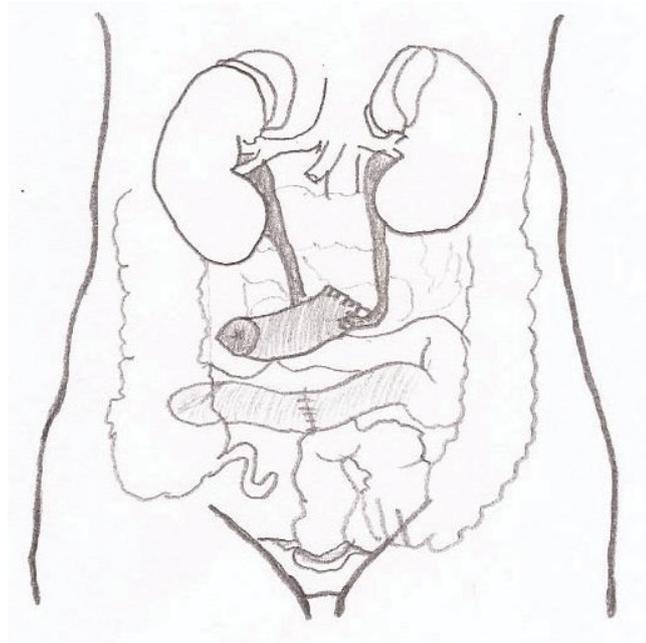


Abb. 7 Skizze Ileumkonduit (eigene Abbildung)

1.1.5.3 Indikationen, Kontraindikationen, Vor- und Nachteile verschiedener Harnableitungen

Vorteile einer inkontinenten im Vergleich zu kontinenten Harnableitung sind die relativ einfache operative Technik und eine vergleichsweise kurze Operationszeit, die -bei Anlage eines Konduits - geringe benötigte Darmlänge zur Konstruktion des Konduits und daraus resultierend die nur äußerst selten auftretenden metabolischen Langzeitkomplikationen. Nachteil der inkontinenten Harnableitung ist die Notwendigkeit der Stomaversorgung mit einem Beutelsystem, was mitunter zu Hautaffektionen, Hautinfektionen und je nach individueller Anatomie und Lage des Konduits/ der Ureter-Haut-Fistel zu Schwierigkeiten der Anpassung des Beutelsystems führen kann.

Weitere Komplikationen des Ileumkonduits können Harnwegsinfektionen und Harnsteinbildung, Strikturen der Ureter-Darmanastomose mit Harnstau oder Stomakomplikationen (z.B. Infektionen, Retraktion, Stenose, Hernie) sein. Des Weiteren können Komplikationen im Bereich der Dünndarmanastomose auftreten, die zur Darmkontinuitätsherstellung (nach Ausschaltung eines Darmteils für das Konduit) notwendig ist [36, 37].

Eine Ureterokutaneostomie (UCN) sollte dem Ileumkonduit vorgezogen werden wenn der Patient eine kurze Lebenserwartung hat, hohe Komorbidität aufweist, unter einem Kurzdarmsyndrom leidet, eine Darmanastomose nach z.B. Radiatio vermieden werden sollte oder mehrere abdominelle Eingriffen bereits vorgenommen wurden.

Die häufige Notwendigkeit einer dauerhaften Versorgung der UCN mit Harnleiterschienen aufgrund einer Stenose im Haut- oder Faszienniveau, ist ein Nachteil der Ureterokutaneostomie. Die Schienen sollten etwa alle 4-6 Wochen erneuert werden. Daher kann es auch zu Komplikationen wie Harnleiterschienen-Dislokation, Stomakomplikationen (Infektionen, Stenose, Retraktion, Hernie), Harnstau, Harnwegsinfektion und Harnsteinbildung kommen.

Die kontinente orthotope Ileum-Ersatzblase wird bevorzugt bei Patienten eingesetzt, bei denen die Indikation zur Zystektomie mit kurativer Intention besteht [38]. Eine typische Komplikation der Neoblase ist die Inkontinenz. Tagsüber wird eine Urinkontinenz von 76 - 89% angegeben, die nächtliche Kontinenzrate ist deutlich geringer (32-78 %) [39, 40].

Eine weitere Neblasen-Komplikation ist die Ausbildung einer Stenose an der Ureteranastomose (3-18 %) [41]. Komplikationen können zudem durch das Fehlen des terminalen Ileums im Darmverlauf bzw. dem dadurch bedingten Vitamin B12-Mangel und Gallensäurenverlust auftreten. Folgen sind eine mikrozytäre Anämie, Durchfall (ileumspezifische chologene Diarrhö) und neurologische Symptome. Zudem können Medikamente, die im Gastrointestinaltrakt absorbiert und unverändert renal eliminiert werden, in der Ileum-Ersatzblase erneut absorbiert werden und dadurch toxische Werte erreichen. Durch die ursprüngliche Resorptionsfähigkeit des resezierten Dünndarmabschnittes kann es ebenfalls zu einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose kommen [42]. Bei nierengesunden Patienten können diese Nachteile durch die Nieren kompensiert werden und manifestieren sich in der Regel nicht klinisch. Bei einer verminderten Nierenfunktion bzw. GFR kann die Therapie mit Kalium- oder Natriumbikarbonat jedoch nötig sein. Aufgrund der zellulären Eigenschaften des Darmepithels kommt es zu einer erhöhten bakteriellen Kolonisation im Vergleich zum Urothel. Daher besteht eine erhöhte Inzidenz von Bakteriurie, Pyelonephritis oder septischen Episoden.

Die Schleimproduktion in der Ileum-Ersatzblase kann rezidivierend die Entleerung des Harnreservoirs behindern und dadurch Harnverhalte auslösen. Bei 10-15 % der Patienten wird eine gestörte Entleerung des Reservoirs beobachtet, deren Behandlung durch forcierte Diurese oder mit sterilem Einmalkatheterismus erfolgt [43, 44]. Die Schleimbildung und persistierende Harnwegsinfektionen prädisponieren zur Entstehung von Infektsteinen.

Die genannten Komplikationen nach Anlage einer Ileum-Ersatzblase erfordern deshalb eine engmaschige lebenslange Nachsorge. Nach Beginn der Urinbelastung des Reservoirs sind regelmäßige Bestimmungen der Elektrolyte und des Blut-pH notwendig. Die Leberwerte (Transaminasen, Gamma-GT)

sollten kontrolliert werden und Sonographie von Nieren und Leber, CT von Abdomen und Röntgen vom Thorax stehen für die ersten drei Jahre nach Zystektomie zunächst halbjährlich, dann jährlich an. Die lebenslange Substitution von Vitamin B12 ist bei der Verwendung des distalen Ileums notwendig. Um eine Kontinenz nach Anlage einer Ileum-Ersatzblase zu schaffen bzw. zu trainieren, muss die Ileum-Ersatzblasenentleerung durch den Patienten vorerst tagsüber alle zwei und nachts alle drei Stunden erfolgen. Sobald es dem Patienten möglich ist den Urin im 2-Stunden-Intervall zu halten, wird auf ein 3-Stunden-Intervall umgestiegen, selbst wenn es hierdurch wieder zu einer vorübergehenden Inkontinenz kommt. Durch diese Maßnahmen wird sich das Ileum-Ersatzblasenreservoir ausdehnen und der Druck innerhalb der Blase abnehmen, wodurch sich die Kontinenz wieder verbessert [9].

Die Kontraindikationen für eine orthotope kontinente Harnableitung lassen sich aus den genannten Komplikationen ableiten: Der Patient darf an keiner chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa leiden. Ein defekter Sphinktermuskel, Karzinombefall der Prostata, der prostatistischen Harnröhre oder des Harnblasenhalses sind ebenfalls Kontraindikationen, da hier ggf. eine Urethrektomie erfolgen muss bzw. eine Resektion des Sphinkters. Bei einer vorbestehenden Harninkontinenz oder Niereninsuffizienz (GFR < 60–80 ml/min) sollte ebenfalls kein kontinenter orthotoper Harnblasenersatz vorgenommen werden. Jedoch ist das Patientenalter allein keine Kontraindikation zur Anlage einer orthotopen kontinenten Harnableitung [41, 45].

Patienten, die sich für eine Ileum-Ersatzblase eignen, müssen kognitiv in der Lage sein, den Gebrauch der Neoblase zu erlernen und die möglichen Auswirkungen einer Fehlfunktion kennen. Die kognitive Leistung ist jedoch nur ein Teil der Fähigkeiten, die für das Erlernen des Umgangs mit einer Ileum-Ersatzblase erforderlich sind. Weitere wichtige Punkte sind die Motivation des Patienten sowie seine motorische Leistung. Dies setzt eine hohe Compliance bzw. Adhärenz voraus. Aus diesem Grund sind psychiatrische Erkrankungen, herabgesetzte kognitive Fähigkeiten oder eine Demenz absolute Kontraindikationen für eine Ileum-Ersatzblase [3, 46].

1.2 Kognitive Einschränkungen

Es existieren verschiedene Formen der kognitiven Limitierungen, von der leichten kognitiven Beeinträchtigung bis hin zur Demenz, welche wiederum verschiedene Ursachen haben kann. Auch eine Depression kann mit kognitiven Einschränkungen einhergehen. Die Kenntnis und das Erkennen kognitiver Defizite sind im Zusammenhang mit der Entscheidung für oder gegen die Anlage einer Ersatzblase relevant.

1.2.1 Leichte kognitive Beeinträchtigung – Mild Cognitive Impairment

Das Mild Cognitive Impairment (MCI) wird als Übergangszustand zwischen dem normalen, altersassoziierten kognitiven Abbau („Altersvergesslichkeit“) und der Demenz bzw. der Alzheimer-Krankheit verstanden. Die jährliche Übergangshäufigkeit von MCI zur Demenz wird je nach Untersuchungssetting und MCI-Definition mit bis zu 10 % angegeben [47]. Bei einem Teil von MCI-Betroffenen ist es jedoch reversibel. In Deutschland liegt die Prävalenz bei Personen zwischen 66-80 Jahren bei 9-14 % [48].

Bei den MCI-Patienten liegen objektivierbare Gedächtnisstörungen vor. Zusätzlich kann es zu Defiziten des Planens, der Sprache und der räumlichen Vorstellung kommen. Der Erkrankte neigt zum Grübeln bis hin zur Depressivität. Personen mit MCI zeigen ebenfalls Defizite in instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) [49]. Bei wenig ausgeprägten Symptomen kann ein MCI jedoch unbemerkt bleiben und daraus dann eine Fehleinschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit des einzelnen Patienten resultieren.

1.2.2 Demenz

Nach ICD-10 wird der Begriff Demenz folgendermaßen definiert:

„Demenz ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung,

Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßerkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.“ [47].

Als Leitsymptom gilt die Störung des Kurzzeitgedächtnisses. Die Betroffenen verlieren zunehmend erworbene Fähigkeiten und Fertigkeiten. Die Demenz gilt im höheren Lebensalter als die häufigste Ursache der Pflegebedürftigkeit [47].

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Form einer Demenz (mit ca. 50-70 %), die zweithäufigste mit ca. 20 % ist die vaskuläre Demenz. Es kann ebenso eine Mischform („gemischte Demenz“) beider zuvor genannten Demenzen, im Sinne einer Kombination aus dem Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie und vaskulärer Pathologie, vorliegen. Weitere ätiologische Kategorien sind die Frontotemporale Demenz (Pick-Krankheit), Demenz bei Morbus Parkinson und die Lewy-Körperchen-Demenz.

Dabei stellt das hohe Lebensalter den Hauptrisikofaktor für eine Demenz dar. Für die Entwicklung einer Demenz werden Depressionen ebenfalls als Risikofaktor angesehen. Gehäuft treten sie vor allem in frühen Demenzstadien auf bzw. gehen einer Demenz voraus. Umgekehrt wird bei Patienten mit Depression bzw. psychischer Erkrankung bei mangelhafter Abklärung oft fälschlicherweise die Diagnose einer Demenz gestellt.

Kardiovaskuläre Faktoren (z.B. arterielle Hypertonie), Niereninsuffizienz, Adipositas und Diabetes mellitus sind weitere Risikofaktoren [50-53]. Die Eigenanamnese und insbesondere auch die Fremdanamnese durch Bezugspersonen geben wichtige Hinweise zur Differenzialdiagnose und damit zur Auswahl der bildgebenden Untersuchungsverfahren (z.B. MRT oder CT des Kopfes oder ein EEG) und weiteren ergänzenden Untersuchungsverfahren.

1.2.3 Testverfahren der Kognition

Einfache psychometrische Testverfahren wie der Mini-Mental-Status-Test (MMST), der Demenz-Detektions-Test (DemTect) oder der Uhren-Zeichentest ermöglichen die orientierende Abklärung des Verdachts auf eine kognitive Einschränkung bzw. eine Demenz (siehe Kapitel 2.2). Diese Testverfahren können neben dem Screening für Verlaufsuntersuchungen, insbesondere zur Überprüfung des Fortschreitens der Krankheit oder zur Abgrenzung von einem altersassoziierten kognitiven Abbau („Altersvergesslichkeit“) oder einer leichten kognitiven Störung („Mild Cognitive Impairment“, MCI) eingesetzt werden.

Wie erwähnt gilt die Störung des Kurzzeitgedächtnisses als Leitsymptom der kognitiven Beeinträchtigung. Die ersten Symptome kann der Betroffene in den Anfangsstadien meist gut überspielen und so, besonders im oberflächlichen Kontakt, die äußere Fassade seiner Person gut erhalten. Laut Boustani et al. ist, unter Berücksichtigung des allgemeinärztlichen Patientengutes, bei der Hälfte der Patienten (>65 Jahre) mit vorhandener Demenz nie eine solche Diagnose gestellt worden [54]. Beim Fortschreiten der Demenz verlieren sich länger zurückliegende Gedächtnisinhalte und es treten weitere Störungen der Hirnfunktion hinzu, wie z.B. starke Müdigkeit, Wortfindungsstörungen, Rechenstörungen, Störungen der Raumwahrnehmung. Zudem kann es zu motorischen Störungen kommen. Die Demenz schränkt die Lebenserwartung ein. Im Jahr 2050 ist in der Bundesrepublik Deutschland mit einem Anstieg auf voraussichtlich über 3,5 Millionen an Demenz erkrankter Personen zu rechnen [55].

1.3 Depression

Durch eine Depression induzierter Antriebsmangel, psychische und körperliche Hemmung oder Agitiertheit in Zusammenhang mit einer Depression erschweren den Umgang mit einer Ileum-Ersatzblase zu erlernen [56].

Zu beachten ist das ca. 17 % der onkologischen Patienten an schweren und 34 % an leichten Depressionen leiden [57]. Bei Zystektomiepatienten sind sogar ca. 45 % der Patienten präoperativ und 34 % postoperativ von einer Depression

betroffen [58]. Dies muss in bei der Überlegung, welche Harnableitung bei Patienten nach Zystektomie erfolgen soll, ebenfalls berücksichtigt werden.

1.4 Ziele der Arbeit

Die hohen Erfordernisse bzw. hohen Anforderungen an einen Harnblasenkarzinom-Patienten nach radikaler Zystektomie mit der für ihn ausgewählten Harnableitung (kontinent bzw. inkontinent) zurechtzukommen lassen vermuten, dass eingeschränkte kognitive Fähigkeiten den Umgang mit der Harnableitung sowie den postoperativen Verlauf negativ beeinflussen können.

Welche Form der Harnableitung für den Zystektomiepatienten gewählt wird, hängt sowohl von den o.g. objektivierbaren Kontraindikationen gegen die Anlage einer kontinenten Harnableitung als auch wesentlich von der auf Erfahrung basierenden Einschätzung der behandelnden Ärzte ab. Diese Einschätzung, die sich zu einem großen Teil auch auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten bezieht, ist jedoch in der Regel nicht strukturiert, benutzt keine validierten Instrumente und ist daher im Einzelfall nicht reproduzierbar. Eine Validierung hinsichtlich der subjektiven ärztlichen Einschätzung des Patienten in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen ist bisher noch nicht durchgeführt worden.

Aus diesem Grund wurde in der hier vorliegenden Arbeit ein standardisiertes und präoperatives Screening zur kognitiven Leistung von Zystektomiepatienten durchgeführt, anhand der postoperativen Ergebnisse validiert und mit der bisher üblichen subjektiven Einschätzung der behandelnden Ärzte verglichen.

Primärer Endpunkt dieser prospektiven Untersuchung war das Erfassen der Prävalenz kognitiver Störungen mittels DemTect-Test und ein Vergleich mit der Prävalenz in der altersentsprechenden Normalbevölkerung.

Sekundäre Endpunkte waren das Erfassen der Prävalenz kognitiver Störungen der Zystektomiepatienten mittels weiterer Testverfahren (MMST und Uhrentest) deren Korrelation mit dem DemTect-Test sowie das Erfassen der Prävalenz von Angst und Depression mittels des Distress-Thermometers sowie des HADS-D-

Test. Des Weiteren erfolgte der Vergleich der Ergebnisse der Kognitions- und Belastungstests mit der Selbsteinschätzung der Patienten. Die Häufigkeit von Frühkomplikationen (z.B. Wiederaufnahme nach Entlassung) und das Gesamtüberleben wurden ebenfalls evaluiert.

In einem explorativen Ansatz untersuchten wir weiterhin, ob Prädiktoren für das Vorhandensein kognitiver und Belastungsstörungen identifizierbar sind (z.B. Patientenalter, Begleiterkrankungen) und ob sich Zystektomiepatienten hinsichtlich Kognition und psychischer Belastung von Patienten unterscheiden, die an einem oberflächlichen Blasentumor litten, der Blasen-erhaltend (mittels TUR-BT) behandelt werden konnte. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie war es den Einfluss kognitiver Störungen auf den individuellen postoperativen Verlauf des Patienten zu evaluieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Eingeschlossen in die Studie wurden 51 Patienten, bei denen eine radikale Zystektomie geplant war (Studiengruppe; 3/2011 – 11/2014) sowie 12 TUR-BT Patienten, die auf Grund der Diagnose eines Blasentumors blasenerhaltend operiert wurden (Kontrollgruppe, Zeitraum 8/2012 – 11/2014).

Einschlusskriterien für alle Patienten (Studien- und Kontrollgruppe) waren ein Alter über 18 Jahren, die selbständige Einwilligungsfähigkeit bzw. das Fehlen eines Betreuungsverhältnisses und das schriftliche Einverständnis des Patienten. Patienten, die der Zystektomie-Gruppe angehörten, mussten zusätzlich einen histologisch gesicherten malignen Tumor der Harnblase mit Indikation zur radikalen Zystektomie aufweisen.

Ausschlusskriterien waren vorbekannte kognitive Defizite (Demenz, geistige Behinderung) sowie bekannte Abhängigkeitssyndrome (Medikamente, Alkohol, Drogen) oder bestehende psychiatrische Erkrankungen (z.B. Depression).

Alle Patienten wurden anamnestiziert, körperlich untersucht und mit einer Testserie zu Komorbiditäten, Lebensqualität und zur neuropsychologischen Evaluation untersucht. Dabei wurden folgende Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Body Mass Index (BMI), Raucherstatus.

