

**Technische Universität München**  
**Fakultät für Medizin**

**Kartierung kortikaler arithmetischer Prozessierung via  
transkranieller Magnetstimulation bei Patienten mit  
parietalen Tumoren beider Hemisphären**

Katharina Drummer

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

Vorsitz: Prof. Dr. Bernhard Meyer

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg
2. Priv.–Doz. Dr. Friederike Schmidt-Graf

Die Dissertation wurde am 07.09.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2021 angenommen.

**Für  
Meine Familie**

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1. ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. EINLEITUNG.....</b>	<b>3</b>
2.1. Rationale der Kartierung arithmetischer Prozessierung kortikal.....	3
2.2. Modalitäten der Zahlenprozessierung.....	6
2.3. Verteilung der Rechenfunktion im Gehirn.....	7
2.4. Intrakranielle Tumoren.....	9
2.4.1. Glioblastom.....	10
2.4.2. Astrozytom.....	11
2.4.3. Hämangioblastom.....	11
2.4.4. Metastasen.....	12
2.5. Transkranielle Magnetstimulation.....	13
2.5.1. Definition und Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation.....	13
2.5.2. Indikationen für die transkranielle Magnetstimulation.....	15
2.5.3. Vor- und Nachteile der transkraniellen Magnetstimulation.....	17
2.6. Fragestellung und Zielsetzung der Studie.....	18
<b>3. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>20</b>
3.1. Ethische Rechtfertigung.....	20
3.2. Patientenauswahl.....	20
3.3. Studiendesign.....	21
3.4. Präoperative apparative Untersuchungen und Tests.....	21
3.4.1. Magnetresonanztomographie (MRT).....	21
3.4.2. Zahlenverarbeitungs- und Rechentest.....	21
3.4.2.1. Verarbeitung von Rechenzeichen.....	22
3.4.2.2. Kopfrechnen.....	22
3.4.2.3. Anordnen von Zahlen.....	24
3.4.2.4. Schriftliches Rechnen.....	24
3.5. Rechenkartierung.....	25
3.5.1. Ablauf einer Rechnensequenz.....	25
3.5.2. Auswertung der nrTMS-Daten.....	32
3.5.3. Statistische Auswertung.....	33
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>35</b>
4.1. Patientencharakteristik.....	35

4.2. Resultate des ZRT .....	40
4.3. Fehlerverteilung .....	42
4.4. Korrelation der nrTMS-Daten mit dem postoperativen Outcome .....	47
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>52</b>
5.1. Kartierung der Rechenfunktion.....	52
5.1.1. Anwendbarkeit der nTMS.....	52
5.1.2. Einfluss von Tumorentität und -lokalisierung .....	53
5.2. Herausforderungen des Rechenmappings .....	55
5.2.1. Anwendungsgrenzen der nrTMS .....	55
5.2.2. Patientenabhängige Faktoren.....	55
5.2.3. Limitationen dieser Studie.....	57
5.3. Ausblick.....	59
5.3.1. Integration der nrTMS-Daten in die Tumorsektion .....	59
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>61</b>
6.1. English .....	61
6.2. Deutsch.....	62
<b>7. REFERENZEN.....</b>	<b>63</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>69</b>
<b>9. LEBENSLAUF.....</b>	<b>70</b>
<b>10. PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>71</b>

# 1. ABKÜRZUNGEN

---

anG	Gyrus angularis
AP	arithmetische Prozessierung
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DCS	Direkte kortikale Stimulation
DT	Display Time
DTI-FT	Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking
ER	Fehlerrate (Error Rate)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HGG	High Grade Gliom
Hz	Hertz
IDH1/2	Isocitratdehydrogenase
IPI	Inter-Picture-Intervall
IPL	Inferiorer Parietallappen
KPS	Karnofsky Performance Score
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	Motor Evoked Potential (motorisch evoziertes Potential)
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NPCT	Number processing and calculation test
nrTMS	navigierte repetitive transkranielle Magnetstimulation
nTMS	navigierte transkranielle Magnetstimulation
PET	Positronenemissionstomographie
PTI	Picture-to-Trigger-Intervall
rMT	resting Motor Threshold
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region of Interest

rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SCS	subkortikale Stimulation
VAS	Visuelle Analagskala
VHLS	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
vPrG	ventraler Präzentraler Gyrus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WMA	World Medical Association
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZRT	Zahlenverarbeitungs- und Rechentest

## 2. EINLEITUNG

---

### 2.1. Rationale der Kartierung arithmetischer Prozessierung kortikal

Jeder neurochirurgische Eingriff birgt das potentielle Risiko einer Funktionsstörung, sobald der Eingriff in einem eloquenten Areal oder in der Nähe eines solchen Areals erfolgt. Als eloquentes Areal wird hierbei ein Bereich des Gehirns bezeichnet, dessen Schädigung zu einem erheblichen Verlust essentieller Funktionen wie beispielsweise der Motorik oder der Sprache führt. Aus dieser Schädigung kann wiederum eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität resultieren.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer persistierenden postoperativen Funktionseinschränkung ist dabei stark abhängig von der Pathologie, der Lokalisation und der individuellen Verteilung funktionell relevanter Bereiche im Gehirn des Patienten (De Witt Hamer, Robles et al. 2012). Lange Zeit galten Tumoren in eloquenter Lokalisation aufgrund mangelnder prä- und intraoperativer Darstellbarkeit als inoperabel. Die stetige Forschung sowie die technischen Neuerungen führen zu einem wachsenden Wissen bezüglich der individuellen Verteilung essentieller Funktionen im Gehirn. Somit gelingt es, die neurochirurgischen Resektionen selbst dieser Tumoren immer routinierter und risikoärmer zu gestalten und so den Anteil an postoperativen Funktionseinschränkungen verhältnismäßig gering zu halten. Demnach gilt bei der Resektion von intrakraniellen Tumoren der Erhalt der motorischen, sprachlichen und kognitiven Funktionen als eines der höchsten Ziele (Schnell and Krieg 2016).

Neben dem beschriebenen Funktionserhalt nimmt ebenfalls die maximale Tumorresektion eine entscheidende Rolle ein, welche in diesem Kontext miteinander vereinbart werden müssen (Sanai, Mirzadeh et al. 2008, De Witt Hamer, Robles et al. 2012). Um unter Einbezug dieser beiden Ziele das bestmögliche postoperative Outcome zu gewährleisten, rückte die prä- und postoperative Identifizierung von eloquenten Arealen während der letzten Jahrzehnte immer weiter in den Vordergrund. Hierbei wurden verschiedene Methoden zur präoperativen Bildgebung und Funktionsdarstellung etabliert, wie beispielsweise die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) oder elektrophysiologische Techniken wie die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS).

Als Goldstandard für die Identifikation eloquenter Areale gilt die direkte kortikale und subkortikale Stimulation (DCS und SCS), welche eine kontinuierliche Funktionsüberwachung gewährleistet und vor allem für die direkte intraoperative Lokalisation von Motorik und Sprache verwendet wird. Lediglich die Kartierung und Überwachung dieser beiden essentiellen Funktionen gelten aktuell als etabliert und werden in neurochirurgischen Zentren routinemäßig durchgeführt. Die Magnetenzephalographie (MEG) ist eine nicht-invasive Methode zur Messung der magnetischen Aktivität des Gehirns mittels äußeren Sensoren, welche neben der Detektierung eloquenter Hirnareale eine zentrale Rolle in der Epilepsie-Diagnostik einnimmt (Baillet 2017, Burgess 2019).

Welche spezielle Methode nun bevorzugt angewandt wird, ist abhängig von der jeweiligen Funktionskartierung bzw. -überwachung sowie dem präoperativen oder intraoperativen Setting (Tabelle 1). Die intraoperative Sprachüberwachung und -kartierung erfolgt im Rahmen von Wachoperationen (Schnell and Krieg 2016).

<b>Tabelle 1. Modalitäten zur Kartierung und intraoperativen Funktionsüberwachung</b>				
<b>Kartierung/ Überwachung</b>	<b>Motorfunktion</b>		<b>Sprachfunktion</b>	
	<b>kortikal</b>	<b>subkortikal</b>	<b>kortikal</b>	<b>subkortikal</b>
<b>Präoperative Kartierung</b>	fMRT MEG nTMS	DTI-FT	fMRT MEG nTMS	DTI-FT
<b>Intraoperative Kartierung</b>	DCS	SCS	DCS (Wachoperation)	SCS (Wachoperation)
<b>Intraoperative Überwachung</b>	Kontinuierliche DCS		Wachoperation	

*Tabelle 1: Übersicht über die am häufigsten verwendeten Modalitäten zur präoperativen und intraoperativen Kartierung sowie zur intraoperativen kontinuierlichen Funktionsüberwachung. (Quelle: Schnell O., Krieg S., Prä- und intraoperatives Mapping und Monitoring. In: MANUAL Hirntumoren und spinale Tumoren, 4. Auflage 2016, W. Zuckschwerdt Verlag München, S.54 (Schnell and Krieg 2016)).*

*DCS= direkte kortikale Stimulation; SCS= subkortikale Stimulation; DTI-FT= diffusion tensor imaging fiber tracking; fMRT= funktionelle Magnetresonanztomographie; MEG= Magnetenzephalographie; nTMS= navigierte transkranielle Magnetstimulation.*

Die Kartierung der verschiedenen Funktionen erfolgt primär intraoperativ mittels DCS und DSCS, mit der voranschreitenden Entwicklung der nrTMS nun auch zunehmend präoperativ (Duffau, Denvil et al. 2002, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2013, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015). Abgesehen von Motorik und Sprache gibt es jedoch auch weitere kognitive Modalitäten, welche für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung sind. In spezialisierten Kliniken werden deshalb auch höhere kortikale Funktionen mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) kartiert, so zum Beispiel die Gesichtserkennung, das räumliche Bewusstsein, das Arbeitsgedächtnis sowie ein funktionierendes Beurteilungsvermögen (Thiebaut de Schotten, Urbanski et al. 2005, Plaza, Gatignol et al. 2008, Giussani, Pirillo et al. 2010, Brandling-Bennett, Bookheimer et al. 2012). Eine weitere wichtige Hirnfunktion stellt die numerische sowie arithmetische Prozessierung (AP) dar (Della Puppa, De Pellegrin et al. 2013, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015). Das Rechnen sowie die Zahlenverarbeitung spielen eine zentrale Rolle im alltäglichen Leben, sie finden beispielsweise Anwendung beim Einkauf, der eigenen Vermögensverwaltung oder auch nur beim Ablesen von Datum und Uhrzeit. Zusätzlich ist im Rahmen der Ausübung zahlreicher beruflicher Tätigkeiten ein intaktes Rechenvermögen essentiell, z.B. bei Buchhaltern oder Informatikern (Rapin 2016, Haberstroh and Schulte-Körne 2019). Demnach scheint es nur sinnvoll, diese Funktion auch postoperativ erhalten zu wollen.

