

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

**Neurokognitive Veränderungen im Bereich der Aufmerksamkeit bei benignen intrakraniellen
Raumforderungen im prä-und postoperativen Vergleich**

Julia Maria Ruhland

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. F. Ringel
2. Prof. Dr. B. Meyer

Die Dissertation wurde am 11.10.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Aufmerksamkeit	1
1.1.1 Begriff der Aufmerksamkeit	2
1.1.2 Konzepte und Dimensionen zur Aufmerksamkeit	3
1.1.3 Aufmerksamkeit und korrelierende anatomische Strukturen im Gehirn	4
1.1.4 Aufmerksamkeitsstörungen	5
1.2 Benigne intrakranielle Tumoren	6
1.2.1 Epidemiologie und Klassifizierung	6
1.2.1.1 Nicht vaskuläre Läsionen	6
1.2.1.2 Vaskuläre Läsionen	10
1.2.1.3 Schmerzsyndrome	12
1.2.2 Therapie und Prognose	12
1.3 neuropsychologische Testung	13
1.4 Fragestellung der Arbeit	14
2 Methodik	15
2.1 Studiendesign	15
2.1.1 Versuchsablauf	15
2.1.2 Stichprobe	16
2.2 Auswahl für die Dissertation	16
2.2.1 Patientengut	16
2.2.2 Messinstrumente	17
2.2.2.1 Mini Mental State Examination	17
2.2.2.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP	18
2.2.2.3 Karnofsky Performance Status	19
2.3 Volumetrie	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Deskriptive Beschreibung des Kollektivs	21

3.1.1	Kollektiv t_0	23
3.1.2	Kollektiv t_1	28
3.1.3	Deltascores prä- und postoperativ	30
3.2	Mittelwertvergleichen mit T-Testanalysen, Performance-Trend prä- zu postoperativ	33
3.3	ANOVA-Einfaktorielle Varianzanalysen und Post-hoc-Tamhane-Mehrfachvergleiche	36
3.4	Korrelationsanalysen	39
3.5	Chi-Quadrat-Test	40
4	Diskussion	43
4.1	Ergebnis der T-Tests für verbundene Stichproben - Performance-Trend von prä- zu postoperativ	43
4.2	Einfluss des Tumolvolumens	44
4.3	POCD: postoperative cognitive dysfunction	44
4.4	POCD - auch ein Problem in unserer Studie?	46
4.5	Einfluss des Alters auf Testwertänderung nach OP	46
4.6	Geschlechtsspezifische Unterschiede im prä- zu postoperativen Performance-Trend	47
4.7	Vergleich mit aktuellen Studien	48
4.8	Vergleich mit malignen Gehirntumoren	49
4.9	Kritische Auseinandersetzung mit der Studie	49
4.9.1	Auswahl der Stichprobe	49
4.9.2	Größe der Stichprobe und Vollständigkeit der Daten	50
5	Zusammenfassung	51
	Abbildungsverzeichnis	54
	Tabellenverzeichnis	55
	Literatur	56
	Danksagung	60
	Lebenslauf	61

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
BDI-II	Beck Depressions-Inventar II
CT	Computertomographie
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
Delta	Differenz präoperative Testergebnisse minus postoperative Testwerte
¹⁸ F-FET	¹⁸ F-Fluoro-Ethyl-Tyrosin
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HRQoL	Health Related Quality of Life
infratent.	infratentoriell
IQOLA	International Quality of Life Assessment Project
ISPOCD	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
KpA	Kennwert phasische Alertness
KPS	Karnofsky Performance Status
KM	Kontrastmittel
MCI	Mild cognitive impairment, milde kognitive Leistungseinschränkung
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
Multilok. m. M.	Multilokulär mit Mittellinienbeteiligung
Multilok. o. M.	Multilokulär ohne Mittellinienbeteiligung
N	Anzahl
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POCD	postoperative cognitive dysfunction
post1	1. postoperative Testung
prä	präoperative Testung
Q-Q	Quantil-Quantil
r	Korrelationskoeffizient
SAB	Subarachnoidalblutung
SF36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

σ	Standardabweichung
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
t_0	Präoperative Testung
t_1	Erste postoperative Testung
t_2	Zweite postoperative Testung
T_1	Längsrelaxationszeit
T_2	Querrelaxationszeit
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Kapitel 1

Einleitung

Gezielte wissenschaftliche Forschung und die hochentwickelte Gehirnfunktion des Menschen haben jüngst in der Medizin viele neue Erkenntnisse und Antworten auf lange unbeantwortete Fragen hervorgebracht und entschlüsseln den menschlichen Körper nach und nach. Durch neue technische Methoden konnte man bereits einige Funktionen oder Stoffwechselprozesse des menschlichen Körpers bis auf elementare Ebene klären. Paradoxerweise, oder vielleicht gerade deswegen, bleiben, das Zentrum all dieses Denkens betreffend, unserem Gehirn, noch sehr viele Fragen offen. Unbestritten ist, dass die Folgen von Schäden im Gehirn manchmal offensichtlich sind. Ein kaputter Sehnerv führt zum Verlust des Augenlichts. Ein Schlaganfall, der in der Region des Sprachzentrums liegt, zieht eine Aphasie nach sich. Manchmal jedoch ist die Folge einer Schädigung schwerer zu erklären. Das mag teils daran liegen, dass man die korrelierende anatomische Struktur einiger Gehirnfunktionen bislang nicht so genau kennt. Ein anderer Grund kann sein, dass die Struktur gar nicht direkt betroffen sein mag, sondern nur die Umgebung. Da im Gehirn aufgrund der umgebenden Schädelkalotte der Platz für Ausdehnung limitiert ist, haben auch per se nicht maligne Raumforderungen teils schwerwiegende Folgen, allein aufgrund von Platzmangel. Dies wird auch leicht am Beispiel einer Gehirnblutung erkennbar. So können raumfordernde Prozesse von nicht hirneigenem Gewebe also mit einer Schädigungen des Gehirns einher- und auf Kosten der Hirnfunktion gehen. In einer randomisierten Studie zur Untersuchung von Aufmerksamkeitseinschränkungen bei Patienten mit gutartigen Raumforderungen im Gehirn wurde dieser Gegenstand untersucht und in der folgenden Arbeit abgehandelt. Am Beispiel von gutartigen intrakraniellen Raumforderungen nicht hirneigenen Ursprungs wird der Aspekt beleuchtet, ob und wie sich neurokognitive Funktionen, im Speziellen die Aufmerksamkeit, prä- und postoperativ nach Beseitigung der Raumforderung, verhalten.

1.1 Aufmerksamkeit

Wenn ich Sie auffordere, den folgenden Text aufmerksam zu lesen, werden Sie das ohne groß darüber nachzudenken tun. Wenn ich Sie nun aber frage, was für Sie aufmerksam bedeutet, werden Sie bei der Frage schon etwas mehr ins Grübeln kommen. Noch schwieriger wird es, wenn ich

Sie nach einer Methode frage, wie ich Ihre Aufmerksamkeit messbar machen kann. Motorische Antworten sind sichtbar, sensorische Prozesse können über evozierte Potenziale objektiviert werden, Stoffwechselprozesse zeigen sich in Laborwerten durch Blutabnehmen und geben wichtige Informationen über z.B. Leber- oder Nierenfunktion preis. Verschiedene Methoden der Bildgebung können physiologische wie pathologische Organfunktionen detailgetreu sichtbar machen. Aber wie genau messe ich am besten Aufmerksamkeit? Ohne Zweifel wird unsere Fähigkeit zur Aufmerksamkeit einer höheren Gehirnleistung zugeordnet, genauer, der Neurokognition. Im Gegensatz zu anderen zentralnervös gesteuerten Prozessen gestaltet sich die Messung der Aufmerksamkeit jedoch schwierig. Um sicher zu stellen, Aufmerksamkeit richtig zu messen, muss diese zuerst einmal richtig definiert werden. Folgende Punkte befassen sich mit der Beschreibung des Begriffs ‚Aufmerksamkeit‘, deren Dimensionen sowie Störungen und entsprechenden Krankheitsbildern. Auf die Messung in der neuropsychologischen Testung wird im nächsten Punkt näher eingegangen.

1.1.1 Begriff der Aufmerksamkeit

Auch wenn gemäß William James' Beschreibungsversuch

Every one knows what attention is.

die Bedeutung des Worts allgegenwärtig erscheint, gelingt eine eindeutige Definition von ‚Aufmerksamkeit‘ gar nicht so einfach.

Weiter erklärt er:

It is taking possession of the mind, in clear and vivid form, of one out of several possible objects or trains of thought. Focalisation, concentration of consciousness are of its essence. It implies withdrawal from some things in order to deal effectively with others. (James 1890)

Er beschreibt Aufmerksamkeit also als aktive Inanspruchnahme eines wachen Geistes, um einen bestimmten Aspekt unter vielen zu fokussieren und sich bewusst von den anderen möglichen Reizen abzuwenden.

Im Brockhaus wird die Definition unter anderem um eine passive Komponente erweitert. Hier ist unter dem Stichwort Aufmerksamkeit folgendes zu finden:

Selektive Ausrichtung des Wahrnehmens, Vorstellens und Denkens auf bestimmte gegenwärtige oder erwartete Erlebnis-inhalte bei gesteigerter Wachheit und Aufnahmebereitschaft. (...) Die A. wird durch aktive persönl. Einstellung (willkürliche A.) oder durch Außenreize (unwillkürliche oder passive A.) bewirkt. (Brockhaus 1987)

Nach Eugen Bleuler ist Aufmerksamkeit

Die Zuweisung von Bewusstseinsressourcen auf Bewusstseinsinhalte beispielsweise auf Wahrnehmungen der Umwelt oder des eigenen Verhaltens und Handelns, sowie Gedanken und Gefühle. (Bleuler 1916/1983)

Als Maß für die Intensität und Dauer der Aufmerksamkeit gelte demnach die Konzentration. Im Folgenden beschreibt Alan Allport die Problematik, den weitgreifenden Begriff Aufmerksamkeit als eine einzelne Funktion zu beschreiben und unter einer einzigen Definition zu vereinen.

It seems no more plausible that there should be one unique mechanism, or computational resource, as the causal basis of all attentional phenomena, than that there should be a unitary basis of thought, or perception or of any other traditional category of folk psychology. (Allport 1993)

Nach modernen Theorien wird Aufmerksamkeit nicht als eine einheitliche Funktion, sondern das Zusammenspiel verschiedener Aspekte beschrieben, was Allports Zitat noch einmal unterstreicht. Definitionen umfassen mehrere Facetten, um dem Begriff in seiner Gänze gerecht zu werden. Aus den Teilbereichen, die zur Beschreibung verwendet werden, lassen sich unterschiedliche Konzepte zur Erklärung dieser kognitiven Leistung erarbeiten. Beispielhaft soll es im folgenden um 2 wichtige Konzepte zur Beschreibung der Dimensionen von Aufmerksamkeit gehen, zum einem um das von Posner und Boies und zum anderen um das Konzept von Sturm.

1.1.2 Konzepte und Dimensionen zur Aufmerksamkeit

Moderne Konzepte der Aufmerksamkeit haben gemein, dass sie diese nicht als eine einheitliche Funktion, sondern als Summe von Funktionen ansehen. Es hat sich etabliert, meist mindestens 4 Aspekte zu unterscheiden. Posner und Boies unterteilen 1971 dabei in drei Säulen, die Alertness, die Selectivity und die Processing capacity. Diese Funktionen können sowohl einzeln betrachtet werden, als auch in Zusammenspiel gebracht werden. Alertness im Sinne Posner und Boies beschreibt die Fähigkeit, bei eintönigen Beschäftigungen auf den entscheidenden Reiz reagieren zu können. In heutigen neuropsychologischen Tests ist dieser Teilbereich als Vigilanz bekannt. Diese Reaktionsbereitschaft auf externe Stimuli kann mit und ohne die Anwesenheit eines Warnstimulus, der auf das folgende Ereignis vorbereitet, gemessen werden. Die zweite Säule in Posner und Boies Aufmerksamkeitskonzept, die Selectivity, meint die Fähigkeit, bestimmte Informationen aus den umgebenden Reizen herauszufiltern. Dabei kann nach der Sinnesmodalität der Reize, deren räumlichen Ursprungs, Inhalt oder anderen Aspekten selektiert werden. Zur Entstehung dieser Filter gibt es zum einen die Theorie, dass Reize aus als unwichtig erklärten Kanälen geblockt werden, bzw. zum anderen, dass erst durch eine allgemeine Aufmerksamkeitshaltung und Verstärkung der Reize selektiert wird. Punkt drei des Konzepts beschreibt die zentrale Informationsverarbeitungskapazität. Diese ist individuell limitiert, was v.a bei Dual-task-Aufgaben gezeigt werden kann. Die Idee einer ‚single channel limitation‘ erklärt, dass sich gleichzeitig stattfindende Reize gegenseitig behindern. (Posner & Boies, 1971)

Ein neueres Modell ist die Weiterentwicklung von Zomeren und Brouwers Konzept (Zomeren & Brouwer, 1994) durch Walter Sturm aus dem Jahre 2005. Hierbei unterteilt man Aufmerksamkeit in Intensitäts- und Selektivitätsaspekte. Ersteres unterteilt sich noch in Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness), Vigilanz, und Daueraufmerksamkeit. Sturm sieht hierbei in der phasischen Alertness einen kurzzeitigen Prozess, eine Aktivitätserhöhung vom allgemeinen Zustand der Wachheit (tonische Alertness). Vigilanz und Daueraufmerksamkeit unterscheiden sich für ihn in der Höhe der Reizdichte, die bei der Vigilanz deutlich geringer ist. Selektivität bedeutet in seinem Konzept zum einen fokussierte Aufmerksamkeit, bei der inmitten von Störreizen eine Wahlreaktion getroffen werden soll. Zum andern zählt er visuell-räumlich selektive Aufmerksamkeit dazu, bei der der Aufmerksamkeitsfokus räumlich verlagert werden muss. Zuletzt erwähnt er noch die geteilte Aufmerksamkeit zur Erfassung der kognitiven Flexibilität, die eine Verteilung der Aufmerksamkeit auf verschiedene Kanäle bzw. Sinnesmodalitäten erfordert. Dieser Punkt ist eng gekoppelt mit der begrenzten Aufmerksamkeitskapazität. Sturms Konzept ist des weiteren gekennzeichnet durch typische Untersuchungsparadigmen für die jeweiligen Aspekte, die als Grundlage vieler neuropsychologischen Untersuchungsmethoden dienen. (Sturm, 2005)

Auch danach war das Thema weiter Gegenstand zahlreicher Diskussionen und an möglichen Modellen wurde weiter gearbeitet. Die Ansicht des heutigen Aufmerksamkeitskonzepts scheint sich nach wie vor in genannte Bereiche zu gliedern. Neuere Ansätze greifen großteils die Ideen ihrer Vorreiter auf, betonen sie unterschiedlich oder unterteilen sie noch weiter. Um eine Idee von der Dimension der Aufmerksamkeit zu gewinnen, soll im Rahmen dieser Arbeit bei genannten Modellen verblieben werden.

1.1.3 Aufmerksamkeit und korrelierende anatomische Strukturen im Gehirn

Die verschiedenen Komponenten der Aufmerksamkeit werden in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns lokalisiert. Durch Läsionsstudien, bildgebende und elektrophysiologische Verfahren konnten Hinweise für die Lokalisation bestimmter Aufmerksamkeitsteilbereiche gefunden werden, die Interaktion dieser neuronalen Netzwerke ist aber ein entscheidender Punkt. Die komplexe Funktion der Aufmerksamkeit ist also ein Zusammenspiel verschiedener Strukturen und neuronaler Regelkreise des Gehirns. Der heutige Standpunkt vertritt die Ansicht von 3 Aufmerksamkeitsnetzwerken, das alerting, das orienting und das executive network. Zum alerting network, also der Aufmerksamkeitsaktivierung zählt man Alertness, Vigilanz und Daueraufmerksamkeit. Man sieht die hierfür zuständigen Regelkreise in der *Formatio reticularis* des Hirnstamms, dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex, den intralaminaren und retikulären Thalamuskernen, dem cholinergen basalen Vorderhirn und dem *Locus coeruleus*. Noradrenalin wird als entscheidender Neurotransmitter dieser Erregungskette angesehen. Das selektive Netzwerk, orienting network, wird dem Parietallappen und dem temporoparietalen Übergangsbereich, dem frontalen Augen-

feld und den Colliculi superiores zugeordnet und Acetylcholinvermittelt aufrechterhalten. Das Executive network lokalisiert man v.a. im medialen Frontalhirn, in supplementärmotorischen Arealen und dem anterioren Gyrus cinguli. Die für die Bearbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben dieses Bereichs erforderliche neuronale Aktivitätssteigerung wird subkortikalen Anteilen zugeschrieben, v.a. den Basalganglien. Diese scheinen zwischen den exekutiven Anteilen der Aufmerksamkeit und dem alerting network zu interagieren. Das orienting network bedient sich als neuronalem Botenstoff v.a. Dopamin. Die Darstellung zeigt drei Netzwerke, die sich nur in der Theorie strikt voneinander trennen lassen. Dies soll lediglich eine Idee der neuronalen Abläufe abbilden, jedoch nicht ohne zu betonen, dass die Funktionskreise miteinander in Verbindung stehen und interagieren. Die Testung der reinen Komponenten gestaltet sich jedoch schwierig, sodass man ohne es bis ins Detail nachweisen zu können sich diesen Modells bedient. (Frommelt & Lösslein, 2010)

1.1.4 Aufmerksamkeitsstörungen

Hält man sich die Breite des Begriffs Aufmerksamkeit und seine unterschiedlichen Aspekte vor Augen, wird schnell klar, dass Aufmerksamkeitsstörungen ebenso differenziert betrachtet werden müssen. Hier handelt es sich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern um breit gefächerte Beschwerden. Nach Gedächtnisstörungen sind Störungen der Aufmerksamkeit die häufigste Beschwerde bei Hirnschädigungen unterschiedlicher Genese. (Sturm, 2005) Neben der Lokalisation ist ebenso die Ätiologie der Schädigung entscheidend. Je nachdem ob es sich eher um ein lokalisiertes Geschehen wie ein Schlaganfall, oder eine diffuse Schädigung im Sinne eines Schädelhirntraumas handelt, zeigen sich auch die Folgen mehr lokal oder global. Schädigungen ziehen auch indirekt Folgen nach sich. Arbeiten beispielsweise von Lezak bzw. von Robertson et al. zeigen auf, dass eine gestörte Aufmerksamkeit die Rehabilitationsfähigkeit des Patienten unabhängig von der Beteiligung anderer kognitiver Leistungen negativ beeinflusst. (Lezak, 1983) (Robertson, Tegnér & Tham, 1995). Klinisch kann man eine Störung der Alertness als eine akut erschwerte Ansprechbarkeit und Desorientiertheit des Patienten erkennen. Der Patient reagiert verlangsamt und ermüdet schnell mit der Notwendigkeit vieler Pausen und niedriger Belastbarkeit. Diese verringerte Belastbarkeit zeigt sich stärker noch bei langandauernder Aufmerksamkeitsbeanspruchung. Auch hier zeigt sich ein Problem durch besonders hohen Bedarf an Pausen bzw. durch die Unfähigkeit, gewisse Tätigkeiten länger auszuführen. Ist die selektive Aufmerksamkeit gestört, zumeist durch Läsionen im frontalen Kortextbereich, bestehen Schwierigkeiten, relevante von irrelevanten Reizen zu unterscheiden. So können nicht benötigten Informationen zu Gunsten der entscheidenden Reize nicht mehr unterdrückt werden. Eine aktuell ausgeführte Tätigkeit wird für jeglichen neuen Reizen von außen unterbrochen. Es erscheint logisch, dass ohne diese Filterfunktion Situationen mit vielen Einflüssen und Ablenkungen für Betroffene besonders schwer zu meistern sind. Aufgrund dieser Abhängigkeit von äußeren Reizen beschreibt Lhermitte (Lhermitte, 1986) dieses Phänomen als environmental dependency syndrome. Die beschriebene Theorie der beschränkten Aufmerksamkeit zeigt auch besonders bei Störungen der

geteilten Aufmerksamkeit Auswirkungen. Zeitgleich abverlangte Dinge können nicht ohne gesteigerte Konzentration auf die Handlungen, bzw. gegebenenfalls nicht korrekt ausgeführt werden. Dabei kann es sich auch um ganz banale Tätigkeiten handeln, die generell automatisch ablaufen würden, deren zeitgleiches Ausführen nach einer Schädigung aber nicht mehr problemlos möglich ist. Da für jede einzelne der Tätigkeiten Aufmerksamkeit in Anspruch genommen werden muss, gelangt man rasch an die Grenzen der Kapazität. (Sturm, 2005)

1.2 Benigne intrakranielle Tumoren

Im folgenden findet sich eine Auflistung der in der Studie eingeschlossenen Tumorarten. Nachfolgend wird überblickend auf die Therapie von intrakraniellen Raumforderung eingegangen.