Bei den Patienten der Zystektomiegruppe erfolgte zudem im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung die Einschätzung des Aufnahmearztes, inwieweit der Patient mit einer Neoblase/ einem Ileumkonduit zurechtkommen wird. Im Einzelnen bedeutete dies, dass neben der neuropsychologischen Untersuchung eine genaue Dokumentation der Familien- und Sozialanamnese erfolgte und die medizinische Vorgeschichte, eine Medikamentenanamnese sowie Gewicht, Größe und Raucherstatus des Patienten erhoben. Zusätzlich wurde der Schulabschluss und der ausgeübte Beruf erfragt. Begleiterkrankungen wurden mithilfe des Charlson-Komorbiditäts-Index quantifiziert [59]. Eine Einschätzung

der Lebensqualität der Patienten erfolgte unter Verwendung der deutschen Version des Lebensqualitäts-Fragebogen QLQ-C30 der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [60]. Als mögliche Einflussfaktoren auf das Ergebnis der neuropsychologischen Untersuchung wurde weiterhin der Allgemeinzustand des Patienten bewertet und nach den Empfehlungen der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bewertet [61].

Postoperativ wurde bei den Patienten der Zystektomie-Gruppe eine Dokumentation der im Rahmen des stationären Aufenthaltes auftretenden Komplikationen durchgeführt. Eine Bewertung der Komplikationen erfolgte entsprechend der Empfehlung von Dindo, Clavien et al. [62].

Zusätzlich wurde bei den Patienten der Zystektomie-Gruppe ein telefonisches Follow-up nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt. Im Rahmen des Follow-ups wurden folgende Daten erhoben: Allgemeinzustand des Patienten, stationäre Aufenthalte seit der Entlassung/seit dem letzten Follow-up, urologische Vorstellungen außerhalb der Routinenachsorge, Tumornachsorge, Chemotherapie, Rezidiv, Lebensqualität (QLQ-C30) und Kontinenzverhalten.

Bei Unklarheiten war gemäß Protokoll auch eine Kontaktaufnahme mit den behandelnden Hausärzten und Urologen möglich. In Ergänzung zum regulären Follow-up wurden alle Patienten gebeten nach 12 Monaten die neuropsychologische Untersuchung zu wiederholen.

2.2 Testinstrumente

Die neuropsychologische Testbatterie beinhaltet kognitive Tests (DemTect, MMST, Uhren-Zeichen-Test) und Tests zur Erfassung psychischer Belastungen (HADS-D, Distress-Thermometer). Die eingesetzten Testformulare finden sich teilweise im Anhang. Alle Tests wurden von zwei Untersuchern durchgeführt, diese haben eine Schulung zur Durchführung und Auswertung sämtlicher Testinstrumente im Rahmen einer mehrtägigen Hospitation in der Gedächtnissprechstunde am LVR Klinikum Düsseldorf erhalten. In der gerontopsychiatrischen Abteilung im LVR Klinikum Düsseldorf wird der überwiegende Teil der im Rahmen der Studie verwendeten Testinstrumente in der täglichen Routine eingesetzt.

2.2.1 DemTect – Demenz-Detektions-Test

Der DemTect dient als primäres Prüfungsverfahren zur Bewertung der kognitiven Leistung des Patienten und ist ein schnelles und objektiv durchzuführendes Demenz-Screening-Verfahren, das für den Patienten keine größere Belastung darstellt [63]. Es wurde im Jahr 2000 von einer Arbeitsgruppe an der Neurologischen Universitätsklinik Bochum und Köln entwickelt. Der Test eignet sich um leichte kognitive Einschränkungen (Mild Cognitive Impairment, MCI) sowie Demenzen im Frühstadium zu detektieren.

Die Durchführung des Testverfahrens erfolgt in Form einer Befragung. Die Leistungen des Patienten werden, für den Patienten nicht sichtbar, vom Untersucher auf einem Testbogen protokolliert. Das Testverfahren besteht aus fünf Einzelaufgaben. Drei davon prüfen das Gedächtnis für Wörter und Zahlen, zwei weitere dienen der Überprüfung des verbalen Gedächtnisses, der Wortflüssigkeit, der Aufmerksamkeit und intellektuellen Flexibilität. Die Durchführung dauert ca. 8–10 Minuten, eine zeitliche Begrenzung ist von den Testautoren jedoch nicht vorgegeben [63]. Die Rohwerte des Tests werden in Punkte umcodiert und aufsummiert. Da die Testleistungen im DemTect zum Teil alterssensitiv sind, wird eine separate Auswertung für unter 60-Jährige sowie 60-Jährige und Ältere vorgenommen, so dass die endgültig resultierenden Punkte - unabhängig vom Alter - vergleichbar sind [63].

Die Ergebnisskala reicht von 0 bis 18 Punkten: Werte von 13 und mehr Punkten sprechen für eine angemessene kognitive Leistung, zwischen 9 und 12 Punkten ist von einer milden kognitiven Beeinträchtigung und bei Werten unter 8 Punkten ist von einer Demenz auszugehen. Die Testergebnisse sind unabhängig von der altersgemäßen Abnahme kognitiver Fähigkeiten und vom Bildungsgrad. Normiert wurde der DemTect an 363 Patienten (145 Gesunden, 97 Patienten mit milden kognitiven Beeinträchtigungen, 121 mit Verdacht auf Demenz) im Vergleich mit dem Mini-Mental-Status-Test [64]. Eine hohe Sensitivität (97 %) und Spezifität (93 %) konnte durch die Testautoren nachgewiesen werden [63]. Kalbe und Mitarbeiter berichten über eine sehr gute Validität und hohe Objektivität (Beurteilerübereinstimmung) ihres Testinstruments.

2.2.2 Mini-Mental-Status-Test

Da anhand des DemTects visuell-konstruktive Fähigkeiten nicht überprüft werden, wurden der Mini-Mental-Status-Test und der Uhren-Zeichen-Test mit in die Testbatterie aufgenommen. Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) wurde von Folstein et al. entwickelt und ist seit 1975 als Demenz-Screening in Verwendung [65]. Er gilt als eines der meistverwendeten Instrumente zur Erstbeurteilung eines Patienten mit Verdacht auf kognitive Defizite und dient ebenfalls der Verlaufskontrolle [66, 67].

Die Durchführung des Mini-Mental-Status-Tests erfolgt in Form eines Interviews mit dem Patienten und dauert ungefähr 10-12 Minuten, eine zeitliche Begrenzung besteht jedoch nicht. Der Test ist in 5 Abschnitte (A-E) aufgeteilt und beinhaltet insgesamt 30 Aufgaben, die zentrale kognitive Funktionen überprüfen. Die Aufgaben umfassen sowohl das Beantworten von Fragen als auch das Ausführen einfacher Handlungen. Im ersten Abschnitt A wird in 10 Fragen die zeitliche und räumliche Orientierung geprüft (z.B. „Welches Datum haben wir heute?“). Abschnitt B und D testen die Merk- und Erinnerungsfähigkeit. Die Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit wird in Abschnitt C, Sprache und Sprachverständnis im letzten Abschnitt E untersucht. Außerdem beinhaltet der letzte Abschnitt die Überprüfung von visuell-konstruktiven Fähigkeiten.

Bei der Testauswertung bekommt der Patient für jede erfolgreich bewältigte Aufgabe bzw. richtig beantwortete Frage einen Punkt. Die Punkte werden nach Beendigung des Tests aufsummiert. Dabei reicht die Skala von 0 bis 30 Punkten, wobei 0 für schwerstmöglich geschädigte und 30 für uneingeschränkte kognitive Funktionen stehen. Kognitiv gesunde Personen erzielen Ergebnisse zwischen 30 und 24 Punkten, kognitiv beeinträchtigte Patienten Werte von weniger als 24 Punkten, wobei bei Werten von 20 und darunter von einer Demenz ausgegangen werden kann [68]. Studien haben gezeigt, dass die Punktwerte jedoch unterschiedlich beurteilt werden. Kukull et al. zeigten dass der MMST mit dem konventionellen Cut-off Wert von < 24 eine Sensitivität für den Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung von 63 % und eine Spezifität von 96 % aufweist. Die Sensitivität steigt bei höheren Cut-off Werten [69]. Multivariate Analysen zeigten, dass ein MMST -Score von 26 oder 27 als Cut-off gewählt werden sollte, um auch leichte kognitive Störungen zu detektieren [69]. Vor diesem Hintergrund wurde für die hier durchgeführte Studie ein Cut-off Wert von ≤ 27 gewählt. Neuere Studien haben gezeigt, dass der MMST lediglich eine grobe Einschätzung kognitiver Defizite geben kann und nicht als Instrument zu Detektion von leichten kognitive Einschränkungen (Mild Cognitive Impairment, MCI) dient [64]. Aus diesem Grund dient er in unserer Testbatterie als Ergänzung zum DemTect-Test.

2.2.3 Uhren-Zeichen-Test

Der Uhren-Zeichen-Test wurde 1993 entwickelt und ist ein weitverbreitetes Screeningverfahren, welches die Fähigkeit zur Visuokonstruktion (der räumlichen Wahrnehmung, Planung und Ausführung) erfasst und der Abklärung erster Anzeichen dementieller Erkrankungen dient [70]. Bei der Testdurchführung wird der Patient aufgefordert, einen Kreis und anschließend das Ziffernblatt einer Uhr zu zeichnen. Daraufhin wird der Patient aufgefordert eine bestimmte Zeigereinstellung („11:10 Uhr“) einzutragen (siehe Anhang). Die Durchführung dauert etwa 2-5 Minuten. Häufige Abweichungen der Patienten sind das Auslassen oder die falsche Platzierung von Zahlen, das inadäquate Hinzufügen von Zahlen oder das falsche Einzeichnen der Zeigerstellung. Anhand dieser Abweichungen in der Darstellung lassen sich Rückschlüsse auf

das Ausmaß der Hirnfunktionsstörung ziehen. Der Test ist ökonomisch und schnell durchführbar und hat eine Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer mäßig ausgeprägten Demenz von 85 % [70]. Laut Shulman ermöglicht der Uhren-Zeichen-Test im Zusammenwirken mit anderen Tests die Abgrenzung dementieller Erkrankungen von altersbedingten Beschwerden und zudem eine Quantifizierung des Abbaus. Studien zeigen hohe Korrelationen mit dem MMST und anderen kognitiven Tests [70]. Die Auswertung des Uhrentests erfolgte in unserer Studie in der Modifikation nach Sunderland [71]. Dabei werden je nach Abweichung in der Darstellung 1-10 Punkte vergeben, wobei ein Score ≤ 5 als Hinweis auf eine Demenz gilt.

Score	Zeichnung
10	Die Zeiger sind in der richtigen Position
9	Leichte Fehler in der Zeigerposition
8	Auffällige Fehler in der Platzierung von Stunden- und Minutenzeiger
7	Die Zeigerplatzierung weicht deutlich von der Zeitvorgabe ab
6	Statt der Verwendung von Zeigern andere Kennzeichnung der Uhrzeit
5	Häufung von Zahlen in einem Bereich des Ziffernblattes oder seitenverkehrte Platzierung der Zahlen. Möglicherweise werden noch Zeiger eingezeichnet
4	Deutliche Entstellung der Zahlenreihenfolge. Die Einheit des Ziffernblattes ist aufgehoben (Zahlen fehlen oder sind außerhalb der Kreises platziert)
3	Die Zahlen und das Ziffernblatt bilden in der Zeichnung keine erkennbare Einheit. Zeiger werden nicht mehr eingezeichnet
2	Die Zeichnung lässt erkennen, dass der Versuch unternommen wurde, eine Uhr zu zeichnen. Die Ähnlichkeit mit einer Uhr ist jedoch vage
1	Entweder es wurde kein Versuch unternommen, die Aufgabe zu erfüllen, oder der Versuch ist nicht interpretierbar

Tabelle 3 Erläuterung zur Punktevergabe/ Auswertung des Uhren-Zeichen-Tests [71]



Abb. 8 Ergebnisbeispiel Uhren-Zeichen-Test (Bewertung mit 7 Punkten)

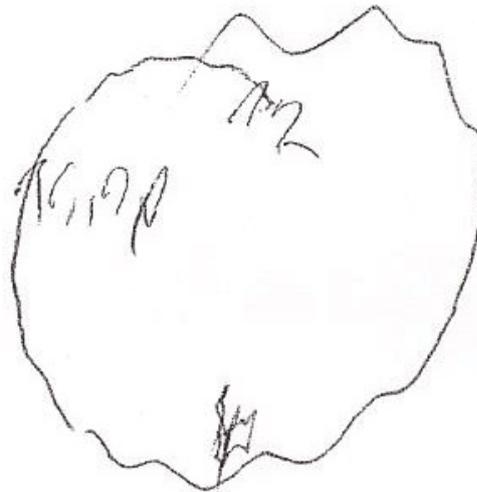


Abb. 9 Ergebnisbeispiel Uhren-Zeichen-Test (Bewertung mit 2 Punkten)

2.2.4 NCCN Distress-Thermometer

Zur Erfassung psychosozialer Belastungen bei onkologischen Patienten wurde vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in den USA das NCCN Distress-Thermometer entwickelt [72]. Die deutsche Adaption erfolgte 2006 [73] (siehe Anhang).

Dieses Screeninginstrument besteht aus zwei Teilen. Zuerst ist eine 10-stufige Skala (Thermometer) von 0 bis 10 abgebildet, auf der der Patient die Zahl einkreisen soll, die am besten beschreibt, wie belastet er sich in der letzten

Woche, einschließlich des heutigen Tages, gefühlt hat. Dabei repräsentiert „10“ eine maximale Belastung und „0“ keine Belastung. Im zweiten Teil soll der Patient für denselben Zeitraum mit „ja“ oder „nein“ angeben ob es in unterschiedlichen Bereichen, auf z.B. praktischer, familiärer oder emotionaler Ebene, Probleme gab. Diese Problemliste soll als Überweisungsschema zu entsprechenden professionellen Diensten (z.B. Sozialdienst, psychologisches Team, Seelsorge) dienen.

In internationalen Studien hat sich ein Cut-off-Wert von 5 oder höher etabliert, ab welchem ein Patient als auffällig belastet angesehen und ihm Unterstützung angeboten werden sollte. Die Sensitivität des Distress-Thermometers zur Detektion psychosozialer Belastungen reicht abhängig von den zur Validierung eingesetzten Instrumenten von 65 % bis 84 %, die Spezifität weist Werte von 61 % bis 82 % auf [74, 75].

An einer Stichprobe von 475 Krebspatienten in der onkologischen Rehabilitation erfolgte die deutsche Adaption. Dabei wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [76] zur Validierung eingesetzt. Hier zeigte sich, dass die Diskriminationsfähigkeit des Distress-Thermometers besonders zur Identifikation einer hohen Belastung (HADS-D Cut-off > 11) gut ist. Die Spezifität des Instruments ist in der deutschen Stichprobe niedriger als die in internationalen Studien gefundenen Werte, die Sensitivität ist höher [73].

	HADS-D Cut-off >8	HADS-D Cut-off >11
Sensitivität des Distress-Thermometers	84%	97%
Spezifität des Distress-Thermometers	47%	41%

Tabelle 4 Validierung des NCCN Distress Thermometers anhand des HADS-D. Zur Identifikation einer hohen Belastung (HADS-D Cut-off >11) eignet sich das Distress-Thermometers besonders gut (Sensitivität 97%) [77].

2.2.5 Barthel-Index

Als weiteres Instrument unserer Untersuchung wählten wir den Barthel-Index. Er wurde im Jahre 1965 von Florence I. Mahoney und Dorothea W. Barthel in Baltimore entwickelt [78] (siehe Anhang). Er diente ursprünglich der Bewertung

der Unabhängigkeit bzw. Selbstständigkeit von Patienten mit neuromuskulären oder muskuloskeletalen Erkrankungen, findet heute allerdings häufig Anwendung im Rahmen der Pflegeeinschätzung.

Wie selbstständig bzw. pflegebedürftig ein Patient ist wird beim Barthel Index in 10 Kategorien, welche die Aktivitäten des täglichen Lebens abdecken, abgefragt und eingestuft (unselbstständig – benötigt Unterstützung – selbstständig). Punktwerte von 0 bis maximal 10 (teilweise 15) können je Kategorie erreicht werden und ergeben aufsummiert das Ergebnis des Barthel-Index. 0 Punkte bedeuten komplette Pflegebedürftigkeit, die maximal erreichbaren 100 Punkte stehen für komplette Selbstständigkeit. Ein Barthel-Index von 100 Punkten macht allerdings keine Aussage darüber möglich, ob ein Patient alleine leben kann, da Aspekte wie kochen, Haushaltsführung und soziale Aspekte nicht berücksichtigt werden.

2.2.6 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)

Neben neurodegenerativen Hirnveränderungen einer Demenz können auch Ängste und Depressionen zu teilweise erheblichen Einschränkungen der kognitiven Funktionen führen. Zeigen die kognitiven Tests eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion, ist die sorgfältige diagnostische Abgrenzung zu psychischen Störungen unumgänglich.

Die deutsche Adaption der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) von A.S. Zigmond und R.P. Snaith [76] wurde in unserer Testbatterie neben dem Distress-Thermometer zur Detektion von Ängsten und Depressionen eingesetzt und zur Unterscheidung von einer Demenz oder einer MCI.

In einem Selbstbeurteilungsverfahren (Fragebogen) soll der Patient je sieben Depressions- und Angstaussagen bewerten, die ihm in alternierender Reihenfolge dargeboten werden. Die Bearbeitungszeit beträgt etwa 2 bis 6 Minuten. Die 14 Items sind mit vierstufigen spezifischen Antwortmöglichkeiten (0-3) versehen, von denen der Patient jeweils eine auswählen soll. Die Auswertung geht mit Durchdruckverfahren sehr schnell. Je Subskala (Depression und Angst) kann der Patient dann zwischen 0 bis maximal 27 Punkte erreichen, wobei er bei Werten größer gleich 11 als sicher auffällig und

bei Werten kleiner gleich 7 als unauffällig anzusehen ist. Werte zwischen 8 und 10 gelten als grenzwertig. Spezifitäten und Sensitivitäten werden im Mittel von jeweils 80 % angegeben [79].

2.2.7 ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation dient dazu Patienten bezüglich ihres körperlichen Zustandes (*physical status*) einzuteilen. Saklad et al. von der American Society of Anesthesiologists (ASA) entwickelten die Klassifizierung unter dem Titel "Grading of patients for surgical procedures" im Mai 1941 [80]. Das vorgeschlagene Schema unterscheidet die Patienten vor der Narkose anhand von systemischen Erkrankungen und wird International angewendet. Beachtet wird demnach das präoperative Risiko des Patienten ohne Berücksichtigung der operativen Prozedur. Durch den Vergleich der Ergebnisse nach operativer Prozedur und dem präoperativem Zustand des Patienten sollen statistische Aussagen zu Morbidität und Mortalität möglich sein. Vielmehr soll dieser Score aber eine allgemeine Einschätzung des Status des Patienten geben [81].

ASA Score	Beschreibung
ASA 1	Normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit geringfügiger Erkrankung ohne Einschränkungen
ASA 3	Patient mit Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung
ASA 4	Patient mit lebensbedrohlicher Erkrankung
ASA 5	Moribunder Patient. Tod innerhalb von 24h mit oder ohne OP wahrscheinlich
ASA 6	Hirntoter Patient

Tabelle 5 ASA-Klassifikation [81].