Um die rechen- und zahlenrelevanten Areale eines Patienten nun präoperativ zuverlässig darstellen zu können, bedarf es einer nicht-invasiven und replizierbaren Technik. Hierfür hat sich in den letzten 10 Jahren insbesondere die Methode der navigierten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (nrTMS) bewährt, welche zunächst vor allem für die präoperative Kartierung des Motorkortex verwendet wurde (Krieg, Shiban et al. 2012, Krieg, Shiban et al. 2013). Im Verlauf zeigte sich das große Potenzial dieser Technik auch für weitere Bereiche des Mappings wie der Bestimmung sprachnegativer kortikaler Areale (Picht, Krieg et al. 2013, Tarapore, Findlay et al. 2013). Außerdem gelang es bereits Mauerer et al., die Lokalisation der Rechnen- und Zahlenverarbeitungsfunktion bei gesunden Probanden mittels nrTMS zu kartieren und

insbesondere auch die Lokalisation dieser Funktionen anhand vordefinierter kortikaler Areale zu differenzieren (Maurer, Tanigawa et al. 2016). Dieser Schritt wurde ermöglicht, indem zunächst mittels nicht-navigierter rTMS (rTMS) aufgezeigt wurde, dass der parietale Lappen des Gehirns maßgebend an der arithmetischen Prozessierung beteiligt ist (Sandrini, Rossini et al. 2004, Arsalidou and Taylor 2011, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2013) und eine Stimulation über diesem Bereich zu einer Inhibition der AP über beiden Hemisphären führte (Andres, Pelgrims et al. 2011).

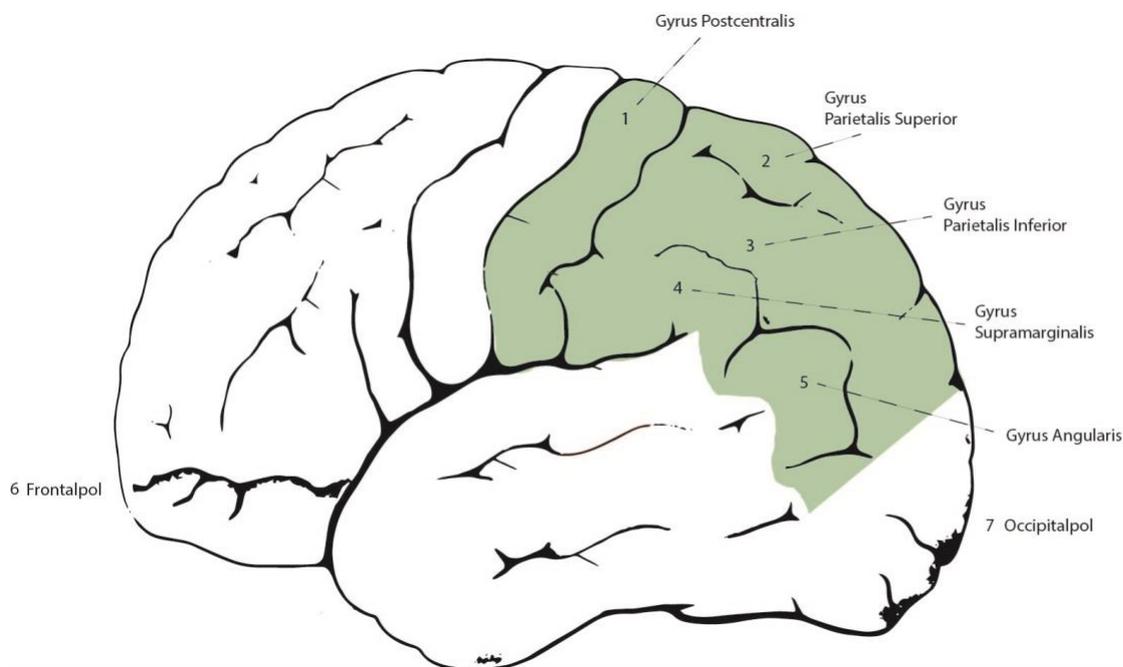
## **2.2. Modalitäten der Zahlenprozessierung**

Die arithmetische und numerische Prozessierung bildet eine sehr weitläufige Thematik, welche tagtäglich bewusst sowie unbewusst Anwendung in unserem Leben findet. Meist wird sie ausschließlich auf die Mathematik als Wissenschaft reduziert, welche sich mit dem Rechnen mit Zahlen sowie der Untersuchung von geometrischen Formen und räumlichen Verhältnissen beschäftigt. Jedoch verwenden wir Zahlen auch beim Abschätzen von Mengen, um die Uhrzeit anzugeben oder etwas genau abzuzählen. Dabei können die Zahlen entweder mündlich oder schriftlich wiedergegeben werden, die schriftliche Darstellung lässt sich wiederum in Worte (z.B. zwei), Objekte (z.B. ♣♣) sowie arabische und römische Zeichen (z.B. 2 und II) unterteilen.

Prinzipiell müssen Rechenaufgaben, bei denen aktiv ein Ergebnis ermittelt werden muss, von der reinen Zahlenverarbeitung unterschieden werden. Letztere beinhalten Aufgaben wie beispielsweise das Zählen, die Erstellung von Rangordnungen oder den Vergleich von Mengen, nicht jedoch das Rechnen mit Zahlen. Die Fähigkeit der Zahlenverarbeitung wird jedoch als Grundlage für die arithmetische Verarbeitung angesehen, da sowohl für einfache als auch für komplexe Rechenaufgaben die Zahlen zunächst erkannt und korrekt beurteilt werden müssen (Dehaene 1992, Dehaene, Piazza et al. 2003, Fehr, Code et al. 2007). Der Großteil der Neuroimaging-Studien zur Lokalisation der arithmetischen Prozessierung verwendet simple Rechenaufgaben mit einer Kombination aus zwei einstelligen Ziffern (z.B.  $2+6$ ) oder einer einfachen sowie einer zweistelligen Ziffer (z.B.  $13-5$ ) (Fehr, Code et al. 2007, Andres, Pelgrims et al. 2011). Selten finden sich Studien zur komplexen mathematischen Problemlösung wie dem Integralrechnen (Krueger, Spampinato et al. 2008).

### 2.3. Verteilung der Rechenfunktion im Gehirn

Die oben genannte Gliederung lässt bereits vermuten, dass sich die arithmetische Prozessierung nicht nur auf ein einziges spezifisches Gehirnareal zurückführen lässt, sondern je nach Darbietung (ob visuell oder auditiv) und Aufgabenstellung auch distant lokalisierte Areale aktiviert werden. Frühere Studien konnten mithilfe von fMRT und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigen, dass der inferiore parietale Lappen (IPL, Abbildung 1) der dominanten Hemisphäre maßgeblich an der Zahlenverarbeitung und Rechenfunktion der Menschen beteiligt ist (Dehaene, Tzourio et al. 1996, Burbaud, Camus et al. 1999, Cohen, Dehaene et al. 2000, Cowell, Egan et al. 2000, Arsalidou and Taylor 2011, Maurer, Tanigawa et al. 2016).



*Abbildung 1: Übersicht über den Parietallappen der linken Hemisphäre. Die Abbildung stellt eine Ansicht auf den linken parietalen Lappen dar, welcher maßgeblich für die Rechenfunktion verantwortlich ist.*

Basierend auf diesem Wissen führten Whalen und etwas später auch Duffau bipolare direkte kortikale Stimulation an Patienten mit linksseitigen parietalen Gehirntumoren durch, während diese im Rahmen einer Wachkraniotomie Rechenaufgaben bearbeiten mussten (Whalen, McCloskey et al. 1997, Duffau, Denvil et al. 2002). Sie konnten damit die Beteiligung des linken parietalen Lappens an der arithmetischen

Prozessierung bestätigen, Duffau präziserte sich zudem auf den linken (in diesem Fall dominanten) Gyrus angularis (anG) (Duffau, Denvil et al. 2002). Daraufhin folgten weitere Studien, die ebenfalls mithilfe der DCS die zentrale Rolle des parietalen Lappens bei der Verarbeitung von Zahlen bestärken (Roux, Boetto et al. 2003, Kurimoto, Asahi et al. 2006, Roux, Boukhatem et al. 2009, Pu, Li et al. 2011, Yu, Chen et al. 2011). Ein weitreichender Schritt gelang schließlich Della Puppa. Seinen Untersuchungen mittels DCS zeigten, dass zusätzlich zum linken auch der rechte Parietallappen an der Rechenfunktion beteiligt ist. Außerdem gelang es ihm, mit der gleichen Methode auch die involvierten subkortikalen Faserbahnen darzustellen (Della Puppa, De Pellegrin et al. 2013, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015).