1.2.1 Epidemiologie und Klassifizierung

Überblickend werden die in der Studie eingeschlossenen Tumorarten und Schmerzsyndrome aufgelistet. Dies entbehrt einer vollständigen Aufzählung benigner Hirntumore.

1.2.1.1 Nicht vaskuläre Läsionen

Meningeome

Meningeome sind, nach Gliomen, mit etwa 25% die zweithäufigste Neoplasie des Zentralen Nervensystems (Tonn, 2010)

Ausgehend von den cap cells, den Deckzellen der Arachnoidea, liegt der Tumor der harten Hirnhaut direkt auf. Es handelt sich dabei um langsam wachsende, benigne Tumoren, die nur selten malignisieren. Der Tumor ist gut abgrenzbar und wächst weder destruierend noch invasiv, jedoch lokal verdrängend. Aufgrund des Ursprungsorts spricht man auch von einem extraaxialen Tumor. (axial = im Hirnparenchym, innerhalb der Pia Mater)

Zur generellen Einteilung von Gehirntumoren dient die Einteilung der World Health Organisation (Louis, Oghaki, Wiestler & Cavenee, 2007).

Die Deutsche Krebsgesellschaft (Tonn, 2010) teilt Meningeome in 3 Kategorien ein, wovon das Klassische Meningeom mit mehr als 85% den größten Anteil ausmacht. Atypische Meningeome mit WHO Grad II stellen 10 % des Anteils, Anaplastische Meningeome (WHO III) ca. 2-3 % der der Hirnhaut entspringenden Neoplasien dar. Je nach Wachstumsweise werden zahlreiche Subtypen unterschieden.

Gängiger bei Meningeomen ist jedoch die Einteilung nach Simpson, welche sich auf die chirurgische Radikalität und so auch auf die Prognose bezieht.

Meningeome können spontan, familiär gehäuft oder nach einer Bestrahlungsbehandlung auftreten. Die Tumorart kommt in jedem Alter, jedoch leicht gehäuft in der 6. und 7. Lebensdekade vor. Das Geschlechterverhältnis Frauen zu Männer beträgt 3:2. Die häufigste bekannte Mutation, die Meningeome bedingt, ist im Neurofibromatose-Gen 2 (NF2) zu finden. Hier finden sich häufig multiple Tumoren. Weitere Genorte sind MN1, PTEN und ein bisher unbekanntes Gen

auf 1p13. Von manchen Meningeomen exprimierte Östrogenrezeptoren erklären ein hormonabhängiges Wachstum z.B. in einer Schwangerschaft. Meningeome finden sich oftmals nahe venöser Sinus, die häufigsten Lokalisationen sind Keilbeinflügel, Olfaktoriusrinne, Falx cerebri, Sylvische Fissur und Kleinhirnbrückenwinkel, aber auch spinal. Wegweisend ist die bildgebende Diagnostik, allen Voran das MRT mit Kontrastmittel und aufgrund der starken Vaskularisierung des Tumors eventuell auch eine zerebrale Angiographie. Sogenannte Psammonkörperchen, häufig vorkommende Verkalkungen im Tumor, machen ein Meningeom manchmal auch schon auf einem Röntgenbild oder im CT erkennbar. Die Tumoren wachsen langsam und bleiben somit häufig lange Zeit symptomlos. Treten Symptome auf, folgen diese meist einer lagebedingten Herdsymptomatik (Paresen, Parästhesien, Hirnnervenausfälle, fokale epileptische Ausfälle). Generelle und undifferenzierte Beschwerden wie Kopfschmerzen und Fatigue kommen ebenso vor wie Zufallsbefunde bei Bildgebung. Therapie der Wahl und größter prognostischer Faktor für eine kurative Therapie ist die erfolgreiche radikale chirurgische Resektion mit Resektion eventueller infiltrierter Nachbarstrukturen. Die Rezidivrate bei subtotaler Teilresektion steigt mit 20-30 % Rezidivrate stark an. (Siewert & Stein, 2012)

Hypophysenmakroadenome

Hypophysenadenome sind Tumoren der Hirnanhangsdrüse, genauer der hormonproduzierenden Adenohypophyse oder auch Hypophysenvorderlappen genannt. Adenome der Hirnanhangsdrüse kommen geschlechtsunabhängig und in jedem Alter, etwas gehäuft jedoch in der 3.-5. Lebensdekade vor. Man unterscheidet zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven Tumoren. Je nach Art zeigen sich die Symptome eines Tumors als endokrine Fehlfunktionen (Hormonüberexpression oder Mangel) oder als Folgen des Größenwachstums und somit Kompression der umgebenden Strukturen. Zu den hormonaktiven Tumoren zählen das eosinophile und das basophile Adenom sowie das Prolaktinom. Das chromophobe Adenom bildet die Gruppe der hormoninaktiven Tumoren.

Beim eosinophilen Adenom führt die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Vorderlappen der Hypophyse zu einem Überschuss an von diesen Zellen sezernierten Wachstumshormon (Human Growth Factor). Als Folge zeigt sich dabei Akromegalie bei Erwachsenen und Gigantismus bei Kindern aufgrund der noch offenen Wachstumsfugen. Da sich der Tumor auch durch erhebliches Größenwachstum auszeichnet, sind Verdrängungssymptome wie das Chiasmasyndrom ebenfalls zu finden.

Die Hypersekretion des ACTHs beim basophilen Adenom der Hypophyse resultiert klinisch als Morbus Cushing. Die vermehrte ACTH-Konzentration bewirkt eine beidseitige Hyperplasie der Nebennierenrinde und stimuliert so die Cortisolbildung in den Nebennieren. Dieses Hypercortisolsyndrom zeigt die bekannten Veränderungen eines Morbus Cushing mit Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Muskelabbau, Diabetes, Hypertonie, emotionaler Instabilität, Hautveränderung und Osteoporose.

Beim Prolaktinom findet sich eine autonome Überexpression des brustdrüsenstimulierenden Hormons Prolaktin, welches v.a. die Milchproduktion steuert. Der Tumor betrifft vor allem Frauen und zeigt sich durch Amenorrhoe und Galaktorhoe. Bei Männern sind die Symptome mehr in Libido- und Potenzstörungen zu sehen. Auch hier kann der raumfordernde Prozess zur Chiasmakompression führen. Das durch starkes Größenwachstum gekennzeichnete chromophobe, hormoninaktive Adenom führt durch Verdrängung des natürlichen Hypophysengewebes zu Minussymptomen, also einem Mangel an den für gewöhnlich exprimierten Hormonen und so zu einer primären Hypophyseninnsuffizienz. Desweiteren werden benachbarte Strukturen wie das Chiasma nervi optici verdrängt oder komprimiert, was sich in Sehstörungen von Hemianopsie, über Quadrantenanopsie, Augenmuskelparesen bis zu Visusminderung durch Schädigung des Sehnervs zeigt. Seltener Ausprägungen finden sich in Hormonexzessen der ebenfalls in der Hypophyse exprimierten Hormone FSH, LH und TSH, oder einer plurihormonalen Form.

Die Einteilung anhand der endokrinen Symptomatik ist gängig, es existiert aber auch noch eine weitere nach Größe des Tumors. Hier unterscheidet man bei den intrasellären Adenomen Mikroadenome bis 1 cm Größendurchmesser und Makroadenome ab 2cm, supraselläre, paraselläre und invasive Adenome mit infra- und parasellären Knochendestruktionen. Die hormonellen Ungleichgewichte können kausal nur mit einer operativen Therapie behandelt werden. Zum Erhalt des Sehnervs bei ausgedehnten Tumoren ist eine schnelle Dekompression unerlässlich, da die Gesichtsfeldausfälle in frühen Stadien meist noch reversibel sind. Gegebenenfalls bedarf es nach der OP einer dem Patienten angepassten Hormonsubstitution. Lediglich für das Prolaktinom ist als Therapie der 1. Wahl eine Medikation mit Dopamin-Analoga, Somatostatin-Analoga oder Wachstumshormon-Antagonisten angezeigt, sofern keine Gefährdung des Nervus optikus besteht. (Siewert & Stein, 2012)

Akustikusneurinome

Häufigster Tumor des Kleinhirnbrückenwinkels ist das Akustikusneurinom, auch Vestibularischnom genannt, das vom vestibulären Anteil des achten Hirnnerven ausgeht. Der von den Schwannzellen ausgehende Tumor entsteht zwischen Hirnstamm und Porus acusticus internus und wird meist von einer charakteristischen Symptomatik begleitet: Auf eine einseitige, progrediente Hörminderung, beizeiten begleitet von Schwindel und Tinnitus, folgen mit Größenzunahme des Tumors und Komprimierung der benachbarten Hirnnerven Ausfälle des Nervus Facialis (v.a. Mimik) und Trigenminus (Corneasensibilität). Weit später können Kleinhirnataxie und Verschlusshydrocephalus auftreten und die Kompression des Hirnstammes unbehandelt zum Tod des Patienten führen. Diagnostisch am bedeutendsten ist auch hier das kontrastmittelverstärkte MRT. Daneben spielt eine genaue neurootologische Abklärung sowie eine Liquorpunktion ebenso eine wichtige Rolle. Erstere zeigt eine einseitige Hypakusis v.a. im hochfrequenten Bereich und erschwerte Sprachdiskrimination. Zur Überprüfung der retrocochlearen Lokalisation der Hörminderung dienen ERA (evoked response audiometrie) und Stapediusreflextestung. Im Liquor finden sich, wie generell bei Neurinomen, erhöhte Werte für den Liquoreiweißgehalt. Je

nach Größe und Symptomatik des Tumors sind verschiedene Therapiestrategien von ‘watchful waiting’, über Radiotherapie bei kleineren Tumoren oder Rezidiven, bis zur mikrochirurgischen Exstirpation bei Tumoren ab 2 cm oder Hirnstammeskompression möglich. Bei Beteiligung des Hirnstammes oder benachbarten Hirnnerven ist eine Operation unerlässlich. (Siewert & Stein, 2012)

Pineozytome

Von den Hirntumoren stellen Tumore der Pinealisregion in etwa 1% dar. Von diesen gehören wiederum 75% in die Kategorie der Keimzelltumoren und andere und nur 25% gehen wie das Pinealozytom direkt vom Pinealisparenchym aus. Dabei handelt es sich um einen verdrängenden Tumor der WHO-Klasse I, der hauptsächlich Erwachsene betrifft. (Klöppel, 2009-2012)

Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 90-95% sehr günstig. Die Lokalisation der Epiphyse bedingt weitgehend die auftretenden Beschwerden. Durch Liquorabflußstörungen oder Aquäduktstenose werden die Patienten meist durch einen Verschußhydrozephalus mit intrakranieller Druckerhöhung symptomatisch. Hierbei stehen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund. Bei anhaltendem Hydrozephalus folgen häufig Vigilanzstörungen und Augenmuskelparesen mit der für eine Lokalisation in der Vierhügelplatte typischen vertikalen Blickparese. Das Vollbild entspricht einem Parinaud-Syndrom: Vertikale Blickparese, Konvergenzschwäche der Augen mit Doppelbildern, Nystagmus, Mydriasis und fehlender Pupillenreflex. In wenigen Fällen, v.a. bei sehr alten Patienten, stellt ein Liquorshunt das Mittel der Wahl dar, grundsätzlich ist bei Hirndruckzeichen aber eine mikrochirurgische Exstirpation angezeigt. (Siewert & Stein, 2012)

Clivuschordome

Das Clivuschordom ist ein primärer Knochentumor, der in ca. einem Drittel der Fälle aus der Schädelbasis hervorgeht. Er macht weniger als 1% der intrakraniellen Tumoren und ca. 3-4% der primären Knochentumoren aus. Der Altersgipfel befindet sich zwischen dem 50.-70. Lebensjahr und betrifft beide Geschlechter gleich häufig. Der lokal destruierende Mittellinientumor geht aus den ursprünglichen Zellen der Chorda dorsalis, dem Notochord hervor und zeigt neben lokaler Knochendestruktion ebenso extraossäre Anteile. Diagnostischer Goldstandard ist ein Gadolinium-kontrastiertes MRT. Die Symptomatik kann sich von unspezifischen Kopfschmerzen bis über Diplopie oder Symptome einer Hirnnervenläsion erstrecken. Der Tumor wächst langsam und weist selten Metastasen auf, kann aber Nachbarstrukturen wie z.B. die A. carotis interna infiltrieren, bzw. verdrängend darauf einwirken. Es ist eine hohe Rezidivrate bekannt, v.a. nach alleiniger operativer Therapie. Nach Auftritt eines Rezidivs sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 5%. Therapeutisch herausfordernd ist die Lokalisation mit schwerem Zugangsweg und wichtigen Gefäß- und Nervenstrukturen in unmittelbarer Nähe und somit die komplette operative Entfernung, aber auch die Nachsorge. Potentielle Tumorreste werden daher für gewöhnlich mit

Protonenbestrahlung nachtherapiert, sind aber wenig strahlensensibel. (Mödder, 2006)

Hämangioperizytome

Ein seltener Tumor, der auch intrakraniell auftreten kann, ist das Hämangioperizytom. Kürzlich wurde dessen Ursprung aus Perizyten revidiert und die Einteilung vom perivaskulären zum solitären fibroblastischen Tumoren korrigiert. Hämangiozytome zeigen eine intermediäre Malignität und können trotz meist benignem Verlauf Metastasen bilden. (Katenkamp & Katenkamp, 2009)

Kolloidzyste

Kolloidzysten sind gutartige zystische Strukturen, die typischerweise im vorderen Dach des dritten Ventrikel auftreten. Klassische Symptome können Kopfschmerzen, Gleichgewichts- Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sein, sowie bei Verlegung des Foramen Monroi Symptome eines Hydrozephalus, welcher durch plötzliches Auftreten eines Verschlusshydrozephalus auch akut zum Tod führen kann (Moskopp & Wassmann, 2014).

Subependymome

Subependymome werden als benigne, meist intra- oder periventrikulär wachsende Tumore angesehen. Häufig treten sie multipel auf. Die selten über 1cm großen Tumore bleiben meist asymptomatisch, haben jedoch auch bei Auftreten von Beschwerden und operativer Therapie eine gute Prognose. (Klöppel, 2009-2012)

1.2.1.2 Vaskuläre Läsionen

Arteriovenöse Malformationen AVM

Arteriovenöse Malformationen sind kongenital in der 4.-8- Embryonalwoche entstandene Gefäßfehlbildungen. Dabei wird dem arteriellen und venösen Schenkel kein Kapillarnetz zwischen geschaltet, was einen arteriovenösen Kurzschluss nach sich zieht. Die Gefäße sind venösen oder arteriellen Ursprungs zuzuordnen, allerdings ist der Wandaufbau oftmals nicht konsequent regelhaft. Häufig finden sich thrombosierte, fibrosierte, dilatierte, verkalkte oder arteriosklerotische Areale. In 80% handelt es sich um supratentorielle Gebilde, die am häufigsten betroffenen Arterie ist die A. cerebri media. Da der periphere Widerstand eines eng verzweigten Kapillarnetzes fehlt, erhöht sich der Blutfluss in den betroffenen Arealen. Diese hämodynamische Belastung bewirkt eine Dilatation der Gefäße. Aneurysmen können sich bilden. Der Druck auf das umliegende Gewebe bedingt sekundär eine Hirngewebsatrophie. Eine dem Stealmechanismus der AVM zuzuschreibene Minderversorgung der umgebenden Hirnpartien mit progredienten neurologischen Beschwerden ist ebenfalls möglich. Symptomatisch wird eine AVM somit meist durch Krampfanfälle oder Blutungen, fokalneurologische Defizite oder einer Vigilanzminderung. Eine Diagnose wird mit CT und MRT gestellt, zur genauen Orientierung und Identifizierung von speisender

Arterie (=Feeder) und drainierenden Venen und möglicherweise beteiligten tragenden Hirnarealen empfiehlt sich eine DSA. Als Therapiestrategien stehen OP, neurovaskuläre Embolisation, Radiatio oder stereotaktische Bestrahlungsbehandlung. Nach dem Spetzler-Martin-Grad wird OP-Risiko und Therapiestrategie zusammengefasst:

Als grobe Richtlinie sind AVMs Grad I und II chirurgisch, Grad III multimodal und Grad IV durch Embolisation und/oder Bestrahlung zu behandeln. Das individuell beste Therapiekonzept angepasst an das Risikoprofil des Patienten muss interdisziplinär ermittelt werden. (Siewert & Stein, 2012)

Cavernome

Eine Form der AVM ist das Cavernom (= kavernoöses Angiom). Hierbei handelt es sich um eine Anhäufung kapillärer Gefäße (=Cavernen), die gut vom Hirngewebe abzugrenzen sind und meist ohne zwischengeschaltetes Hirngewebe direkt aneinander liegen. Die pathologisch erweiterten und dünnen Gefäßwände sind ihrer Struktur nach weder eindeutig Arterien noch Venen zuzuordnen. Als bevorzugte Lokalisation von Kavernomen sind die Stammganglien, das Großhirnmarklager und die Brücke zu nennen. Die beteiligten Gefäße sind mittellumig groß und ohne intaktem Wandaufbau. Fibrosen, Thrombosen und Verkalkungen sind nicht selten. In etwa 16-25% kommen Cavernome auch multipel vor. Eine genetische Mutation in den Genen KRIT1 (CCM1), CCM2/Malacavernin (CCM2) oder PDCD10 (CCM3) erklärt die familiäre Häufung der Erkrankung. Cavernome werden ca. 0.5-2 cm groß, wachsen raumfordernd und treten klinisch meist durch epileptische Anfälle oder Blutungen in Erscheinung. Zufallsbefunde im MRT sind ebenfalls häufig. Rezidivierende kleine Blutungen um das Cavernom bildet einen im MRT gut sichtbaren Hämosiderin-Ring, der wegweisend für die Diagnosestellung sein kann. Blutungsgefahr, schwer kontrollierbare epileptische Anfälle und zunehmende neurologische Symptome rechtfertigen die operative Entfernung eines Cavernoms. (Paulus & Schröder, 2012)