2.2.8 EORTC QLQ-C30

Eine Einschätzung der Lebensqualität der Patienten erfolgte unter Verwendung der 3. deutschen Version des Lebensqualitäts-Fragebogen QLQ-C30 (*Quality of Life-Questionnaire*) der EORTC („European Organisation for Research and Treatment of Cancer“) [60]. Der QLQ-C30 wurde zur Einschätzung der

Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und besteht aus 30 Fragen. Durchschnittlich benötigen die Patienten 11 Minuten zur Beantwortung des QLQ-C30 Fragebogens, sie benötigen dabei keine Unterstützung. Untersuchungen haben gezeigt, dass der EORTC QLQ-C30 als ein reliables und valides Messinstrument zur Quantifizierung der Lebensqualität dient [60]. Für die Beurteilung der emotionalen und kognitiven Funktionen der Studienpatienten haben wir 6 Items dieses Tests herangezogen: Item-Nr. 21 bis 24 für die emotionale Funktion (EF) und Item-Nr. 20 und 25 für die kognitive Funktion (CF).

2.2.9 KARNOFSKY-Index

Der Karnofsky-Index (auch Karnofsky Performance Status Scale) wurde 1949 von den amerikanischen Ärzten David A. Karnofsky und Joseph Burchenal entwickelt. Es ist ein standardisierter Score, der das Allgemeinbefinden sowie die Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer malignen Grunderkrankung ausdrücken soll [82]. Der Index ermöglicht es, in Form einer Skala, symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten zu bewerten. Die Skala reicht von maximal 100 Prozent (keine Beschwerden, Normalzustand) bis zu 0 Prozent (Tod). Die Abstufung erfolgt in 10 %-Schritten. Jeder Prozentzahl sind Stichpunkte zugeordnet, anhand derer der Patient eingestuft werden kann.

Karnofsky-Index	Beschreibung
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	Tod.

Tabelle 6 Karnofsky-Index [82]

2.2.10 ECOG Performance Status

Der ECOG Performance Status dient der Einschätzung des physischen Zustandes und der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens der Patienten und wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group entwickelt (Oken et al., 1982).

Auf einer sechsstufigen Skala von 0 bis 5 soll der Patient eingeteilt werden, wobei 0 als normale uneingeschränkte Aktivität gilt und 5 als Tod.

Grad	ECOG
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Tabelle 7 ECOG Performance Status [61]

2.2.11 *Charlson Komorbiditäts-Index (CCI)*

Um die Belastung des Patienten durch seine Begleiterkrankungen zu quantifizieren wurde der Charlson Komorbiditäts-Index entwickelt [59]. Er gibt die 10-Jahres-Sterbewahrscheinlichkeit für Patienten in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen an. Erfragt werden 19 Items, die bei Vorhandensein mit Punktzahlen von 1, 2, 3 oder 6 bewertet werden. Nach Addition der Punkte wird anhand der Gesamtpunktzahl in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: 0 Punkte, 1–2 Punkte, 3–4 Punkte, > 5 Punkte. Für jede der vier Gruppen ergeben sich verschiedene 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten. Beispielsweise besteht so bei einem Komorbiditäts-Index > 5 ein nahezu 100 %iges Risiko innerhalb des nächsten Jahres zu versterben.

Krankheitsbild	Gewicht (Punkte) bei Vorliegen des Krankheitsbildes
Herzinfarkt	1
kongestives Herzversagen	1
periphere arterielle Verschlusskrankung	1
zerebrovaskuläre Erkrankung	1
Demenz	1
chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkusleiden	1
milde Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus	1
Hemiplegie	2
moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschaden	2
Tumor	2
Leukämie	2
Lymphom	2
moderate bis schwere Lebererkrankung	3
metastasierender solider Tumor	6
AIDS	6

Tabelle 8 Charlson Komorbiditäts-Index [59]

2.3 Statistische Methoden

Hinsichtlich des primären Endpunktes sollte unter der Annahme, dass die Prävalenz eines MCI in der altersentsprechenden Normalbevölkerung bei etwa 10 % liegt [48] bei einem vorgegebenen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ überprüft werden, ob eine Prävalenz des MCI bei Zystektomiepatienten von weniger als 20 % mit einer Power von 80 % ($\beta = 20\%$) entdeckt werden kann.

Zur Überprüfung der Hypothese wird ein einseitiger Test verwendet. Dazu ist eine Fallzahl von 56 Patienten erforderlich. Von 56 getesteten Patienten müssten demnach mindestens 11 einen positiven DemTect aufweisen, um die Nullhypothese zu widerlegen. Bei der Überprüfung der angewandten

Grundannahme, der statistischen Parameter sowie der Fallzahlschätzung war Prof. Dr. Jörg Rahnenführer, statistische Methoden in der Genetik und Chemometrie, Fakultät Statistik der Technischen Universität Dortmund involviert.

Das Erfassen der Daten sowie deren statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 23 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Zunächst wurden die kontinuierlich aufgezeichneten Daten als Median mit dem 1. und 3. Quartil (Quartile $Q_{.25}$ - $Q_{.75}$) zusammengefasst. Deshalb enthalten alle Tabellen, Graphen und Abbildungen dieser Studie Werte als Median und $[Q_{.25}$ - $Q_{.75}]$.

Vergleiche von zwei Gruppen (z.B. DemTect-negative vs. DemTect-positive Patienten) stellen unabhängige Variablen dar. Folglich wurde bei gegebener Normalverteilung ein ungepaarter zweiseitiger t-Test durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor, so kamen die nichtparametrischen Verfahren zum Einsatz: Bei unabhängigen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt, bei abhängigen Variablen (z.B. DemTect-Ergebnisse prä- und postoperativ) wurde der Wilcoxon Test eingesetzt. Hierbei wurden Testergebnisse mit $p < 0,05$ als signifikant angenommen werden.

Zur Berechnung von statistischen Zusammenhängen verschiedener Variablen wurden abhängig vom Skalenniveau der Pearson-Korrelationskoeffizient, der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient oder der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Korrelationsanalyse diente zur Prüfung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen. Dabei gilt für den Betrag des Korrelationskoeffizienten r ($|r|$) folgendes: Ist $|r| < 0.10$ besteht kein oder ein unbedeutender Zusammenhang, ist $|r| < 0.30$ besteht ein schwacher Zusammenhang. Bei $|r| < 0.50$ besteht ein moderater Zusammenhang, gilt $0.50 < |r| < 1$ besteht ein starker Zusammenhang.

2.4 Ethikvotum

Eine Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studiennummer 3606). Die Studie wurde entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki sowie den Empfehlungen der *good clinical practice* (GCP) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Für die Teilnahme an der Studie wurden im Zeitraum von März 2011 bis November 2014 insgesamt 76 Patienten untersucht (siehe Abb. 10). Acht Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht bzw. wiesen Ausschlusskriterien auf („*Screening Failures*“). Von den verbliebenen 68 Patienten wurden 56 Patienten zystektomiert. Fünf der 56 Zystektomie-Patienten verweigerten die Teilnahme an den kognitiven Tests. Demnach konnten 51 Zystektomie-Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

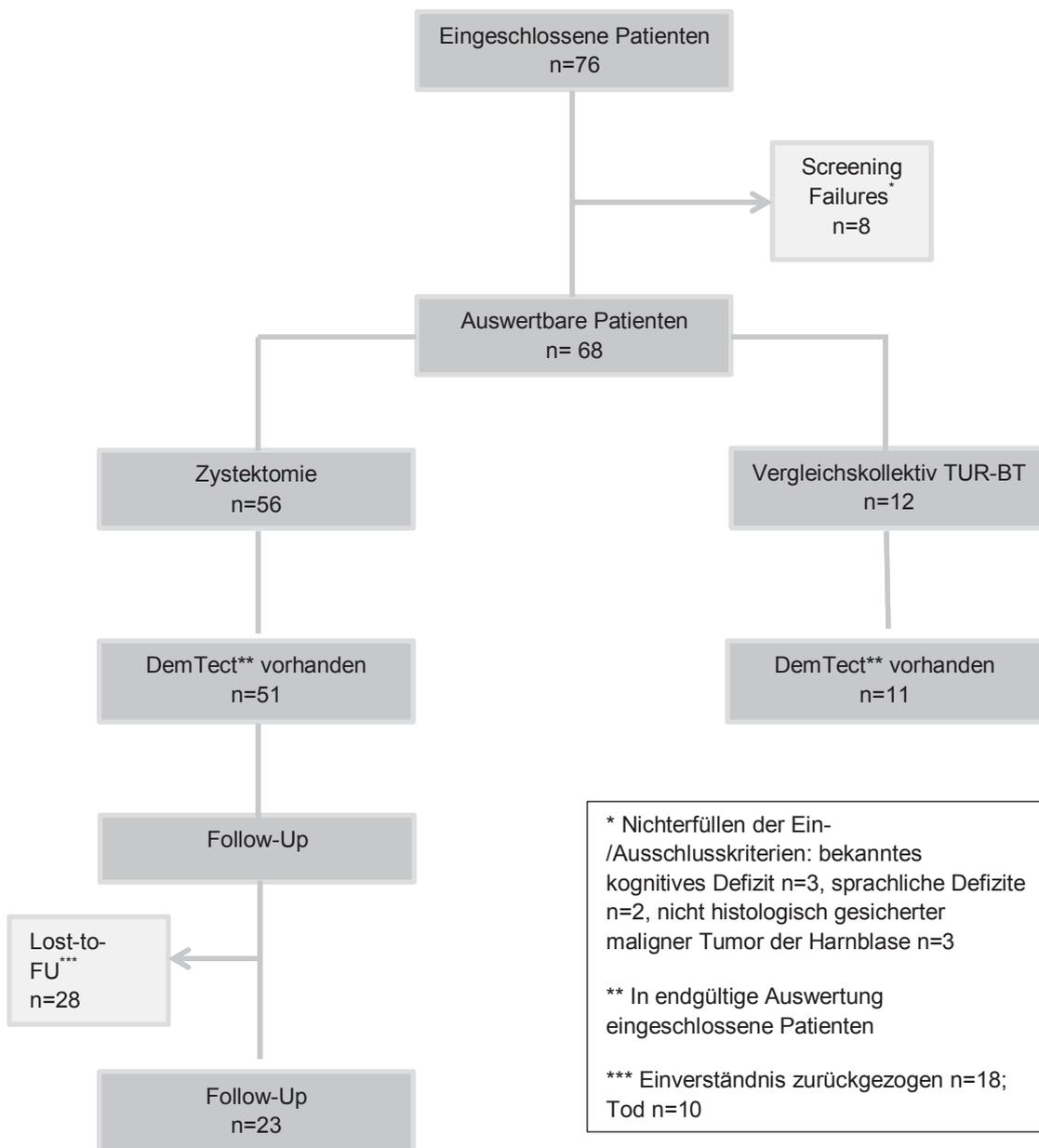


Abb. 10 Flow Chart zur Übersicht der Studienpopulation

3.1.1 Demographische Daten der Studienpopulation

Das Kollektiv der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten bestand aus 10 Frauen und 41 Männern im Alter von 38 bis 88 Jahren (Median= 69 Jahre [61-75]). Das mediane Körpergewicht der Patienten betrug 75 kg, die mediane Körpergröße lag bei 171 cm. Der mediane BMI betrug 25 [kg/m²]. Die klinischen Charakteristika der 51 randomisierten Patienten sind nachfolgend tabellarisch aufgelistet. 22 (43 %) der eingeschlossenen Patienten waren Nichtraucher. Es waren 10 (20 %) Raucher und 19 (37 %) der Patienten ehemalige Raucher.

Basisparameter	Median [Q_{.25}-Q_{.75}]
Alter [Jahre]	69 [61-75]
Geschlecht	
Weiblich, n (%)	10 (20%)
Männlich, n (%)	41 (80%)
Gewicht [kg]	75 [63-85]
Größe [cm]	171 [168-175]
BMI [kg/m ²]	25 [23-29]
Raucher, n (%)	10 (20%)
Ehemalige Raucher, n (%)	19 (37%)
Nichtraucher, n (%)	22 (43%)
Alter [Jahre] bei Neoblase	64 [56-67]
Alter [Jahre] bei Ileum-Konduit	73 [68-77]

Tabelle 9 Demographische Daten und Basisparameter der Studienpopulation

3.1.2 Angewandte OP-Verfahren der Zystektomie und Harnableitung

Von den eingeschlossenen Patienten wurde bei 13 (25 %) eine offene Zystektomie durchgeführt, bei den übrigen 38 Patienten (75 %) erfolgte eine DaVinci-Zystektomie. 16 (bzw. 31 %) der Patienten erhielten eine Neoblase. Ein Ileumkonduit wurde bei 29 (57 %) angelegt. Eine Ureterokutaneostomie erhielten 5 (10 %) der Patienten. Nur ein Patient (2 %) wurde mit einem Mainz-Pouch II versorgt.

	Häufigkeit [n]	Prozent (%)
Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom	16	31
Muskelinvasives Blasenkarzinom	35	69
pT		
<pT2	16	31
pT2	15	29
pT3a	2	4
pT3b	7	14
pT4a	10	20
pT4b	1	2
pN		
pNx	5	10
pN0	34	67
pN+	12	23
R		
R0	43	84
R1	6	12
R2	2	4
M		
Mx	37	73
M1	7	14
M2	7	13
OP-Verfahren		
offene Zystektomie	13	25
DaVinci-Zystektomie	38	75
Harnableitung		
Neoblase	16	31
Ileum-Konduit	29	57
UCN	5	10
Sonstige*	1	2

Tabelle 10 Daten der Studienpopulation: Tumorstadien, OP-Verfahren und Harnableitung

* Mainz-Pouch II

3.2 Ergebnisse der kognitiven Testungen

Alle in die Auswertung eingeschlossenen Patienten (n=51) haben den Demenz-Detektion-Test, den Mini-Mental-Status-Test und den Uhren-Zeichen-Test absolviert.

3.2.1 Ergebnisse DemTect- Demenz-Detektions-Test

Wie oben beschrieben reicht beim DemTect Test die erreichbare Punktezahl von 0 bis 18 Punkte. 13 und mehr Punkte sprechen für eine angemessene kognitive Leistung, 9 und 12 für eine milde kognitive Beeinträchtigung, Werte unter 8 Punkte legen den Verdacht auf eine Demenz nahe. In der Studienpopulation lag die mediane Punktezahl beim DemTect bei 14 Punkten [12-17]. 37 der 51 Patienten (72,5 %) zeigten hierbei eine unbeeinträchtigte Kognition, bei 14 Patienten (27,5 %) lag laut DemTect verminderte kognitive Fähigkeit vor.

Mit 14 positiv getesteten Patienten ist der Unterschied im Vergleich zur publizierten Prävalenz in der Normalbevölkerung nach den statistischen Kriterien dieser Untersuchung als signifikant anzusehen (siehe Kapitel 2.3).

DemTect	
Kognition	
-unbeeinträchtigt (<i>DemTect Gesamtpunktzahl \geq 13 Punkte</i>) <i>n (%)</i>	37 (72,5 %)
-beeinträchtigt (<i>DemTect Gesamtpunktzahl $<$ 13 Punkte</i>) <i>n (%)</i>	14 (27,5 %)

Tabelle 11 Ergebnisübersicht DemTect

Tabelle 12 vergleicht die Patienten mit positiven und negativen DemTect-Testergebnis hinsichtlich der Parameter Alter, ASA-Klassifikation, Barthel-Index, ECOG PS und Geschlecht.

Wir überprüften potentielle Einflussfaktoren auf die Ergebnisse des DemTect-Tests. Dabei fand sich, dass Alter, ASA-Klassifikation, Barthel-Index sowie

Geschlecht sich in den DemTect-positiven (kognitiv beeinträchtigten) vs. DemTect negativen (kognitiv nicht beeinträchtigten) Gruppen nicht signifikant unterscheiden. Der ECOG Performance Status war in der Gruppe der kognitiv beeinträchtigten Patienten signifikant schlechter (p= 0,006).

	kognitiv beeinträchtigt (DemTect positiv) n=14	kognitiv nicht beeinträchtigt (DemTect negativ) n=37	
	Median [Q _{.25} -Q _{.75}]	Median [Q _{.25} -Q _{.75}]	p-Wert
Alter [Jahre]	75 [66-79]	66 [58-73]	0,059
ASA-Score	2 [2-3]	2 [2-3]	0,493
Barthel-Index	98 [90-100]	100 [95-100]	0,454
ECOG PS	1 [0-2]	0 [0-1]	0,006
Männlich	11	30	
Weiblich	3	7	0,059

Tabelle 12 Vergleich von Patienten mit positiven und negativen DemTect-Testergebnis hinsichtlich der Parameter Alter, ASA-Klassifikation, Barthel-Index, ECOG PS und Geschlecht .

3.2.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Beim MMST, bei dem eine erreichte Punktzahl ≥ 28 eine unbeeinträchtigte Kognition anzeigt, wurden im Median 29 Punkte [28-30] erreicht. Bei 10 der 51 Patienten (20 %) wurde mit diesem Test ein kognitives Defizit detektiert. 80 % (n= 41) zeigten ein unauffälliges Testergebnis (siehe Tabelle 13).

MMST	
Kognition	
-unbeeinträchtigt (MMST erreichte Punktzahl ≥ 28 Punkte) n (%)	41 (80)
-beeinträchtigt (MMST erreichte Punktzahl ≤ 27 Punkte) n (%)	10 (20)

Tabelle 13 Ergebnisübersicht MMST

3.2.2.1 Korrelation DemTect-MMST

Um die Korrelation von DemTect Test und MMST in unserer Studiengruppe zu untersuchen führten wir eine Korrelationstestung durch. Dabei fand sich ein starker signifikanter Zusammenhang; $r_s = 0,59$, $p < 0,001$.

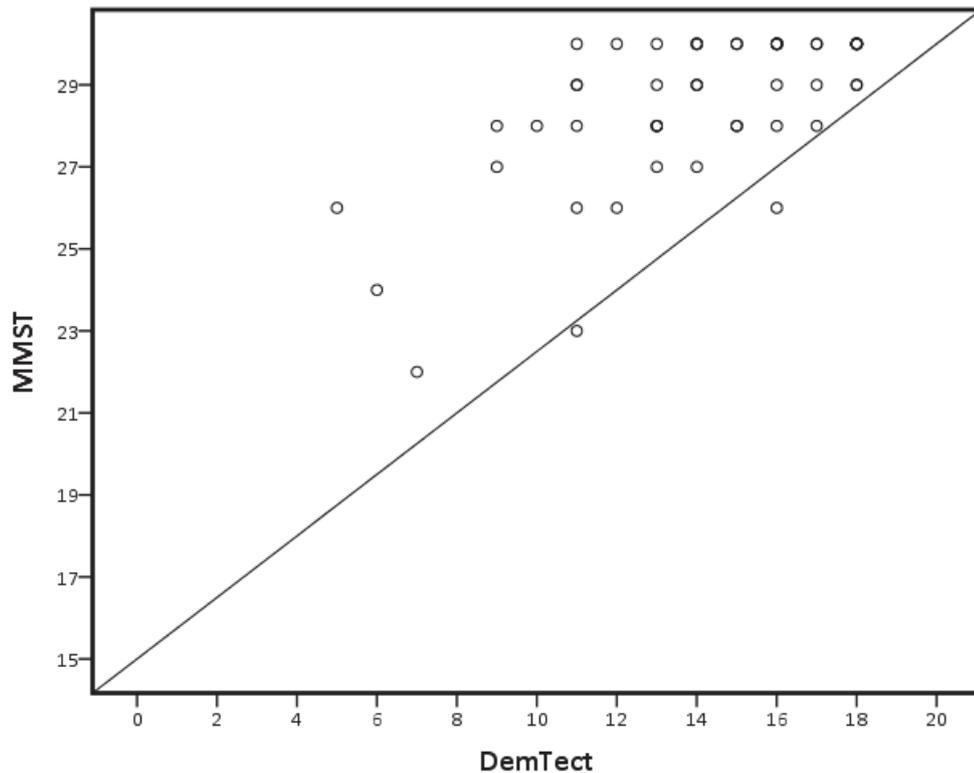


Abb. 11 Korrelationsdiagramm der DemTect-Test- und MMST-Ergebnisse
Die x-Achse zeigt die DemTect-Test-Ergebnisse in Punkten, die y-Achse die MMST-Ergebnisse in Punkten, $r_s = 0,59$, $p < 0,001$

3.2.3 Uhren-Zeichen-Test

Alle 51 Patienten haben den Uhren-Zeichen-Test absolviert. Bei diesem Test können maximal zehn Punkte erreicht werden, er gilt bei ≤ 5 Punkten als pathologisch. 45 Patienten hatten mehr als 5 Punkte, sechs Patienten ≤ 5 Punkte. Das schlechteste Testergebnis lag bei 2 von maximal 10 Punkten. Der Median lag bei 9 [8-10].