Auch die Arbeitsgruppe um Sandrini et al. widmete sich der Lokalisation der Rechenfunktion via nicht-navigierter rTMS (Sandrini, Rossini et al. 2004). Sie ließen die Patienten einfache Aufgaben zum Thema Zahlenvergleich durchführen, während sie rTMS über dem linken inferioren parietalen Lappen applizierten. Es gelang ihnen, die Geschwindigkeit der Zahlenverarbeitung ihrer Probanden bei Stimulation des linken IPL deutlich zu reduzieren, nicht jedoch bei Stimulation des rechten IPL. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe um Gobel et al., die ihren Probanden Additionsaufgaben darbot, während sie den linken sowie den rechten Parietallappen transkranial stimulierten. Wieder gelang eine transiente Störung der Rechenfunktion über dem linken Parietallappen, nicht jedoch über dem rechten (Gobell, Rushworth et al. 2006).

Andres et al. nutzte daraufhin einen zweizeitigen Ansatz, um die für die Rechenfunktion essentiellen Regionen noch genauer zu lokalisieren. Zunächst identifizierte er mittels fMRT diejenigen kortikalen Areale, die bei der Berechnung von Subtraktions- und Multiplikationsaufgaben eine Aktivierung zeigten. Anschließend stimulierte er diese Bereiche, um sogenannte virtuelle Läsionen zu erzeugen und damit die Rechenfunktion zu unterbrechen. Mit dieser Methode lokalisierte er die arithmetische Prozessierung sowohl im linken als auch im rechten intraparietalen Sulcus (Andres, Pelgrims et al. 2011).

Eine weitere Studie von Maurer et al. hatte zum Ziel, die generelle Durchführbarkeit des Rechenmappings mittels nrTMS bei gesunden Probanden aufzuzeigen und gleichzeitig die genaue Lokalisation der arithmetischen Prozessierung in verschiedenen vordefinierten kortikalen Arealen zu differenzieren (Maurer, Tanigawa

et al. 2016). Sie führte die Kartierung der Rechenfunktion beider Hemisphären via nrTMS bei 20 rechtshändigen, gesunden Personen durch, jeweils mit einer Stimulationsintensität von 100% des resting Motor Thresholds (rMT) und einer Stimulationsfrequenz von 5 Hertz (Hz) und 10 Pulsen. Während der Stimulation mussten die Probanden einfache arithmetische Aufgaben der Bereiche Addition, Subtraktion, Multiplikation und Division lösen. Trotz der Tatsache, dass mithilfe der Stimulation Rechenfehler über beiden Hemisphären ausgelöst werden konnten, zeigte sich mitunter die größte Fehlerrate (ER) für die Gesamtheit der Fehler und bei allen Probanden im rechtseitigen ventralen precentralen Gyrus (vPrG). Daraus lässt sich schließen, dass die induzierten Rechenfehler nicht allein auf die Störung der Rechenfunktion zurückzuführen sind, sondern ihren Ursprung auch in Sprachstörungen oder Dysarthrien haben, welche durch die Stimulation mittels nrTMS induziert wurden. Dies stellt einen deutlichen limitierenden Faktor des Rechenmappings dar und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Insgesamt zeigte sich jedoch ein Großteil der identifizierten rechenpositiven Areale in guter Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur (Maurer, Tanigawa et al. 2016).

Außerdem konnte beobachtet werden, dass bei der Bearbeitung von Rechenaufgaben zusätzlich der präfrontale Kortex aktiviert wurde, welcher mit allgemeinen kognitiven Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht wird. Dieses Arbeitsgedächtnis spielt eine zentrale Rolle in der Überwachung und Manipulation von gegebenen Informationen, wie es beim Rechnen der Fall ist. Es zeigte sich, dass komplexe Aufgabenstellungen deutlich mehr Ressourcen des Arbeitsgedächtnisses in Anspruch nehmen als einfache (Kong, Wang et al. 2005, Fehr, Code et al. 2007). Jedoch konnte diese hohe Beteiligung des präfrontalen Kortex durch regelmäßiges Rechentraining gesenkt werden (Ischebeck, Zamarian et al. 2006).

## **2.4. Intrakranielle Tumoren**

Primäre intrakranielle Tumoren beschreiben Neoplasien, die ihren Ursprung im neuroektodermalen Gewebe des zentralen Nervensystems (ZNS) haben und innerhalb der knöchernen Strukturen des Schädels wachsen. Im weiteren Sinne werden auch Tumoren der angrenzenden extraneuralen Strukturen wie beispielsweise der Meningen, intrakranieller Hormondrüsen oder der Hirnnerven hinzugezählt. Unter

sekundären Hirntumoren versteht man Metastasen, die bei bestehender Tumorerkrankung von einem Primarius eines anderen Organs Absiedlungen in das Gehirn bilden. Besonders häufig entstehen diese in meist fortgeschrittenen Stadien des Bronchialkarzinoms, Mammakarzinoms, malignen Melanoms, Nierenzellkarzinoms sowie der gastrointestinalen Karzinome.

Als weltweit anerkannte Klassifikation der Neoplasien des Nervensystems gilt die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO), welche die Tumoren in Abhängigkeit ihres zellulären Ursprungs, der Histomorphologie, des klinischen Verlaufes und seit 2016 auch der Molekulargenetik in verschiedene Entitäten unterteilt. Die Einteilung erfolgt in vier Grade (Grad I-IV), welche maßgebend für eine etwaige adjuvante Therapie und hilfreich für die Abschätzung der Prognose nach Diagnosestellung ist.

#### **2.4.1. Glioblastom**

Das Glioblastom gehört zu der Gruppe der Gliome und ist die häufigste malignen Tumorart des zentralen Nervensystems. Glioblastome treten meist im höheren Lebensalter auf und sind vor allem in den Großhirnhemisphären und dem Balken lokalisiert. In der WHO-Klassifikation werden sie dem Grad IV zugeordnet, welcher von einem raschen, aggressiven Wachstum und einer Prognose mit einem Überleben von meist nur wenigen Monaten gekennzeichnet ist. Aufgrund des raschen Wachstumsverhaltens zeigt sich bei der Mehrzahl der Patienten typischerweise eine recht kurze Symptomanamnese von wenigen Wochen bis Monate (z.B. Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, fokale neurologische Ausfälle). Diagnostisch erfolgt bevorzugt die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe, wo sich das Glioblastom meist in seiner charakteristischen Form mit kontrastmittelanreicherndem girlandenförmigem Randsaum darstellt. Gesichert wird die Diagnose anhand neuropathologischer Untersuchungen einer Gewebeprobe, welche im Rahmen einer Biopsie oder Tumorresektion gewonnen wurde.

Aufgrund des infiltrativen Wachstums ist kein kurativer Ansatz möglich, vielmehr wird, sofern durchführbar, eine multimodale Therapie aus Resektion und adjuvanter kombinierter Radiochemotherapie durchgeführt, um den Tumor möglichst lange zurückzudrängen und kontrollieren zu können. Bedingt durch das rasche aggressive Wachstum kommt es postoperativ frühzeitig zum Auftreten eines Tumorrezidivs, die

mediane Überlebenszeit beträgt unter maximaler Therapie 15 Monate (Stupp, Brada et al. 2014).

Nach Tumorresektion oder Probenexzision erfolgt die weitere Therapie unter Berücksichtigung histopathologischer und molekulargenetischer Merkmale. Wichtige Biomarker bei der Beurteilung eines High Grade Glioms (HGG) sind z.B. die Isocitratdehydrogenase 1/2-Mutation (IDH1/2-Mutation) sowie die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase-Promotormethylierung (MGMT-Promotormethylierung). Liegt beispielsweise eine MGMT-Promotormethylierung vor, kann durch die adjuvante Temozolomid-Gabe die mediane Überlebenszeit signifikant verbessert werden (23 Monate im Vergleich zu 15 Monaten) (Stupp, Brada et al. 2014).

#### **2.4.2. Astrozytom**

Astrozytome gehören ebenfalls zu den Gliomen und sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die durch ein hohes Maß an zellulärer Differenzierung gekennzeichnet sind. Sie entstehen aus Astrozyten, die zu den sogenannten Gliazellen und somit zum Stützgewebe des zentralen Nervensystems gehören. In der WHO-Klassifikation können die verschiedenen Ausprägungen des Astrozytoms in die Grade I-IV eingeteilt werden, hier konnten in den letzten Jahren entsprechend des molekularen Profils Subgruppen mit sehr unterschiedlicher Prognose identifiziert werden. Klinisch auffällig werden die Patienten meist durch epileptische Anfälle, lokalisationsabhängige Parästhesien und/oder das Auftreten von motorischen Defiziten. Diagnostisch erfolgt die Bildgebung mittels CT oder MRT sowie die endgültige Befundsicherung mithilfe einer histopathologischen Untersuchung nach Probeentnahme oder Tumorresektion. Die Therapie der Wahl bildet die frühzeitige operative Entfernung des Tumors, da hierdurch eine Verlängerung des Überlebens und häufig auch eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann. Je nach histopathologischem Befund und molekularem Profil erfolgt im Anschluss an die operative Resektion eine adjuvante Therapie mittels Radiatio und/oder Chemotherapie.