Aneurysmata

Obwohl die größte Gefahr eines Aneurysmas mit Sicherheit eine SAB bzw. ein Gefäßverschluss aufgrund abgehender Thromben darstellt, sind im Kontext dieser Studie vor allem auch die Folgen der Raumforderung zu nennen. Diese zeigt sich meist durch Kompression der Sehnervenbahn oder Augenmuskelparesen. Unspezifische Symptome wie Migräne und andere Schmerzsyndrome sowie Konzentrationsstörungen werden retrospektiv häufig erhoben. Ätiologisch sind angeborene Varianten oder Missbildungen ebenso zu erwähnen wie die allgemeinen vaskulären Risikofaktoren Hypertonie und Arteriosklerose. Die Rate von 20% multiplen Aneurysmen legt eine familiäre Prädisposition nahe. Weniger häufig liegt die Ursache bei Entzündungen, Traumata oder Infektionen. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu und unterscheidet sich in der ethnischen Herkunft (Erste Stelle: Finnland und Japan). Frauen sind dreimal so häufig betroffen wie Männer. Allgemein wird geschätzt, dass ca. 5-7% der mitteleuropäischen und US-amerikanischen Bevölkerung

ein intracerebrales Aneurysma tragen. Die Gefäßwandaussackung der intracerebralen Gefäße entstehen bevorzugt an Gefäßabzweigungen des Circulus Willisii. Die unterschiedlichen Druckverhältnisse in diesem Kreislauf sowie die besonders dünne Tunica muscularis in den Hirnarterien prädisponiert die Entstehung. (Ischebeck, 2010)

Die Notwendigkeit einer Intervention ergibt sich aus dem jährlichen Blutungsrisiko durch Ruptur von durchschnittlich 1-1,5%. Kleine Aneurysmen bis 0,5 cm können gegebenenfalls bei einem Risiko von $> 0,05\%$ vorrangig beobachtet werden, Giant-Aneurysmen ab 2,5 cm Durchmesser stellen mit 6% jährlichem Blutungsrisiko eine absolute Therapieindikation dar. Zur Behandlung stehen als die zwei großen Optionen das neurochirurgische Clipping und das neuroradiologische Coiling zur Auswahl. Komplexe operative Versorgungen wie Bypässe sind ebenfalls bei entsprechendem Befund zu erwägen. Die jeweils geeignete Methode muss individuell für jeden Patienten eruiert werden. (Siewert & Stein, 2012)

1.2.1.3 Schmerzsyndrome

Bei einer Trigeminusneuralgie handelt es sich um ein chronisches Schmerzsyndrom, welches durch anfallsartige, kurze und sehr heftige Schmerzattacken in einem oder mehreren Versorgungsgebieten des Nervus Trigemini gekennzeichnet ist. Grund dafür sieht man in einem pathologischen Gefäß-Nerven-Kontakt am Austrittspunkt des Trigeminusnervs am Hirnstamm, wo durch Gefäßpulsationen eine nozizeptive Fehlregulation bedingt wird. Da dies für Patienten ein sehr belastendes Krankheitsbild ist, greift man neben medikamentös-konservativer Therapie auch zu operativen Maßnahmen. Den Patienten in dieser Studie mit Trigeminusneuralgien wurde nach erfolgloser konservativer Therapie einer Nervendekompression nach Jannetta zugeführt. Nach erfolgter Kraniotomie ließ sich bei 70-100% der Patienten ein Gefäß-Nervenkontakt am Hirnstamm, meist unter Beteiligung der Arteria cerebelli superior darstellen. Dieser wurde durch Einlage eines Teflon- oder Goretextstreifens durchtrennt. Da es sich zwar nicht um eine Raumforderung im klassischen Sinn, aber um einen intrakraniellen Eingriff handelt, wurden betreffende Patienten ebenfalls in die Studie eingeschlossen. (Ischebeck, 2012)

1.2.2 Therapie und Prognose

Generell steht bei gutartigen intrakraniellen Tumoren die Option der operativen Entfernung mittels Kraniotomie im Vordergrund. Die Zugangswege sind durch die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors bedingt (z.B. transsphenoidal bei Hypophysenadenome, subokzipital bei AKN) Es ist stets ein minimalinvasives Vorgehen anzustreben. Ziel ist eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes unter Schonung der Gefäßversorgung und umgebender Strukturen. Bei günstiger Prognose und Beschwerdefreiheit des Patienten kann gegebenenfalls eine Operation hinausgezögert oder vermieden und die Therapie der Active Surveillance betrieben werden. (Winkler, Uhl, Lehmborg & Tonn, 2007) Bei Gutartigkeit und vollständiger Entfernung ist eine Nachbehandlung zumeist nicht nötig. Selten ist eine nachfolgende Bestrahlung, z.B. bei nicht vollständiger Entfernung des Tumors erforderlich. Chemotherapie bei gutartigen Tumoren hat sich nicht etabliert.

Eine medikamentöse Therapie ist lediglich im Sinne antikonvulsiver Medikation oder antiödematöser Therapie mit Cortison sowie substitutiver Hormontherapie angezeigt. Der Verlauf wird mittels Kontrolluntersuchungen und Bildgebung gesichert. Bei vaskulären Raumforderungen ist die Beendigung der Blutzufuhr das therapeutische Ziel. Hierfür wurden die Studienpatienten mit Aneurysma neurochirurgisch geclipt bzw. wenn das nicht möglich war, ein Bypass gelegt. Ein Gefäßkonvolut im Sinne einer AVM wurde nach sicherer vaskulärer Abbindung entfernt. Die unterschiedlichen Tumorarten bedürfen selbstverständlich einer individuellen Therapie, welche hier nicht im Einzelnen besprochen werden soll. Allen gemein ist ein intrakranieller Eingriff nach Kraniotomie zur Entfernung der gutartigen Raumforderung. (Winking & Ischebeck, 2015) Gutartige Raumforderungen zeigen durch ihr langsames und selten infiltratives Wachstum, fehlender Metastasierung und ihre guten Behandlungsmöglichkeiten eine sehr gute Prognose. (Knopp & Arnold, 2002) So gilt für Meningeome eine 5-Jahres-Überlebensrate von 91,3 %. Beim AKN besteht nach kompletter operativer Entfernung eine normale Lebensrate und von 99% kompletter Tumorkontrolle kann bei multimodalen Therapie des Hypophysenadenoms ausgegangen werden. (Knopp & Arnold, 2002)

1.3 neuropsychologische Testung

Grundsätzlich kann man benignen intrakraniellen Raumforderungen also bei entsprechender Therapie eine sehr gute Prognose zuschreiben. Da der therapeutische Ansatz bis auf wenige Ausnahmen ein kurativer ist, ist die Lebenserwartung bei fachgerechter Behandlung durch die Raumforderung nicht reduziert. Defizite durch den Tumor selbst oder dessen Operation stellen für die meist in der Lebenserwartung nicht eingeschränkten Patienten ein chronisches Leiden dar. Meyers und Wefel et al. beschreiben in gleich mehreren Studien die direkte Korrelation von Neurokognition und Lebensqualität bei malignen Hirntumoren. (Meyers & Brown, 2006) (Wefel, Kayl & Meyers, 2004). Dass bei deutlich längerer Lebenserwartung bei gutartigen Tumoren ein neurokognitives Defizit die Lebensqualität in möglicherweise sogar noch höherem Maße einschränkt, ist anzunehmen. Aus der hohen Überlebensrate gutartiger Hirntumore lässt sich leicht ableiten, dass es eine erhebliche Zahl von Patienten gibt, die einer adäquaten Nachtherapie und Rehabilitation bedürfen. Die Rehabilitationsfähigkeit ist erwiesenermaßen bei Störungen der Aufmerksamkeit eingeschränkt (Lezak, 1983) (Robertson et al., 1995). Um dem Patienten die passende Therapie zukommen zu lassen, ist daher vor allen Dingen die Diagnose eines neurokognitiven Defizits wichtig. Dieses kann durch eine neuropsychologische Testung aufgedeckt werden. Gleichzeitig bietet die Neuropsychologie Verfahren zum Training solcher Defizite. Wefel unterstreicht in seiner Arbeit die Bedeutung einer adäquaten neuropsychologischen Rehabilitation für das Wohl des Patienten. (Wefel et al., 2004)

1.4 Fragestellung der Arbeit

Nachdem bestimmte Strukturen und Regelkreise im Gehirn nach heutigem Stand der Wissenschaft maßgeblich an der Funktion von Aufmerksamkeit beteiligt sind, stellte sich die Frage, ob diese Funktionen von intrakraniellen Wachstumsprozessen beeinflusst werden. Haben Patienten mit benignen Hirntumoren im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung eine veränderte Aufmerksamkeitsleistung? Auch Unterschiede je nach Lokalisation, Volumen und Typ der Raumforderungen waren aufzuzeigen. Des weiteren war herauszufinden, ob sich eine operative Entfernung dieser Strukturen positiv auf die Aufmerksamkeitsfähigkeit der Probanden auswirkt. Störfaktoren und Einflüsse von außen sollten ebenso beachtet werden. Im Hinblick auf alle diese Punkte liegt die primäre Zielsetzung dieser Arbeit in der Untersuchung neurokognitiver Veränderungen im Bereich der Aufmerksamkeit bei benignen intrakraniellen Tumoren im prä-post-OP-Vergleich.

Kapitel 2

Methodik

Im Folgenden findet sich eine Darstellung des Testaufbaus und der Stichprobe. Außerdem wird auf die genaue Testdurchführung und die Untersuchungsbedingungen eingegangen.

2.1 Studiendesign

Zur Klärung der Hypothese wurde eine klinische Studiengruppe eingerichtet, Referenzwerte für die verwendeten Tests liegen für gesunde Probanden bereits vor. Die Studie wurde als nicht randomisierte, unizentrische, prospektive Beobachtungsstudie konzipiert und im Zeitraum von September 2012 bis Dezember 2014 unter dem Studientitel: 'Kognitive Veränderungen und Lebensqualität bei Patienten mit benignen intrakraniellen Tumoren' durchgeführt. Geeignete Studienteilnehmer wurden von Studienleiter Dr. Jens Gempt ausgewählt und von einem der drei an der Studie beteiligten Doktoranden Judith Müller, Fabian Wittek oder Julia Ruhland telefonisch kontaktiert und über die Studie informiert. Bei Einwilligung wurde der Patient vom Versuchsleiter dreimal neuropsychologisch getestet. Als Patientenkollektiv waren 100 Probanden geplant. Testung 1 fand vor der Operation zumeist am Tag der stationären Aufnahme statt, im Schnitt 3,93 Tage präoperativ. Test 2 im frühen postoperativen Verlauf direkt nach der Operation nach ausreichender Erholungsphase aber noch während des stationären Aufenthalts im Schnitt 7,63 Tage nach OP. Testung 3 untersuchte die Langzeitergebnisse nach 3 Monaten bzw. in Ausnahmefällen auch erst später meist im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung. Die unter Punkt beschriebenen Testverfahren wurden nach Möglichkeit bei allen Patienten zu allen 3 Terminen in gleicher Weise durchgeführt. Die bildgebende Diagnostik wurde im Rahmen der OP-Vorbereitung sowie der postoperativen Kontrollen durchgeführt.

2.1.1 Versuchsablauf

Die 13 standardisierten Tests und 7 Selbstbeurteilungsfragebögen wurden nach Aufklärung und Einwilligung der ausgewählten Patienten bei einer bildgebungsgestützter Verdachtsdiagnose eines gutartigen Gehirntumors in randomisierter Reihenfolge vor der Operation durchgeführt. Dies fand meist direkt am Prämedikationstag statt. Die Dauer der Testung belief sich durchschnitt-

lich auf 2,5h. variierte interindividuell jedoch stark. Als Einstufungstest wurde der Mini-Mental-Status zu Anfang bei jedem Patienten durchgeführt, um eine Aussage machen zu können, ob die folgenden Testverfahren anwendbar sind. Wurde eine Punktezahl von über 18 von 30 erreicht, konnte der Proband in die Studie aufgenommen werden. Die Lebensqualität wurde mit Hilfe von Fragebögen allgemein gesundheitsbezogen (SF 12), kopfschmerzbezogen (IBK), subjektiv körperlich (PHQ 15), bezogen auf Fatigue- Symptomatik und durch Selbstbeurteilung der Konzentrationsfähigkeit möglichst ganzheitlich betrachtet. Als Indikator für die Stimmung diente das Beck Depressions Inventar und das Neo- FFI als multidimensionales Persönlichkeitsinventar. Die übrigen Tests wurden in beliebiger Reihenfolge mit den Patienten bearbeitet. Die PC-gestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Version 2.1.) beleuchtete mit drei Untertests ausgewählte Aspekte der Aufmerksamkeit. Gedächtnisfunktionen überprüfte ein Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest sowie zwei Untertests der Wechsler Memory Scale-Revised und der Ray-Osterrieth Complex Figure Test. Verbale, nonverbale, visuelle Lernfähigkeit, Merkspanne und Arbeitsgedächtnis wurden somit abgedeckt. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Wortflüssigkeit und kognitive Flexibilität überprüften der Stroop-Test, Trail Making Test A und B und der Regensburger Wortflüssigkeitstest. Die Ergebnisse der in der Studie eingeschlossenen Tests für Gedächtnis, exekutive Funktion und die Auswertung der Fragebögen sind Gegenstand der Dissertationen der Mitdoktoranden Judith Müller und Fabian Wittek.

2.1.2 Stichprobe

Die Probanden sind allesamt Patienten der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar mit einer gutartigen Raumforderung im Gehirn. Zudem war nach der ersten Testung eine Resektion des Tumors geplant. Die Einschlusskriterien für die Probanden waren ein benigner Tumor im Gehirn nicht hirneigenen Ursprungs, Alter über 18 Jahre und unterschriebene Einwilligungserklärung. Wegen einiger sprachorientierter Tests war Deutschsprachigkeit ebenfalls Voraussetzung. Ein zur Tumorbeschreibung benötigtes MRT schloss schwangere Patientinnen aus. Die Probanden unterzogen sich alle einer medizinisch indizierten neurochirurgische Resektion des Tumors. Sobald der OP-Termin feststand, wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt und die Probanden rekrutiert. Der eingangs durchgeführte Mini-Mental-Status Test durfte ein Ergebnis von 18 Punkten nicht unterschreiten.

2.2 Auswahl für die Dissertation

2.2.1 Patientengut

Das Patientenkollektiv der Dissertation umfasst analog zu den Auswahlkriterien der Studie volljährige, nicht schwangere Patienten mit Einwilligung zur Teilnahme, ausreichenden Deutschkenntnissen und einer gutartigen Raumforderung im Gehirn. Für die prä- und postoperativen Vergleiche wurden nur jene Patienten eingeschlossen, die nicht aufgrund von Tod, Verlust der

Testfähigkeit nach Operation, kurzfristiger Absage der OP, postoperativer Diagnose eines malignen Tumors, Abbruch der Studie etc. für die postoperativen Testungen ausschieden.

2.2.2 Messinstrumente

Die Ergebnisse in Teil 3 beziehen sich rein auf die Aspekte der Aufmerksamkeit. Daher wird im Folgenden genauer auf die die Aufmerksamkeit prüfende Tests eingegangen, auch wenn mit jedem Probanden die komplette Testbatterie durchgearbeitet wurde. Diese hierfür relevanten Tests sind, neben dem Einstufungstest MMST, die Testbatterie zur Aufmerksamkeit TAP in der Version 2.1 mit den Untertests Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit und Neglect mit zentraler Aufgabe.

2.2.2.1 Mini Mental State Examination

Die Mini Mental State Examination ist der am häufigsten durchgeführte Screeningtest zur Erfassung von Gedächtnisproblemen. Er stammt von Folstein und Folstein et al. (1975, Florida). Der MMST wird geläufigerweise für viele neurokognitive Untersuchungen eingesetzt. Sein eigentliches Anwendungsgebiet ist das neuropsychologische Screeningverfahren zur Sicherung eines demenziellen Syndroms (Mahlberg & Gutzmann, 2005). Die verwendete Testversion aus der CERAD-Plus (Memory Clinic Basel, 2005) umfasst 22 Fragen, bei denen maximal 30 Punkte zu erreichen sind. Die elf Items umfassen folgende Teilbereiche: räumliche und zeitliche Orientierung, Aufnahme-fähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführung einer Anweisung, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxis. Der Patient wird zuerst auf zeitliche und räumliche Orientierung geprüft. Anschließend werden drei Wörter vorgelesen, die er wiederholen soll. Nach einer Mehrfach-Subtraktionsaufgabe wird der Proband gebeten, die drei Wörter noch einmal zu wiederholen. Des weiteren sollen zwei Gegenstände benannt, ein Satz nachgesprochen und ein 3-Punkte-Befehl korrekt ausgeführt werden. Der Patient soll zuletzt noch eine schriftliche Aufforderung ausführen, eine geometrische Figur nachzeichnen und einen vollständigen deutschen Satz notieren. Alters- und schulbildungsadaptierte Auswertungen werden vielfach diskutiert und empfohlen. (Castro-Costa, Fuzikawa, Uchoa, Firmo & Lima-Costa, 2008) (Crum, Anthony, Bassett & Folstein, 1993) Im klinischen Alltag und in der vorliegenden Studie wendet man meist die etablierte Einteilung wie folgt an: ein Ergebnis über 24 Punkte gilt als Normwert, 18-23 Punkte als leichte kognitive Einschränkung und 0-17 Punkte als schwere kognitive Einschränkung. (Tombaugh & McIntyre, 1992) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) Die Testdurchführung dauert in der Regel maximal 5 Minuten, verlängert sich bei kognitiven Defiziten jedoch erheblich (bis zum Doppelten der Zeit). Als Cut-off Wert wurde für die Studie ein Punktwert von mehr als 18 als Voraussetzung gewählt, die gesamte Testbatterie durchführen zu können. Eine erhebliche kognitive Einschränkung bei Werten unter 18 machte eine sinnvolle Testung unmöglich und führte zu einem vorzeitigen Testabbruch.

2.2.2.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung *TAP* wurde von Fimm und Zimmermann entwickelt, um Aufmerksamkeitsdefizite bei Patienten mit zerebralen Läsionen zu untersuchen. Aus der Testbatterie wurden 3 Untertests gewählt, die in der Studie geprüft werden. In der Studie wurde die Testversion 2.1 von 2007 verwendet.

Alertness

Beim Untertest Alertness wird dem Probanden ein visueller Reiz (weißes Kreuz in der Bildschirmmitte auf schwarzem Hintergrund) mit und ohne akustische Ankündigung dargeboten. Er wird gebeten, hierauf mit Tastendruck so schnell wie möglich zu reagieren. In vier Durchgängen à 20 Reizen wird die Reaktionszeit bis zum Betätigen der Taste in Millisekunden gemessen. Dem eigentlichen Test geht ein Vortest mit je fünf Reizen mit und ohne ankündigendem Signalton zur Eingewöhnung voraus. Der Versuchsleiter entscheidet aufgrund der Ergebnismeldung, ob der Test vom Probanden verstanden wurde und die eigentliche Testung begonnen werden kann.

Die Durchgänge erfolgen dabei im Schema ABBA (A=ohne Warnton, B=mit Warnton). Durchgänge 1 und 4 messen hierbei die tonische Alertness, also das physiologische Aufmerksamkeitsniveau und eine etwaige allgemeine Reaktionsverlangsamung. In den Durchgängen 2 und 3 wird gemessen, ob die phasische Alertness durch Erwartungshaltung auf den Reiz eine Aufmerksamkeitssteigerung im Sinne einer verkürzten Reaktionszeit zeigen kann. Wird dabei bereits auf das akustische Signal reagiert oder bleibt die Reaktion mehr als 2 Sekunden aus, wird der Reiz wiederholt. Die Ergebnisse werden bezüglich Alter und Geschlecht auf eine Stichprobe aus 604 Erwachsenen genormt. Es erfolgt die Auswertung der Einzelwerte, Mittelwerte, Streuung, Mediane und Fehler sowie alters-, geschlechts- und bildungskorrigiert der Prozenträge. Der Kennwert phasischer Alertness wird aus dem Quotienten der Testwerte gebildet. ($\text{tonisch} \times 2 / \text{tonisch} + \text{phasisch}$) Die Dauer des Tests beträgt in etwa 4,5 Minuten.