3.2.3.1 Korrelation MMST-Uhren-Zeichentest

Um die Korrelation von DemTect Test und Uhren-Zeichen-Test in unserer Studiengruppe zu untersuchen führten wir eine Korrelationstestung durch.

Dabei fand sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen den DemTect- und Uhrentest-Ergebnissen; $r_s = 0,296$, $p = 0,035$.

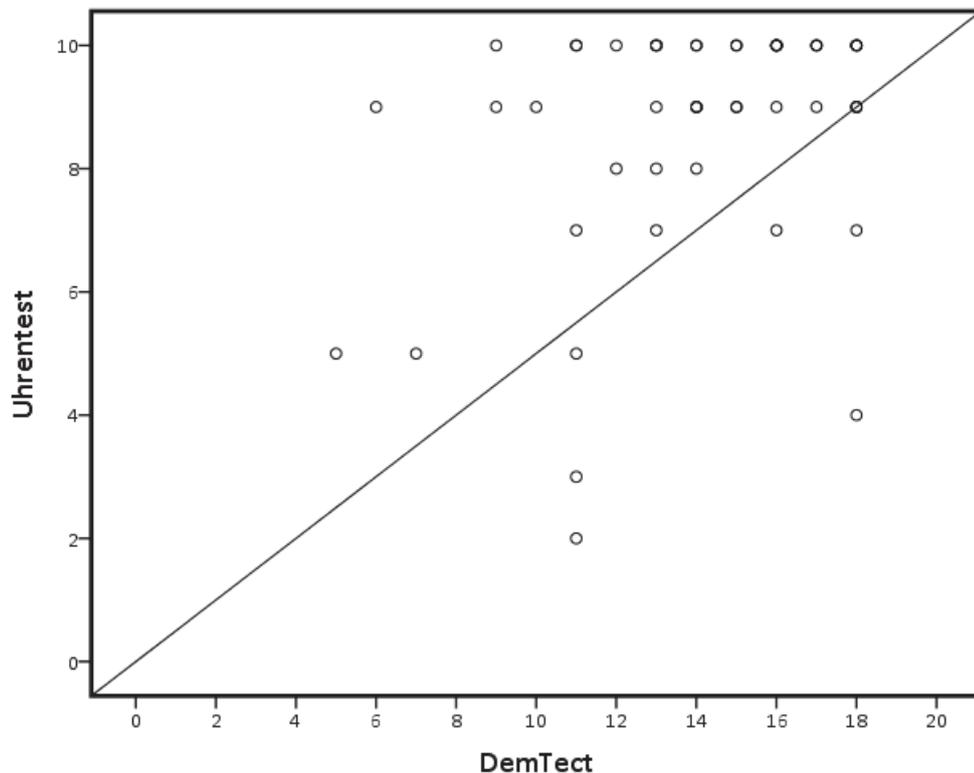


Abb. 12 Korrelationsdiagramm der DemTect-Test- und Uhrentest-Ergebnisse
Die x-Achse zeigt die DemTect-Test-Ergebnisse in Punkten, die y-Achse die Uhrentest-Ergebnisse in Punkten, $r_s = 0,296$, $p = 0,035$.

3.3 Ergebnisse der Tests zur psychischen Belastung

3.3.1 HADS-D

Der HADS-D wurde von 38 Patienten durchgeführt. 13 Patienten lehnten die Beantwortung der Fragen zu ihrem seelischen Befinden ab. Bei der Auswertung werden die Subskalen Angst und Depression unterschieden. Je Subskala (Depression und Angst) kann der Patient maximal 27 Punkte erreichen. Werte ≥ 11 gelten als sicher pathologisch, ≤ 7 als unauffällig. Punktzahlen von 8 - 10 gelten als grenzwertig. In unserer Studienpopulation zeigten somit 8 % der Patienten eine Depression, 21 % hatten signifikante Anzeichen von Angst. Grenzwertige Zeichen einer Depression bzw. eine Depression hatten somit mehr als ein Drittel der Patienten (34 %), ebenso zeigt ein annäherndes Drittel (29 %) der Patienten eine grenzwertige oder sichere Angst. Etwa zwei Drittel

der Patienten waren unbeeinträchtigt. Die Ergebnisse unserer Patienten zeigt Tabelle 14.

Subskala	HADS-D Punktzahl		
	≤ 7	8-10	≥11
Depression n(%)	25 (66)	10 (26)	3 (8)
Angst n(%)	27 (71)	3 (8)	8 (21)

Tabelle 14 Ergebnisse des HADS-D mit Unterteilung in die Subskalen Angst und Depression: Werte ≤ 7 als gelten als unauffällig, Werte ≥ 11 als sicher pathologisch, Punktzahlen von 8 - 10 gelten als grenzwertig.

3.3.2 NCCN Distress-Thermometer

Zur Erfassung ihrer psychosozialen Belastungen sollten die Patienten das Distress-Thermometer (0=keine Belastung, 10 = maximale Belastung) bearbeiten. 44 der 51 Patienten nahmen daran teil. Sechs Patienten lehnten die Teilnahme an diesem Test ohne Angabe eines Grundes ab. Ein Cut-off Wert von ≥ 5 und somit ein auffälliges Ergebnis fand sich bei 18 (41 %) der teilnehmenden Patienten. Zwischen den DemTect-Ergebnissen und den Angaben bei dem Distress-Thermometer dieser 44 Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden; $r_s = 0,010$, $p = 0,948$.

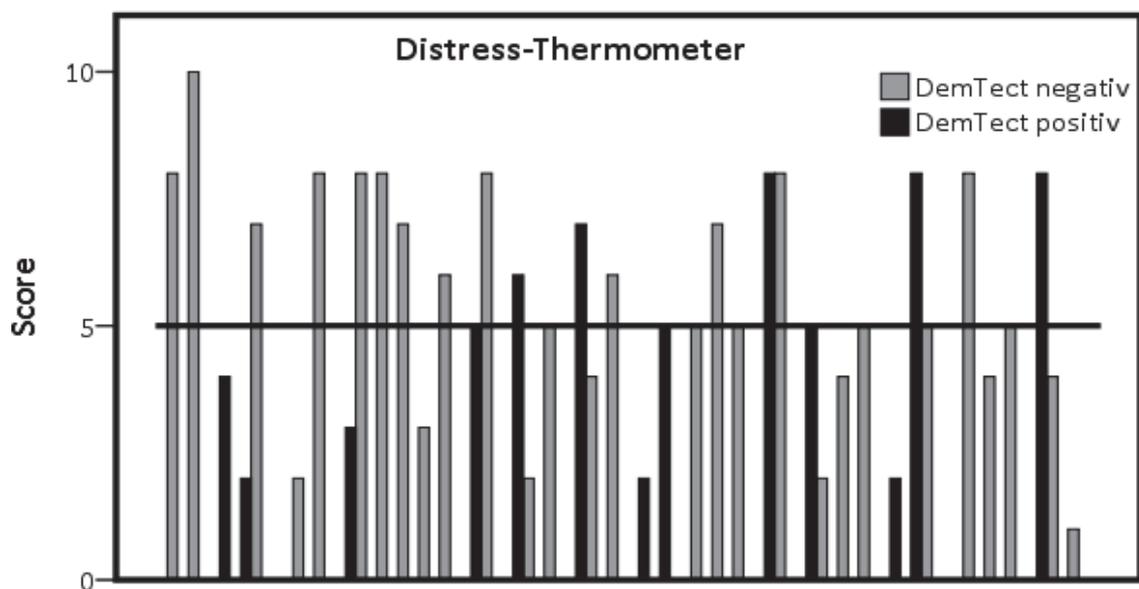


Abb. 13 Ergebnisse des Distress-Thermometer im Vergleich zu den Patienten mit negativem/ positivem DemTect-Test Ergebnis. Die x-Achse zeigt die Patienten mit positivem DemTect-Test Ergebnis (schwarz) und mit negativem DemTect-Ergebnis (grau), die y-Achse zeigte die Ergebnisse des Distress-Thermometers (Score 0-10). Der Cut-off-Wert von ≥ 5 ist mit einer waagrechten Linie gekennzeichnet; $r_s = 0,010$, $p = 0,948$.

3.3.2.1 Korrelation HADS – DemTect

Die Tabelle 15 zeigt, dass es zwischen den DemTect-Ergebnissen und den Testergebnissen des HADS-D (Angst bzw. Depression) einen unbedeutenden bis schwachen Zusammenhang gibt. Ähnlich verhält es sich mit den DemTect-Ergebnissen und den Ergebnissen des Distress-Thermometers; hier zeigt sich ebenfalls nur ein unbedeutender Zusammenhang.

	HADS-D (Angst)	HADS-D (Depression)	Distress- Thermometer
DemTect	-0,089	-0,254	-0,010
r_s (Spearman's Rho)			
p-Wert	0,593	0,124	0,948

Tabelle 15 Korrelationsanalyse der DemTect-Testergebnisse mit den Tests zur Erfassung der psychischen Belastung (HADS-D und Distress-Thermometer)

3.4 Lebensqualität

Den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde von 41 der 51 Patienten ausgefüllt. 10 Patienten war das Ausfüllen des Fragebogens mit zu viel Aufwand verbunden. Es erfolgte eine Auswertung hinsichtlich der emotionalen und kognitiven Funktionen der Patienten (Item-Nr. 21 - 24 für die emotionale Funktion (EF); Item-Nr. 20 und 25 für die kognitive Leistung (CF)).

3.4.1 Ergebnisse der Funktionsskalen EORTC QLQ-C30

Aus den Antworten der ausgewerteten Fragebögen ergeben sich folgende Mediane: Je höher der Wert, desto besser sind das Ausmaß der emotionalen Funktion bzw. der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Subskala	Item-Nr.	Anzahl der Items	Median [Q_{.25}-Q_{.75}]
emotionale Funktion (EF)	21 - 24	4	66,7 [50 .91,7]
kognitive Leistung (CF)	20 und 25	2	100 [66,7 - 100]

Tabelle 16 Ergebnisse des EORTC QLQ-C30

3.4.1.1 Korrelation DemTect – EORTC QLQ-C30

Tabelle 17 zeigt die statistischen Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des DemTects und des EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der kognitiven Funktion und der emotionalen Funktion.

	EORTC QLQ-C30 (Kognition)	EORTC QLQ-C30 (Emotion)
DemTect		
r_s (Spearman´s Rho)	0,341	-0,001
p-Wert	0,029	0,995

Tabelle 17 Korrelationsanalyse der DemTect-Testergebnisse mit den Ergebnisse der Funktionsskalen Kognition und Emotion des EORTC QLQ-C30

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den DemTect-Ergebnissen und den Emotionen bzw dem emotionalem Funktionszustand der Patienten (EORTC QLQ-C30 Items 21 – 24); $r_s = -0,001$, $p = 0,995$.

Ein moderater Zusammenhang ließ sich jedoch zwischen dem DemTect-Ergebnissen und den Ergebnissen des Fragebogens zur Kognition (EORTC QLQ-C30 Items 20 und 25) nachweisen; $r_s = -0,341$, $p = 0,029$.

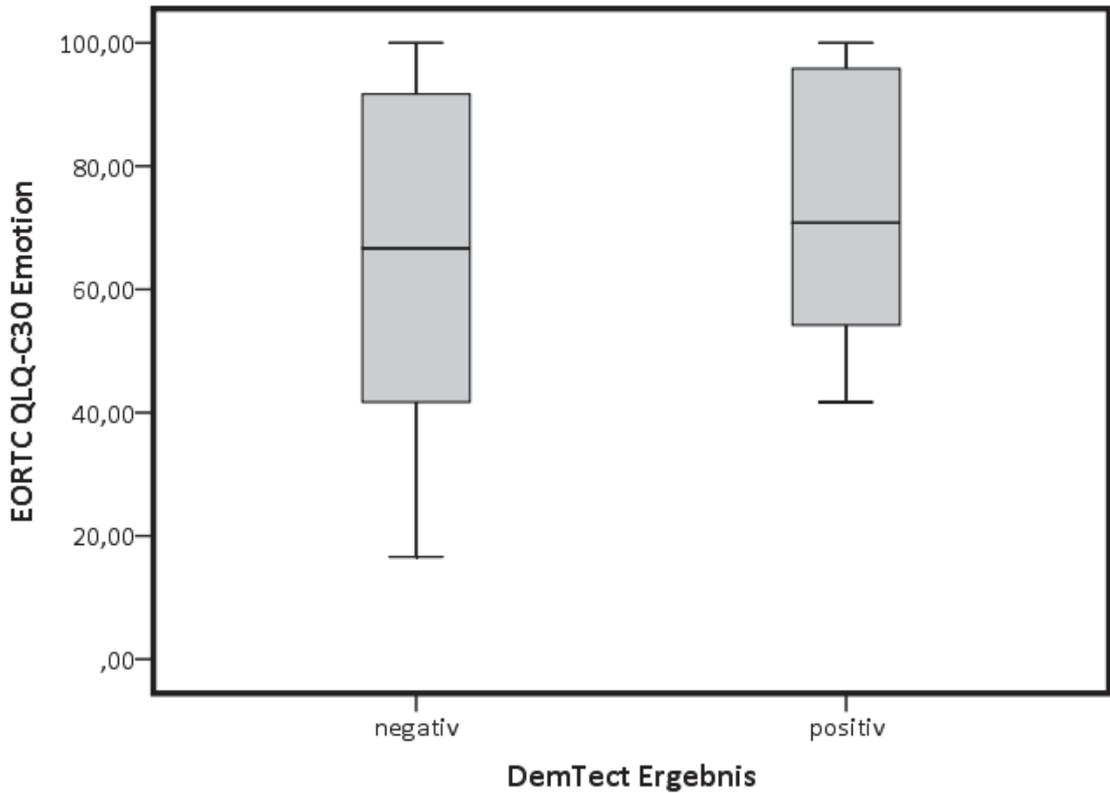


Abb. 14 Emotion-Score („emotionaler Funktionszustand“) von Patienten mit unauffälligem DemTect-Testergebnis vs. auffälligem DemTect-Testergebnis; $r_s = -0,001$, $p = 0,995$. Je höher der Wert auf der y-Achse, desto besser sind das Ausmaß der emotionalen Funktion.

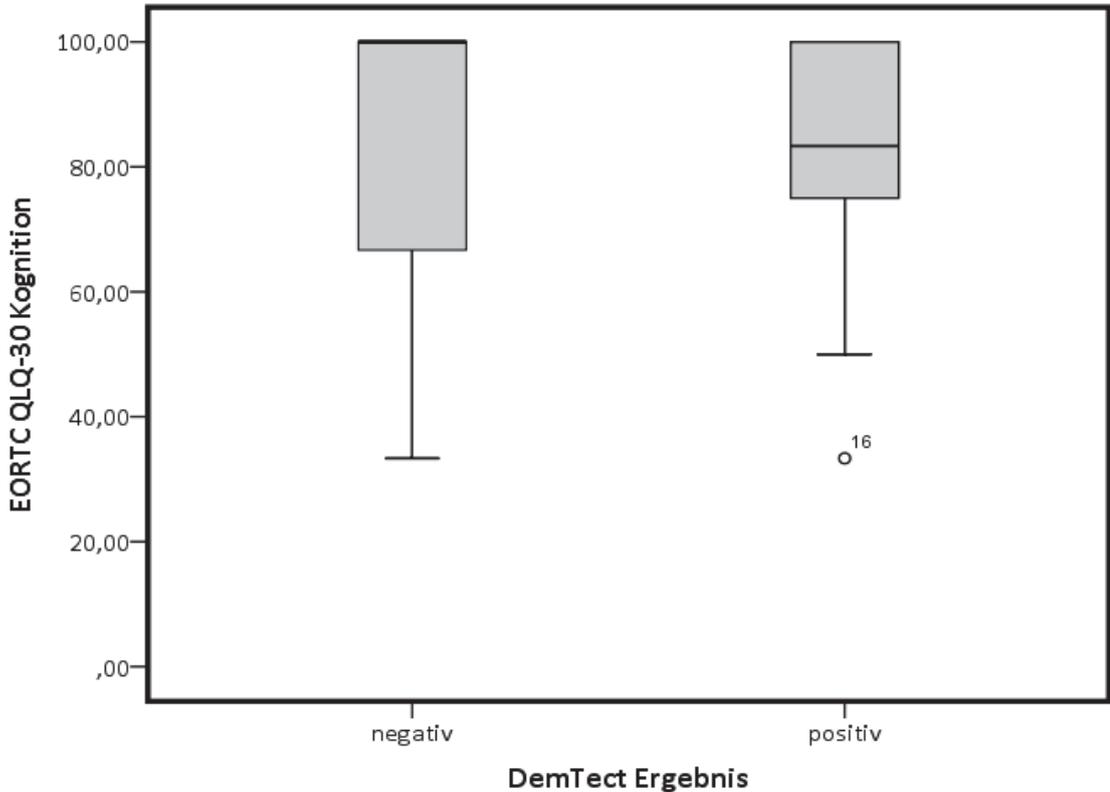


Abb. 15 Kognition-Score („kognitiver Funktionszustand“) von Patienten mit unauffälligem DemTect-Testergebnis vs. auffälligem DemTect-Testergebnis; $r_s = -0,341$, $p = 0,029$. Je höher der Wert auf der y-Achse, desto besser sind das Ausmaß der kognitiven Funktion.

3.5 Risikofaktoren der kognitiven Funktion

Als Risikofaktoren für eine spätere Demenz werden, neben dem hohen Lebensalter, vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, aber auch das Vorhandensein einer Depression beschrieben. In der hier untersuchten Studienpopulation waren 57 % (n= 29) der Patienten Raucher oder ehemalige Raucher. Eine behandelte arterielle Hypertonie lag bei 53 % (n= 27) vor, 22 % (n= 11) der Patienten waren adipös (BMI ≥ 30 kg/m²). Diabetes mellitus Typ II lag bei 18 % (n= 9) der Patienten vor. Der Risikofaktor Depression war bei einem Patienten (2 %) bekannt (siehe Abb. 16).