#### **2.4.3. Hämangioblastom**

Hämangioblastome sind vaskuläre Neoplasien und werden dem WHO-Grad I zugeteilt, durch eine operative Komplettresektion ist auch hier ein kurativer Ansatz möglich. Ursprung dieser Tumorentität ist die Pia mater sowie pathologischen Kapillaren, die überwiegende Lokalisation ist das Kleinhirn. Etwa 80% der Hämangioblastome

entstehen sporadisch. Bei ca 20% der Hämangioblastome ist eine Assoziation mit dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS), eine den Phakomatosen zugehörige seltene erbliche Tumorerkrankung, nachweisbar. Vor allem beim Nachweis multipler Hämangioblastome im ZNS sollte eine VHLS-Diagnostik durchgeführt werden.

Aus ihrer bevorzugten Lage im Kleinhirn (bis zu 85%) ergibt sich die typische klinische Symptomatik der Hämangioblastome, welche überwiegend aus zerebellären Ausfallserscheinungen besteht. Hierzu zählen unter anderem Schwindel, Gang- und Standataxie sowie Störungen der Feinmotorik.

Bei klinischem Verdacht erfolgt zur weiteren Diagnostik die Bildgebung mittels CT oder MRT, wobei das MRT die genauere Methode darstellt. Zusätzlich kann eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt werden, welche selbst kleinste, vaskularisierte solide Tumoranteile nachweisen kann. Die endgültige Diagnosestellung erfolgt jedoch anhand einer histopathologischen Untersuchung nach Probenexzision oder Tumorresektion. Therapie der Wahl bildet die mikrochirurgische Kompletresektion mit kurativem Ansatz, die insbesondere bei solitären Läsionen erfolgreich ist. VHLS-assoziierte Läsionen treten meist gehäuft auf und neigen zu Rezidiven, weshalb die Operation vor allem den symptomatischen und größtenprogredienten Läsionen vorbehalten ist.

#### **2.4.4. Metastasen**

Metastasen machen die überwiegende Mehrheit intrakranieller Tumoren aus. Es handelt sich dabei um sekundär in das ZNS eingewanderte Neoplasien, welche aus einer Absiedelung von Tumorzellen von einem primären systemischen Tumor entstehen. Die häufigsten zerebralen Filiae entstehen aufgrund eines Primärtumors des Respirationstrakts, gefolgt vom Mamma-Karzinom und dem malignen Melanom (Tabelle 2). Auf diese drei Karzinomtypen lassen sich bereits 75% der zerebralen Metastasen zurückführen. Lässt sich kein Primarius identifizieren, spricht man von einem „Cancer of Unknown Primary“-Syndrom (CUP-Syndrom), welches wiederum 11% der Hirnmetastasen ausmacht. Die Inzidenz von Metastasen steigt mit dem Lebensalter, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (m : w = 1,36:1).

<b>Tabelle 2. Ursprung von Hirnmetastasen und spinalen Metastasen</b>			
<b>Hirnmetastasen</b>		<b>Spinale Metastasen</b>	
<b>Sitz des Primarius</b>	<b>Prozentsatz an Hirnmetastasen</b>	<b>Sitz des Primarius</b>	<b>Prozentsatz an spinalen Metastasen</b>
Respirationstrakt	50%	Mamma	22%
Mamma	15%	Lunge	15%
Haut/Melanome	10,5%	Prostata	10%
Unbekannter Primarius	11%	Malignes Lymphom	10%

*Tabelle 2: Ursprung von Hirnmetastasen und spinalen Metastasen. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die häufigsten Ursprungsorte spinaler sowie intrakranieller Metastasen (Schlegel, Herms et al. 2016).*

Diagnostisch spielt neben der Bildgebung mittels MRT oder CT und der Diagnosesicherung mittels Biopsat vor allem die Identifikation des Primarius eine entscheidende Rolle, um diesen in die Therapieplanung miteinzuschließen. Die drei Säulen der Therapie bilden die chirurgische Resektion, die Chemotherapie sowie die Strahlentherapie (Masuhr, Masuhr et al. 2013, Schlegel, Herms et al. 2016).

## **2.5. Transkranielle Magnetstimulation**

### **2.5.1. Definition und Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation**

Die transkranielle Magnetstimulation ist eine Modalität, welche sich in den letzten Jahren sowohl in der Grundlagenforschung als auch im klinischen Alltag in den Bereichen der Diagnostik und Therapie etabliert hat. Aufgrund der stetig wachsenden Anwendungsbereiche und der fehlenden Invasivität ist diese Methode vielfältig praktikabel und wird von dem Großteil der Patienten gut toleriert.

Bereits 1985 konnte die erste erfolgreiche Anwendung der TMS-Technik, wie wir sie heute kennen, von der Arbeitsgruppe um Anthony Barker verzeichnet werden. Ihnen gelang in einem Experiment die kortikale Stimulation des Motorkortex (Barker, Jalinous et al. 1985). Seither gilt diese Methode als technisch möglich und wurde durch zusätzliche Studien präzisiert sowie auf weitere Gebiete der Medizin ausgedehnt.

Physikalisch nutzt die TMS das Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Dabei erzeugt eine Magnetspule, welche tangential an den Schädel angelegt wird, ein kurzzeitiges Magnetfeld, wodurch es zur Ausbildung eines elektrischen Feldes kommt

(Abbildung 2) (Barker, Jalinous et al. 1985, Ruohonen and Ilmoniemi 1999, Hallett 2000, Ruohonen and Karhu 2010). Dieses elektromagnetische Feld bewirkt daraufhin eine fokale Potentialänderung, wodurch es zu einer neuronalen Depolarisation kommen kann und ein Aktionspotential ausgelöst wird, falls ein bestimmter Schwellenwert der Feldstärke überschritten wird (Ruohonen and Karhu 2010). So lässt sich die Aktivität bestimmter Kortexareale vorübergehend modulieren. Über den kortikospinalen Trakt werden diese Aktionspotentiale dann zu den Zielmuskeln geleitet und können dort mithilfe der Elektromyographie abgeleitet und sichtbar gemacht werden. Dieses peripher angeleitete Signal bezeichnet man als Motor Evoked Potential (MEP).

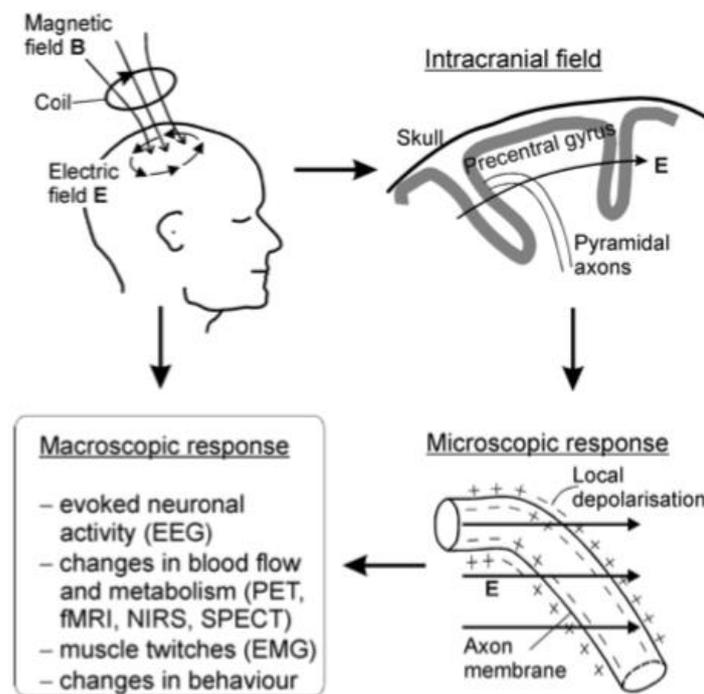


Abbildung 2: Grundlegendes Prinzip der TMS (Ruohonen 1998).

Durch die Variation der Stimulationsintensität oder der Form der Magnetspule kann Einfluss sowohl auf die Stärke als auch die Eindringtiefe des induzierten Feldes genommen werden (Ruohonen and Ilmoniemi 1999, Ruohonen and Karhu 2010). Als gängige Spule hat sich hierbei die Doppelspule, auch Achter- oder Schmetterlingsspule genannt, etabliert. Sie besteht, im Gegenteil zur Einzelspule, aus

zwei sich berührenden oder auch überlappenden Spulen, mit deren Hilfe ein fokaleres Feld induziert wird (Hallett 2000). Solch eine Spule wurde auch in der hier vorliegenden Studie verwendet. Die Applikation der TMS kann als Einzelreiz, Doppelreiz oder als repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) erfolgen, wobei mehrere Stimuli in Serie abgegeben werden.

In den Anfängen der TMS machte man sich die einfachen oberflächlichen anatomischen Landmarken zunutze, um die Magnetspule zu platzieren. Diese Technik war jedoch langfristig zu unpräzise, um den wachsenden Anforderungen und Nutzungsbereichen dieser Methodik gerecht zu werden (Steinmetz, Furst et al. 1990, Ruohonen and Karhu 2010). Da nun jeder Patient, der sich einer TMS unterzieht, individuelle Merkmale beispielsweise im Bezug auf seine Kopfform oder auch die exakte Lokalisation der eloquenten Areale aufweist, kam es zur Verbindung der Neuronavigation mit der TMS-Technik (Ruohonen and Karhu 2010). Durch die dreidimensionale Darstellung der Kortexoberfläche ist es nun möglich, die Stimulationspunkte für jeden Patientien ganz individuell und exakt zu platzieren und somit die TMS-Impulse zielgenau abzusetzen. In der vorliegenden Arbeit unterzogen sich die Patienten der navigierten repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (nrTMS).