Geteilte Aufmerksamkeit

Im Untertest 'Geteilte Aufmerksamkeit' werden in einer Dual-task-Aufgabe gleichzeitig optische und akustische Reize geboten. Die Testaufgabe wurde hierfür in der Einstellung I. synchron: Doppelaufgabe durchgeführt. Wieder geht dem eigentlichen Test ein Vortest mit Rückmeldung der Ergebnisse voraus. Die visuelle Aufgabe besteht darin, so schnell wie möglich auf die auf dem Bildschirm umher springenden Kreuze zu reagieren, sobald diese ein kleines Quadrat ergeben. Gleichzeitig werden abwechselnd hohe und tiefe Töne dargeboten, auf die reagiert werden soll, sobald zwei gleiche Töne (2x hoch oder 2x tief) direkt aufeinander folgen. Die Reizantwort soll in gleicher Weise mit Tastendruck erfolgen. Die Testung beginnt nach einem erfolgreich durchgeführten Testlauf und dauert ca. 2,5 Minuten, in denen 100 visuelle und 200 akustische Signale präsentiert werden. Die Auswertung erfolgt computerbasiert und führt richtige und falsche Reaktionen sowie Zeitpunkt für beide Reizarten einzeln auf. Median, Mittelwert und Streuung sind einer Tabelle zu entnehmen und werden auf alters-, geschlechts- und bildungsspezifische Einflüsse

korrigiert und auf 808 gesunde Patienten normiert.

Gesichtsfeld: Neglect mit zentraler Aufgabe

TAP-Untertest Neglect mit zentraler Aufgabe aus der Kategorie Gesichtsfeld/Neglectüberprüfung
Die zwei Aufgaben dieses Tests bestehen zum einen darin, selektiv auf einen definierten von 3 möglichen zentral dargebotenen Reizen mit Tastendruck zu reagieren. Dieser Teil der Aufgabe dient der Fixationskontrolle. Gleichzeitig ist der Bildschirm mit einer Maske von Zahlen gefüllt. Zwischen diesen Zahlen erscheint zufällig verteilt der kritische Reiz als schnell wechselnde Zahlen, die als flackernder Lichtreiz wahrgenommen und mit Tastendruck beantwortet werden sollen. Die Evaluation des Instruktionsverständnisses erfolgt mittels Vorversuch. Für beide Reizarten wird die Reaktionszeit, Fehler und Auslassungen gemessen und in links, rechts und zentral aufgeteilt Median, Mittelwert und Abweichungen ermittelt. Desweiteren dient eine bildliche Darstellung der Reizreaktionszeiten an ihren Erscheinungsorten einer groben Orientierung bzgl. Hemianopsie oder Neglectsymptomatik. Die computergestützte Auswertung wird über 200 gesunde Probanden normiert. (Fimm & Zimmermann, 2007)

2.2.2.3 Karnofsky Performance Status

Der Karnofsky Performance Scale KPS oder Karnofsky Index KI wurde 1949 von David A. Karnofsky and Joseph H. Burchenal veröffentlicht um das Maß der symptombezogenen Einschränkungen im Alltag von Krebspatienten zu beschreiben. Erstmals wurde er in einem Buch zur Evaluation von Chemotherapeutika erwähnt, findet heute aber breite bzw. erweiterte Anwendung auch außerhalb der Onkologie. Die symptombezogene Einschränkung der Aktivität im Alltag versucht den schwer beurteilbaren Fakt ‘Lebensqualität’ zu objektivieren. Der subjektiv festgelegte Wert wird in Prozent von 0 (Tod) bis 100 (keine Einschränkung) in Zehnerschritten vergeben. (Karnofsky & Burchenal, 1949) Der KI der Studienpatienten wurden prä- und postoperativ erhoben.

Tabelle 2.1: Einteilung des Karnofsky Performance Status

Prozentrang	Kondition
100	Patient ist beschwerdefrei, keine Zeichen der Erkrankung
90	Patient ist fähig zu normaler Aktivität, geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, mäßige Symptome
70	Selbstversorgung ist möglich, jedoch keine aktive Tätigkeit
60	Patient benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Patient ist behindert und pflegebedürftig
30	Patient ist schwerbehindert, Krankenhausaufnahme ist indiziert
20	Patient erfordert intensive medizinische Maßnahmen
10	Patient ist präfinal, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0	Tod

2.3 Volumetrie

Die bildgebende Diagnostik zur Klärung einer OP-Indikation und der Planung des therapeutischen Vorgehens wird in der Regel mit einer Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel durchgeführt. Hierfür werden Schichtdicken von maximal 5mm und axiale Bilder in T2-Sequenz, sagittale Bilder in T1-Wichtung verwendet. Zur Kontrastierung wird gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, in einer Konzentration von 0,1mg/kg Körpergewicht im Bolus i.v. appliziert. Die Interpretation der Bilder erfolgt mit Hilfe der abweichenden Signalintensität oder pathologischem Enhancement von Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Hirngewebe. Hilfreich zur richtigen Interpretation kann die 'FLAIR' *FluidAttenuatedInversionRecovery* Sequenz sein, die Artefakte durch intravasale KM-Bewegungen oder Liquorzirkulation herausrechnet (Hajnal et al., 1992). Vor allem in der hinteren Schädelgrube mit hoher Pulsationsfrequenz und an Bereichen mit hoher Liquorzirkulation erscheint dies sinnvoll. (Warmuth-Metz, 2005) In dieser Arbeit wurde das präoperative und unmittelbar postoperative MRT der Patienten durch einen Neuroradiologen mit dem Programm BrainLab iPlan 3.0 ausgewertet. Die Tumolvolumen wurden bildgestützt in der T1-Sequenz mit KM und in einer T2-Flair-gewichteten Sequenz vermessen.

Kapitel 3

Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung der Testergebnisse wurde ein Gesamtdatensatz mit IBM®- SPSS-Statistics in der Version 22 erstellt. Die Daten wurden doppelt auf ihre Korrektheit überprüft. Normalverteilung der Werte wurde mittels Histogrammen, Q-Q-Diagrammen und der Shapiro-Wilk-Tests untersucht und bei parametrischen Tests die Korrelationsanalysen anhand von Pearsons Korrelationskoeffizienten, Mittelwertvergleiche mit T-Tests und Einfaktorvarianz-Analysen berechnet. Bei fehlender Normalverteilung untersuchten wir Mittelwertvergleiche anhand von Wilcoxon-Rangsummentests oder Kruskal-Wallis-Tests und Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Bei Post-hoc ANOVA Testungen nach Tamhane korrigierten wir die Ergebnisse nach Bonferroni-Holm zur Vermeidung einer Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Testen. Das festgelegte Signifikanzniveau auf 0,05 ergibt eine Angabe der Ergebnisse auf zwei Dezimalen genau.

3.1 Deskriptive Beschreibung des Kollektivs

Für die Studie wurden 81 Patienten innerhalb der 2,3 Jahre rekrutiert und präoperativ getestet. Eine Übersicht über die Erkrankung der Patienten ist Abbildung 3.1 zu entnehmen.

Von den rekrutierten Patienten bestätigte sich bei allen 81 eine intrakranielle Raumforderung bzw. eine Trigemimusneuralgie. Ein Patient wurde neuroradiologisch gecoilt und fiel somit in Ermangelung eines neurochirurgischen Eingriffs aus der weitere Studie.

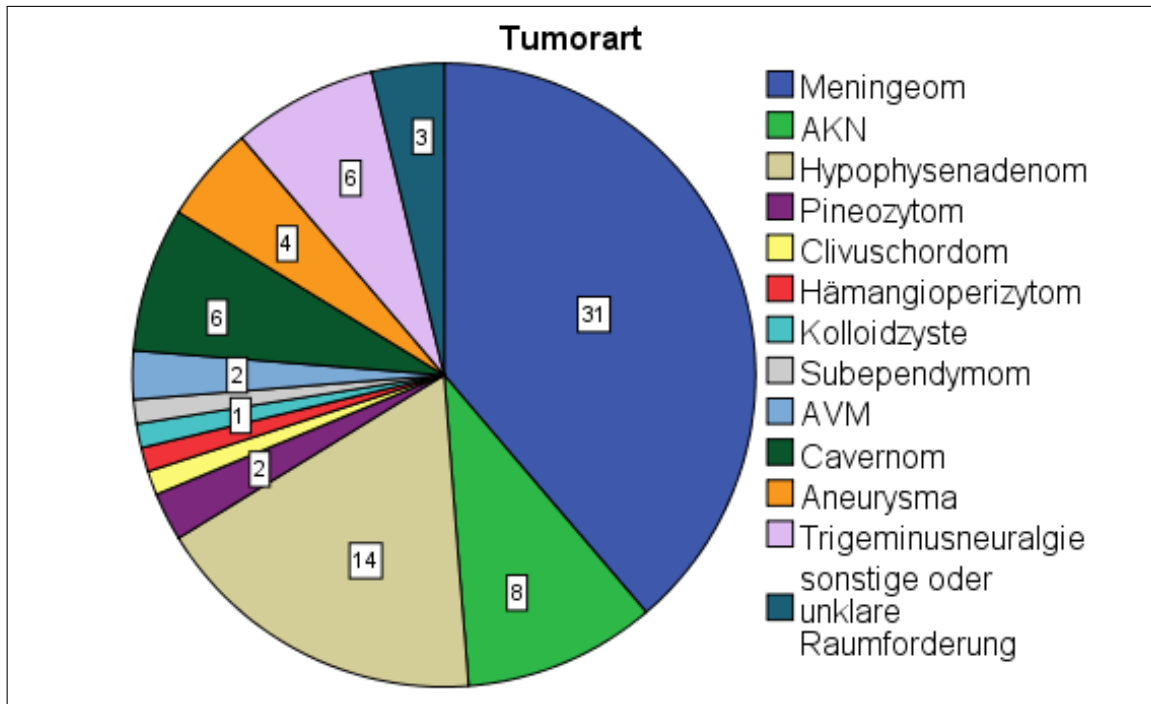


Abbildung 3.1: Übersicht über die Tumorarten des Kollektivs

Die Fälle ließen sich in 12 vaskuläre Raumforderungen, 6 chronische Schmerzsyndrome und 62 sonstige Raumforderungen unterscheiden, vgl. 3.2.

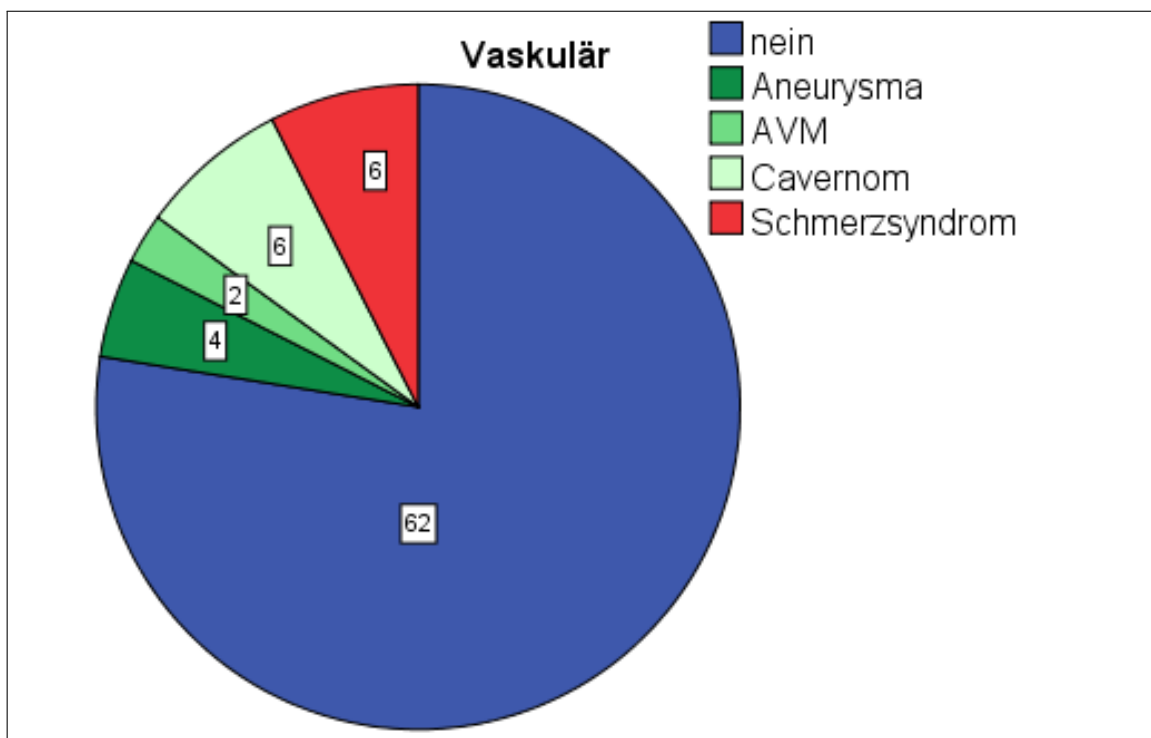


Abbildung 3.2: Einteilung in vaskuläre Läsionen

Nach der ersten postoperativen Testung verblieben 58 Patienten in der Studie, um an einer oder beiden postoperativen Testungen teilzunehmen. Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie sind aus Diagramm 3.3 zu entnehmen.

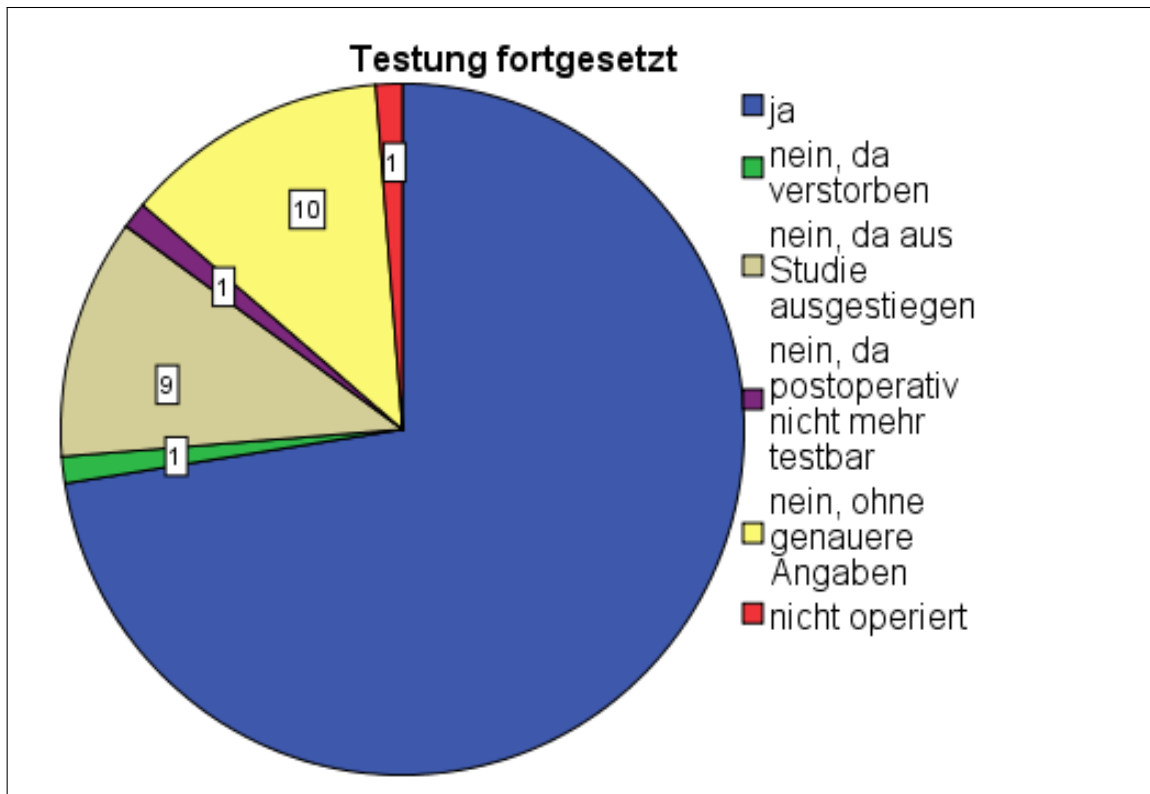


Abbildung 3.3: Gründe für den Studienabbruch

Von den 22 Patienten verstarb ein Patient unmittelbar nach der Operation im frühen postoperativen Verlauf. 1 Patient erreichte postoperativ nicht die erforderliche Punktzahl im MMST und schied daher aus. 9 Patienten entschieden sich nach der Operation die Testung aufgrund des Zeitaufwands nicht weiterzuführen, 10 stiegen ohne nähere Gründe dafür zu nennen aus. Eine Patientin wurde nach den präoperativen Untersuchungen nicht operiert. Die statistische Auswertung dieser Arbeit bezieht sich präoperativ auf alle 80 Probanden. Statistiken zum prä- und postoperativen Vergleich beziehen sich nur auf die 58 Patienten, welche sowohl präoperativ als auch in der Follow-up-Untersuchung an der Studie teilgenommen haben. Außerdem mussten sie die Einschlusskriterien der Studie erfüllen, welche eine intrakranielle Raumforderung im Gehirn oder eine Trigemimusneuralgie und daraus resultierend einen neurochirurgischen operativen Eingriff erforderten.

3.1.1 Kollektiv t_0

Das präoperative Testungskollektiv t_0 setzt sich aus 80 Patienten zusammen, wovon 51 (63,7%) weiblich und 29 (36,3%) männlich sind. Vgl. Tabelle 3.1 Die Altersverteilung reicht von 24 bis

77 Jahren mit einem Mittelwert von rund 54 Jahren (Mittelwert 54,38 Jahre mit Standardabweichung $\sigma=15,07$). Vgl. Tabelle 3.2

Tabelle 3.1: Geschlechterverteilung im Kollektiv

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig weiblich	51	63,7	63,7	63,7
männlich	29	36,3	36,3	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

Tabelle 3.2: Altersverteilung im Kollektiv

	N	Minimum	Maximum	Summe	Mittelwert	Standardabweichung
Alter des Patienten	80	24	77	4350	54,38	15,066
Gültige Werte (Listenweise)	80					

Die Schulbildung wurde dabei von 74 Patienten erhoben und zeigte eine Verteilung von 34 mal Hauptschulabschluss (45,9%), 22 mal Mittlere Reife (29,7%) und 18 mal Abitur (24,3%). Vgl. Tabelle 3.3. Bei 43 der Patienten konnte ein Tumorgrad nach WHO zugeordnet werden, bei den anderen Entitäten ist eine Einteilung nach WHO nicht üblich bzw. sinnvoll. Die Verteilung ist Tabelle 3.4 zu entnehmen.

Bei 66 Patienten, das entspricht 82,5%, handelt es sich um einen erstdiagnostizierten Tumor, bei 14 Patienten (17,5%) lag ein präoperatives Rezidiv vor. Vgl. Tabelle 3.5

Tabelle 3.3: Schulbildung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Hauptschule	34	42,5	45,9	45,9
Mittlere Reife	22	27,5	29,7	75,7
Abitur	18	22,5	24,3	100,0
Gesamt	74	92,5	100,0	
Fehlend System	6	7,5		
Gesamt	80	100,0		

Tabelle 3.4: WHO-Grad

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 1	36	45,0	83,7	83,7
2	5	6,3	11,6	95,3
3	2	2,5	4,7	100,0
Gesamt	43	53,8	100,0	
Fehlend System	37	46,3		
Gesamt	80	100,0		

Tabelle 3.5: Präoperatives Rezidiv oder Erstdiagnose

Präoperatives Rezidiv oder Primärerkrankung				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Erstdiagnose	66	82,5	82,5	82,5
Rezidiv	14	17,5	17,5	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

52 der Patienten (65%) wiesen präoperativ ein neurologisches Defizit auf. Diese Defizite konnten sich von Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Sehstörungen, Hörminderung, Gedächtnisproblemen, Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen bis über Hirnnervenausfälle erstrecken.