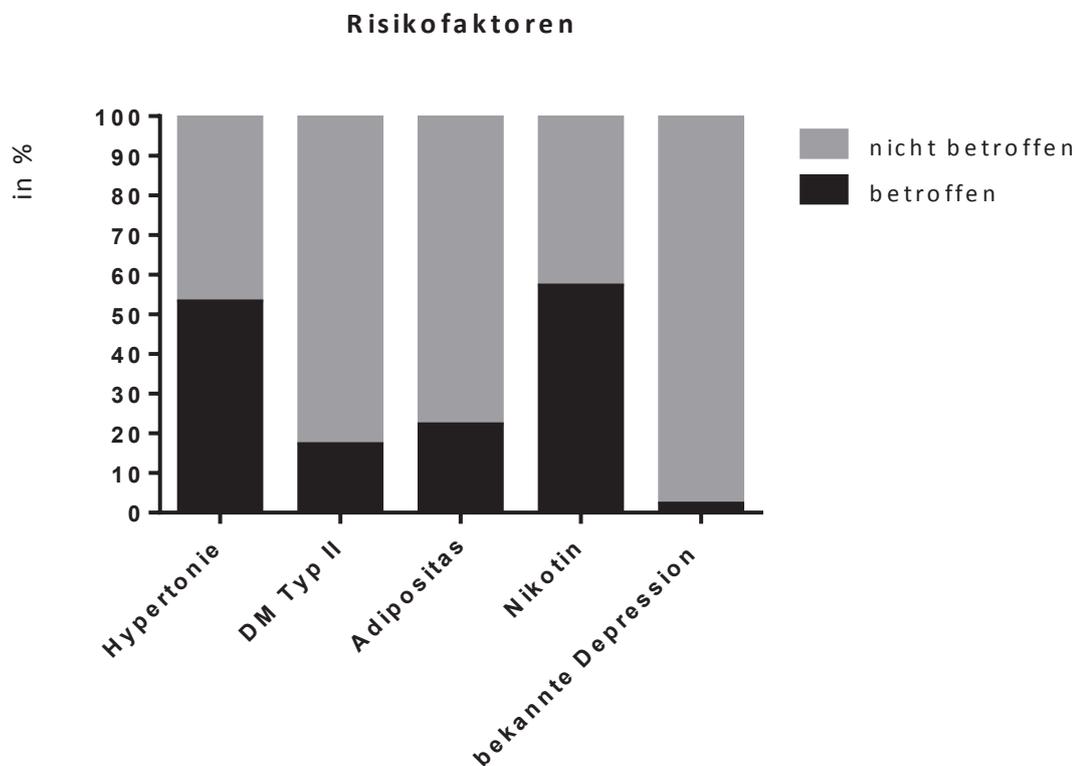


Abb. 16 Darstellung der für die Entstehung von MCI möglicherweise relevanten Risikofaktoren. Die x-Achse repräsentiert die Risikofaktoren, während die y-Achse den Anteil der Probanden in Prozent darstellt, die von diesem Risikofaktor betroffen sind.

3.6 Ergebnisse TUR-BT Vergleichskollektiv mit oberflächlichem Blasentumor

Als Vergleichskollektiv dienten 12 Patienten, welche bei oberflächlichem Blasentumor transurethral und blasenerhaltend reseziert wurden. Bei diesen 12 TUR-BT-Patienten lehnte ein Patient die kognitiven Tests ab. Demzufolge konnten 11 TUR-BT-Patienten in die vergleichende Analyse eingeschlossen werden. Das TUR-BT-Vergleichskollektiv bestand aus 9 Männern und 2 Frauen.

Tabelle 18 verdeutlicht, dass es mit Ausnahme des bei den TUR-BT Patienten signifikant kürzeren Krankenhausaufenthaltes und signifikant kürzerem postoperativen Aufenthalts, keine signifikanten Unterschiede gab in den demographischen Parametern bzw. in den Eingruppierungen in die psychosozialen und physisch-demographischen Wertetests (Scores).

Basisparameter	Zx-Patienten	TUR-BT Patienten	p-Wert
	Median [Q _{.25} -Q _{.75}]	Median [Q _{.25} -Q _{.75}]	
Alter [Jahre]	69 [61-75]	68 [64-70]	0,921
Geschlecht			0,914
Weiblich (%)	10 (20%)	2 (18%)	
Männlich (%)	41 (80%)	9 (82%)	
BMI [kg/m ²]	25 [23-29]	23 [21-25]	0,877
Raucher, n (%)	10 (20%)	2 (18%)	0,913
Ehemalige Raucher, n (%)	19 (37%)	4 (36%)	
Nichtraucher, n (%)	22 (43%)	5 (46%)	
ASA-Score	2 [2-3]	2 [2-3]	0,836
ECOG PS	0,5 [0-1]	0 [0-1]	0,948
Charlson-Komorbiditätsindex	3 [3-5]	2 [2-3]	0,403
Barthel-Index	100 [93-100]	100 [95-100]	0,792
Stat. Aufenthalt insg. [Tage]	18 [15-25]	3 [3-4]	<0,001
Stat. Aufenthalt nach OP [Tage]	15 [12-22]	2 [2-3]	<0,001

Tabelle 18 Patientencharakteristika TUR-BT und Zx-Patienten im Vergleich

3.6.1 DemTect-Ergebnisse Zystektomie-Patienten vs. TUR-BT Vergleichskollektiv

Die DemTect-Ergebnisse der Zystektomie-Patienten (Median= 14, [12-18]) und der TUR-BT-Patienten (Median= 15, [13-18]) weisen keine signifikanten Unterschiede auf (U= 237,5, z= -0,799, p= 0,424).

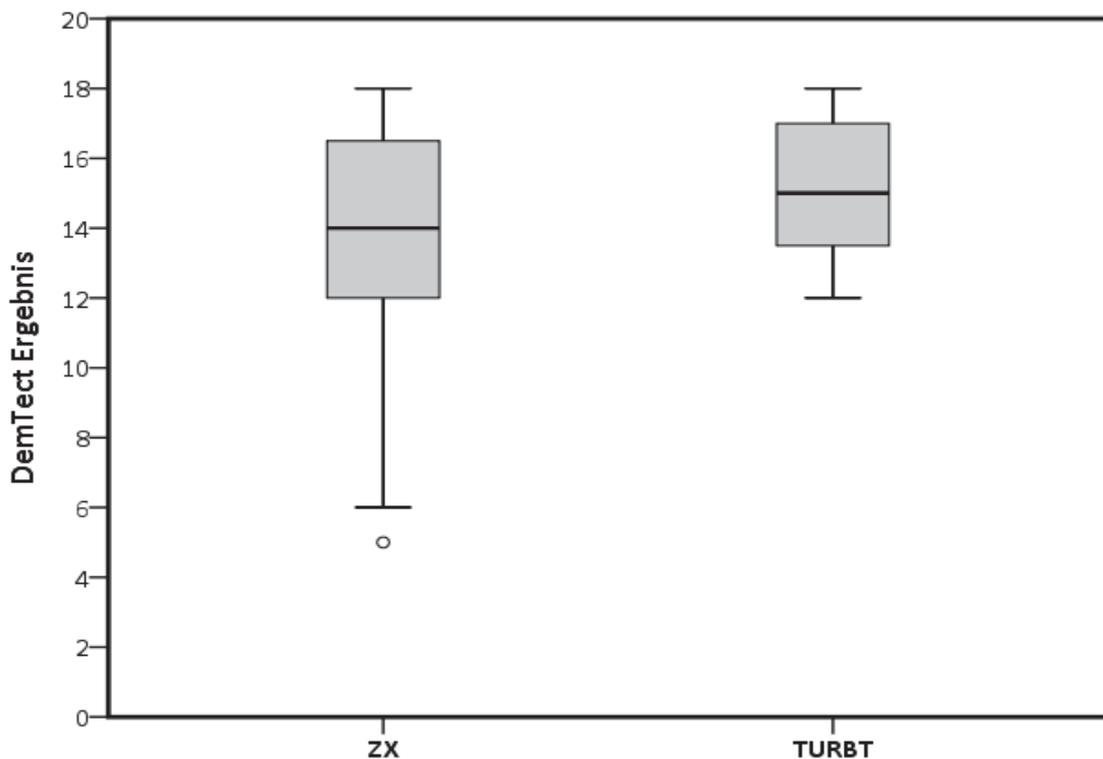


Abb. 17 DemTect-Testergebnisse in Punkten der Zystektomie-Patienten und der TUR-BT-Patienten im Vergleich, p= 0,424.

3.7 Korrelation ärztliche Einschätzung – DemTect

Bei den Patienten der Zystektomiegruppe wurde im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung zusätzlich eine Einschätzung des Aufnahmearztes durchgeführt, inwieweit der Patient mit einer Neoblase/ einem Ileum-Konduit zurechtkommen wird. Diese Einschätzung durch den Aufnahmearzt war bei 31 der 51 Patienten möglich. Die Tabelle 19 zeigt, dass es zwischen den DemTect-Ergebnissen und der ärztlichen Einschätzung bezüglich der Bewältigung des Umgangs mit einer Neoblase bzw. eines Ileumkonduits jeweils nur einen schwachen, nicht signifikanten Zusammenhang gibt.

	Einschätzung Neoblase	Einschätzung Ileumkonduit
DemTect	0,149	0,131
r_s (Spearman-Rho)		
p-Wert	0,424	0,482

Tabelle 19 Korrelationsanalyse der ärztlichen Einschätzung mit den DemTect-Testergebnissen

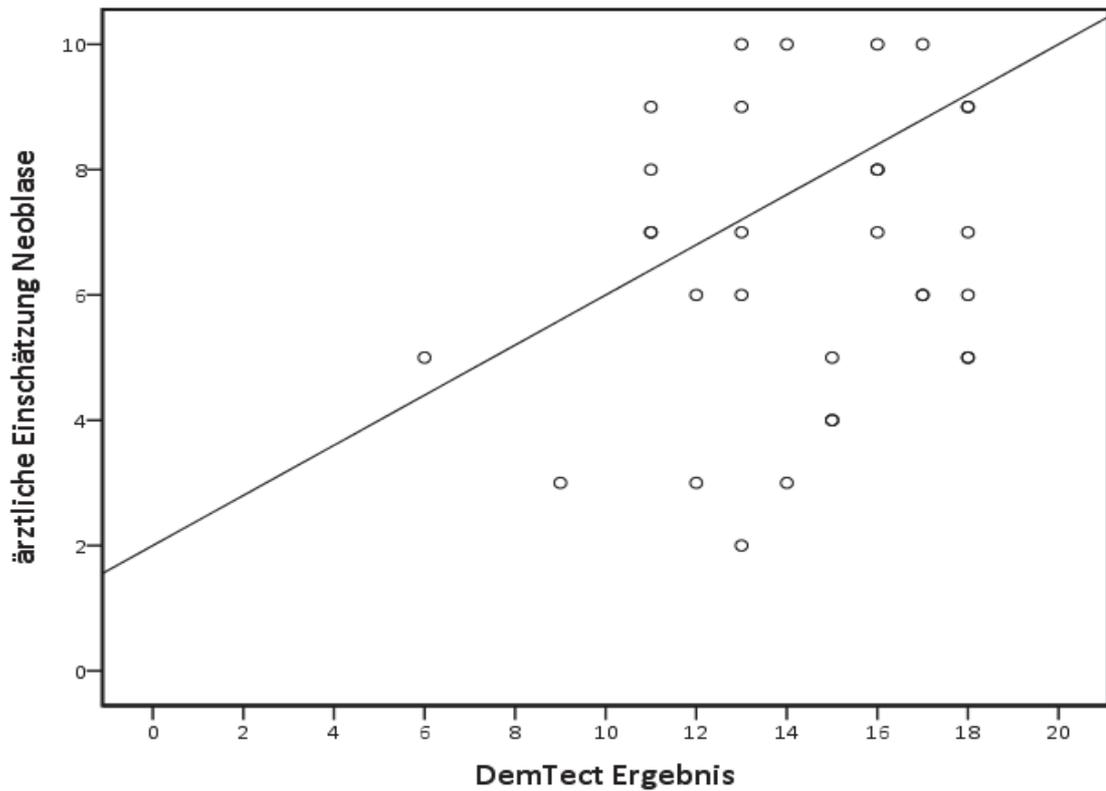


Abb. 18 Korrelationsdiagramm: die x-Achse zeigt die DemTect-Testergebnisse, die y-Achse die ärztliche Einschätzung inwieweit der Patient mit einer Neoblase zurechtkommen wird, $p=0,424$.

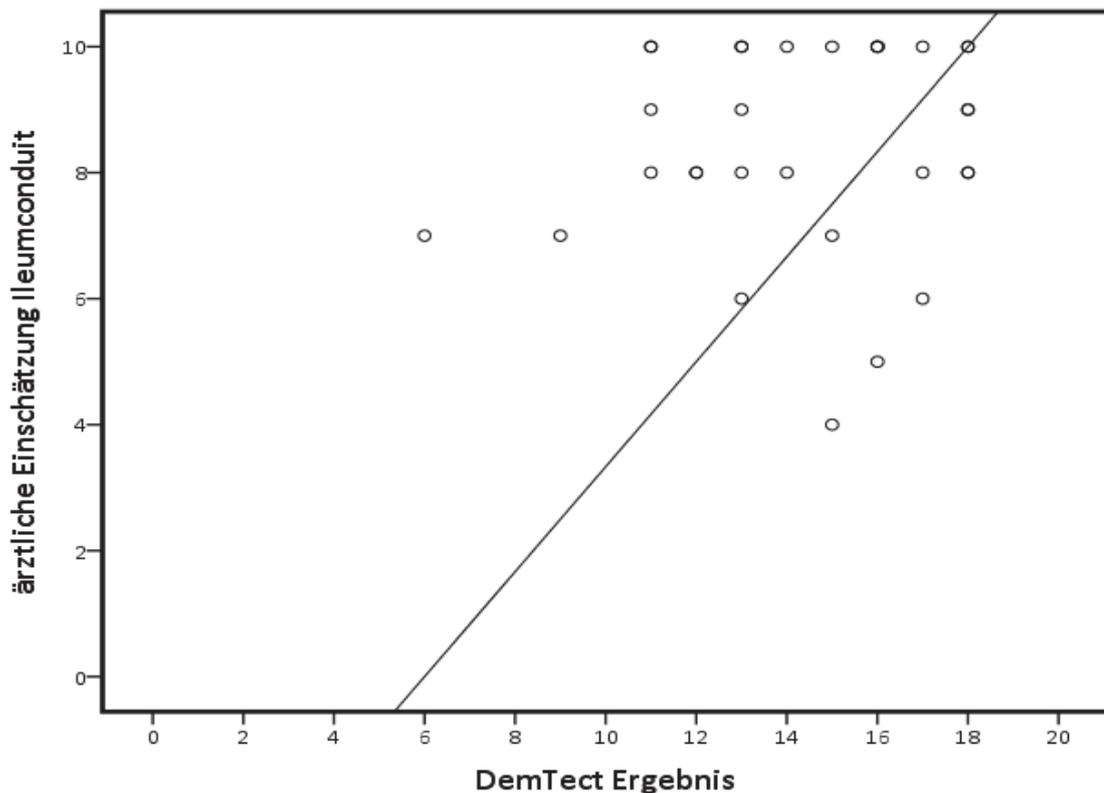


Abb. 19 Korrelationsdiagramm: die x-Achse zeigt die DemTect-Testergebnisse, die y-Achse die ärztliche Einschätzung inwieweit der Patient mit einem Ileumkonduit zurechtkommen wird, $p=0,482$.

3.8 Postoperativer Verlauf

Die folgenden Auswertungen (Komplikationsklassifikation nach Clavien-Dindo, DemTect im Verlauf und postoperative Krankenhausaufenthalte) stützen sich auf ein mittleres Follow Up von 12 Monaten.

3.8.1 Postoperativer Longitudinalverlauf

Das Follow-Up endete im November 2014 und betrug im Median 15 Monate. Von der Studiengruppe waren bei 28 Patienten keine Verlaufskontrollen zu erheben (*Lost to Follow-Up*), davon waren 11 DemTect-positive und 17 DemTect-negative Patienten (vgl. Abbildung 10). Ursache des *Loss to Follow-Up* war in 10 Fällen der Tod des Patienten. Es verstarben fünf in der DemTect-positiven Gruppe und ebenfalls fünf in der DemTect-negativen Gruppe. Der Unterschied in der Sterberate in den beiden Gruppen (DemTect-positiv vs. DemTect-negativ) war hierbei statistisch nicht signifikant ($\chi^2(1)=3,176$, $p=0,075$).

Alle 23 Follow-Up-Patienten wurden gebeten die neuropsychologische Untersuchung mittels DemTect-Test nach 12 Monaten zu wiederholen (siehe Abb. 10). Diese Zweittestung wurde von 15 Follow-Up-Patienten abgelehnt, lediglich acht Patienten nahmen an der Zweittestung teil. Bei diesen acht Patienten lag in der präoperativen Testung ein unauffälliges DemTect-Ergebnis vor. Zwischen den prä- und postoperativen DemTect-Ergebnissen dieser acht Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($z = -0,577$, $p = 0,564$).

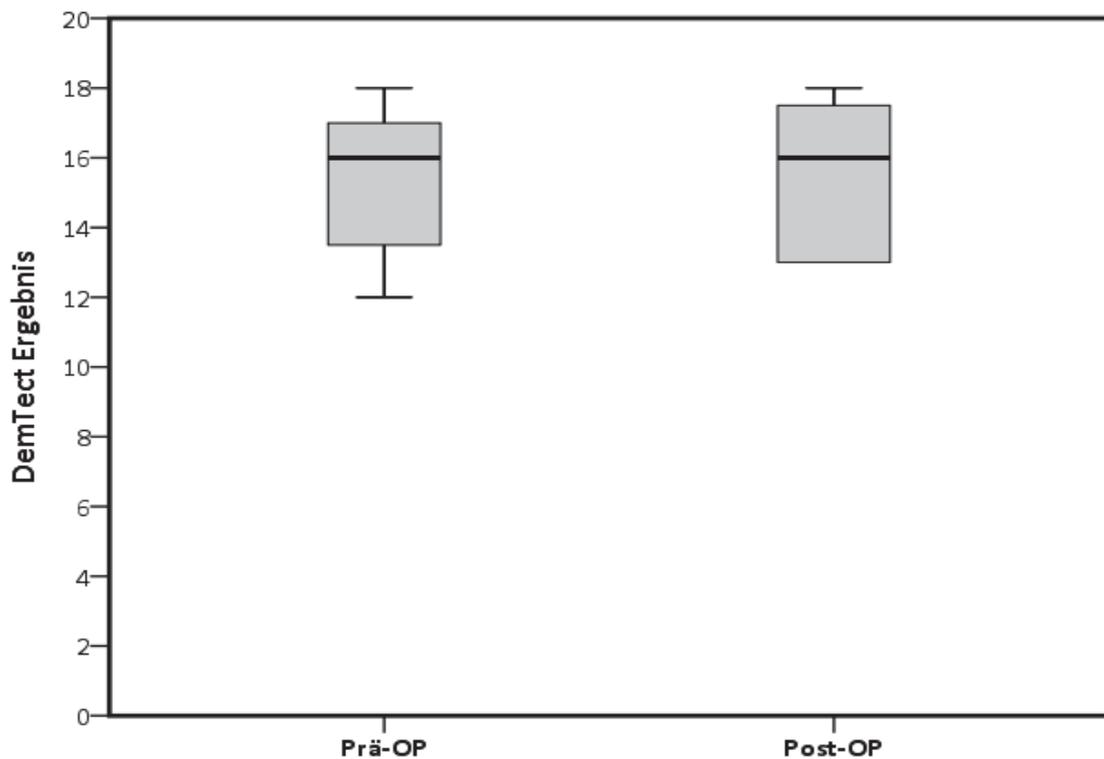


Abb. 20 DemTect-Testergebnisse vor und 12 Monate nach Zystektomie, $p = 0,564$.