### **2.5.2. Indikationen für die transkranielle Magnetstimulation**

Obwohl die TMS ein recht junges Verfahren darstellt, findet sie bereits eine großflächige Anwendung in den verschiedensten medizinischen Bereichen. Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch kann von dieser Methodik profitiert werden, zusätzlich nimmt sie einen hohen Stellenwert in der Forschung ein.

Der therapeutische Nutzen liegt vor allem in der Behandlung von Depressionen, wo durch die Stimulation des präfrontalen Kortex eine deutliche antidepressive Wirkung erzielt werden kann (Berlim, Van den Eynde et al. 2013, Buchholtz 2019). Die additive Therapie mittels TMS bei anderen psychischen Erkrankungen wie z.B. Zwangsstörungen sind Gegenstand aktueller Studien (Euser, Stapert et al. 2017, Rapinesi, Kotzalidis et al. 2019). Darüber hinaus findet die TMS-Technik erfolgreiche Anwendung in der Schmerztherapie, insbesondere bei Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom oder zentralem Schmerz nach spinalen Verletzungen (Defrin, Grunhaus et al. 2007, Ahdab, Ayache et al. 2010, Cheng 2013, Fricova, Klirova et al. 2013) sowie bei der Behandlung von chronischem Tinnitus, Parkinson- Erkrankungen

sowie auch diversen Beeinträchtigungen in Folge eines Apoplex (Fregni, Simon et al. 2005, Kim, Kim et al. 2014, Folmer, Theodoroff et al. 2015, Liao, Xing et al. 2017, Hernandez-Pavon and Harvey 2019).

Der größte diagnostische Nutzen durch Anwendung der TMS findet sich in der Neurochirurgie. Liegt eine Läsion in einem eloquenten Gehirnareal vor, kann präoperativ eine individuelle Kartierung dieses funktionellen Gebietes erfolgen um das Risiko eines postoperativen neurologischen Defizits im Sinne einer persistierenden Funktionsstörung so gering wie möglich zu halten. Als etablierteste Methode der individuellen Kartierungen gilt insbesondere das Motormapping, welches heutzutage routinemäßig in den neurochirurgischen Zentren durchgeführt wird, welche sich die TMS-Technik zunutze machen. Die nTMS hat sich hierbei erfolgreich gegen die bisher gängigen präoperativen Untersuchungsmethoden zum Motormapping wie dem fMRT und dem MEG durchgesetzt, nicht jedoch gegen den herrschenden Goldstandard des Motormappings, nämlich der intraoperativen direkten kortikalen Stimulation (Krieg, Shiban et al. 2012). Studien jedoch zeigen, dass Patienten, die zusätzlich ein präoperatives Motormapping mittels TMS erhalten haben, ein verbessertes postoperatives funktionelles Outcome aufweisen (Frey, Schilt et al. 2014, Krieg, Sabih et al. 2014).

Neben der Kartierung des Motorkortex gilt mittlerweile auch das Sprachmapping als anerkannte Methode, auch wenn diese Technik noch nicht gleichermaßen stark etabliert ist. Da die Verteilung der Sprachfunktion im Gegensatz zur Motorik jedoch größere individuelle Unterschiede und eine höhere Variabilität bezüglich der intrakraniellen Lokalisation aufweist, stellte sie eine deutliche Herausforderung dar (Ojemann 1979). Die erste Studie hierzu führte Pascual-Leone im Jahre 1991 durch (Pascual-Leone, Gates et al. 1991). Darauf folgenden Studien konnten zeigen, dass die Lokalisation der Sprache durch Störung der Sprachfunktion mittels repetitiver nichtnavigierter TMS sowie auch repetitiver navigierter TMS umsetzbar (Epstein 1998) und auch in der präoperativen Beurteilung des Operationsgebietes durchaus hilfreich ist, da eine hohe Korrelation zu den intraoperativ via DCS ermittelten sprachnegativen Punkten besteht (Picht, Krieg et al. 2013, Tarapore, Findlay et al. 2013).

Betrachtet man nun höhere kognitive Funktionen wie beispielsweise die Rechenfunktion, konnten in früheren Studien zwar bereits mithilfe von fMRT und DCS jene Kortexareale detektiert werden, die an der arithmetischen Prozessierung beteiligt sind, jedoch bilden diese Untersuchungen noch keinen präoperativen Standard

(Duffau, Denvil et al. 2002, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015). Die Lokalisierung dieser Areale via nrTMS ist ein recht neuer, dennoch vielversprechender Ansatz. Es konnte bereits anhand von gesunden Probanden gezeigt werden, dass es mit dieser nicht-invasiven Methode grundsätzlich möglich ist, die Rechenfunktion zu lokalisieren und die gewonnenen Daten mit den intraoperativ (mittels DCS) erhobenen Informationen übereinstimmen (Maurer, Tanigawa et al. 2016). Demnach kommt dem Parietallappen, insbesondere dem Gyrus angularis, eine essentielle Rolle zu. In diese Studie soll nun gezeigt werden, dass die präoperative Lokalisierung der Rechenfunktion mittels nrTMS bei Patienten mit parietalen Gehirntumoren einen durchaus sinnvollen Ansatz darstellt.

### **2.5.3. Vor- und Nachteile der transkraniellen Magnetstimulation**

Obwohl die nTMS noch ein recht junges Verfahren darstellt, hat sie bereits Einzug in den Alltag zahlreicher großer neurochirurgischer Kliniken erhalten. Dank der laufenden Forschungen wächst das Anwendungsgebiet dieser Methode stetig, was sicher unter anderem den zahlreichen Vorteilen zuzuschreiben ist.

Wie auch bei der DCS basiert das Prinzip der TMS auf dem sogenannten „virtuellen Läsionsmodell“. Dabei geht man davon aus, dass es aufgrund der Stimulation zu einer kurzfristigen Störung im Bereich des stimulierten Kortexareals kommt, was zu temporären Ausfällen beispielsweise der Motorik, der Sprache oder in diesem Fall der Rechenfunktion führt (Pascual-Leone, Walsh et al. 2000). Da bereits wiederholt nachgewiesen werden konnte, dass eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen des Motorik- sowie auch Sprachmappings der intraoperativen DCS sowie der präoperativen nTMS besteht, eröffnet die TMS einen ganz neuen Zugang zur individualisierten Operationsplanung (Tarapore, Tate et al. 2012, Picht, Krieg et al. 2013). Auch wenn diese Korrelation im Bezug auf das Rechenmapping noch nicht direkt gesichert werden konnte, ergeben sich die Vor- und Nachteile letztendlich aus dem direkten Vergleich der nTMS und der DCS.

Ein entscheidender Vorteil der TMS gegenüber der DCS bildet mit Sicherheit die Datenerhebung außerhalb des intraoperativen Settings, weshalb die gewonnenen Ergebnisse bereits in die Operationsplanung im Sinne der Navigation miteinbezogen werden können und dem Operateur somit präoperativ einen verbesserten Überblick über die Lage des Tumors im Bezug auf eloquente Areale des zu operierenden Patienten bietet. Dies hat zum Ziel, eine ausgedehntere Tumorsektion auch bei den

Patienten zu ermöglichen, die aus psychischen oder anderweitigen Gründen für eine Wachoperation nicht in Frage kommen, da auch randständiges Tumorgewebe bzw. die angrenzenden Infiltrationszone im präoperativen Setting auf Funktion überprüft werden können. Idealerweise ergänzt man die DCS mit einer präoperativen TMS-Kartierung, wodurch die Möglichkeit besteht, diese intraoperativ zielgerichteter durchzuführen. Außerdem zeichnet sie die TMS durch ihre Nicht-Invasivität aus. Dies bietet auch den Vorteil, dass neben Patienten mit intrakraniellen Läsionen, welchen eine Operation bevorsteht, auch gesunde Probanden sowie Patienten mit neuropsychologischer Symptomatik von dieser Methode profitieren.

Anhand der präoperativen Identifikation von motor-, sprach- oder rechenrelevanten Arealen kann zudem eine annähernde Einschätzung über mögliche postoperative Funktionsdefizite getroffen werden, worüber der Patient im präoperativen Aufklärungsgespräch informiert und somit vorbereitet werden kann. Dies kann positive Auswirkungen auf die Arzt-Patienten-Beziehung haben.

Picht et al. konnten in ihrer Studie im Bezug auf die Kartierung der Sprachfunktion einen entscheidenden Nachteil der transkraniellen Magnetstimulation gegenüber dem Goldstandard der DCS aufzeigen: ihre hohe Sensitivität bei geringer Spezifität. Das präoperative nTMS-Mapping der kortikalen Sprachareale ergab eine Sensitivität von 90,2%, die Spezifität belief sich lediglich auf 23,8% (Picht, Krieg et al. 2013). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die TMS die funktionsinvolvierten als auch die funktionsessentiellen Areale erfasst.

Ein weiterer Nachteil der TMS bestehen darin, dass Patienten mit metallischen Implantaten in der Nähe des Stimulationscoils wie beispielsweise einem Cochleaimplantat oder einem Herzschrittmacher im Vorhinein von der TMS-Untersuchung ausgeschlossen werden müssen, da es aufgrund des erzeugten Magnetfeldes zu Funktionsstörungen in besagten Implantaten kommen kann. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, durch die repetitive Stimulation einen Krampfanfall insbesondere bei den Patienten auszulösen, die bereits an einer Epilepsie leiden.