Tabelle 3.6: Präoperatives Defizit

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig kein Defizit	28	35,0	35,0	35,0
Defizit	52	65,0	65,0	100,0
Total	80	100,0	100,0	

Die Hauptlokalisation der Raumforderung ist Tabelle 3.7 zu entnehmen.

Tabelle 3.7: Hauptlokalisation, vorwiegend betroffener Lappen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig parietal	3	3,8	3,8	3,8
frontal	28	35,0	35,4	39,2
temporal	9	11,3	11,4	50,6
Mittellinie	17	21,3	21,5	72,2
infratentoriell	21	26,3	26,6	98,7
Ventrikelsystem	1	1,3	1,3	100,0
Gesamt	79	98,8	100,0	
Fehlend System	1	1,3		
Gesamt	80	100,0		

Die Verteilung auf die Hemisphären entsprach in der Gruppe 30 Raumforderungen rechts (37,5%), 28 links (35%) und 22 (27,5%) median.

Tabelle 3.8: Seitenlokalisation

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig rechts	30	37,5	37,5	37,5
links	28	35,0	35,0	72,5
median	22	27,5	27,5	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

Eine ausführliche Beschreibung der anatomischen Lage der Raumforderungen ist Abb. 3.9 zu entnehmen.

Tabelle 3.9: Lokalisation

primärer Schädelbasisprozess				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig nein	32	40,0	40,0	40,0
ja	48	60,0	60,0	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

intrakraniell extracerebral				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig extracerebral	29	36,3	36,3	36,3
intracerebrale beteiligung	51	63,7	63,7	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

vordere Schädelbasis				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig nein	60	75,0	75,0	75,0
ja	20	25,0	25,0	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

mittlere Schädelbasis				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig nein	34	42,5	42,5	42,5
ja	46	57,5	57,5	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

hintere Schädelbasis				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig nein	54	67,5	67,5	67,5
ja	26	32,5	32,5	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

Inselbeteiligung				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig nein	78	97,5	97,5	97,5
ja	2	2,5	2,5	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

Ventrikel				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig keine beteiligung	77	96,3	96,3	96,3
beteiligung	3	3,8	3,8	100,0
Gesamt	80	100,0	100,0	

3.1.2 Kollektiv t₁

Das Testungskollektiv t₁ umfasst alle Patienten, die prä- und mindestens einmal postoperativ getestet worden sind. Da zwei postoperative Testungen (einmal direkt postoperativ und einmal im Intervall von 3-6 Monaten) nicht bei jedem der Patienten möglich waren, werden diese Testergebnisgruppen nicht mehr unterteilt sondern im Kollektiv t₁ zusammengefasst. Existieren sowohl eine Testung direkt postoperativ und im Intervall von einigen Monaten, wurden für die Berechnung die unmittelbar postoperativen Werte verwendet. Die Verteilung der Tumorarten ist in Tabelle 3.10 aufgelistet.

Tabelle 3.10: Tumorarten im Kollektiv t₁

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<u>Gültig</u> Meningeom	23	39,7	39,7	39,7
AKN	7	12,1	12,1	51,7
Hypophysenadenom	8	13,8	13,8	65,5
Pineozytom	2	3,4	3,4	69,0
Clivuschordom	1	1,7	1,7	70,7
Hämangioperizytom	1	1,7	1,7	72,4
Kolloidzyste	1	1,7	1,7	74,1
Subependymom	1	1,7	1,7	75,9
AVM	1	1,7	1,7	77,6
Cavernom	3	5,2	5,2	82,8
Aneurysma	4	6,9	6,9	89,7
Trigeminusneuralgie	4	6,9	6,9	96,6
sonstige oder unklare Raumforderung	2	3,4	3,4	100,0
Gesamt	58	100,0	100,0	

Das Testkollektiv t₁ besteht aus 58 Probanden, die Geschlechterverteilung belief sich auf 20 Männer (34,5 %) und 38 Frauen (65,5%), mit einem Altersmittel von 51,8 Jahren (Minimum 24 Jahre , Maximum 76 Jahre).

Tabelle 3.11: Alter und Geschlechtsverteilung im t1-Kollektiv

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig weiblich	38	65,5	65,5	65,5
männlich	20	34,5	34,5	100,0
Gesamt	58	100,0	100,0	

Alter N	Gültig	58
	Fehlend	0
Mittelwert		51,76
Standardabweichung		14,912
Minimum		24
Maximum		76

Die Schulbildung verteilte sich in 15 mal Abitur (26,8%), 17 mal Realschulabschluss (30,4%) und 24 mal Hauptschule (42,9%) von 56 erhobenen Patienten. Bei 10 Patienten handelt es sich um ein Rezidiv, bei 58 um eine Erstdiagnose. An einem neurologischen Defizit litten präoperativ 37 (63,8%) der Patienten.

Nach WHO ließen sich die Raumforderungen gemäß Tabelle 3.12 einteilen.

Tabelle 3.12: Deskriptive Beschreibung des Kollektivs t1

Schulabschluss	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Hauptschule	24	41,4	42,9	42,9
Mittlere Reife	17	29,3	30,4	73,2
Abitur	15	25,9	26,8	100,0
Gesamt	56	96,6	100,0	
Fehlend System	2	3,4		
Gesamt	58	100,0		

WHO-Grad	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 1	29	50,0	85,3	85,3
2	4	6,9	11,8	97,1
3	1	1,7	2,9	100,0
Gesamt	34	58,6	100,0	
Fehlend System	24	41,4		
Gesamt	58	100,0		

Neurologisches Defizit	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig kein Defizit	21	36,2	36,2	36,2
Defizit	37	63,8	63,8	100,0
Gesamt	58	100,0	100,0	

Rezidiv oder Erstdiagnose	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig Erstdiagnose	48	82,8	82,8	82,8
Rezidiv	10	17,2	17,2	100,0
Gesamt	58	100,0	100,0	

3.1.3 Deltascores prä- und postoperativ

Mittels einer KM-MRT-Untersuchung wurde das mittlere Tumolvolumen bei den 80 Patienten gemessen. Präoperativ betrug das mittlere Tumolvolumen $10,16 \text{ cm}^3$ und postoperativ $0,85 \text{ cm}^3$, was zu einer mittleren Veränderung des Tumolvolumens von $9,31 \text{ cm}^3$ führte. (Siehe Tab. 3.13)

Tabelle 3.13: Tumolvolumen

	Tumolvolumen präOP in cm ³	Tumolvolumen postOP in cm ³	Delta Volumen in cm ³
N Gültig	69	68	63
Fehlend	12	13	18
Mittelwert	10,0838	,8104	9,3114

Die oben erwähnten Tests aus der Studie, die die Aufmerksamkeit untersuchen, werden im folgenden für die statistischen Analysen verwendet. Insgesamt liefern der MMST, der KI, und die Parameter aus den 3 Untertests der TAP-Batterie 15 Testergebnisse, welche für die weiteren Untersuchungen herangezogen wurden. Der prä- (Kollektiv t0) und postoperative (Kollektiv t1) Vergleich des MMST in diesem Kollektiv zeigte eine Verschlechterung im postoperativen Test um 0,36 Punkte (σ 2,42). Präoperativ betrug der MMST durchschnittlich 28,40 Punkte (σ 1,74), postoperativ lag er im Mittel bei 28,05 Punkten (σ 2,42).

Tabelle 3.14: MMST im prä-und postoperativen Vergleich

	MMST präop in Punkte	1. post op	Delta MMST
N Gültig	80	58	58
Fehlend	1	23	23
Mittelwert	28,40	28,05	,3621
Standardabweichung	1,740	2,416	2,41848
Minimum	22	18	-5,00
Maximum	30	30	10,00

Tabelle 3.15: Karnofsky-Index der Patienten prä-und postoperativ

	Karnofsky Index in Prozent	KI_post1	Delta_KI
N Gültig	80	80	80
Fehlend	1	1	1
Mittelwert	96,63	92,75	3,8750
Standardabweichung	9,801	18,757	16,80067
Minimum	40	0	-20,00
Maximum	100	100	100,00

Im prä- zu postoperativen Vergleich zeigte sich im Mittel postoperativ eine geringfügige Verschlechterung des KI um 3,87 Prozentpunkte (σ 16,80) (präoperativ 96,63% (σ 9,80) zu postope-

rativ t1 92,75% (σ 18,76)).

Die Ergebnisse der verwendeten Untertests der TAP-Batterie werden in Tab. 3.16, 3.17 und 3.18 vor und nach der OP analysiert und deren Deltascores errechnet.

Tabelle 3.16: TAP Alertness im prä-und postoperativen Vergleich

	ohne Ton prä	Ohne Ton post1	Delta ohne Ton	mit Ton prä	Mit Ton post1	Delta mit Ton	KpA prä	KpA post1	Delta KpA
N Gültig	76	56	54	75	54	54	76	55	55
Fehlend	5	25	27	6	27	27	5	26	26
Mittelwert	335,395	350,750	32,259	331,867	339,889	-18,370	0,0342	-0,5242	0,549

Tabelle 3.17: TAP Neglect mit zentraler Aufgabe im prä-und postoperativen Vergleich

links	MD prä	MD post1	Delta MD	Ausl prä	Ausl post1	Delta Ausl
N Gültig	72	53	53	72	53	53
Fehlend	9	28	28	9	28	28
Mittelwert	659,140	687,400	-36,113	2,850	3,510	-0,793
rechts	MD prä	MD post1	Delta MD	Ausl prä	Ausl post1	Delta Ausl
N Gültig	72	53	53	72	53	53
Fehlend	9	28	28	9	28	28
Mittelwert	658,530	676,170	-4,000	2,970	3,210	-0,169
zentral	MD prä	MD post1	Delta MD	Ausl prä	Ausl post1	Delta Ausl
N Gültig	72	53	53	72	53	53
Fehlend	9	28	28	9	28	28
Mittelwert	536,930	562,190	-36,000	3,900	4,250	-0,547

Tabelle 3.18: TAP Geteilte Aufmerksamkeit im prä-und postoperativen Vergleich

	Visuell prä	visuell post1	Delta vis	auditiv prä	auditiv post1	Delta aud
N Gültig	74	54	54	68	54	50
Fehlend	7	27	27	13	27	31
Mittelwert	910,514	902,815	-8,722	665,647	706,833	-23,920
	Fehler prä	Fehler post1	Delta Fehler	Ausl prä	Ausl post1	Delta Ausl
N Gültig	74	54	54	74	54	54
Fehlend	7	27	27	7	27	27
Mittelwert	7,570	5,630	0,852	4,860	3,910	0,667

3.2 Mittelwertvergleichen mit T-Testanalysen, Performance-Trend prä- zu postoperativ

Im Folgenden werden die Mittel der Testwerte für die TAP Aufmerksamkeits-Untertests, den MMST und den KI im prä- und postoperativen Vergleich auf signifikante Unterschiede untersucht.

In den Normalverteilungstests wiesen die prä- wie postoperativen Werte des Karnofsky Index sowie des MMST keine Normalverteilung auf. Der KI zeigt eine eindeutig signifikante (Signifikanz 0,000) mittelstarke Korrelation von 0,45, der MMST eine ebenfalls signifikante (Signifikanz 0,004) schwächere positive Korrelation von 0,37. Interpretation: Generell ist also bei guten Werten präoperativ in MMST und KI auch postoperativ ein ähnlich guter Wert zu erwarten, eine deutliche Veränderung durch den Einfluss der Operation auf diese Werte lässt sich nicht nachweisen.

Tabelle 3.19: Signifikante Korrelation in KI und MMST

Korrelationen bei gepaarten Stichproben			
	N	Korrelation	Signifikanz
KI präoperativ & KI postoperativ 1	80	0,450	0,000
Korrelationen bei gepaarten Stichproben			
	N	Korrelation	Signifikanz
MMST präoperativ & 1. postoperativ 1	58	0,371	0,004

Zur weiteren Betrachtung wurden bei annähernder Normalverteilung die Delta-Werte aus der Differenz prä- minus postoperativ für die T-Test Analyse verwendet. Die Ergebnisse sind unten dargestellt. Der MMST wies keinen signifikanten Unterschied auf. Der KI zeigt als einziger der in T-Test-Analysen verglichenen 15 Wertepaare einen signifikanten Unterschied ($p=0,042$) prä-zu postoperativ mit einer mittleren Verschlechterung um 3,88 Prozentpunkte.

Tabelle 3.20: T-Test MMST

Test bei gepaarten Stichproben								
	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	SF des MW	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
MMST präop – MMST 1. post op	0,362	2,418	0,318	-0,274	0,998	1,140	57	0,259

Tabelle 3.21: T-Test KI

Test bei gepaarten Stichproben								
	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	SF des MW	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
Karnofsky Index prä – Karnofsky Index 1. post op	3,875	16,801	1,878	0,136	7,614	2,063	79	0,042

In keinem Wert des TAP Tests Alertness zeigten sich signifikante Unterschiede.

Tabelle 3.22: T-Test TAP Alertness

Test bei gepaarten Stichproben								
	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	SF des MW	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
TAP Alertness								
ohne Ton prä in ms – ohne Ton 1. post op in ms	-30,214	128,395	17,158	-64,599	4,170	-1,761	55	0,084
mit Ton prä in ms – mit Ton 1. post op in ms	-18,370	106,265	14,461	-47,375	10,634	-1,270	53	0,210
KpA prä in ms – KpA 1. post op in ms	0,549	4,188	0,565	-0,583	1,681	0,972	54	0,335

Tabelle 3.23: T-Test TAP Neglect

Test bei gepaarten Stichproben								
	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	SF des MW	95% Konfidenzintervall der Differenz				
Neglect				Untere	Obere			
MD_re_prä - MD_re_post1	-4,000	214,798	29,505	-63,206	55,206	-0,136	52	0,893
MD_li_prä - MD_li_post1	-36,113	273,351	37,548	-111,458	39,232	-0,962	52	0,341
Ausl_re_prä - Ausl_re_post1	-0,170	3,817	0,524	-1,222	0,882	-0,324	52	0,747
Ausl_li_prä - Ausl_li_post1	-0,792	3,963	0,544	-1,885	0,300	-1,456	52	0,151
MD_zentral_prä - MD_zentral_post1	-36,000	229,430	31,515	-99,239	27,239	-1,142	52	0,259
Ausl_zentral_prä - Ausl_zentral_post1	-0,547	3,400	0,467	-1,484	0,390	-1,172	52	0,247

Im Untertest Neglect fehlen signifikante Unterschiede, sodass man nicht von einem systematischen Einfluss der Operation auf die Werte schließen kann. Im Untertest Geteilte Aufmerksamkeit nahmen die Reaktionszeiten im visuellen Bereich um 8,72 ms, prä- zu postoperativ verglichen, zu, auditiv verlängerte sich die Reaktionszeit um durchschnittlich 23,92 ms. Jedoch sind diese Unterschiede im statistischen Rahmen als nicht signifikant zu werten. Auch Fehler und Auslassungen waren nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 3.24: T-Test TAP Geteilte Aufmerksamkeit

Test bei gepaarten Stichproben								
	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	SD	SF des MW	95% Konfidenzintervall der Differenz				
Geteilte Aufmerksamkeit				Untere	Obere			
visuell prä in ms – visuell post1	-8,722	276,505	37,628	-84,194	66,749	-0,232	53	0,818
auditiv prä in ms – auditiv post1	-23,920	180,637	25,546	-75,257	27,417	-0,936	49	0,354
Fehler prä – Fehler post1	0,852	6,441	0,877	-0,906	2,610	0,972	53	0,336
Auslassungen prä – Auslassungen post1	0,667	5,051	0,687	-0,712	2,045	0,970	53	0,336

3.3 ANOVA-Einfaktorielle Varianzanalysen und Post-hoc-Tamhane-Mehrfachvergleiche

Die Fragestellung, ob ein signifikanter Unterschied in einzelnen Gruppen des Kollektivs besteht und in wie fern gutartige Raumforderungen eine Veränderung der kognitiven Leistung im Bereich der Aufmerksamkeit in den einzelnen Gruppen nach sich ziehen, wird im folgenden genauer untersucht und mögliche Einflußfaktoren und Untergruppen getestet.

Die Berechnung des Einflusses von Tumorart, vaskulärer Beteiligung, Lappenzahl, Seitenlokalisierung, Lokalisation, Alter und Volumen auf die Testergebnisse von t0 und t1 wurde mit univariaten ANOVA-Berechnungen durchgeführt und gegebenenfalls im Post-Hoc Mehrfachvergleich genauer untersucht.

Für die Berechnung der ANOVAS Tumorart wurden nur Gruppen mit n ist größer 4 eingeschlossen.

Hier ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden, ebenso nicht in der ANOVA für Lappenzahl oder Seitenlokalisierung. Die signifikanten Ergebnisse sind in nachfolgenden Tabellen aufgeführt. In der Kategorie ‚Vaskulär‘ wurde in nicht-vaskuläre, vaskuläre Läsion und chronisches Schmerzsyndrom unterteilt.

Für die TAP Untertests ‚Neglect Auslassungen rechst und links‘ scheint eine Ungleichheit der Gruppen in Bezug auf die Unterteilung in vaskuläre, nicht-vaskuläre Läsion und chronisches Schmerzsyndrom vorzuliegen. Durch einen Mehrfachvergleich lässt sich dieser Unterschied nicht näher definieren.

Tabelle 3.25: ANOVA Vaskulär

Einfaktorielle ANOVA, Kategorie Vaskulär					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
<u>Delta Ausre</u>	135,502	2	67,751	5,446	0,007
	621,970	50	12,439		
	757,472	52			
<u>Delta Ausli</u>	154,531	2	77,266	5,834	0,005
	662,186	50	13,244		
	816,717	52			

Bei der Volumenänderung Deltavolumengruppen wurde die Volumenänderung in Gruppen von 0-5 (0 = keine Änderung, 1 = Änderung kleiner 1cm^3 , 2 = Änderung kleiner 10cm^3 , 3 = Änderung kleiner 50cm^3 , 4 = Änderung kleiner 100cm^3 , 5 = Änderung größer 100cm^3) eingeteilt um eine sinnvolle Varianzanalyse durchführen zu können.

In der ANOVA Deltavolumengruppe sind zwei Untertests signifikant, die Mittelwerte aus dem TAP Neglect verpassen mit einer Signifikanz von 0,053 knapp das geforderte Signifikanzniveau.

Tabelle 3.26: ANOVA Deltavolumengruppen

Einfaktorielle ANOVA, Deltavolumengruppen					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
<u>Delta GA vis</u>	260445,001	3	86815,000	3,154	0,035
	1100929,795	40	27523,245		
	1361374,795	43			
<u>Delta Auslassung li</u>	124,913	3	41,638	4,688	0,007
	337,492	38	8,881		
	462,405	41			
<u>Delta MD re</u>	208305,595	3	69435,198	2,799	0,053
	942742,690	38	24809,018		
	1151048,286	41			

In der ANOVA Lokalisation lässt sich nur in einem der 15 Untertests ein signifikanter Unterschied finden (Delta Alertness ohne Warnton). Bezüglich der Unterschiede in den Wertepaaren konnte man keine genaueren Aussagen treffen.