3.8.2 Postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation)

Das Kollektiv der Patienten von denen postoperative Nachsorgedaten erhoben werden konnten bestand aus insgesamt 23 Patienten. Als postoperative Komplikation wurde eine Komplikation im unmittelbaren Anschluss an die Operation bis zur Entlassung gewertet.

Die im DemTect-Test als kognitiv unauffällig eingeschätzten Patienten hatten postoperativ signifikant geringere Komplikationen entsprechend der Clavien-Dindo Klassifikation.

Bei den 14 Patienten mit auffälligem DemTect kam es bei fünf (36 %) Patienten zum Auftreten von „Major-Komplikationen“ (Clavien Grad VIa oder höher), bei den 37 Patienten mit unauffälligem DemTect dagegen nur bei drei (8 %) Patienten.

Der Unterschied war signifikant ($U = 159,5$, $z = -2,443$, $p = 0,015$) (siehe Abb. 21).

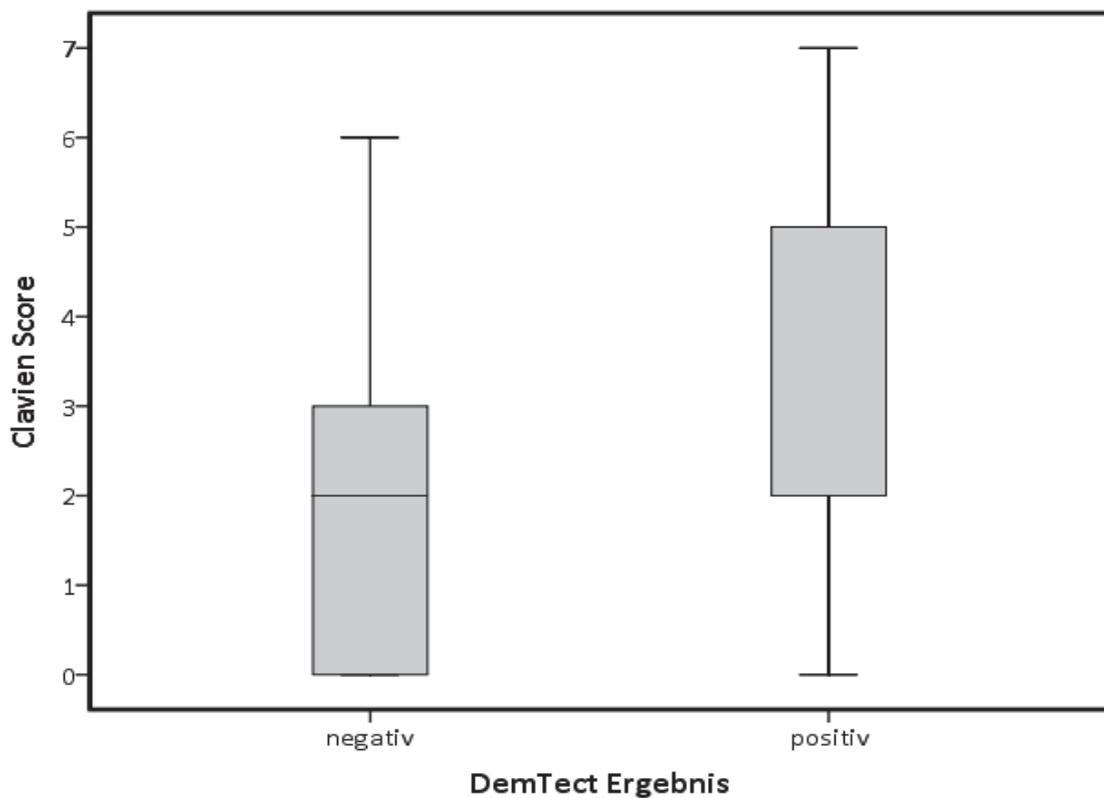


Abb. 21 Clavien Score der Patienten mit unauffälligem DemTect-Testergebnis vs. auffälligem DemTect-Testergebnis, $p = 0,015$.

3.8.3 Postoperative stationäre Krankenhausaufenthalte

Postoperative stationäre Aufenthalte waren definiert als medizinische Notwendigkeit einer Wiederaufnahme nach vorausgegangener Entlassung nach Zystektomie. Nach der Zystektomie wurden die stationären Krankenhausaufenthalte in einer urologischen Abteilung der 23 Follow-Up-

Patienten festgehalten. Hierbei zeigte sich, dass es bei den DemTect-positiven Patienten nach Zystektomie nicht signifikant häufiger zu einem stationären Krankenhausaufenthalt gekommen ist ($U= 24,50$, $z= -0,530$, $p= 0,596$) (siehe Abbildung 22).

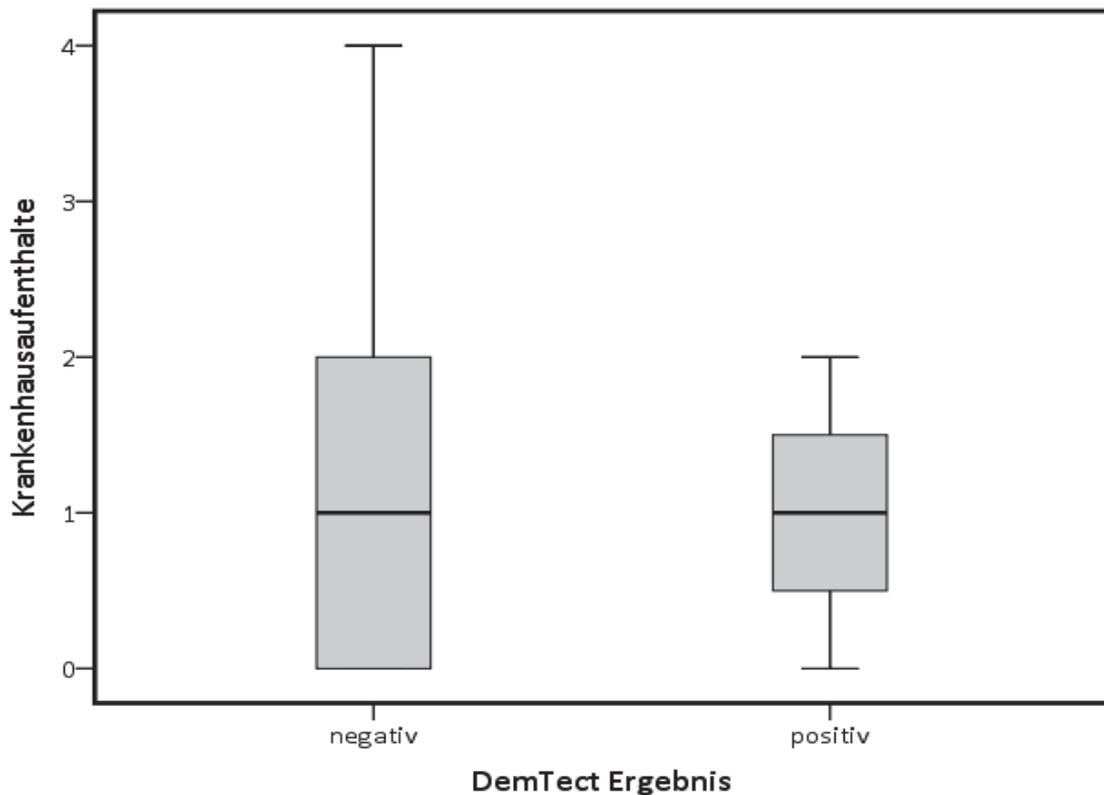


Abb. 22 Postoperative Krankenhausaufenthalte (nach Zystektomie) der Patienten mit unauffälligem DemTect-Testergebnis vs. auffälligem DemTect-Testergebnis im Vergleich, $p= 0,596$.

3.9 Kontinenz

Nach Anlage einer Neoblase sollte die postoperative Kontinenz, am Tage sowie in der Nacht, über die benötigte Anzahl (n) an (Inkontinenz-)Vorlagen objektiviert werden.

Über ihr Kontinenzverhalten wollten viele Patienten telefonisch keine Auskunft geben oder die Angaben waren objektiv nicht vergleichbar (z.B. Anwendung und Wechsel von (Inkontinenz-)Vorlagen nicht nach Bedarf, sondern alle drei Stunden). Die behandelnden Hausärzte oder Urologen konnten rückblickend ebenfalls keine ausreichenden oder auswertbaren Angaben zum Kontinenzverhalten geben, da in der ambulanten Versorgung keine Erfassung des Vorlagenverbrauchs ausreichend zu eruieren war.

4 Diskussion

Die steigende Lebenserwartung der Menschen insbesondere in den Industrieländern führt zu einer Zunahme älterer Patienten, die aufgrund eines Harnblasenkarzinoms behandelt werden müssen [2]. Aufgrund der Verbesserung des perioperativen Managements sind dabei mittlerweile invasive Therapieverfahren wie die radikale Zystektomie auch bei betagten Patienten und/oder Patienten mit schweren Begleiterkrankungen möglich, bei denen zuvor aufgrund einer hohen zu erwartenden perioperativen Morbidität und Mortalität vorwiegend palliative Therapieansätze zum Tragen kamen. Mit einem zunehmenden Patientenalter steigt aber auch die Prävalenz von kognitiven Einschränkungen (z.B. Demenz, kognitive Defizite). Somit sind diese Erkrankungen auch häufiger bei älteren Blasenkarzinom-Patienten anzutreffen. Dabei muss es sich allerdings nicht immer um vergleichsweise leicht zu erkennende Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten handeln. Häufig besteht bei älteren Patienten auch ein leichtere Form der kognitiven Einschränkung in Form eines „Mild Cognitive Impairments“ (MCI), welches als Übergangszustand zwischen dem normalen, altersassoziierten kognitiven Abbaus („Altersvergesslichkeit“) und der Demenz definiert wird, in der Regel unerkannt bleibt und nachgewiesen das Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen erhöhen kann [83-85]. Ein MCI bleibt ohne geeignete Testverfahren jedoch häufig unerkannt [63].

Bei Blasenkarzinompatienten ist der Zusammenhang von Kognition und operativer Blasenkarzinomtherapie noch kaum erforscht. Lediglich zwei diesbezügliche Studien finden sich zum aktuellen Zeitpunkt. Schoenenberger et al [86] testeten insgesamt neunzig Patienten mittels Mini-Mental-Status-Test (MMST), vor sowie drei Tage und zwei Wochen nach radikaler Zystektomie auf kognitive Defizite. Ebenso wurden die postoperativen Ergebnisse 90 Tage, sechs Monate sowie ein Jahr nach Zystektomie erfasst. Das Patientenkollektiv zeigte ein medianes Alter von $67,9 \pm 9,3$ Jahren. Hierbei zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten (73,3 %) postoperativ eine stabile kognitive Leistung. Schoenenberger et al. konnten allerdings aufzeigen, dass bereits präoperativ vorhandene kognitive Defizite den wichtigsten Risikofaktor für relevante

postoperative kognitive Verschlechterungen darstellen. Zudem war eine Abnahme der kognitiven Leistung mit einer erhöhten postoperativen nächtlichen Inkontinenz nach Zystektomie und Anlage einer Neoblase assoziiert [86].

In einer zweiten Studie zu dieser Fragestellung untersuchten Large et al. [87] prospektiv 59 Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren, bei denen eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde. Ziel dieser Arbeit war es Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs nach radikaler Zystektomie sowie assoziierte Komplikationen zu identifizieren. Als Testinstrumente dienten zur Erfassung der präoperativen Kognition der MMST und zur Identifizierung eines Delirs die Confusion Assessment Method (CAM). Large et al. zeigten, dass ein niedriges MMST-Ergebnis und ein Alter von über 65 Jahren signifikant mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs assoziiert waren. Zusätzlich mussten sich Patienten, die ein postoperatives Delir entwickelten, häufiger einer operativen Revision unterziehen [87].

Da bisher zur Prävalenz eines kognitiven Defizits bzw. MCI in der Population von Patienten mit einem Blasenkarzinom, bei denen die Indikation zur radikalen Zystektomie besteht, und die Bedeutung für das peri- und postoperative Outcome bei diesen Patienten unklar ist, erfolgte die vorliegende explorative Untersuchung. Primäres Untersuchungsziel war dabei die Bestimmung der Prävalenz eines kognitiven Defizits bei Blasenkarzinompatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung mittels des hierfür etablierten DemTect Tests. Sekundäre Ziele waren der Vergleich des DemTect-Tests mit anderen Tests der Kognition (MMST und Uhren-Zeichen-Test) bei diesem Patientenkollektiv, das Erfassen der Prävalenz von Angst und Depression, postoperativer Komplikationen sowie der Lebensqualität sowie der Versuch der Erfassung der postoperativen Kontinenz. Die Häufigkeit von Frühkomplikationen (z.B. Wiederaufnahme nach Entlassung) und das Gesamtüberleben wurden ebenfalls evaluiert. Weitere Ziele waren die Identifikation von Prädiktoren für kognitive Defizite (z.B. Patientenalter, Begleiterkrankungen) der Vergleich von Zystektomiepatienten hinsichtlich Kognition und psychischer Belastung mit Patienten, die an einem oberflächlichen Blasentumor litten, der Blasen-erhaltend (mittels TUR-BT) behandelt wurde.

4.1 Patientenkollektiv

Im Vergleich mit den Patientenpopulationen der beiden oben genannten Studien gibt es keine Unterschiede zu den hier eingeschlossen Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Score und Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren (siehe Tabelle 9) [86, 87].

Auch im Vergleich mit in anderem Kontext publizierten Blasenkarzinomkollektiven (n=507-4410) finden sich keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf die Charakteristika unseres Studienkollektivs [11, 88-90].

	Daten dieser Studie	Stein et al. 2001	Novara et al. 2010	Madersbacher et al. 2003	Shabsigh et al., 2009
Medianes Patientenalter	69	66	67	66	68
Geschlecht					
-männlich	80%	80%	79,4%	78,9%	75%
-weiblich	20%	20%	20,6%	21,1%	25%

Tabelle 20 Vergleich von Alter- und Geschlechtsverteilung anderer publizierten Blasenkarzinomkollektiven (n=507-4410) mit unserer Studienpopulation [11, 88-90].

Das mediane Patientenalter dieser Studie lag bei 69 [61-75] Jahren. Verglichen mit den oben genannten Studien sind die hier untersuchten Patienten etwas älter: In denen zeigten sich ein medianes Alter von 66 Jahren [11], 68 Jahren [90] und 67 Jahren [89], und ein mittleres Alter von 66 Jahre [88].

Die Patienten der vorliegenden Studie waren zu 80 % männlichen Geschlechts. Dieser Anteil unterscheidet sich kaum von den prozentualen Anteilen folgender Studien: Shabsigh et al. untersuchten in ihrer Studie mit insgesamt 1141 Patienten 856 Männer (75 %). Bei Novara et al. waren 79,4 % und bei Madersbacher et al. 78,9 % männliche Probanden. Diese Verteilung spiegelt wider, dass auch international der überwiegende Anteil der Patienten mit einem Blasenkarzinom männlichen Geschlechts in der-6.-8. Lebensdekade ist.

Beim Vergleich der Tumorstadien der Patientenkollektive der zuvor genannten Studien mit den Patienten dieser Arbeit fällt auf, dass in dieser Arbeit ein vergleichsweise geringerer Anteil der Patienten ein Harnblasenkarzinom im Stadium pT3 hatte (vgl. Tabelle 21).

	Daten dieser Studie	Stein et al. 2001	Novara et al. 2010	Madersbacher et al. 2003
<pT2	31%	39,9%	31,5%	18%
pT2	29%	11%	24%	30%
pT3	18%	36,1%	31,5 %	36%
pT4a	20%	13%	13%	16%

Tabelle 21 Vergleich von pT-Stadium anderer publizierten Blasenkarzinomkollektiven mit unserer Studienpopulation [11, 88, 89].

In dem Patientenkollektiv der Studie von Shabsigh et al. erhielten 38 % der Patienten eine kontinente Harnableitung und 62 % ein Ileumkonduit [90].

In der von Schoenenberger et al. veröffentlichten Arbeit erhielten 60 % eine orthotope kontinente und 40 % eine inkontinente Harnableitung [86]. In unserer Studie wurde bei 31 % der eingeschlossenen Patienten eine Neoblase und bei 57 % ein Ileumkonduit als Harnableitung gewählt, während 12 % der Patienten eine Sonderform der Ableitung erhielten (UCN/ Mainz Pouch II).

Harnableitung	Daten dieser Studie	Shabsigh et al. 2009	Schoenenberger et al. 2016
kontinent	31%	38%	60%
inkontinent	69%	62%	40%

Tabelle 22 Vergleich von Wahl der Harnableitung anderer publizierten Blasenkarzinomkollektiven mit unserer Studienpopulation [86, 90].

Shabsigh et al. geben in ihrer Studie einen medianen BMI von 27 kg/m² an [90]. Dieser ist etwas höher als bei den Patienten dieser Untersuchung (medianer BMI 25 kg/m²).

4.2 Reliabilität der Testverfahren

Aktuell gibt es keine standardisierten Testverfahren zur Detektion eines MCI bei Zystektomiepatienten. Die Studie von Schoenenberger et al. zur Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Zystektomiepatienten stützte sich allein auf den MMST. Der MMST hat jedoch nur eine niedrige Sensitivität von 63 % und wird als alleiniges Messinstrument zur Detektion eines MCI von einigen Autoren als nicht ausreichend bzw. ungeeignet eingeschätzt [91]. Aus diesem Grund verwendeten wir andere Testverfahren, den DemTect und den Uhren-Zeichen-Test zusätzlich zum MMST. In dieser Kombination wurde eine bessere Diagnostik der Prävalenz des MCI bei Zystektomiepatienten vermutet [63].

Die ausgewählten Testverfahren finden bereits Anwendung im klinischen Alltag oder können ohne großen Zeitaufwand implementiert werden. Der DemTect-Test wurde zur Detektion von kognitiven Defiziten bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) in einem geriatrischen Assessment eingesetzt [92].

4.3 Prävalenz kognitiver Defizite und Risikofaktoren

In dieser Arbeit zeigten 14 von 51 Zystektomiepatienten (27,5 %) kognitive Defizite im Sinne eines MCI. Laut Dlugaj et al. liegt die Prävalenz eines MCI in der altersentsprechenden Normalbevölkerung bei etwa 10 % [48]. Somit ist nach den statistischen Kriterien dieser Untersuchung die Prävalenz des MCI in der Zystektomie-Population im Vergleich zur publizierten Prävalenz des MCI in der Normalbevölkerung signifikant erhöht anzusehen.

Um einen statistisch signifikanten Unterschied hierzu aufzuzeigen, mussten 13 (22,5 %) von 56 Patienten einen positiven DemTect aufweisen. Da bereits nach Einschluss von 51 Patienten bei 14 (27,5 %) Patienten ein positives DemTect-Ergebnis festgestellt wurde, waren bereits zu diesem Zeitpunkt die statistischen Voraussetzungen zum Nachweis eines signifikanten Unterschiedes im Vergleich zur Normalbevölkerung erreicht.

Ein Grund für das vermehrte Auftreten von einem MCI bei den in dieser Arbeit eingeschlossenen Zystektomiepatienten könnte darin liegen, dass ein großer

Anteil des Patientenkollektivs den Risikofaktor Nikotinabusus aufwies: rund 57 % der Probanden waren Raucher oder ehemalige Raucher. Das Rauchen von Zigaretten gilt sowohl als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des Harnblasenkarzinoms als auch für die Entstehung einer Demenz. Raucher haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken [5]. Bezüglich der Kognition korreliert zudem laut Rusanen et al. das Risiko für einen Raucher an einer vaskulären Demenz oder Alzheimer-Demenz zu erkranken mit einem erhöhten Tabakkonsum [93].