## **2.6. Fragestellung und Zielsetzung der Studie**

Wie bereits beschrieben, stellt die Rechenfunktion eine nicht zu vernachlässigende kognitive Fähigkeit im Alltag des Patienten dar. In früheren Studien konnte bereits im Rahmen von Wachoperationen die Rechenfunktion lokalisiert und somit geschont

werden (Della Puppa, De Pellegrin et al. 2013), weitere Studien zeigten die prinzipielle Durchführbarkeit des Rechenmappings mittels nrTMS bei gesunden Probanden (Maurer, Tanigawa et al. 2016).

Diese Studie hat nun zum Ziel, den Stellenwert des Rechenmappings bei der perioperativen Vorbereitung von Patienten mit parietalen Gehirntumoren zu evaluieren und die Aussagekraft der mittels nrTMS erhobenen Daten zu prüfen. Hierfür werden die zuvor mittels nrTMS identifizierten rechenpositiven kortikalen Areale mit dem postoperativen Ergebnis der Rechenfunktion der Patienten korreliert und beurteilt, inwiefern durch die Resektion dieser Areale die arithmetischen Fähigkeiten konstant beziehungsweise schlechter wurden.

## **3. MATERIAL UND METHODEN**

---

### **3.1. Ethische Rechtfertigung**

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki wurde die vorliegende Studie vor ihrer Durchführung von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar geprüft und für ethisch unbedenklich befunden (Zulassungsnummer 5811/13). Vor Studienteilnahme erfolgte eine ausführliche Aufklärung aller Patienten mittels eines standardisierten Aufklärungsbogens, mit dessen Unterschrift die Patienten in die Durchführung von Untersuchungen zu Studienzwecken einwilligten.

### **3.2. Patientenauswahl**

In einem Zeitraum von November 2014 bis April 2017 wurden die Daten von insgesamt 26 Patienten erhoben. Untersucht wurden 13 Frauen (50%) und 13 Männer (50%) im Alter von 24 bis 85 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei  $62 \pm 15$  Jahren. Alle Patienten befanden sich zur geplanten Resektion eines parietal gelegenen Hirntumors in der neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar. Indikation für den neurochirurgischen Eingriff waren hauptsächlich Glioblastome (50%) und Metastasen (35%), vereinzelt auch Astrozytome (11%) und ein Hämangioblastom (4%).

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Indikation zur Resektion eines parietal gelegenen Hirntumors
- Präoperatives nrTMS Mapping beider Hemisphären
- Alter über 18 Jahren
- Einwilligung und Unterzeichnung des Aufklärungsbogens

Folgende Ausschlusskriterien wurden bestimmt:

- Allgemeine Kontraindikationen für MRT- und TMS-Untersuchungen (zum Beispiel Cochleaimplantate oder Herzschrittmacher)
- Alter unter 18 Jahren
- Fehlende Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

### **3.3. Studiendesign**

Die Studie wurde gemäß dem Protokoll als prospektiv angelegt, die erhobenen Daten wurden intraoperativ gegenüber dem Operateur verblindet.

### **3.4. Präoperative apparative Untersuchungen und Tests**

#### **3.4.1. Magnetresonanztomographie (MRT)**

Vor dem nrTMS-Mapping unterzogen sich alle Patienten dieser Studie einer cMRT-Bildgebung mit intravenösem Kontrastmittel. Diese Bildgebung erfolgte an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen (Achieva 3T, Philips Medical Systems, Niederlande) mithilfe einer phasengesteuerte Feldspule mit acht Kanälen und beinhaltete eine dreidimensionale Echosequenz des gesamten Kopfes (TR/TE 9/4ms, 1mm<sup>2</sup> Isovoxel, 6 Minuten und 58 Sekunden Messzeit). Die dreidimensionalen Patientendaten wurden anschließend im DICOM-Standard auf das nrTMS-System übertragen. Postoperativ erhielten alle Patienten erneut ein solches kraniales MRT (cMRT), um das Ausmaß der Resektion beurteilen zu können.

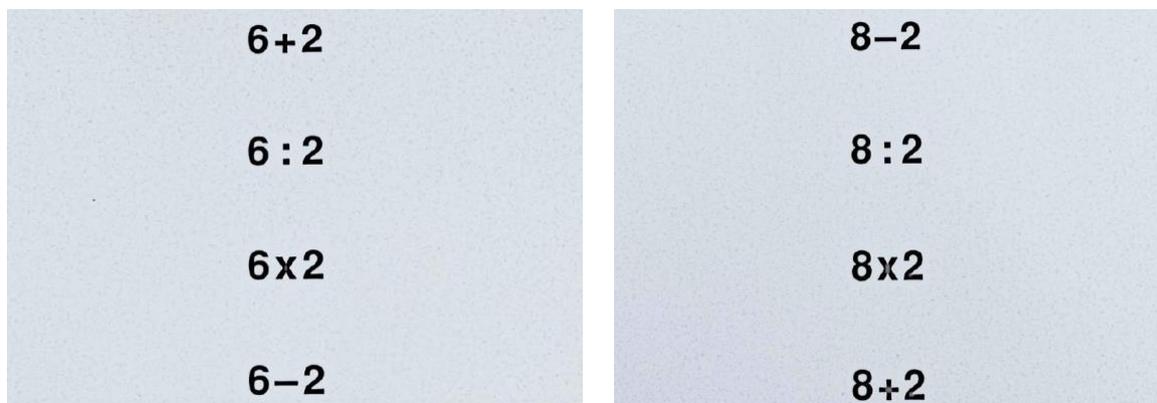
#### **3.4.2. Zahlenverarbeitungs- und Rechentest**

Vor der Kartierung der Rechenfunktion musste jeder Patient die gekürzte Version des Zahlenverarbeitungs- und Rechentests (ZRT, Beltz Test, 1. Auflage 2002, E. Kalbe, M. Brand, J.Kessler) durchführen, welcher aus vier Teilbereichen besteht. Dieser Test dient der Identifikation und Quantifizierung von Beeinträchtigungen im Umgang mit zahlenbasierten Aufgaben bei hirngeschädigten Erwachsenen. Außerdem kann mithilfe des Tests eine allgemeine Einschätzung bezüglich der Rechen- und Zahlenverarbeitungsleistung des Patienten getroffen werden sowie die prä- und postoperativen Ergebnisse miteinander verglichen werden.

Die oben erwähnten Teilbereiche beinhalten die Verarbeitung von Rechenzeichen, das Kopfrechnen, das Anordnen von Zahlen sowie schriftliche Rechenaufgaben. Insgesamt kann ein maximaler Rohwert von 144 Punkten erzielt werden, welcher anschließend mithilfe einer altersabhängigen Tabelle in die endgültigen Wertpunkte von 0 - 14 umgerechnet wird. Die Aufgaben des ZRT entsprachen nicht den Rechenaufgaben, wie sie während der Kartierung gestellt wurden.

### 3.4.2.1. Verarbeitung von Rechenzeichen

Die Aufgaben zur Verarbeitung der Rechenzeichen dienen in erster Linie der Identifikation des Additions-, Subtraktions-, Multiplikations- und Divisionszeichens. Im ersten Teil wurde der Patient gebeten, einfache Rechenaufgaben vorzulesen und dabei kein Ergebnis zu nennen, wofür insgesamt 2 Punkte verteilt wurden (Abbildung 3). Im zweiten Teil musste auf die vom Prüfer vorgelesene Rechenaufgabe gezeigt werden, hierfür erhielt der Patient bei fehlerfreier Ausführung 1 Punkt. Dieses Wissen dient als Voraussetzung für die erfolgreiche Bearbeitung der nachfolgenden Aufgabestellungen. Ist der Patient nicht in der Lage, ein bestimmtes Grundrechenzeichen zu benennen (beispielsweise das Multiplikationszeichen), können diese Rechenaufgaben aus dem nachfolgenden Test sowie den Aufgaben während der Rechenkartierung entfernt werden, da es sonst zu einem verfälschten Ergebnis kommen würde. Konnte der Patient kein einziges Rechenzeichen benennen, ist der ZRT und das nachfolgende Rechenmappig nicht durchführbar.



*Abbildung 3: Die Aufgabenstellung zum ersten Teil des ZRT. Für die Bearbeitung des linken Teils werden die Patienten gebeten, die Aufgaben vorzulesen ohne dabei ein Ergebnis zu nennen. Bei dem rechten Teil deutet der Patient auf die vom Untersucher vorgelesene Zeile. (ZRT, Beltz Test, 1. Auflage 2002, E. Kalbe, M. Brand, J. Kessler)*

### 3.4.2.2. Kopfrechnen

In dem Teilbereich „Kopfrechnen“ musste der Patient jeweils neun Aufgaben zur Addition, Subtraktion, Multiplikation sowie Division bearbeiten, welche zunehmend

anspruchsvoller gestaltet sind (Abbildung 4 und 5). Die Rechenaufgaben wurden hierbei einmalig von dem Prüfer vorgelesen, eine visuelle Darstellung der Aufgabe war nicht gestattet. Wurde die Antwort korrekt genannt, erhielt der Patient zwei Punkte pro Rechnung. Insgesamt konnten 18 Punkte pro Rechenzeichen erzielt werden, demnach 72 Punkte für den gesamten Teilbereich. Im Falle einer Selbstkorrektur oder bei Wiederholung der Aufgabe wurde ein Punkt abgezogen.

WH		r/f Bemerkungen	Lösung	Punkte (max. 2)
	8 + 7		15	
	17 + 4		21	
	15 + 3		18	
	11 + 16		27	
	52 + 12		64	
	44 + 7		51	
	23 + 44		67	
	37 + 25		62	
	96 + 15		111	

Abbildung 4: Beispielaufgaben, wie sie im Teilbereich „Kopfrechnen“ zur Addition gestellt wurden.