Tabelle 3.27: ANOVA Lokalisation

Einfaktorielle ANOVA, Lokalisation					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Delta_Alert_ohne	163,975	5	32,795	10,066	0,000
	169,421	52	3,258		
	333,397	57			

Die Probanden wurden für die ANOVA Alter in drei Kategorien (jünger als 40, 40-59 Jahre und 60 Jahre und älter) unterteilt. In der ANOVA Alter zeigt sich nur im MMST ein p-Wert von 0,03 prä- zu postoperativ. In der Posthoc-Tamhane-Analyse war der Deltascore der 40-59 Jahre alten Probanden 1,60 Punkte größer als bei den Probanden mit 60 Jahren und älter. Interpretation: Ältere Probanden verschlechtern sich prä- zu postoperativ um 1,60 Punkte weniger als Probanden zwischen 40 und 59 Jahren.

Tabelle 3.28: ANOVA Alter

Einfaktorielle ANOVA, Alter					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Delta_MMST	39,512	2	19,756	3,697	0,031
	293,884	55	5,343		
	333,397	57			

Tabelle 3.29: Posthoc-Mehrgruppenvergleich Alter bei Delta-MMST

Mehrfachvergleiche Tamhane						
Delta MMST						
(I)	(J)	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95%-KI	
Alterskategorie	Alterskategorie				Untergrenze	Obergrenze
Alter bis 40	Alter 40-59	0,190	0,905	0,996	-2,147	2,528
	60 und älter	1,795	0,887	0,159	-0,506	4,096
Alter 40-59	Alter bis 40	-0,190	0,905	0,996	-2,528	2,147
	60 und älter	1,605	0,633	0,045	0,029	3,180
60 und älter	Alter bis 40	-1,795	0,887	0,159	-4,096	0,506
	Alter 40-59	-1,605	0,633	0,045	-3,180	-0,029

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

3.4 Korrelationsanalysen

Auch für die Korrelationsanalysen wurde mit den Deltawerten der prä- und postoperativen Wertepaaren gerechnet, um die Einflüsse verschiedener Faktoren auf das postoperative Outcome darzustellen.

Hierbei zeigte sich nach Spearman eine zweiseitig signifikante, schwach-negative monotone Korrelation zwischen Alter und Deltawert aus dem MMST-Screening-Test (DeltaMMST).

Interpretation: Je älter der Proband ist, um so geringer fällt die MMST-Veränderung prä-zu postoperativ aus.

Tabelle 3.30: Spearmankorrelation von Alter und Delta-MMST

			Alter des Patienten	Delta_MMST
Spearman-Rho	Alter des Patienten	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,267*
		Sig. (2-seitig)	.	0,043
		N	80	58
Delta_MMST		Korrelationskoeffizient	-0,267*	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,043	.
		N	58	58

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Lappenzahl korreliert dem Ergebnis der Analyse nach Spearman zufolge schwach positiv mit dem Deltawert der KIs. Das heißt je mehr Lappen von der intrakraniellen Raumforderung betroffen waren (und demnach auch von der Operation) umso größer ist die Veränderung des KI prä- zu postoperativ. Ein ausgedehnter Tumor und demzufolge ein größerer operativer Eingriff zieht postoperativ eine signifikante Verschlechterung im KI nach sich.

Tabelle 3.31: Spearmankorrelation von Lappenzahl und Delta-KI

			Lappenzahl	Delta_KI
Spearman-Rho	Lappenzahl	Korrelationskoeffizient	1,000	0,237*
		Sig. (2-seitig)	.	0,034
		N	80	80
Delta_KI		Korrelationskoeffizient	0,237*	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,034	.
		N	80	80

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Bezüglich der Volumenänderung (Deltavolumen) in zwei Untertests aus der TAP-Batterie (Delta_GA_vis und Delta_MD_zentral) zeigen sich mittelstarke signifikante Korrelationen.

Tabelle 3.32: Spearmankorrelation von Deltavolumen und Delta-TAP-Werten

			Delta Volumen	Delta GA vis
Spearman-Rho	Delta Volumen	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,353*
		Sig. (2-seitig)	.	0,019
		N	63	44
	Delta GA vis	Korrelationskoeffizient	-0,353*	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,019	.
		N	44	54
			Delta Volumen	Delta MDzentral
Spearman-Rho	Delta Volumen	Korrelationskoeffizient	1,000	0,446**
		Sig. (2-seitig)	.	0,003
		N	63	42
	Delta MDzentral	Korrelationskoeffizient	0,446**	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,003	.
		N	42	53

Nach Pearson ist keine Korrelation der Tumorlokalisierung mit den Deltawerten der Tests nachweisbar, ebenso nicht bezüglich Seitenlokalisierung oder Tumorart.

3.5 Chi-Quadrat-Test

Um die Werte der Testergebnisse greifbarer zu machen, teilten wir die Patienten in Gruppen bezüglich Verbesserung, Verschlechterung und keine Veränderung in den prä- zu postoperativen Testergebnissen auf und untersuchten in einer deskriptiven Statistik auf Unterschiede. (vgl. Tab. 3.33)

Tabelle 3.33: Deskriptive Beschreibung der geschlechterspezifischen Performance frühpostoperativ

		Geschlecht des Patienten		Gesamt
		weiblich	männlich	
postoperative Performance	Verschlechterung	18	8	26
	keine Veränderung	14	1	15
	Verbesserung	5	12	17
Gesamt		37	21	58

Da sich bezüglich des Geschlechts der Patienten Unterschiede zu zeigen schienen, haben wir diese mit einem Chi-Quadrat-Test näher untersucht. Mit einer Signifikanz von 0,001 im Chi-Quadrat-Test kann die Hypothese, dass kein Unterschied in den Geschlechtergruppen besteht, somit zurückgewiesen werden. Betrachtet man die Kreuztabelle 3.34, kann man erkennen, dass

viel weniger Frauen als Männer eine prä- zu postoperative Verbesserung zeigen, nämlich nur 13,5% der Frauen im Vergleich zu 57,1% der Männer. Im Gegensatz dazu verschlechterten sich mehr Frauen (48,6%), oder erreichten den gleichen Testwert wie präoperativ (37,8%), als Männer (38,1% bzw. 4,8%).

Tabelle 3.34: Chi-Quadrat-Test zur früh-postoperativen Performance

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,700 ^a	2	0,001
Likelihood-Quotient	15,892	2	0,000
Zusammenhang linear-mit-linear	5,388	1	0,020
Anzahl der gültigen Fälle	58		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,43.

Tabelle 3.35: Kreuztabelle Geschlecht und Performance frühpostoperativ

Postoperative Performance und Geschlecht des Patienten		Geschlecht des Patienten		Gesamt
		weiblich	männlich	
postop. Performance Verschlechterung	Anzahl	18	8	26
	% innerhalb von Geschlecht	48,6%	38,1%	44,8%
keine Veränderung	Anzahl	14	1	15
	% innerhalb von Geschlecht	37,8%	4,8%	25,9%
Verbesserung	Anzahl	5	12	17
	% innerhalb von Geschlecht	13,5%	57,1%	29,3%
Gesamt	Anzahl	37	21	58
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Da dies einen interessanten Aspekt liefert, wurden für diese Untersuchung auch noch einmal gesondert die postoperativen Ergebnisse aus den vorliegenden 2. postoperativen Testungen untersucht (t2-Kollektiv=postoperative Testung nach mindestens 3 Monaten). Die selbe Berechnung wurde auch für das kleinere Kollektiv der 2. postoperativen Testung nach drei Monaten durchgeführt und konnte die gleiche Beobachtung, zwar mit kleiner Fallzahl, aber mit noch klareren Tendenzen liefern. Im Exakten Test nach Fisher war der p-Wert mit 0.006 hochsignifikant. 80% der männlichen Probanden zeigten hier eine Testwertverbesserung, aber nur 14,3% der Frauen.

Schlechtere Testwerte post- als präoperativ zeigen sich dagegen bei 57,1% der Frauen, aber nur bei 10% der Männer. Bei 10% der Männer und 28,6% der Frauen blieb der Testwert gleich.

Tabelle 3.36: Kreuztabelle Geschlecht und Performance nach 3 Monaten

Postoperative Performance nach 3 Monaten und Geschlecht		Geschlecht des Patienten		Gesamt
		weiblich	männlich	
Verschlechterung	Anzahl	8	1	9
	% innerhalb von Geschlecht des Patienten	57,1%	10,0%	37,5%
keine Veränderung	Anzahl	4	1	5
	% innerhalb von Geschlecht des Patienten	28,6%	10,0%	20,8%
Verbesserung	Anzahl	2	8	10
	% innerhalb von Geschlecht des Patienten	14,3%	80,0%	41,7%
Gesamt	Anzahl	14	10	24
	% innerhalb von Geschlecht des Patienten	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.37: Exakter Test nach Fisher zur postoperativen Performance nach 3 Monaten

Chi-Quadrat-Tests						
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	10,469 ^a	2	0,005	0,005		
Likelihood-Quotient	11,310	2	0,003	0,006		
Exakter Test nach Fisher	9,974			0,006		
Zusammenhang linear-mit-linear	9,014 ^b	1	0,003	0,002	0,002	0,002
Anzahl der gültigen Fälle	24					

a. 4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,08.

b. Die standardisierte Statistik ist 3,002.

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Ergebnis der T-Tests für verbundene Stichproben - Performance-Trend von prä- zu postoperativ

Insgesamt zeigte sich von prä- zu früh postoperativ in nur einem der 15 Untertests eine signifikante Veränderung, und zwar lediglich im DeltaKI mit einer signifikanten Verschlechterung um 3,88 Prozentpunkte in der 2. Testung. Alle anderen Tests konnten keinen signifikanten Unterschied prä- zu postoperativ aufweisen. Dass genau der KI als einzige signifikante Variable fungiert, ist etwas vorsichtig zu interpretieren. Zum einen ist der KI die einzige Variable in den 15 Untertests, die nicht aufgrund einer geräteunterstützten Messung oder eines etablierten und genormten Fragebogens erhoben wurde, sondern am subjektivsten von allen erhobenen Parametern durch die Einschätzung des Probanden selbst oder dessen Untersucher bestimmt wird. Sicherlich gibt es für die Vergabe des passenden KI Vorgaben, die Grenzen zwischen den Abstufungen dürften aber als fließend bezeichnet werden, was die nicht immer 100% korrekte bzw. reproduzierbare Einstufung erklären kann. Da die früh-postoperative Testung noch im Rahmen des Klinikaufenthalts stattgefunden hat, birgt es auch hier Probleme, Aussagen über die Einschränkung im Alltag wie z.B. 'Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.', was einem KI von 80 entspräche, zu treffen. Zum anderen kann aufgrund postoperativer Beschwerden wie Schmerzen, Z.n. Narkose, Schlafproblemen in Mehrbettzimmern, Unwohlsein in fremder Umgebung etc. davon ausgegangen werden, dass sich die Angaben der Probanden nicht immer rein auf den Zustand vor bzw. nach OP sondern auch auf solche Nebeneffekte und subjektive Eindrücke zurückführen lassen. Das signifikante Ergebnis im KI sollte demnach also sehr vorsichtig interpretiert werden. Es sei hier zwar noch einmal pro forma erwähnt, dass sich zwar statistisch dieser Unterschied gezeigt hat, im weiteren werden die Ergebnisse aber nicht näher behandelt. Aus dem Fehlen von signifikanten Unterschieden prä- zu postoperativ kann jedoch auch folgende Beobachtung gezogen werden: da die einzige konstante Variable zwischen den Test-Kollektiven t0 und t1 bei allen Probanden die neurochirurgische Operation war, ist demzufolge davon auszugehen, dass die Operation an sich keinen großen Einfluss auf die Neurokognition ausübt. Die Operation scheint zwar zu keiner Verbesserung der Testwerte zu führen, jedoch eben auch zu

keiner signifikanten Verschlechterung, außer wie eben schon beschrieben, in den Ergebnissen des KI. Inwiefern das Vorliegen einer benignen Raumforderung im Gehirn per se präoperativ bereits eine Einschränkung auf die Neurokognition bewirkt, ist im Einzelfall nicht zu entnehmen. Der operative Eingriff hatte aber auf die Testwertergebnisse weder einen positiven, noch einen negativen signifikanten Einfluss gezeigt, was eine wichtige Erkenntnis der Studie darstellt.

4.2 Einfluss des Tumorumens

Das Tumorumen wurde in der Studie prä- und postoperativ MRT-basiert bestimmt und ebenfalls die Volumenänderung berechnet. Es wurde bei den Probanden im Durchschnitt intraoperativ eine Tumormasse von 9,311 cm³ entfernt. Der Großteil der Läsionen wies aber weitaus kleinere Volumen auf, der Median liegt hier bei 2,474 cm³, (bei einem Maximum von 102,62 cm³). In Bezug auf die Volumenänderung konnte in den ANOVA-Analysen gezeigt werden, dass in 2 Untertests der TAP-Batterie ein signifikanter Unterschied prä- zu postoperativ besteht: Sowohl die Testwerte für ‘Geteilte Aufmerksamkeit, visuell’, als auch für ‘Neglect, Mittelwert zentral’ waren postoperativ signifikant kleiner, die Reaktionszeit also kürzer. Eine genauere Unterscheidung bezüglich der Wertepaare konnte jedoch nicht getroffen werden. Auch die weiteren Untertests zeigten keine Unterschiede die Volumenänderung betreffend. Da bei geringer Tumorumgröße der strukturelle Unterschied prä- zu postoperativ marginal war, sind auch die Unterschiede in den Testwertepaaren sehr gering. Demzufolge zeigt sich auch hier der geringe Einfluss der Operation auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung.

Auch in anderen Subgruppen wie Lokalisation, betroffene Hemisphäre, Tumorart oder Lappenanzahl konnten wir keine signifikanten Unterschiede in den Werte prä- zu postoperativ sehen. Wir werten dies ebenfalls als geringen Einfluss der Operation auf die neurokognitiven Funktionen.

4.3 POCD: postoperative cognitive dysfunction

Bedford beschrieb bereits 1955 das klinische Phänomen von ‘adverse cerebral effects of anaesthesia on old people’ nach Narkosen oder operativen Eingriffen. (Bedford, 1955) Aktuelle Quellen definieren POCD als eine, nach einem operativen Eingriff neu aufgetretene, transiente Störung der kognitiven Funktion. Die Ausprägung ist sehr variabel und auch durch neuropsychologische Tests nicht immer erfassbar. Zur Diagnosestellung sind prä- und postoperative psychometrische Tests notwendig. Als Symptome werden zumeist Störungen der Gedächtnisfunktion, von Kombinationsvermögen und psychomotorischer Geschicklichkeit genannt. Diese Symptome können Tage, wie auch Wochen nach der Operation auftreten und individuell lange bestehen. Die Genese wird als multifaktoriell angesehen, ihre Klärung ist Gegenstand aktueller experimenteller Studien (Rundshagen, 2014), (Moller, Cluitmans & Rasmussen, 1998). Die Prävalenz von POCD nach großen nicht-herzchirurgischen Eingriffen bei Klinikentlassung ist von Monk et al. in einer

über 1000 Probanden einschließenden Studie beschrieben worden. Demnach ist ein POCD bei 18-39-Jährigen zu 36,6% zu finden, bei mittelalten Patienten zwischen 40 und 59 Jahren bei 30,4% und bei Patienten über 60 Jahren sogar bei 41,4%. Auch weitere Untersuchungen, wie etwa die von Krenk und Rasmussen zeigen, dass das Risiko für POCD, neben anderen Risikofaktoren (vgl. Tabelle 4.1) besonders bei älteren Patienten zunimmt. (Monk, Weldon & Garvan, 2008) (Krenk, Rasmussen & Kehlet, 2010). Rasmussens und Abildstrom beschreiben in der Langzeitstudie ISPOCD bei einer Altersgruppe über 60-Jähriger bei 25,8% im frühen postoperativen Verlauf eine POCD. Die früh-postoperative Testung fand im Mittel 7 Tage nach der OP statt. Die neurokognitiven Störungen waren nicht nur relativ häufig, sie hielten auch länger an. So hatten drei Monate nach dem Eingriff noch 9.9% der untersuchten Patienten Symptome einer POCD. (Abildstrom et al., 2000). Bei Monk et al. war in der selben Altersgruppe bei 12,7% drei Monate nach OP eine PODC nachweisbar. Die POCD bleibt eine schwer und aufwändig diagnostizierbare, oft unterschätzte Diagnose. Zu den Kerntests aus dem Consensus Conference in Fort Lauderdale von 1994 zählen der Trailmaking Test A und B, der Rey auditory verbal learning Test und der Grooved pegboard Test (Murkin, Newman, Stump & Blumenthal, 1995). Bei Langzeituntersuchungen zur POCD wird das Erweitern der Testbatterie empfohlen (Moller et al., 1998). In der Praxis wird häufig der MMST als Screeningtest verwendet. Kritik gibt es an dem v.a. bei gesunden Individuen ausgeprägten und bis zu drei Monaten anhaltenden Lerneffekt (Helkala et al., 2002). Dank der schnellen Durchführbarkeit und der einfachen Auswertung findet er aber in vielen Studien zu POCD Anwendung und lässt die Ergebnisse daher auch gut miteinander vergleichen. Beispiele für POCD-untersuchende Studien, die den MMST anwenden sind die Oregon Brain Aging Study (mit einer MMST-Erhebung alle 6 Monate) (Green, Kaye & Ball, 2000) oder das Intelligent Systems for Assessing Aging Changes (MMST-Evaluation 1x pro Jahr) (Kaye et al., 2011). Weiter testen Lisniy et al die Patienten präoperativ und sowohl 3 als auch 7 Tage postoperativ mit Hilfe des MMST (Lisniy et al., 2015).

Tabelle 4.1: Risikofaktoren für POCD

Patient	Operation	Anästhesie
zerebrale, vaskuläre oder kardiale Begleiterkrankungen	intra-/postoperative Komplikation	intra-/postoperative Narkose-Komplikation
niedriger Bildungsgrad	ausgedehnte Operation	langwirksame Anästhetika
präoperatives MCI	Revisionseingriff	Störungen der Homöostase
hohes Alter		Organischämien infolge von Hypoxie und Hypoperfusion,
Alkoholanamnese		

4.4 POCD - auch ein Problem in unserer Studie?

In der von uns durchgeführten Studie kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige der Patienten unter einer PODC gelitten haben. Die postoperativen Testungen in unserer Studie fanden im Mittel 7,6 Tage postoperativ statt, was die Angaben vergleichbar mit der ISPOCD Studie macht. Es kann also nicht außer Acht gelassen werden, dass möglicherweise auch Ausprägungen einer POCD die postoperativen Werte beeinflusst hat. Das mittlere Alter der Probanden unserer Studie liegt bei 54,38 Jahren. 38 (46,9%) der Probanden sind 60 Jahre oder älter. Somit bringt fast die Hälfte der Probanden bereits einen prädiktiven Faktor für eine POCD, nämlich Alter, mit. Es ist nicht zwingenderweise jede Verschlechterung in den Tests auf die Grunderkrankung intrakranielle Raumforderung, bzw. deren Operation zurückzuführen, sondern kann auch einer POCD zugeschrieben werden. Ebenso kann eine POCD eine mögliche postoperative Verbesserung verschleiern und im frühen postoperativen Intervall für den Untersucher unkenntlich machen. Im Bewusstsein dessen, wäre es sicher zu erwägen, als Gegenstand einer anderen Arbeit die neuropsychologische Untersuchung unter Einbeziehen der für die Verifizierung der POCD empfohlenen Kerntests (Murkin et al., 1995) zu wiederholen, um so möglichst viele Patienten mit POCD zu diagnostizieren und herauszufiltern, um die neuropsychologische Testung so nicht zu verfälschen. Durch das Hinzuziehen einer Geschicklichkeitsaufgabe wie zum Beispiel dem Grooved pegboard Test, wären die geforderten Bereiche bereits abgedeckt, da der Trail Making Test A und B sowie der Regensburger Wortflüssigkeitstest als Äquivalent für den Rey auditory verbal learning Test bereits Teil der Studie ist und deren Auswertungen in den Arbeiten der Mitdoktoranden behandelt werden.