Das vermehrte Auftreten von kognitiven Defiziten bei Zystektomiepatienten könnte sich zusätzlich dadurch begründen lassen, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv zudem weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer späteren Demenz zeigte: 53 % der Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie auf, etwa 22 % der Patienten waren adipös und 18 % der Patienten zeigten ein Diabetes mellitus Typ II [50-53].

Viele Patienten, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankt sind, weisen häufig Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II oder Nikotinabusus und Adipositas auf, die die Entwicklung einer Demenz begünstigen.

Neben der Dokumentation der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, einer Medikamentenanamnese sowie Gewicht, Größe und Raucherstatus wurde zusätzlich der Schulabschluss und der ausgeübte Beruf erfragt. Patienten mit höheren Schulabschlüssen oder in akademischen Berufen tätige Patienten schlossen in den kognitiven Testungen nicht besser ab. Wie im Kapitel 2 bereits geschildert sollen die Testergebnisse des DemTects unabhängig vom Bildungsgrad sein. Dementsprechend zeigten auch die hier untersuchten Patienten mit einem höheren Bildungsabschluss nicht seltener ein MCI bzw. kognitives Defizit als Patienten mit niedrigeren Schulabschlüssen.

Da es in dieser Arbeit hinsichtlich des Lebensalters keinen signifikanten Unterschied zwischen DemTect-positiven und DemTect-negativen Patienten gab, kann der Einfluss des Alters auf das Vorhandensein eines MCI und somit auf das oben genannte Ergebnis in diesem Patientenkollektiv ausgeschlossen

werden [63]. Die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden dieser Studie war ebenso unbeeinträchtigt von Geschlecht und Allgemeinzustand (gemessen in ASA-Score und Barthel-Index). Demzufolge sind nicht nur ältere, multimorbide Patienten von einem MCI betroffen. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass auch ältere, multimorbide Patienten nicht allein aufgrund des Alters und der Komorbiditäten von der Anlage einer Neoblase ausgeschlossen werden müssen, da die kognitiven Funktionen trotzdem sehr gut erhalten sein können. Die detektierten kognitiven Defizite des Patientenkollektivs mit Hilfe des MMST (10 der 51 Patienten (20 %)) und des Uhrentests (6 der 51 Patienten (12 %)) weichen ebenfalls von der publizierten Prävalenz von 10 % in der Normalbevölkerung ab. Eine neue und wichtige Erkenntnis ist, dass die Ergebnisse des MMST und des Uhren-Zeichen-Test signifikant mit den DemTect-Ergebnissen korrelieren.

Auffällig ist, dass anhand des DemTect-Tests mehr Patienten mit kognitiven Defiziten detektiert werden konnten als durch den MMST und Uhren-Zeichen-Test allein. Das lässt sich durch die höhere Sensitivität dieses Test erklären (siehe Kapitel 2.2.1). Es bleibt zukünftigen Untersuchungen überlassen herauszufinden ob in einem Patientenkollektiv an Zystektomiepatienten die alleinige Anwendung des DemTect-Test ausreicht zur Feststellung eines kognitiven Defizits oder ob eine Erweiterung der kognitiven Tests auf eine Dreierkombination (DemTect, MMST, Uhren-Zeichen-Test) eine bessere Diagnoseoption darstellt.

4.4 Untersuchung diverser Einflussfaktoren auf die DemTect-Testergebnisse

Um den organisatorischen Aufwand für die freiwillig teilnehmenden Patienten möglichst gering zu halten und um den gleichen präoperativen Messzeitpunkt der Testbatterie bei den Probanden zu gewährleisten, fand die erste Testung einen bis maximal zwei Tage vor dem operativen Eingriff nach stationärer Aufnahme statt. Um den möglichen negativen Einfluss von Ängsten, Emotionen und/oder bestehender Depressionen in dieser für die Patienten oftmals schwierigen Situation auf die Testung untersuchen zu können, wurden die

Fragebögen EORTC QLQ-C30, HADS und das Distress-Thermometer verwendet. Ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchung war, dass die DemTect-Ergebnisse der Kognition in keinem stärkeren Zusammenhang mit den Testergebnissen des HADS-D (Angst bzw. Depression) und den Ergebnissen des Distress-Thermometers (psychosoziale Belastung) stehen. Dies legt den Schluss nahe, dass im Rahmen unserer Untersuchungen weder depressive Verstimmungen noch Ängste der Patienten einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit dieses Patientenkollektivs hatten. Die mit verschiedenen Fragen (EORTC QLQ-C30 Items 21 – 24) aus dem Lebensqualitätstest eruierten Emotionen der Patienten hatten ebenfalls keinen Einfluss auf die DemTect-Ergebnisse bzw. die Kognition.

Ein moderater Zusammenhang zwischen dem DemTect und den Ergebnissen des Fragebogens zur Kognition (EORTC QLQ-C30 Items 20 + 25) konnte gefunden werden. Demnach wäre es möglich, dass sich viele der Patienten ihres kognitiven Defizites durchaus bereits bewusst waren. Diese Annahme lässt sich durch Ergebnisse einer Metaanalyse stützen, die zeigen konnte, dass sich MCI-Patienten ihrer neuropsychologischer Defizite bewusst sind. Allerdings ist der Grad dieses Bewusstseins abhängig von Faktoren wie kognitivem Status, Sprache und Erinnerungsvermögen [94].

Subjektiv gesehen fühlten sich viele Patienten unwohl bzw. beschämt bei der Beantwortung der Fragen zu ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit. Häufig musste in diesem Zusammenhang erneut bestätigt werden, dass die Fragebögen und Ergebnisse der Testbatterie anonymisiert bearbeitet werden und keinerlei Einfluss auf die bevorstehende Operation bzw. Behandlung haben werden. Aufgrund dieser Tatsache scheint ein Fragebogen alleine als ungeeignet zur Detektion eines MCI. Auch wenn sich ein Großteil der Patienten seiner kognitiven Defizite bereits bewusst ist, können diese Fragen inkorrekt beantwortet werden und somit das MCI verschleiern. Zudem werden Fragebögen mit einer hohen Anzahl an Fragen von den Patienten häufig abgelehnt.

4.5 Vergleichskollektiv TUR-BT Patienten

Die neuropsychologische Untersuchung wurde ab August 2012 ebenfalls bei einer Kontrollgruppe mit TUR-BT Patienten durchgeführt (n=11). Bei diesen Patienten erfolgte eine Behandlung/ Entfernung von Blasen Tumoren mittels Blasenspiegelung und unter Erhalt der Harnblase. Dieses Vergleichskollektiv wurde zusätzlich rekrutiert, um einen Unterschied in der Prävalenz des MCI in diesen beiden Kohorten und mögliche Einflussfaktoren der Schwere der Erkrankung an einem Blasenkarzinom auf die Ergebnisse der Tests zu detektieren.

Bei der Rekrutierung dieser Patienten traten jedoch vor allem organisatorische Probleme auf, die den Einschluss einer größeren Patientenzahl verhinderte: die TUR-BT-Patienten der Klinik für Urologie der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf werden erst am Morgen des operativen Eingriffes stationär aufgenommen. Um die neuropsychologische Untersuchung präoperativ gewährleisten zu können, konnten die Patienten nur zum Zeitpunkt ihrer präoperativen Vorstellung in der Klinik getestet werden oder mussten einem zusätzlichen Termin vor ihrer Operation zustimmen. Hier war die patientenseitige Bereitschaft jedoch sehr gering, so dass es in der Folge nur gelang eine geringe Fallzahl zu rekrutieren.

Diese Vergleichsgruppe zeigte hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika (Alter, BMI, Raucherstatus, Allgemeinzustand (ASA-Score, ECOG PS, Charlson-Komorbiditätsindex, Barthel-Index)) keine signifikanten Unterschiede zur der Gruppe der Zystektomiepatienten. Signifikante Unterschiede gab es nur in der Länge der stationären Aufenthaltsdauer, was auf die erheblich weniger invasive Operation bei der TUR-BT zurückzuführen ist.

Die DemTect-Ergebnisse der beiden Kohorten waren nicht unterschiedlich. Somit liegt ein kognitives Defizit bei TUR-BT-Patienten im gleichen Ausmaß vor wie bei Zystektomiepatienten. Es lässt sich annehmen, dass die Art des operativen Eingriffs (Zystektomie oder TUR-BT) bei Harnblasenkarzinom-Patienten keinen Einfluss auf das präoperative Testergebnis der kognitiven Funktionen hat. Vielmehr scheint es wie oben beschrieben ein

Zusammentreffen von Blasentumor, Alter und Risikofaktoren in beiden Gruppen zu geben, die in Zusammenhang mit dem gleich häufigen Auftreten eines MCI stehen.

4.6 Postoperativer Verlauf Kognition

Im Studiendesign war ein telefonisches Follow-up nach drei, sechs und 12 Monaten bei den Patienten der Zystektomie-Gruppe vorgesehen. Hierbei war das erste Follow-up nach drei Monaten teilweise nicht umsetzbar, da manche Patienten zu diesem Zeitpunkt eine Anschlussheilbehandlung (Reha) in Anspruch nahmen und demzufolge nicht zu erreichen waren. Bei einigen telefonischen Befragungen zu den zuvor festgelegten Zeitpunkten wünschten die Patienten häufig einen Rückruf zu einem anderen Termin, weshalb die Einhaltung der dreimonatigen Intervalle zwischen den Nachsorgeterminen häufig schwierig war. Im Laufe des Follow-up haben zudem 18 Patienten ihr Einverständnis schriftlich oder telefonisch zurückgezogen. Zehn Patienten sind innerhalb des Nachsorgezeitraums verstorben. Ein Grund für den geringen Rücklauf im Rahmen des Follow-up könnte ebenfalls sein, dass ein Teil der eingeschlossenen Patienten ihre Tumornachsorge bei niedergelassenen Urologen wahrnahm und sich der Studie nicht mehr verpflichtet fühlte.

4.7 Postoperativer Verlauf Kontinenz

Über ihr Kontinenzverhalten wollten viele Patienten telefonisch keine Auskunft geben oder die Angaben waren objektiv nicht vergleichbar (z.B. Anwendung und Wechsel von Vorlagen nicht nach Bedarf, sondern alle drei Stunden). Die behandelnden Hausärzte oder Urologen konnten rückblickend ebenfalls keine ausreichenden oder auswertbaren Angaben zum Kontinenzverhalten geben, da in der ambulanten Versorgung keine Erfassung des Vorlagenverbrauchs ausreichend zu eruieren war.

4.8 Postoperativer Verlauf emotionale Funktion/ kognitive Leistungsfähigkeit

Die postoperative Beantwortung und Rücksendung der Fragebogen zur Lebensqualität (QLQ-C30) lehnten viele Patienten innerhalb des Follow-up ab. Als Grund hierfür wurde meist der Aufwand, der mit der Beantwortung der insgesamt 30 Fragen und dem Versenden des Briefes einhergeht, angegeben. Kosten wären für die Patienten nicht aufgetreten, da die Rücksendeumschläge bereits frankiert waren.

4.9 Postoperativer Verlauf Komplikationen

Die Erfassung von Komplikationen oder stationären Aufenthalten seit der Entlassung bzw. seit dem letzten Follow-up war durch telefonische Kontaktaufnahme mit dem Patienten sowie durch Rücksprache mit den behandelnden Hausärzten und Urologen möglich. Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen in Korrelation zum kognitiven Status fanden sich statistisch signifikante Unterschiede: „Major-Komplikationen“ (Clavien Grad Via oder höher) zeigten sich bei fünf Patienten mit auffälligen DemTect-Test (36 %). Bei den Patienten mit unauffälligem DemTect-Test hingegen traten „Major-Komplikationen“ nur bei drei (8 %) auf. Patienten mit einer schlechteren kognitiven Leistung zeigten höhergradige Komplikationen als Patienten ohne Nachweis von kognitiven Defiziten, obwohl präoperativ kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der ASA-Risikostratifikation oder des Barthel-Index vorlag. Allerdings erfolgte bei Patienten mit einem MCI nach Zystektomie nicht signifikant häufiger ein stationärer Krankenhausaufenthalt in einer urologischen Abteilung.

4.10 Postoperativer Verlauf Mortalität

Wie oben erwähnt gilt die Demenz im höheren Lebensalter als die häufigste Ursache der Pflegebedürftigkeit [47]. Die Betroffenen verlieren zunehmend erworbene Fähigkeiten und Fertigkeiten. Die Störung des Kurzzeitgedächtnisses gilt als Leitsymptom einer Demenz. Patienten mit kognitiven Defiziten im Rahmen eines MCI oder einer Demenz könnten

demnach nach Anlage einer Ileum-Ersatzblase vermehrt postoperative Komplikationen aufweisen, da sie ggf. kognitiv nicht in der Lage sind, den Gebrauch der Neoblase zu erlernen und die möglichen Auswirkungen einer Fehlfunktion zu erkennen. Es könnte beispielsweise zu einer Fehldeutung von Symptomen einer Elektrolytentgleisung oder schweren Harnwegsinfektion, bis hin zur septischen Episode, kommen. Des Weiteren könnten Komplikationen durch mangelnde Fähigkeiten der Selbstkatheterisierung, und daraus z.B. resultierendem Nierenversagen, oder durch eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme auftreten. Ein erhöhtes Morbiditäts- sowie Mortalitätsrisiko liegt nahe.

Hinsichtlich der Mortalität konnte in dieser Studie jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne MCI nachgewiesen werden. Ein Grund hierfür könnte die zu kurz gewählte Dauer des Follow-up dieser Studie oder die Patientenzahl sein. Schoenenberger et al. konnten ebenfalls kognitive Defizite bei Zystektomiepatienten nicht als Risikofaktor für postoperative Komplikationen oder Mortalität nachweisen, geben allerdings eine geringe Stichprobengröße (n=90) als mögliche Ursache an [86].

Ob ein MCI auch bei Zystektomiepatienten einen Einfluss auf die Rate an postoperativen Komplikationen und die Mortalität hat, bleibt demnach weiterhin unklar und bedarf einer Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv und längerem Nachsorgezeitraum.

4.11 Postoperativer Verlauf Wiederholungstestung Kognition

In Ergänzung zur regulären Nachsorge wurden die Patienten gebeten nach 12 Monaten die neuropsychologische Untersuchung zu wiederholen. Hierfür wurde telefonisch ein Termin in der Klinik für Urologie vereinbart. Die Testung sollte in einem ähnlichen Setting wie die erste stattfinden. Lediglich acht der 23 Patienten erklärten sich hierzu bereit. Gründe für die Ablehnung der zweiten Testung waren unterschiedlich: lange Anfahrtswege, zu hoher organisatorischer Aufwand, schlechter Allgemeinzustand. Zwei Patienten erschienen nicht zu den vereinbarten Terminen und lehnten ein weiteres Follow-up ab. Bei diesen acht Patienten zeigten sich zwischen den prä- und postoperativen DemTect-

Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede, sodass man von einer stabilen kognitiven Leistungsfähigkeit nach Zystektomie sprechen kann. Sehr wichtig ist jedoch, dass einer Zweittestung nur Patienten ohne präoperativen Nachweis eines MCI zugestimmt haben.

Ursache könnte sein, dass Patienten ohne MCI in einem besseren Allgemeinzustand waren und daher einer Zweittestung mit dem verbundenen Aufwand eher zustimmten. Ursache kann jedoch auch sein, dass sich Patienten mit nachgewiesenem kognitiven Defizit kein weiteres Mal der für sie mitunter beschämend empfundenen Bewusstmachung ihrer kognitiven Defizite aussetzen wollten. Aufgrund dieser starken Verzerrung (Bias) kann die vorliegende Studie die Frage nicht beantworten, ob die kognitive Lesitung nach Zystektomie stabil bleibt oder sich ändert.

Nach Schoenenberger et al. hingegen haben annähernd 75 % der insgesamt 90 eingeschlossenen Patienten nach Zystektomie eine stabile kognitive Leistung, während etwa 17,8 % der Patienten eine relevante kognitive Verschlechterung nach Zystektomie aufweisen. Als wichtigster Risikofaktor für diese Verschlechterung stellte sich eine bereits präoperativ beeinträchtigte Kognition heraus [86]. Zukünftige Studien mit einem besseren Rückruf aus beiden Gruppen (MCI/ kein MCI) müssen diese Fragestellung weiter bearbeiten.

4.12 Kritische Einschätzung der vorliegenden Studie

Eine Stärke dieses Forschungsprojektes liegt darin, dass es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie und nicht um eine retrospektive Auswertung bereits erfasster Daten mit einem höheren Bias-Risiko handelt. Darüber hinaus wurden die kognitiven Fähigkeiten eines solchen Patientenkollektivs erstmals mehrdimensional mit verschiedenen Testverfahren (DemTect, MMST und Uhren-Zeichen-Test) untersucht. Das ist insbesondere daher sinnvoll, da die anhand des DemTect-Tests nicht überprüften visuell-konstruktiven Fähigkeiten der Patienten durch den Mini-Mental-Status-Test und den Uhren-Zeichen-Test erfasst wurden. Zusätzlich wurden der Einfluss von Ängsten, Depressionen, Emotionen und der Allgemeinzustand der Patienten erfasst, wodurch der

Einfluss dieser relevanten Faktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersucht werden konnte. Zudem kommt die Studie zu einem eindeutigen Schluss: Patienten, die an einem Harnblasenkarzinom erkrankt sind, weisen signifikant häufiger ein Mild Cognitive Impairment (MCI) bzw. kognitive Defizite als die Normalbevölkerung auf. Nach unserem aktuellen Wissensstand ist dies die erste in diesem Maße umfassende Untersuchung an diesem Patientenkollektiv. Schwachpunkte der Studie sind die nur kleine Vergleichsgruppe der TUR-BT Patienten und die geringe Anzahl an Follow-up Patienten in der Nachsorge, die zudem noch eine starke Verzerrung im Bereich der longitudinalen Untersuchung der Kognition hat, da sich hier nur diejenigen Patienten für eine erneute Testung bereit erklärten, die präoperativ kein kognitives Defizit aufwiesen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die kognitive Leistung wahrscheinlich nur ein Teil der Fähigkeiten abdeckt, die für das Erlernen des Umgangs mit einer Harnableitung erforderlich sind. Weitere wichtige Punkte sind die Motivation des Patienten sowie seine motorische Leistung; diese Punkte wurden mit den vorhandenen Testinstrumenten nicht umfassend und spezifisch erfasst. Es sollten durch eine Folgestudie mit einer größeren Patientenzahl und einer optimalen postoperativen Datenerhebung im Verlauf die hier gefundenen Ergebnisse überprüft werden, um den Einfluss der Kognition auch auf Langzeitergebnisse nach Zystektomie zu eruieren.

5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse und Auswertungen dieser Arbeit zeigen, dass ein kognitives Defizit (MCI) bei Zystektomiepatienten deutlich häufiger vorkommt als in der Normalbevölkerung. Aus diesem Grund kann es vorkommen, dass Zystektomiepatienten ihre kognitive Leistungsfähigkeit überschätzen bzw. ihre kognitiven Defizite nicht adäquat einschätzen und deshalb ggf. eher dazu geneigt sind sich eine Neoblase als Harnableitung nach Zystektomie zu wünschen. Ebenso können der Aufnahmearzt bzw. der behandelnde Urologe in der Situation der stationären Aufnahme die präoperativen kognitiven Fähigkeiten des Patienten ohne geeignetes neuropsychologisches Screening nicht adäquat beurteilen bzw. ein MCI detektieren, infolgedessen die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten falsch eingeschätzt wird. Dies kann in der Summe zu einer falschen Therapieempfehlung führen bzgl. der Harnableitung nach Zystektomie mit den daraus möglicherweise resultierenden Komplikationen.