WH		r/f Bemerkungen	Lösung	Punkte (max. 2)
	3 x 4		12	
	8 x 6		48	
	7 x 9		63	
	24 x 2		48	
	3 x 12		36	
	17 x 2		34	
	18 x 3		54	
	12 x 12		144	
	20 x 20		400	

Abbildung 5: Beispielaufgaben, wie sie im Teilbereich „Kopfrechnen“ zur Multiplikation gestellt wurden.

### 3.4.2.3. Anordnen von Zahlen

Dieser Aufgabenbereich forderte keine direkte Rechenleistung, sondern die korrekte Einordnung von Zahlen im Stellenwertsystem. Hierbei wurden dem Patienten verschieden große Zahlen in einer Reihe vorgelegt, welche er untereinander nach Einer, Zehner, Hunderter und Tausender anordnen musste (Abbildung 6). Insgesamt konnten vier Punkte erzielt werden, bei Neubeginn oder Selbstkorrektur erfolgte ein Punkt Abzug.

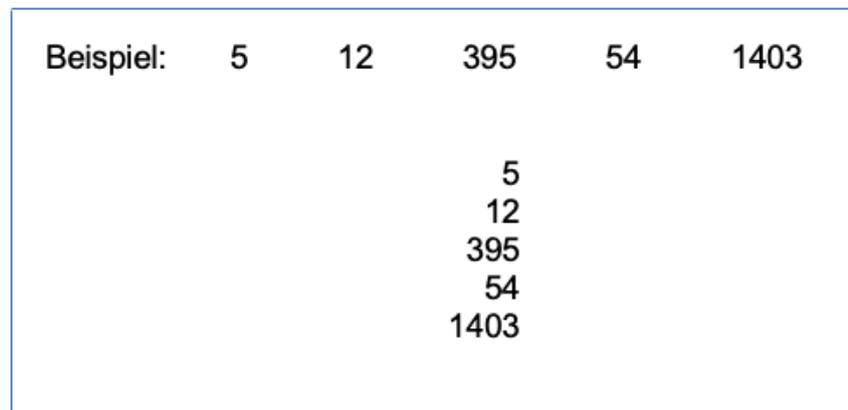


Abbildung 6: Aufgabenstellung, wie sie im Teilbereich „Anordnen von Zahlen“ zu bearbeiten waren.

### 3.4.2.4. Schriftliches Rechnen

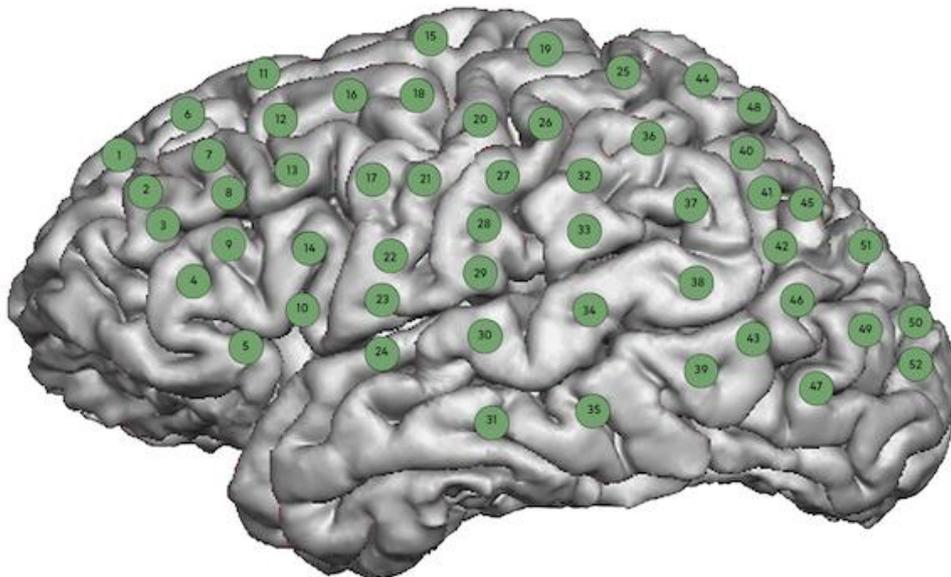
Der letzte Teilbereich beinhaltet Rechenaufgaben, welche schriftlich gelöst werden mussten. Er kann in drei Abschnitte gegliedert werden, die jeweils Aufgaben zum Thema Addition, Subtraktion sowie Multiplikation beinhalten. Pro Abschnitt waren neun Rechnungen zu lösen, welche sich stetig in ihrem Schwierigkeitsgrad steigern. Jede korrekt gelöste Aufgabe bringt zwei Punkte, bei den letzten sechs Multiplikationsaufgaben können jeweils vier Punkte erzielt werden. Die Patienten wurden gebeten, nicht nur die Endergebnisse aufzuschreiben, sondern auch die entsprechenden Zwischenschritte, welche zur Lösungsfindung beigetragen haben. So konnten auch, trotz gegebenenfalls falschem Endergebnis, die Rechenschritte nachvollzogen und Teilpunkte vergeben werden. Bei dieser Aufgabe konnte ein Rohwert von maximal 66 Punkten erreicht werden.

## 3.5. Rechenkartierung

### 3.5.1. Ablauf einer Rechnensequenz

Für alle nrTMS-Mappings, welche für diese Studie durchgeführt wurden, verwendeten wir das System „Nexstim eXimia NBS“ Version 4.3 mit integriertem NEXSPEECH® Modul (Nexstim Plc, Helsinki, Finland). Die AP-Mappings erfolgten gemäß dem Standard-nrTMS-Mapping Protokoll der Klinik für Neurochirurgie des Klinikums Rechts der Isar sowie dem bereits veröffentlichten nrTMS-Mapping Protokoll für die Lokalisation der Rechenfunktion (Maurer, Tanigawa et al. 2016).

Wie bereits zuvor beschrieben, erhielt jeder Patient zunächst eine MRT-Bildgebung, welche im DICOM-Standard auf das nTMS-Gerät übertragen wurde. Auf die sich daraus ergebende dreidimensionale Rekonstruktion des Gehirns wurden nun 52 vordefinierte Stimulationspunkte gemäß der Standardvorlage auf der Tumorhemisphäre platziert (Abbildung 7). Im Falle einer veränderten Topographie, wie sie beim fortschreitenden Tumorwachstum entstehen kann, wurden die jeweiligen Stimulationspunkte anhand fester anatomischer Landmarken korrigiert.



*Abbildung 7: Die Abbildung zeigt das Mapping-Template mit den 52 vordefinierten kortikalen Stimulationspunkten der linken Hemisphäre, wie sie für die Kartierung der Rechenfunktion angewandt wurde.*

Nun erfolgte die sogenannte Registrierung, bei der die Kopfoberfläche des Patienten mit den cMRT-Daten korreliert wurde (Abbildung 8 und 9) und eine 3D-Rekonstruktion des Patientenkopfes und -gehirns erstellt wurde. Dies geschah mithilfe einer stereotaktischen Kamera sowie eines Infrarot-Zeigesstabs, mit dem nacheinander zwölf oberflächliche Landmarken am Kopf des Patienten (rechtes und linkes Ohr, Nasenwurzel, neun Punkte auf der Kopfoberfläche) markiert wurden. Der Patient trug sowohl während dieser Registrierung als auch während der gesamten Kartierung ein elastisches Stirnband, welches mit vier Reflektoren ausgestattet ist. So wurde die Kopfposition zu jedem Zeitpunkt an die stereotaktische Kamera gesendet und eine fehlerhafte lokalisationsgebundene Datenübermittlung vermieden. Nach abgeschlossener Registrierung, sprich während des Mappings, trat diese Kamera mit der Magnetspule in Kontakt, um die einzelnen zuvor markierten Stimulationpunkte gezielt zu treffen. Die Kommunikation zwischen dem nTMS-Gerät sowie der stereotaktischen Kamera erfolgte in Echtzeit, was ein problemloses Umherspringen zwischen den verschiedenen Stimulationpunkten erlaubt. Für die spätere Auswertung wurde jeder dieser intrakraniell stimulierten Punkte gespeichert.