4.5 Einfluss des Alters auf Testwertänderung nach OP

In nur einem der 15 Untertests zeigte sich eine Ungleichheit der prä- zu postoperativen Testwertveränderungen in Bezug auf das Alter, und zwar im MMST. In der ANOVA Alter konnte ein Unterschied bezüglich der MMST-Testwertveränderung beobachtet werden. Die Gruppe der ältesten Patienten ab 60 Jahren hatte eine um 1,60 Punkte geringeren MMST-Verschlechterung als Patienten der Alterskategorie 40-59 Jahre. In einer Korrelationsanalyse konnte dieser Unterschied erneut aufgezeigt und eine signifikante negative Korrelation zwischen Alter und MMST-Wertverschlechterung erkannt werden. Alte Menschen hätten demnach einen konstanteren MMST-Wert als jüngere, bzw. hat eine intrakranielle OP bei älteren weniger Einfluss auf den MMST-Wert. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, weswegen die MMST-Verschlechterung mit dem Alter geringer ausfallen soll bzw. warum steigendes Alter den MMST-Wert umso stabiler gegenüber äußeren Faktoren wie z.B. eine OP macht.

Als ein möglicher Grund für eine Testwertverschlechterung im postoperativen Setting ist, wie oben beschrieben, das Vorliegen einer POCD bei unseren Studienpatienten nicht auszuschließen. Falls die POCD der Grund für die Testwertverschlechterung ist, würde das jedoch laut dem Testergebnis bedeuten, dass bei den ältesten Patientn (60 Jahre und älter) seltener eine POCD

vorliegt als bei den jüngeren zwischen 40 und 59 Jahre. Die ANOVA-Analyse bzgl. Alter und MMST definierte nur einen Unterschied zwischen den Gruppen der 40-59-Jährigen und der über 60-Jährigen. In Bezug auf jüngere Patienten ließ sich kein genauere Unterschied herausarbeiten. Eine mit dem Alter abnehmende MMST-Verschlechterung widerspricht aber der Literatur, die geschlossen bei älteren Patienten eine höhere Prävalenz einer POCD beschreibt (vgl. (Krenk et al., 2010), (Monk et al., 2008),). Möchte man die MMST-Verschlechterung postoperativ also mit dem Vorliegen einer POCD begründen, steht das entgegen jeglichen Ergebnissen diesbezüglicher in der Literatur beschriebener Studien. Demzufolge ist eine POCD für die Testwertverschlechterung im MMST postoperativ in unserem Test wohl eher abzulehnen. Umso mehr zeigt sich hier aber die Notwendigkeit, das Vorliegen einer POCD abzuklären um die Ergebnisse richtig interpretieren zu können.

4.6 Geschlechtsspezifische Unterschiede im prä- zu postoperativen Performance-Trend

In unserer Studie wurden die Testergebnisse geschlechtsspezifisch untersucht. Dabei fiel auf, dass die Gruppe derer, die sich in der postoperativen Testung verschlechterten, vorwiegend weiblich war, wohingegen überwiegend männliche Patienten unveränderte bzw. verbesserte Ergebnisse zeigten, vgl. Tab. 3.33. Auch in dem kleineren Kollektiv der postoperativen Testung nach 3 Monaten zeigt sich dieser Unterschied, vgl. Tab.: 3.36. Dies ist ein interessanter Aspekt, der in der Form in der Literatur nicht beschrieben wird.

Man kann sich hier für einen Erklärungsversuch ebenso das POCD zu Rate ziehen. Obwohl das weibliche Geschlecht kein bekannter und postulierter Risikofaktor für das Entwickeln eines POCDs ist, beschreiben kürzlich veröffentlichte Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie aus Portland ebensolche Beobachtung. Die auf der Alzheimer´s Association International Conference 2015 veröffentlichten Daten von Schenning et al. (Schenning, Murchison, Mattek, Kaye & Quinn, 2015) beschreiben ein deutlich häufigeres Vorkommen von POCD bei älteren Damen als bei älteren Herren. Ebenso sei die Schwere der Ausprägung beim weiblichen Geschlecht signifikant erhöht sowie das Risiko eines langanhaltendens POCDs bei Frauen deutlich höher als bei Männern. Die genannte Studie beschreibt postoperative Veränderungen generell nach einem operativen Eingriff bzw. nach Allgemeinnarkose, und nicht speziell nach intrakraniellen Eingriffen. In unserer Studie deckt sich aber die bei Frauen vermehrt gefundene postoperative Testwertverschlechterung mit dieser Erkenntnis. Da bei uns nicht auf das Vorhandensein eines POCDs getestet wurde, ist nicht ausreichend geklärt, ob unsere Testwertverschlechterungen ebenfalls einem POCD, oder anderen Faktoren geschuldet sind. Beide Studien bedienen sich jedoch des MMST für die Evaluation ihrer Patienten, was in sofern Parallelen ziehen lässt und die Werte vergleichbar macht. Die Tumorart als Einflussfaktor für postoperative Testwertverschlechterung, wie z.B. die beim weiblichen Geschlecht häufiger auftretende Tumorart Meningeom, konnten dank fehlender Unterschiede in der ANOVA-Analyse für Tumorarten ausgeschlossen werden.

Es zeigt sich also, dass eine kognitive Verschlechterung nach operativen Eingriffen generell eine potentielle Folge ist, auf die, insbesondere bei speziellen Patientengruppen, ein besonderes Augenmerk gelegt werden soll. Die Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit denen nach anderen, nicht neurochirurgischen OPs, zeigt aber auch, dass die Verschlechterung sehr wahrscheinlich nicht auf die Variable intrakranieller Eingriff, sondern auf einen Eingriff per se zurückzuführen ist. Das Vorliegen einer POCD wurde beispielsweise bei Lisniy et al (Lisniy et al., 2015) in der Studie zu POCD nach Hysterektomie bei der mittelalten Frau mithilfe des MMST beurteilt, wo sich in der Kontrollgruppe eine 40%ige Prävalenz von POCD nach der Operation zeigte.

4.7 Vergleich mit aktuellen Studien

Bis auf die Verschlechterung postoperativ im MMST konnte in keinem unserer Tests ein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Jegliche Aufmerksamkeitstest konnten in den T-Testanalysen keine Unterschied zu Tage fördern. Schwache Korrelationen zu einzelnen Parametern in den Spearmananalysen vgl. das Kapitel 3.4. sind zu vernachlässigen, hat ein einzelner Untertest mit geringfügigem Unterschied im Vergleich zu den restlichen keine wirkliche Relevanz, bzw. erbrachten einzelne Untertests bisweilen entgegengesetzte Ergebnisse.

Betrachtet man unsere Ergebnisse mit anderen aktuellen Studien dieses Thema betreffend, so finden sich folgende Aussagen. Tucha et al. zum Beispiel hat in einer follow-up Untersuchung im Intervall von 4-9 Monaten Patienten mit frontalen Meningeomen neuropsychologisch untersucht und konnte insgesamt keine Änderung der neuropsychologischen Fähigkeiten der Probanden darstellen. Lediglich im Bereich der Aufmerksamkeit ist in der Studie eine leichte Verbesserung zu verzeichnen. (Tucha et al., 2003)

Ebenso gibt es eine Untersuchung der Arbeitsgruppe um Tucha bezüglich postoperativer Veränderungen bei älteren Patienten (70 und älter) mit Meningeomen, welche auch hier in der postoperativen Testung Werte mindestens auf dem Niveau der präoperativen Untersuchung zeigt. Auch hier ist eine Verbesserung in den aufmerksamkeitsbezogenen Tests beschrieben, wohingegen in dem Bereich präoperativ verglichen mit gesunden Probanden eine gewisse Einschränkung herrschte. (Tucha, Smely & Lange, 2001)

In der holländischen Studie von Nieuwenhuizen et al. wurden 21 Meningeompatienten mit 21 gesunden Probanden verglichen. Auch hier ließ sich bezüglich der Aufmerksamkeitsfähigkeit kein Unterschied zeigen (van Nieuwenhuizen et al., 2013).

Eine holländische Studie mit 136 Patienten, welche nach erfolgter Meningeom-Operation kognitive Defizite mithilfe des Cognitive Failure Questionnaire (CFQ), einem Fragebogen zur Selbsteinschätzung kognitiver Störungen, untersuchte, wies bei 23 Patienten kognitive Störungen postoperativ auf. (van der Vossen, Schepers & Berkelbach van der Sprenkel, 2014)

Viele der jüngsten Ergebnisse zu diesem Thema finden sich auch in dem Review Artikel der Chinesischen Arbeitsgruppe um Shen. Die Gründe für Veränderungen in den prä-zu postoperativen Testwerten werden als sehr multifaktoriell angesehen. So haben demnach nicht nur Größe und Lokalisation der Raumforderung Auswirkung auf höhere kognitive Funktionen, sondern auch das

Vorhandensein eines Gehirnödems, Hirndrucks, oder epileptischer Anfälle. Eine interessante Erklärung der Gruppe gibt es für ein Phänomen, welches sich in deren Studie zeigte. Hierbei war in der präoperativen Testung bei Meningeompatienten allenfalls eine milde kognitive Einschränkung zu finden. Diese wurde auf das langsame Wachsen des benignen Tumors zurückgeführt, sodass das gesunde Gehirngewebe ausreichend Zeit hatte, sich den Veränderungen anpassen, ohne oder nur geringfügig in seiner Funktion eingeschränkt zu werden. Nach Entfernung der Raumforderung zeigte sich jedoch, ganz im Gegenteil zu einer getesteten Subgruppe mit intracerebralen Raumforderungen, eine deutliche Verschlechterung in den Tests. Die Theorie dahinter ist, dass durch plötzliche Dekompression und daraus resultierenden Verschiebungen und Umbauprozessen die Funktion mehr eingeschränkt wird, als beispielsweise durch eine fokale Läsion wie ein Gliom. Langzeitergebnisse zeigten eine Erholung der neurokognitiven Funktionen, jedoch nie bis auf das präoperative Level. (Shen et al., 2012)

Wie schon erwähnt zeigten sich statistisch gesehen keine eindeutigen signifikanten Ergebnisse in der in unserer Arbeit betrachteten Aufmerksamkeitstests. Vergleicht man jedoch allein die prä- mit den postoperativen Werten, zeigte sich in der Mehrzahl eine Verschlechterung des Ergebnisses mit im Vergleich verlängerter Reaktionszeit in den TAP-Tests, sodass unsere Studie am ehesten die Ergebnisse von Shen et al. unterstützen kann.

4.8 Vergleich mit malignen Gehirntumoren

Betrachtet man die Ergebnisse von malignen Hirntumorstudien, findet man folgendes: Tucha et al. beschreiben in einer groß angelegten Studie mit 191 Patienten zu präoperativen kognitiven Störungen bei frontal oder temporalen hirneigenen Raumforderungen eine Prävalenz von 90% für zumindest eine Einschränkung in einem der getesteten Teilbereiche. (Tucha, Smely, Preier & Lange, 2000) Yoshii testete in seiner Studie Gliompatienten wie Meningeompatienten und kam zu der Aussage, dass nicht die Entität oder das Maß an Tumoresektion entscheidend ist für die neurokognitive Funktion, sondern viel mehr die Lokalisation des Tumors in der dominanten oder nicht-dominanten Gehirnhälfte. Bei Patienten mit rechtshirnigen Raumforderungen konnte keine Einschränkung beobachtet werden bzw. waren neurokognitive Defizite postoperativ rückläufig. Linkshirnige Gliome führten zu einer kognitiven Einschränkung, die postoperativ unverändert bestehen blieb. (Yoshii et al., 2008) Die Arbeitsgruppe um Klein hingegen detektierte in einer Studie zu niedrig malignen Gliomen den Tumor selbst als den Faktor mit der größten Auswirkung auf kognitive Einschränkungen. (Klein et al., 2002)

4.9 Kritische Auseinandersetzung mit der Studie

4.9.1 Auswahl der Stichprobe

Für die Teilnahme an der Neuropsychologischen Studie wurden unbestritten gewissen Anforderungen an die Teilnehmer gestellt. Die Testung dauerte pro Sitzung 2-3 Stunden, dies verlangte

von den Probanden einen dafür ausreichend guten Allgemeinzustand. Sehr alten oder schwer eingeschränkten Patienten war der Umfang der Testung nicht oder nur in Teilen zuzumuten. Die zum Teil sehr lange dauernden Tests am PC erforderten vom Probanden, mehrere Minuten konzentriert zu bleiben und längere Zeit sitzen zu können. Infektiöse und daher isolierte Patienten konnten nicht in die Testungsräume gebracht werden. Auch mussten motorische wie sprachliche Fertigkeiten in ausreichendem Maße vorhanden sein. Der Patient durfte nicht desorientiert sein. Aus den genannten Gründen kann ein Selektionsbias des getesteten Patientengutes nicht vollständig ausgeschlossen werden und führte möglicherweise zur Auswahl von tendenziell jüngeren und gesünderen Patienten als Probanden.

4.9.2 Größe der Stichprobe und Vollständigkeit der Daten

Die Zahl der Probanden ist präoperativ mit 81 rekrutierten Patienten als relativ groß einzustufen. Trotz der oben beschriebenen Anforderungen und der Auswahlkriterien für die Patienten der Studie (vgl. 2.1.2 bzw. 2.2.1 auf S.16), konnten 80 Patienten von 81 präoperativ eingeschlossen werden. Postoperativ reduzierte sich die Patientenzahl durch oben genannte Gründe oder vorzeitiges Ausscheiden (vgl. 3.3) einiger Teilnehmer auf 58 Patienten. Eine weitere vollständige postoperative Testung nach 3 Monaten konnte noch von 24 Patienten erfasst werden. Die Testergebnisse wurden überblickend betrachtet sowie Unterschiede sehr detailliert in Bezug auf z.B. Tumorarten, Lokalisation, vaskulärer Beteiligung, Alter, Geschlecht o.ä. untersucht. Bei Gruppierungen beispielsweise innerhalb der jeweiligen Tumorartgruppen ergaben sich unterschiedlich große bzw. zum Teil auch sehr kleine Fallzahlen. Es wurde insgesamt in 13 Arten von Raumforderungen aufgeschlüsselt. Das Kollektiv mit der größten Gruppe bildeten dabei die Meningeome mit einer repräsentativen Fallzahl von 31 Probanden. Anders verhält es sich mit z.B. der Gruppe Kolloidzysten, in welche letztlich lediglich einer der getesteten Probanden eingeteilt werden konnte. Auch bot sich im Patientengut ein breit gefächertes Bild von unterschiedlichen Lokalisation. Die Hauptlokalisierung der Raumforderungen wurden dabei in 6 potentielle vorwiegend betroffenen Lokalisationen eingeteilt. Auch hier boten sich sehr unterschiedlich große Fallzahlen in den einzelnen Gruppen (Die Hauptlokalisierung ‚parietal‘ umfasste 3 Patienten, hauptsächlich das Ventrikelsystem betroffen war nur bei einem Patienten der Studie.). Da sich die Ausbreitung der Raumforderung aber gelegentlich nicht rein auf eine einzige Lokalisation beschränken ließ, erschwert dies die Einteilung und dahingehend auch die Aussagen über die Testunterschiede in den Untergruppen enorm. Bei zu kleinen Fallzahlen konnte zum Teil kein statistisches Verfahren angewandt werden, bzw. wurde darauf verzichtet, um die Signifikanz der Aussagen nicht zu gefährden. Die klinische Testung in der von uns praktizierten Form ist sicherlich weiterhin als sehr sinnvoll und auch aussagekräftig zu werten. Dennoch zeigte sich, dass sich aufgrund der ausgeprägten Divergenz für eine valide Aussage über Untergruppen bei einem doch sehr vielfältigen Bild von intrakraniellen Raumforderungen eine größerer Fallzahl lohnt. Daher sollte im Modell dieser Studie weiterhin rekrutiert werden, um die Werte auch für kleinere Untergruppen oder seltenere Tumorarten oder Lokalisationen statistisch aufbereiten zu können.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Das Ziel der Arbeit bestand darin, neurokognitive Unterschiede im Bereich der Aufmerksamkeit bei intrakraniellen Raumforderungen im prä- und postoperativen Vergleich zu untersuchen. Hierfür wurden im Rahmen einer Studie in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar Probanden untersucht, die alle an einer vaskulären oder nonvaskulären Gehirnläsion oder an einem chronischen Schmerzsyndrom litten und sich einer neurochirurgischen Operation unterzogen. Die Studie schloss 80 Patienten in die präoperative Testung ein, welche in der Regel am Tag der stationären Aufnahme stattfand. Davon wurden 58 Probanden postoperativ mit einer identischen Testbatterie untersucht. Die 1. postoperativen Untersuchung fand im Schnitt 6 Tage nach der Operation, noch während des stationären Aufenthalts statt. Die 2. postoperative Testung wurde ambulant nach ca. 3 Monaten, in Ausnahmefällen später, durchgeführt. Zudem haben wir zu jedem Testzeitpunkt den Karnofsky Performance Status der Patienten, Tumorart, Lokalisation, Tumolvolumetrie und soziodemographische Daten der Patienten erfasst. Als Einstufungstest fungierte der MMST, zur Teilnahme an der weiteren Testung musste der Proband hier mindestens 19 Punkte erreichen, und wurde daraufhin mittels der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Version 2.1.) von Fimm und Zimmermann (Fimm & Zimmermann, 2007) in drei Untertests getestet. Die Reaktionszeiten im TAP Untertest ‚Alertness‘ gelten hierbei als Maß für die tonische und phasische Alertness. Im Untertest ‚Geteilte Aufmerksamkeit‘ wurden in einer dual task Aufgabe die Reaktionszeit für visuelle sowie auditive Reize ermittelt. Im Test ‚Neglect mit zentraler Aufgaben‘ wurden die Reaktionszeiten auf einen zentral eingespielten Reiz unter Neglectkontrolle mittels peripherer Reize gemessen. Neben der Reaktionszeit wurden auch falsche oder fehlende Reizantworten registriert.

Es zeigte sich in der Auswertung im prä- und postoperativen Vergleich ein signifikantes Ergebnis, und zwar eine Verschlechterung im KI um 3,88 Prozentpunkte. Die weiteren untersuchten Untertests, insbesondere die TAP Tests zur Aufmerksamkeitsprüfung, ergaben prä-zu postoperativ keine signifikanten Unterschiede, wohl aber Tendenzen. Als Maßstab galt hier die Reaktionszeit bis zur korrekten Reizantwort. Postoperativ war diese beim Großteil der Tests verlängert, im Untertest TAP ‚Alertness‘ ohne Warnton um 38,26 ms, mit Warnton 18,37 ms. Zudem war die

Anzahl falscher oder fehlender Reizantworten erhöht. Im Mini-Mental-Test wurde postoperativ ebenfalls nicht signifikant eine geringere Punktzahl von 28.05 verglichen mit 28.40 präoperativ erreicht. Für die Testwertverschlechterung ließ sich keine Einflussvariable mittels ANOVA-Varianzanalysen oder Korrelationen beschreiben. Insgesamt lässt sich durch das Fehlen von signifikanten Unterschieden im prä- zu postoperativen Vergleich der geringe Einfluss des operativen Eingriffs auf die Neurokognition zeigen.

Ein sehr interessanter Aspekt zeigte sich im Chi-Quadrat-Test zur geschlechtsspezifischen postoperativen Performance. Hier wiesen Frauen in 13,5% eine Verbesserung verglichen mit den präoperativen Ergebnissen auf, eine Verschlechterung zeigte sich in 48,6%. Bei männlichen Probanden war hingegen in 57,1% eine Verbesserung zu verzeichnen und in 38,1% eine Verschlechterung der Testergebnisse. Nach 3 Monaten waren die Ergebnisse, zwar bei kleinerem Kollektiv, noch deutlicher mit einer Verbesserung bei Frauen in 14,3% verglichen mit 80% bei den männlichen Probanden.