Zudem sind kognitive Defizite oder ein MCI nicht allein abhängig vom höheren Lebensalter oder dem Allgemeinzustand des Patienten, sondern von multiplen Risikofaktoren. Auch jüngere Patienten können betroffen sein.

Das hier untersuchte repräsentative Kollektiv an Harnblasenkarzinom-Patienten zeigte, dass ein Blasentumor bei den Patienten auftritt, die zudem gehäuft Risikofaktoren für eine kognitive Beeinträchtigung haben, wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie oder Adipositas.

Inwieweit der postoperative Langzeitverlauf nach Zystektomie und Harnableitung von einem kognitiven Defizit (MCI) beeinflusst wird sollte in weiteren Studien untersucht werden.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Kraywinkel, K., J. Fiebig, and G.B. Schulz, *Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland*. Der Onkologe, 2018. **24**(1): p. 6-13.
2. Institut, R.K., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2014/2015. p. 105.
3. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), D.K.e.V.D.u.D.K.D., *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms*. 2016.
4. Goebell, P.J., et al., [*Noninvasive and invasive bladder cancer: diagnostics and treatment*]. Urologe A, 2006. **45**(7): p. 873-84; quiz 885.
5. Lammers, R.J., et al., *Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer*. Eur Urol, 2011. **60**(4): p. 713-20.
6. Golka, K., A.W. Rettenmeier, and P.J. Goebell, [*The causes of urinary bladder cancer and possibilities of prevention*]. Urologe A, 2006. **45**(3): p. 361-7; quiz 368.
7. Kalble, T., [*Etiopathology, risk factors, environmental influences and epidemiology of bladder cancer*]. Urologe A, 2001. **40**(6): p. 447-50.
8. Michaud, D.S., et al., *Fluid intake and the risk of bladder cancer in men*. N Engl J Med, 1999. **340**(18): p. 1390-7.
9. Gnant, M. and P.M. Schlag, *Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis*. 2009: Springer Vienna.
10. Horn, T., et al., *Clinical prognosticators of survival in patients with urothelial carcinoma of the bladder and lymph node metastases after cystectomy with curative intent*. World J Urol, 2014.
11. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 666-75.
12. Hautmann, R.E., et al., *Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients*. Eur Urol, 2012. **61**(5): p. 1039-47.
13. Gschwend, J.E., P. Dahm, and W.R. Fair, *Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy*. Eur Urol, 2002. **41**(4): p. 440-8.
14. Babjuk, M., et al., *EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013*. Eur Urol, 2013. **64**(4): p. 639-53.
15. Jocham, D., et al., *Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 862-6; discussion 866.
16. Hassan, J.M., et al., *Outcomes in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical cystectomy*. J Urol, 2004. **172**(3): p. 882-4.
17. Niegisch, G., A. Lorch, and P. Albers, [*Chemotherapy for urothelial cancer of the bladder--update 2012*]. Aktuelle Urol, 2012. **43**(6): p. 412-9.
18. Meeks, J.J., et al., *A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 523-33.
19. von der Maase, H., et al., *Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder*

- cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study.* J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3068-77.
20. Stenzl, A., et al., *Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines.* Eur Urol, 2011. **59**(6): p. 1009-18.
 21. Sternberg, C.N., et al., *Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924.* J Clin Oncol, 2001. **19**(10): p. 2638-46.
 22. Cerantola, Y., et al., *Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) society recommendations.* Clin Nutr, 2013. **32**(6): p. 879-87.
 23. Ozyuvaci, E., et al., *General anesthesia versus epidural and general anesthesia in radical cystectomy.* Urol Int, 2005. **74**(1): p. 62-7.
 24. Niegisch, G., P. Albers, and R. Rabenalt, *Perioperative complications and oncological safety of robot-assisted (RARC) vs. open radical cystectomy (ORC).* Urol Oncol, 2014. **32**(7): p. 966-74.
 25. Bochner, B.H., D.D. Sjoberg, and V.P. Laudone, *A randomized trial of robot-assisted laparoscopic radical cystectomy.* N Engl J Med, 2014. **371**(4): p. 389-90.
 26. Ng, C.K., et al., *A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy.* Eur Urol, 2010. **57**(2): p. 274-81.
 27. Niegisch, G., *Does robotic radical cystectomy impede oncological outcome in bladder cancer patients?* Transl Androl Urol, 2018. **7**(Suppl 6): p. S744-s746.
 28. Parekh, D.J., et al., *Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.* Lancet, 2018. **391**(10139): p. 2525-2536.
 29. Bochner, B.H., et al., *Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes.* Eur Urol, 2018. **74**(4): p. 465-471.
 30. Bhatta Dhar, N., et al., *Nerve-sparing radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in female patients.* Eur Urol, 2007. **52**(4): p. 1006-14.
 31. Witjes, J.A., *Bladder cancer in 2015: Improving indication, technique and outcome of radical cystectomy.* Nat Rev Urol, 2016. **13**(2): p. 74-6.
 32. Stolzenburg, J.U., I. Tuerk, and E.N. Liatsikos, *Laparoskopische und roboterassistierte Chirurgie in der Urologie: Atlas der Standardeingriffe.* 2011: Springer Berlin Heidelberg.
 33. Hautmann, R.E., et al., *Urinary diversion.* Urology, 2007. **69**(1 Suppl): p. 17-49.
 34. Studer, U.E., et al., *Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned.* J Urol, 2006. **176**(1): p. 161-6.
 35. Michel M., T.J., Janetschek G., Wirth M. , *Die Urologie.* 2016: Springer, Berlin, Heidelberg
 36. Nieuwenhuijzen, J.A., et al., *Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions.* Eur Urol, 2008. **53**(4): p. 834-42; discussion 842-4.
 37. Madersbacher, S., et al., *Long-term outcome of ileal conduit diversion.* J Urol, 2003. **169**(3): p. 985-90.

38. Stein, R., et al., *Urinary diversion--approaches and consequences*. Dtsch Arztebl Int, 2012. **109**(38): p. 617-22.
39. Kulkarni, J.N., et al., *Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy*. BJU Int, 2003. **91**(6): p. 485-8.
40. Liedberg, F., et al., *Long-term functional outcomes after radical cystectomy with ileal bladder substitute: does the definition of continence matter?* Scand J Urol, 2017. **51**(1): p. 44-49.
41. Hautmann, R.E., et al., *Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder*. World J Urol, 2006. **24**(3): p. 305-14.
42. Tanrikut, C. and W.S. McDougal, *Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion*. World J Urol, 2004. **22**(3): p. 168-71.
43. Simon, J., et al., *Neobladder emptying failure in males: incidence, etiology and therapeutic options*. J Urol, 2006. **176**(4 Pt 1): p. 1468-72; discussion 1472.
44. Finley, D.S., et al., *Urinary retention after orthotopic neobladder substitution in females*. J Urol, 2011. **186**(4): p. 1364-9.
45. Stein, J.P., D.A. Ginsberg, and D.G. Skinner, *Indications and technique of the orthotopic neobladder in women*. Urol Clin North Am, 2002. **29**(3): p. 725-34, xi.
46. Witjes, J.A., et al., *EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines*. Eur Urol, 2014. **65**(4): p. 778-92.
47. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, P.u.N.D., Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), *S3-Leitlinie Demenzen*. 2015.
48. Dlugaj, M., et al., *Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010. **30**(4): p. 362-73.
49. Putcha, D. and G. Tremont, *Predictors of independence in instrumental activities of daily living: Amnesic versus nonamnesic MCI*. J Clin Exp Neuropsychol, 2016: p. 1-14.
50. Elias, M.F., et al., *Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study*. Neurobiol Aging, 2005. **26 Suppl 1**: p. 11-6.
51. Wolf, P.A., et al., *Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study*. Curr Alzheimer Res, 2007. **4**(2): p. 111-6.
52. Xu, W.L., et al., *Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study*. Diabetologia, 2009. **52**(6): p. 1031-9.
53. Murray, A.M. and D.S. Knopman, *Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden*. Am J Kidney Dis, 2010. **56**(4): p. 615-8.
54. Boustani, M., et al., *Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2003. **138**(11): p. 927-37.
55. Brinks, R. and S. Landwehr, *Age- and time-dependent model of the prevalence of non-communicable diseases and application to dementia in Germany*. Theor Popul Biol, 2014. **92**: p. 62-8.
56. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P.u.N.D., *S3 Leitlinie Unipolare Depression*. 2009/2015.
57. Mitchell, A.J., et al., *Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Oncol, 2013. **14**(8): p. 721-32.

58. Palapattu, G.S., et al., *Assessment of perioperative psychological distress in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer*. J Urol, 2004. **172**(5 Pt 1): p. 1814-7.
59. Charlson, M., et al., *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(11): p. 1245-51.
60. Aaronson, N.K., et al., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
61. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
62. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
63. Kalbe, E., et al., *DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia*. Int J Geriatr Psychiatry, 2004. **19**(2): p. 136-43.
64. Beyermann, S., et al., *[Mini-Mental State Examination in geriatrics : An evaluation of diagnostic quality]*. Z Gerontol Geriatr, 2013. **46**(8): p. 740-7.
65. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
66. Lomholt, R.K. and K.S. Jurgensen, *[The mini-mental state examination in screening of cognitive dysfunction and dementia]*. Ugeskr Laeger, 1998. **160**(50): p. 7251-4.
67. Lacy, M., T. Kaemmerer, and S. Czipri, *Standardized Mini-Mental State Examination Scores and Verbal Memory Performance at a Memory Center: Implications for Cognitive Screening*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2014.
68. Folstein, M.F., L.N. Robins, and J.E. Helzer, *The Mini-Mental State Examination*. Arch Gen Psychiatry, 1983. **40**(7): p. 812.
69. Kukull, W.A., et al., *The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(9): p. 1061-7.
70. Shulman, K.I., *Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?* Int J Geriatr Psychiatry, 2000. **15**(6): p. 548-61.
71. Sunderland, T., et al., *Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity*. J Am Geriatr Soc, 1989. **37**(8): p. 725-9.
72. NCCN, *Distress management. Clinical practice guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2003. **1**(3): p. 344-74.
73. Koch, U., et al., *Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers*. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2006. **54**(3): p. 213-223.
74. Akizuki, N., et al., *Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in patients with cancer*. Cancer, 2003. **97**(10): p. 2605-13.
75. Gil, F., et al., *Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients*. Support Care Cancer, 2005. **13**(8): p. 600-6.
76. Zigmond, A.S. and R.P. Snaith, *The hospital anxiety and depression scale*. Acta Psychiatr Scand, 1983. **67**(6): p. 361-70.
77. Anja Mehnert, D.M., Claudia Lehmann, Uwe Koch, *Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers - Empirische Prüfung eines Screening-*

- Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten.* Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie, 2006(54): p. 213-223.
78. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX.* Md State Med J, 1965. **14**: p. 61-5.
 79. Herrmann, C., *International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results.* J Psychosom Res, 1997. **42**(1): p. 17-41.
 80. Saklad, M., *GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES.* Anesthesiology, 1941. **2**(3): p. 281-284.
 81. Keats, A.S., *The ASA classification of physical status--a recapitulation.* Anesthesiology, 1978. **49**(4): p. 233-6.
 82. Schag, C.C., R.L. Heinrich, and P.A. Ganz, *Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines.* J Clin Oncol, 1984. **2**(3): p. 187-93.
 83. Balasubramanian, S.P., *Dementia and poor surgical outcomes: reinventing the wheel or providing empirical evidence?* World J Surg, 2012. **36**(9): p. 2059.
 84. Hu, C.J., et al., *Postoperative adverse outcomes in surgical patients with dementia: a retrospective cohort study.* World J Surg, 2012. **36**(9): p. 2051-8.
 85. Rao, A., et al., *Outcomes of dementia: Systematic review and meta-analysis of hospital administrative database studies.* Arch Gerontol Geriatr, 2016. **66**: p. 198-204.
 86. Schoenenberger, A.W., et al., *Influence and Impact of Cognitive Trajectories on Outcome in Patients Undergoing Radical Cystectomy: An Observational Study.* Urology, 2016. **92**: p. 63-9.
 87. Large, M.C., et al., *Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy.* Urology, 2013. **81**(1): p. 123-8.
 88. Madersbacher, S., et al., *Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy.* J Clin Oncol, 2003. **21**(4): p. 690-6.
 89. Novara, G., et al., *Soft tissue surgical margin status is a powerful predictor of outcomes after radical cystectomy: a multicenter study of more than 4,400 patients.* J Urol, 2010. **183**(6): p. 2165-70.
 90. Shabsigh, A., et al., *Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology.* Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 164-74.
 91. Tierney, M.C., et al., *Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination.* Arch Fam Med, 2000. **9**(6): p. 527-32.
 92. Goede, V., et al., *Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group.* Leuk Lymphoma, 2016. **57**(4): p. 789-96.
 93. Rusanen, M., et al., *Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia.* Arch Intern Med, 2011. **171**(4): p. 333-9.
 94. Piras, F., et al., *Self-awareness in Mild Cognitive Impairment: Quantitative evidence from systematic review and meta-analysis.* Neurosci Biobehav Rev, 2016. **61**: p. 90-107.

7 Anhang

Barthel-Index (Mahoney, F. I. and D. W. Barthel, 1965)

Essen	Punkte
komplett selbständig oder selbständige PEG ¹ -Beschickung/-Versorgung	10
Hilfe bei mundgerechter Vorbereitung, aber selbständiges Einnehmen oder Hilfe bei PEG ¹ -Beschickung/-Versorgung	5
kein selbständiges Einnehmen und keine MS ² /PEG ¹ -Ernährung	0
¹ perkutane endoskopische Gastrostomie, ² Magensonde	
Aufsetzen und Umsetzen	Punkte
komplett selbständig aus liegender Position in (Roll-)Stuhl und zurück	15
Aufsicht oder geringe Hilfe (ungeschulte Laienhilfe)	10
erhebliche Hilfe (geschulte Laienhilfe oder professionelle Hilfe)	5
wird faktisch nicht aus dem Bett transferiert	0
Sich waschen	Punkte
vor Ort komplett selbständig inkl. Zähneputzen, Rasieren und Frisieren	5
erfüllt "5" nicht	0
Toilettenbenutzung	Punkte
vor Ort komplett selbständige Nutzung von Toilette oder Toilettenstuhl inkl. Spülung / Reinigung	10
vor Ort Hilfe oder Aufsicht bei Toiletten- oder Toilettenstuhlbenutzung oder deren Spülung / Reinigung erforderlich	5
benutzt faktisch weder Toilette noch Toilettenstuhl	0
Baden/Duschen	Punkte
selbständiges Baden oder Duschen inkl. Ein-/Ausstieg, sich reinigen und abtrocknen	5
erfüllt "5" nicht	0
Aufstehen und Gehen	Punkte
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m ohne Gehwagen (aber ggf. mit Stöcken/Gehstützen) gehen	15
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe vom Sitz in den Stand kommen und mindestens 50 m mit Hilfe eines Gehwagens gehen	10
mit Laienhilfe oder Gehwagen vom Sitz in den Stand kommen und Strecken im Wohnbereich bewältigen alternativ: im Wohnbereich komplett selbständig im Rollstuhl	5
erfüllt "5" nicht	0

Barthel-Index – Fortsetzung

Treppensteigen	Punkte
ohne Aufsicht oder personelle Hilfe (ggf. inkl. Stöcken/Gehstützen) mindestens ein Stockwerk hinauf- und hinuntersteigen	10
mit Aufsicht oder Laienhilfe mind. ein Stockwerk hinauf und hinunter	5
erfüllt "5" nicht	0
An- und Auskleiden	Punkte
zieht sich in angemessener Zeit selbständig Tageskleidung, Schuhe (und ggf. benötigte Hilfsmittel z.B. Antithrombose-Strümpfe, Prothesen) an und aus	10
kleidet mindestens den Oberkörper in angemessener Zeit selbständig an und aus, sofern die Utensilien in greifbarer Nähe sind	5
erfüllt "5" nicht	0
Stuhlkontinenz	Punkte
ist stuhlkontinent, ggf. selbständig bei rektalen Abführmaßnahmen oder AP-Versorgung	10
ist durchschnittlich nicht mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent oder benötigt Hilfe bei rektalen Abführmaßnahmen / Anus- <i>praeter</i> (AP)-Versorgung	5
ist durchschnittlich mehr als 1x/Woche stuhlinkontinent	0
Harninkontinenz	Punkte
ist harnkontinent oder kompensiert seine Harninkontinenz / versorgt seinen Dauerkatheter (DK) komplett selbständig und mit Erfolg (kein Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche)	10
kompensiert seine Harninkontinenz selbständig und mit überwiegendem Erfolg (durchschnittlich nicht mehr als 1x/Tag Einnässen von Kleidung oder Bettwäsche) oder benötigt Hilfe bei der Versorgung seines Harnkathetersystems	5
ist durchschnittlich mehr als 1x/Tag harninkontinent	0

Uhren-Zeichen-Test

Name:	
Alter:	Jahre
Datum:	

„Bitte zeichnen Sie das Ziffernblatt einer Uhr mit allen Zahlen und stellen Sie die Zeiger auf 11.10 Uhr ein!“

8 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Markus Giessing für die nahe und direkte Betreuung und die kritischen und konstruktiven Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Günter Niegisch. Erst seine Idee ermöglichte die Entstehung und Umsetzung dieses Projekts. Durch seine engagierte Betreuung leitete er mich mit viel Aufwand durch Einarbeitung, Datenerhebung, Verfassung und Korrektur. Ich danke für seine ausgezeichnete und immer präsenste Unterstützung.

Bei Prof. Dr. med. Tillmann Supprian und den Mitarbeitern der Klinik für Gerontopsychiatrie möchte ich mich für die Kooperation, Auswahl und Schulung der unterschiedlichen Testverfahren freundlichst bedanken.

Ich möchte mich bei Alexander Falk für das Miterfassen der Daten bedanken.

Danken möchte ich auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Albers als Direktor der Klinik für Urologie der Universitätsklinik Düsseldorf und allen weiteren Ärzten und Mitarbeitern der Abteilung für die effektive Unterstützung bei der Patientensuche. Allen Patienten und Probanden danke ich für die Teilnahme und Einsatzbereitschaft, ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso gilt mein besonderer Dank meiner liebsten Freundin Julchen Hawlitzky, die mich stets motiviert und durch das gesamte Studium begleitet hat. David Mally möchte ich für seine Unterstützung sowie ausgezeichneten Word-Kenntnisse danken. Für seine motivierende Art und Begleitung bei den letzten Schritten danke ich Ben Achten von ganzem Herzen.

Dafür, dass sie immer für mich da sind und waren, möchte ich meinen Geschwistern Arne, Lena und Ole danken. Drei unfassbar fabelhafte Menschen, die ich jeden einzelnen Tag bewundere und niemals missen möchte.

Mein herzlichster und größter Dank gehört meinen Eltern, Marianne und Ulrich, denen ich diese Arbeit widme. Ich danke euch für so viel Schönes, für eure vorbehaltlose Unterstützung und Liebe. Ihr habt mir mein Studium durch eure Großzügigkeit ermöglicht, mir gezeigt, wie man unbeirrt seinen Weg geht und schließlich seine Ziele erreicht.