Als möglicher Einflussfaktor auf die Ergebnisse muss die POCD, (postoperative cognitive dysfunction), berücksichtigt werden. Zwar haben wir in unserer Testung nicht nachgewiesen, ob und wie viele Patienten an einer POCD litten, müssen aber annehmen, dass ein gewisser Anteil der postoperativen Testergebnisse durch eine POCD verfälscht wurde, zumal der Risikofaktor Alter auf einen erheblichen Anteil unserer Studienteilnehmer zutraf. Obwohl es bisher keinen nachgewiesenen Risikofaktor darstellt, ist, wie auch bei Schenning et al (Schenning et al., 2015) beschrieben, das weibliche Geschlecht als möglicher verstärkender Einflussfaktor auf das Auftreten einer POCD zu erwägen. Dadurch ließe sich erklären, weswegen sich weibliche Studienteilnehmer postoperativ in der Testung tendenziell eher verschlechterten, männliche Probanden sich hingegen häufiger verbesserten. Analog dazu liegen auch Untersuchungen von Lisniy et al bezüglich der Auswirkung nicht-neurochirurgischer Operationen auf das Auftreten einer POCD bei Frauen mit einer Prävalenz von 40% vor. (Lisniy et al., 2015)

Hier zeigt sich die Notwendigkeit, eine POCD von einer operationsbezogenen Testwert-Veränderung bestmöglich abzugrenzen, um valide Aussagen treffen zu können. Dies sollte in künftigen Tests unbedingt berücksichtigt werden.

Insgesamt ist in unserer Studie tendenziell postoperativ eine leichte Verschlechterung der kognitiven Leistung zu verzeichnen, wenngleich hinreichend signifikante Ergebnisse fehlen.

Im Vergleich mit aktuellen Studien stehen unsere Ergebnisse im Widerspruch zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppen um Nieuwenhuizen (van Nieuwenhuizen et al., 2013) und Tucha et al. (Tucha et al., 2003) bzw. (Tucha et al., 2001), welche postoperativ mindestens präoperative Werte, im Bereich der Aufmerksamkeitstest sogar eine leichte Verbesserung verzeichneten. Unsere Ergebnisse unterstützen die von Shen et al. (Shen et al., 2012), in der in einer groß angelegten Studie die postoperativen Testwerte insgesamt tendenziell schlechter als die präoperativen Werte ausfielen. Eine signifikante Testwertverschlechterung in unseren T-Test Analysen lieferte lediglich der KI. Nach Spearman korrelierte der KI schwach positiv mit der vom Tumor betroffenen Lappenzahl.

Shen et al. erklären die postoperative Verschlechterung in ihrer Studie mit den Umbauprozessen nach Entfernung einer Raumforderung. Diese akut auftretenden plastischen Veränderungen führten demnach zu den beschriebenen Funktionsverlusten. Dies könnte auch erklären, warum in unserer Studie die Verschlechterung umso deutlicher ausfiel, je mehr Lappen betroffen waren, also je ausgedehnter die Raumforderung und demnach der Eingriff war. Shen et al. beschreiben eine teilweise Reversibilität der kognitiven Funktionsverluste, welche wir, in Ermangelung einer Langzeituntersuchung über drei Monate hinaus, nicht nachweisen konnten.

Diese Arbeit zeigt eine umfangreiche Darstellung neurokognitiver Funktionen und deren Entwicklung im prä- und postoperativen Vergleich bei gutartigen intrakraniellen Raumforderungen bei einem großen Patientenkollektiv.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass trotz äußerster Sorgfalt in der Datengewinnung und -auswertung methodische Mängel nicht gänzlich ausgeschlossen werden können.

Vor allem die durch Attrition niedrigere Fallzahl postoperativ schränkt die Aussagekraft in gewissem Maße ein. Die für die Fragestellung essentielle Abgrenzung von einer POCD sollte durch zusätzliche Testelemente und eine spät-postoperative Wiederholung der Testung nach frühestens sechs Monaten oder später unbedingt erreicht werden. Abschließend lässt sich sagen, dass die Neuropsychologie und die individuelle perioperative Patientenbetreuung eine immer größere Bedeutung in der Neurochirurgie einnimmt. Die Erkenntnisse unserer Studie zeigen einmal mehr auf, dass weitere Forschung in diesem Gebiet voller Perspektiven und eigentlich unerlässlich ist, um betroffenen Patienten die nötige Versorgung und bestmögliche postoperative Ergebnisse zu gewährleisten.

Abbildungsverzeichnis

3.1	Übersicht über die Tumorarten des Kollektivs	22
3.2	Einteilung in vaskuläre Läsionen	22
3.3	Gründe für den Studienabbruch	23

Tabellenverzeichnis

2.1	Einteilung des Karnofsky Performance Status	19
3.1	Geschlechterverteilung im Kollektiv	24
3.2	Altersverteilung im Kollektiv	24
3.3	Schulbildung	24
3.4	WHO-Grad	25
3.5	Präoperatives Rezidiv oder Erstdiagnose	25
3.6	Präoperatives Defizit	25
3.7	Hauptlokalisation, vorwiegend betroffener Lappen	26
3.8	Seitenlokalisation	26
3.9	Lokalisation	27
3.10	Tumorarten im Kollektiv t1	28
3.11	Alter und Geschlechtsverteilung im t1-Kollektiv	29
3.12	Deskriptive Beschreibung des Kollektivs t1	30
3.13	Tumorvolumen	31
3.14	MMST im prä-und postoperativen Vergleich	31
3.15	Karnofsky-Index der Patienten prä-und postoperativ	31
3.16	TAP Alertness im prä-und postoperativen Vergleich	32
3.17	TAP Neglect mit zentraler Aufgabe im prä-und postoperativen Vergleich	32
3.18	TAP Geteilte Aufmerksamkeit im prä-und postoperativen Vergleich	32
3.19	Signifikante Korrelation in KI und MMST	33
3.20	T-Test MMST	33
3.21	T-Test KI	34
3.22	T-Test TAP Alertness	34
3.23	T-Test TAP Neglect	35
3.24	T-Test TAP Geteilte Aufmerksamkeit	36
3.25	ANOVA Vaskulär	37
3.26	ANOVA Deltavolumengruppen	37
3.27	ANOVA Lokalisation	38
3.28	ANOVA Alter	38
3.29	Posthoc-Mehrgruppenvergleich Alter bei Delta-MMST	38

3.30	Spearmankorrelation von Alter und Delta-MMST	39
3.31	Spearmankorrelation von Lappenzahl und Delta-KI	39
3.32	Spearmankorrelation von Deltavolumen und Delta-TAP-Werten	40
3.33	Deskriptive Beschreibung der geschlechterspezifischen Performance frühpostoperativ	40
3.34	Chi-Quadratstest zur früh-postoperativen Performance	41
3.35	Kreuztabelle Geschlecht und Performance frühpostoperativ	41
3.36	Kreuztabelle Geschlecht und Performance nach 3 Monaten	42
3.37	Exakter Test nach Fischer zur postoperativen Performance nach 3 Monaten . . .	42
4.1	Risikofaktoren für POCD	45

Literatur

- Abildstrom, H., Rasmussen, L. S., Rentowl, P., Hanning, C. D., Rasmussen, H., Kristensen, P. A. & Moller, J. T. (2000). Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 44, 1246-1251.
- Bedford, P. (1955). Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 269, 259-63.
- Castro-Costa, E., Fuzikawa, C., Uchoa, E., Firmo, J. & Lima-Costa, M. (2008). Norms for the Mini-Mental State Examination. *Arq Neuropsiquiatr*, 66, 524-528.
- Crum, R., Anthony, J., Bassett, S. & Folstein, M. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*, 12, 2386-2391.
- Fimm, V. & Zimmermann, P. (2007). *Psytest, Stand: 04.07.2015*. Zugriff auf <http://www.psytest.net/>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*, 12, 189-198.
- Frommelt, P. & Lösslein, H. (2010). *Neurorehabilitation*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH.
- Green, M., Kaye, J. & Ball, M. (2000). The Oregon Brain Aging Study, Neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology*, 54, 105.
- Hajnal, J., Bryant, D., Kasuboski, L., Pattany, P., De Coene, B., Lewis, P., Pennock, J., Oatridge, A., Young, I. & Bydder, G. (1992). Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr*, 16, 841-844.
- Helkala, E., Kivipelto, M., Hallikainen, M., Alhainen, K., Heinonen, H., Tuomilehto, J., Soininen, H. & A., N. (2002). Usefulness of repeated presentation of Mini-Mental State Examination as a diagnostic procedure, a population-based study. *Acta Neurol Scand*, 106, 341-346.
- Ischebeck, W. (2010). *Aneurysmatische Subarachnoidalblutung, cerebrales Aneurysma, Stand: 04.12.2013*. Zugriff auf http://www.dgnc.de/htm/08/nav/index08.html?/htm/08/text08_2.html

- Ischebeck, W. (2012). *S1-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, KAPITEL Kopfschmerzen und andere Schmerzen, Trigeminusneuralgie, Stand: September 2012*. Zugriff auf http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-0161_S1_Trigeminusneuralgie_2012_1.pdf
- Karnofsky, D. & Burchenal, J. (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Columbia University Press, 1*, 191-205.
- Katenkamp, K. & Katenkamp, D. (2009). *Weichgewebstumoren: Neue Gesichtspunkte zur Klassifikation und Diagnostik, Stand: 14.07.2015*. Zugriff auf <http://www.aerzteblatt.de/archiv/66062/Weichgewebstumoren-Neue-Gesichtspunkte-zur-Klassifikation-und-Diagnostik>
- Kaye, J., Maxwell, S., Mattek, N., Hayes, T., Dodge, H., Pavel, M., Jimison, H., Wild, K., Boise, L. & Zitzelberger, T. (2011). Intelligent Systems for Assessing Aging Changes: Home-Based, Unobtrusive, and Continuous Assessment of Aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 66b*, i180-i190.
- Klein, M., Heimans, J., Aaronson, N., van der Ploeg, H., Grit, J., Muller, M., Postma, T., Mooij, J., Boerman, R., Beute, G., Ossenkoppele, G., van Imhoff, G., Dekker, A., Jolles, J., Slotman, B., Struikmans, H. & Taphoorn, M. (2002). Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet, 360*, 1361-8.
- Klöppel, A., G.; Remmele W.; Cardesa. (2009-2012). *Pathologie*. Berlin, 3. neubearbeitete Auflage: Springer.
- Knopp, U. & Arnold, H. (2002). Operative Behandlung benignen intrakranieller Raumforderungen. *Dtsch Arztebl, [Heft 43]*, 99, 2854-2860.
- Krenk, L., Rasmussen, L. & Kehlet, H. (2010). New insights into the pathophysiology of post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand, 54*, 951-6.
- Lezak, M. (1983). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lhermitte, F. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the environmental dependency syndrome. *Ann Neurol, 19*, 335-343.
- Lisniy, I., Vorobiova, L., Bielka, K., Klimchuk, L., Kabanchuk, Y., Katrychenko, M., Sidorenko, K. & Balakhonov, O. (2015). *Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged female: Incidence and prevention, Stand: 28.11.2015*. Zugriff auf http://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2013/06/249_en.pdf
- Louis, D., Oghaki, H., Wiestler, O. & Cavenee, W. (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol, 114*, 97-1079.
- Mahlberg, R. & Gutzmann, H. (2005). Diagnostik von Demenzerkrankungen. *Dtsch Arztebl, 102*, 2032-2039.
- Mödder, U. e. a. (2006). *Pareto-reihe radiologie: Kopf/hals*. Stuttgart: Thieme.
- Meyers, C. A. & Brown, P. D. (2006). Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol, 24*, 1305-1309.

- Moller, J., Cluitmans, P. & Rasmussen, L. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*, 251, 857-61.
- Monk, T., Weldon, B. & Garvan, C. (2008). Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108, 18-30.
- Moskopp, D. & Wassmann, H. (2014). *Pareto-reihe radiologie: Kopf/hals*. Stuttgart: Schattauer.
- Murkin, J., Newman, S., Stump, D. & Blumenthal, J. (1995). Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 59, 1289-1295.
- Paulus, W. & Schröder, J. M. (2012). *Pathologie, neuropathologie*. Berlin, 3. Auflage: Springer.
- Posner, M. I. & Boies, S. J. (1971). Components of attention. *Psychological Review*, 78, 391-408.
- Robertson, I., Tegnér, R. & Tham, K. (1995). Sustained Attention Training for Unilateral Neglect: Theoretical and Rehabilitation Implications. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 416-430.
- Rundshagen, I. (2014). Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt Int* 2014, 111, 119-25.
- Schenning, K., Murchison, C., Mattek, N., Kaye, J. & Quinn, J. (2015). *The Role of Sex in Postoperative Cognitive & Functional Decline*, Stand: 23.11.2015. Zugriff auf <https://ep70.eventpilotadmin.com/web/page.php?page=IntHtml&project=AAIC15&id=5336>
- Shen, C., Bao, W., Yang, B., Xie, R., Cao, X., Luan, S. & Mao, Y. (2012). Cognitive deficits in patients with brain tumor. *Chin Med J*, 125, 2610-2617.
- Siewert, J. R. & Stein, H. J. (2012). *Chirurgie*. Berlin, Heidelberg, 9., überarbeitete Auflage: Springer.
- Sturm, W. (2005). Fortschritte der neuropsychologie, band 4. In *Aufmerksamkeitsstörungen*. Hogrefe.
- Tombaugh, T. & McIntyre, N. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, 40, 922-935.
- Tonn, J.-C. (2010). *Meningeome*, Stand: 04.12.2013. Zugriff auf http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_hirntumor_meningeom.html?markierung=meningeom
- Tucha, O., Smely, C. & Lange, K. W. (2001). Effects of surgery on cognitive functioning of elderly patients with intracranial meningioma. *Br J Neurosurg*, 15, 184-188.
- Tucha, O., Smely, C., Preier, M., Becker, G., Paul, G. M. & Lange, K. W. (2003). Preoperative and postoperative cognitive functioning in patients with frontal meningiomas. *J Neurosurg*, 98, 21-31.
- Tucha, O., Smely, C., Preier, M. & Lange, K. W. (2000). Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery*, 47, 324-334.
- van der Vossen, S., Schepers, V. P. M. & Berkelbach van der Sprenkel, J. W. (2014). Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery. *J Rehabil Med*, 46, 430-437.
- van Nieuwenhuizen, D., Ambachtsheer, N., Heimans, J., Reijneveld, J. C., Peerdeman, S. M. & Klein, M. (2013). Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients

- with radiologically suspected meningiomas. *J Neurooncol*, 113, 433-440.
- Warmuth-Metz, M. (2005). *Leitlinien zur diagnostischen Bildgebung bei Hirntumoren der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft, Stand: 18.09.2013*. Zugriff auf <http://www.neuroonkologie.de/fileadmin/neuroonkologie/pdf/Bildgebung-08092005.pdf>
- Wefel, J. S., Kayl, A. E. & Meyers, C. A. (2004). Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. *Br J Cancer*, 90, 1691-1696.
- Winking, M. & Ischebeck, W. (2015). *Medizinische Informationen für Patienten, Stand: Juli 2015*. Zugriff auf <http://www.dgnc.de/dgnc-homepage/patienteninformationen.html>
- Winkler, P. A., Uhl, E., Lehmborg, J. & Tonn, J. C. (2007). *Meningeome und Meningeomatose; MANUAL Hirntumoren und spinale Tumoren*. München, 3. Auflage: Tumorzentrum München.
- Yoshii, Y., Tominaga, D., Sugimoto, K., Tsuchida, Y., Hyodo, A., Yonaha, H. & Kushi, S. (2008). Cognitive function of patients with brain tumor in pre- and postoperative stage. *Surgical Neurology*, 69, 51-61.
- Zomeran, A. & Brouwer, W. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford, 1. Auflage: Oxford University Press.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank allen nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe das Anfertigen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Florian Ringel, meinem Doktorvater, für das Überlassen des Themas für diese Arbeit bedanken. Ebenso gilt mein Dank Herrn PD Dr. Jens Gempt, für die fachliche Betreuung und Beratung sowie für die Bereitstellung der Arbeitsmaterialien. Ebenso danke ich Fabian Wittek und Judith Müller, meinen beiden Mitdoktoranden, für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Datenerhebung und all den Mitarbeitern der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum Rechts der Isar, die die Arbeit unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an die Patienten, die aufgrund ihrer freiwilligen Teilnahme an der Studie das Erstellen dieser Arbeit erst möglich gemacht haben. Mir war immer bewusst, in welcher schwieriger Lebensphase sie sich zu dem Zeitpunkt gerade befunden haben und weiß umso mehr zu schätzen, dass sie dazu bereit waren. Stephan Wieser danke ich nicht nur für seine gewissenhafte Teilnahme an der Studie, sondern auch für sein weiteres Einbringen in das Projekt und seine stete Unterstützung.

Eine große Unterstützung war mir immer Jenny Merle in allen Fragen rund um das Fachliche und Organisatorische dieser Arbeit, sowie für den Ansporn dazu, und Andrei Merle, ohne dessen geduldigen technischen Support zu jedem erdenklichen Zeitpunkt ich wahrscheinlich regelmäßig verzagt hätte.

Allen Freunden und Kommilitonen, die während des Schreibens für die Motivation, den fachlichen Austausch und auch die nötige Ablenkung gesorgt haben, danke ich sehr für diese Zeit.

Der wichtigste Dank geht an meine Eltern und Geschwister, die in jeder Lebensphase meine wichtigste Stütze sind. Nur durch sie war es mir überhaupt möglich, diesen Weg zu gehen, mit ihrer liebevollen und geduldigen Unterstützung wurde mir das Studium und diese Arbeit erst ermöglicht. Vielen lieben Dank, dass ihr immer da seid!

Dankeschön!

Lebenslauf

Julia Maria Ruhland

31. Juli 1988 in Rosenheim

Ausbildung

Sep 1999 - Jun 2008 Karolinen-Gymnasium Rosenheim (Abitur: Note 1,5)

Okt 2008 - Sep 2010 Medizinstudium an der LMU München (1. Staatsexamen: Note 3,0)

Okt 2010 - Mai 2015 Medizinstudium an der TU München

April 2014 2. Staatsexamen: Note 2,0

Mai 2015 3. Staatsexamen: Note 1,0

Klinische Erfahrung

Mrz 2011 - Apr 2011 Famulatur bei Prof. Dr. Koenig, Neurologie, Schön Klinik Bad Aibling

Aug 2011 - Sep 2011 Famulatur in der Kinderarztpraxis Dr. von Koskull/Becker, Bad Aibling

Feb 2012 - Apr 2012 Famulatur bei Dr. Mbome, Buea Regional Hospital, Kamerun

Aug 2012 - Sep 2012 Famulatur bei Prof. Dr. Meyer, Neurochirurgie, Klinikum Rechts der Isar

Mai 2014 - Sep 2014 1. Tertial: Inneren Medizin, PD Dr. Eckel, Romed Klinikum Bad Aibling

Sep 2014 - Dez 2014 2. Tertial: Chirurgie, Prof. Dr. Agha,
Städtisches Klinikum München-Bogenhausen

Dez 2014 - Apr 2015 3. Tertial: Urologie, Prof. Dr. Gschwend, Klinikum Rechts der Isar

Beruflicher Werdegang

seit Jan 2016 Assistenzärztin in Weiterbildung Urologie am Klinikum Garmisch-Partenkirchen

27. September 2019