*Abbildung 8: Zu sehen sind ein Proband sowie ein Untersucher während der Registrierung für eine nrTMS-Kartierung. Zentrale Bestandteile dieses Bildes sind das nrTMS-System mit den beiden Bildschirmen, die stereotaktische Kamera, der Infrarot-Zeigestab sowie das Infrarot-Stirnband des Probanden. Zudem ist der Monitor für die Rechenaufgaben im Gesichtsfeld des Probanden zu sehen, auf dem die Rechenaufgaben angezeigt werden. Auf diesem Monitor ist eine Videokamera mit Mikrophon installiert, um die Antworten zur späteren Auswertung aufzuzeichnen.*

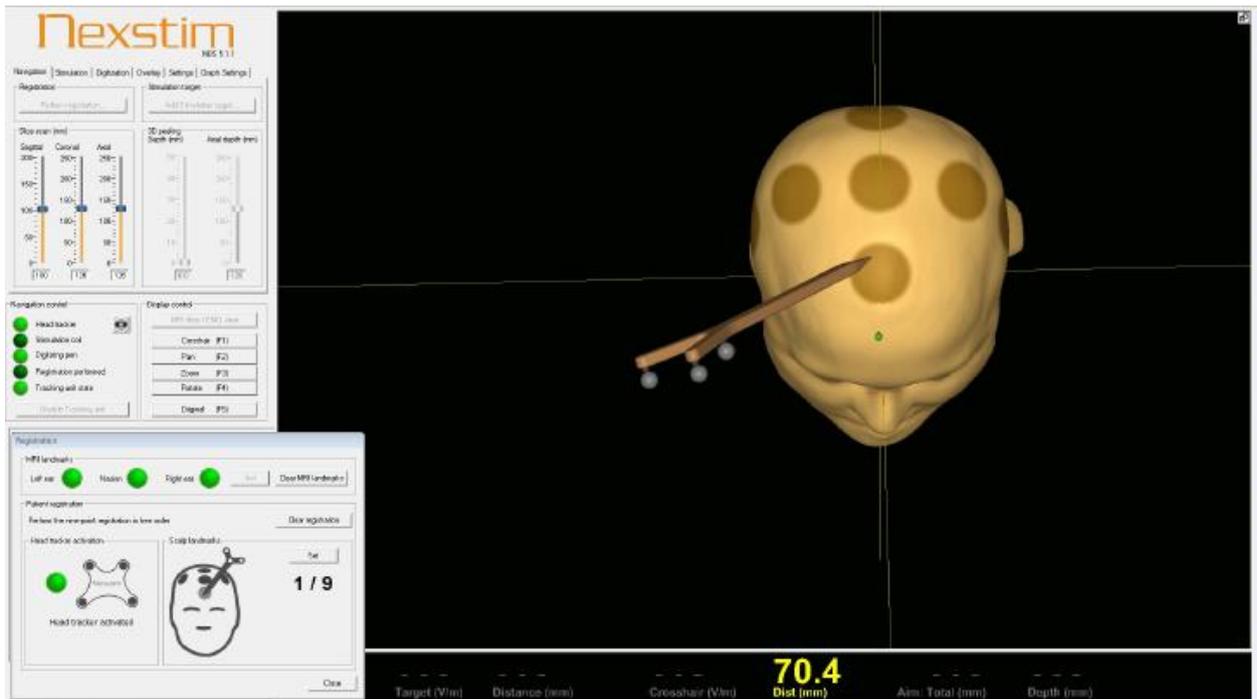


Abbildung 9: Benutzeroberfläche des rTMS-Systems während der Registrierung. Es sind die neun Markierungen entlang des Patientenkopfes zu sehen sowie die Position des Infrarot-Zeigestabs.

Die Kartierung der Rechenfunktion erfolgte, wie bereits erwähnt, durch transkranielle Magnetstimulation während der Patient definierte arithmetische Aufgaben löste. Hierfür musste zunächst die individuelle Ausgangsleistung bestimmt werden, indem dem Patienten ohne Stimulation eine Baseline von insgesamt 80 einfachen Rechenaufgaben auf dem Bildschirm präsentiert wurden (Abbildung 10). Die Aufgaben waren einfach gestellt und bedienten sich gleichermaßen jeweils 20 Aufgaben der Addition, Subtraktion, Multiplikation und Division. Insgesamt wurde die Baseline zweimal durchlaufen, wobei jede Aufgabe für einen Zeitraum von 700ms („display time“, DT) angezeigt wurde. Nach einer Pause von 3,0 Sekunden („inter-picture intervall“, IPI) erschien die nächste Aufgabe auf dem Monitor. Der Patient wurde gebeten, die Antwort unmittelbar und deutlich sowie ohne Hilsworte wie „ist gleich“ oder „das macht“ zu nennen. War er nicht in der Lage, eine Aufgabe korrekt und ohne Verzögerung zu beantworten, wurden sie aus dem Aufgabenpool für das spätere Mapping entfernt. Im zweiten Durchlauf wurden alle bisher richtig beantworteten Fragestellungen erneut ohne Stimulation gezeigt, es erfolgte ein weiterer Ausschluss

von fehlerhaft beantworteten Aufgaben. Die Anzahl der Fehler wurde notiert. Daraus ergab sich ein individueller Aufgabenpool für jeden Patienten, der den jeweiligen mathematischen Fähigkeiten gerecht wurde. Wurden mehr als 40% fehlerhafte Antworten gegeben, entschieden wir uns gegen die Rechenkartierung.

$$\begin{array}{ccc} 1 + 5 & 15 : 3 & 1 \times 9 \\ & 13 - 4 & 6 + 3 \\ 2 + 7 & 1 - 4 & 4 : 4 \end{array}$$

*Abbildung 10: Beispiele für Rechenaufgaben, wie sie während der Bestimmung der Ausgangsleistung sowie der Rechenkartierung gezeigt wurden.*

Nun erfolgte die Bestimmung des „resting motor threshold“ (rMT), wie es bei der Kartierung der Sprachfunktion erfolgt und wir hiervon übernommen haben (Krieg, Lioumis et al. 2017). Der rMT bestimmt die spätere Stimulationsintensität und muss für jeden Patienten individuell ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um die niedrigste Erregungsschwelle des Motorkortex, bei der noch eine positive muskuläre Reaktion hervorgerufen werden kann und welcher durch die Stimulation des ipsilateralen Gyrus precentralis ermittelt wird (Abbildung 11). Kartiert wurde die Bewegungsfunktion des kontralateralen Musculus abductor pollicis brevis. Die nrTMS-Stimulation des Rechenmappings erfolgte mit einem rMT von 100%.

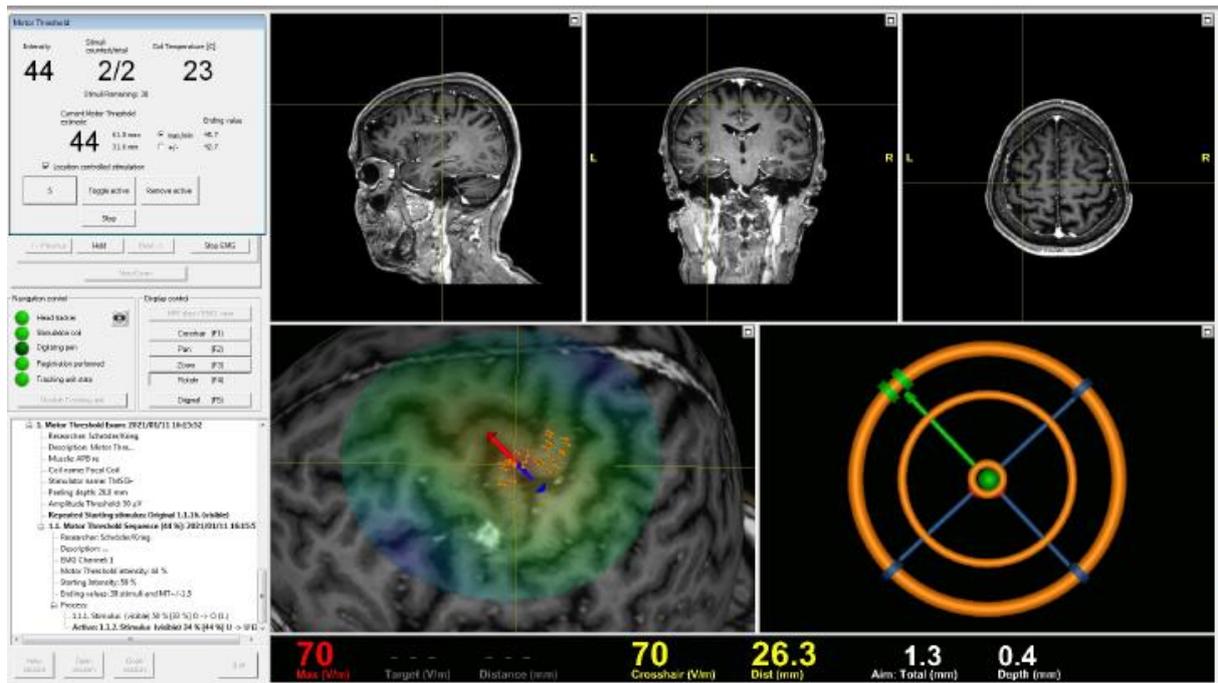


Abbildung 11: Benutzeroberfläche zur Ermittlung des individuellen rMT am Gyrus precentralis des Patienten.

Im Anschluss an die Bestimmung des rMT folgte die eigentliche Kartierung der Rechenfunktion. Für den Fall, dass der Patient die nrTMS als unangenehm oder schmerzhaft empfand, wurde immer mit der Kartierung der Tumorhemisphäre begonnen, damit diese Daten zuverlässig erhoben werden konnten. Die verbliebenen Rechenaufgaben der Baseline wurden nun auf dem Monitor präsentiert, während der Untersucher die Magnetspule manuell tangential zur Oberfläche des Kopfes des Patienten von Stimulationspunkt zu Stimulationspunkt bewegte. Jeder ausgewählte Punkt wurde insgesamt drei Mal in Folge stimuliert, der Abstand zwischen zwei Stimulationspunkten sollte nach Möglichkeit weniger als 10 mm betragen (Abbildung 12). Jeder dieser Punkte wurde mit einer Frequenz von 5 Hz und 10 Repetitionen sowie folgenden Parametern stimuliert:

- Display Time von 700ms
- Inter-picture Intervall von 3000ms
- Picture-to-trigger Intervall (PTI = Zeit zwischen der Darstellung der Aufgabe und dem rTMS-Stimulus) von 0ms

Insgesamt wurde diese Prozedur dreimal wiederholt, während die Rechenaufgaben dem Patienten in einer randomisierten Endlosschleife dargestellt wurden. Um die gewonnenen Daten später auswerten zu können, wurde der gesamte Mappingvorgang per Video inklusive Audiodatei aufgezeichnet, zudem wurde die Dauer der Session notiert.

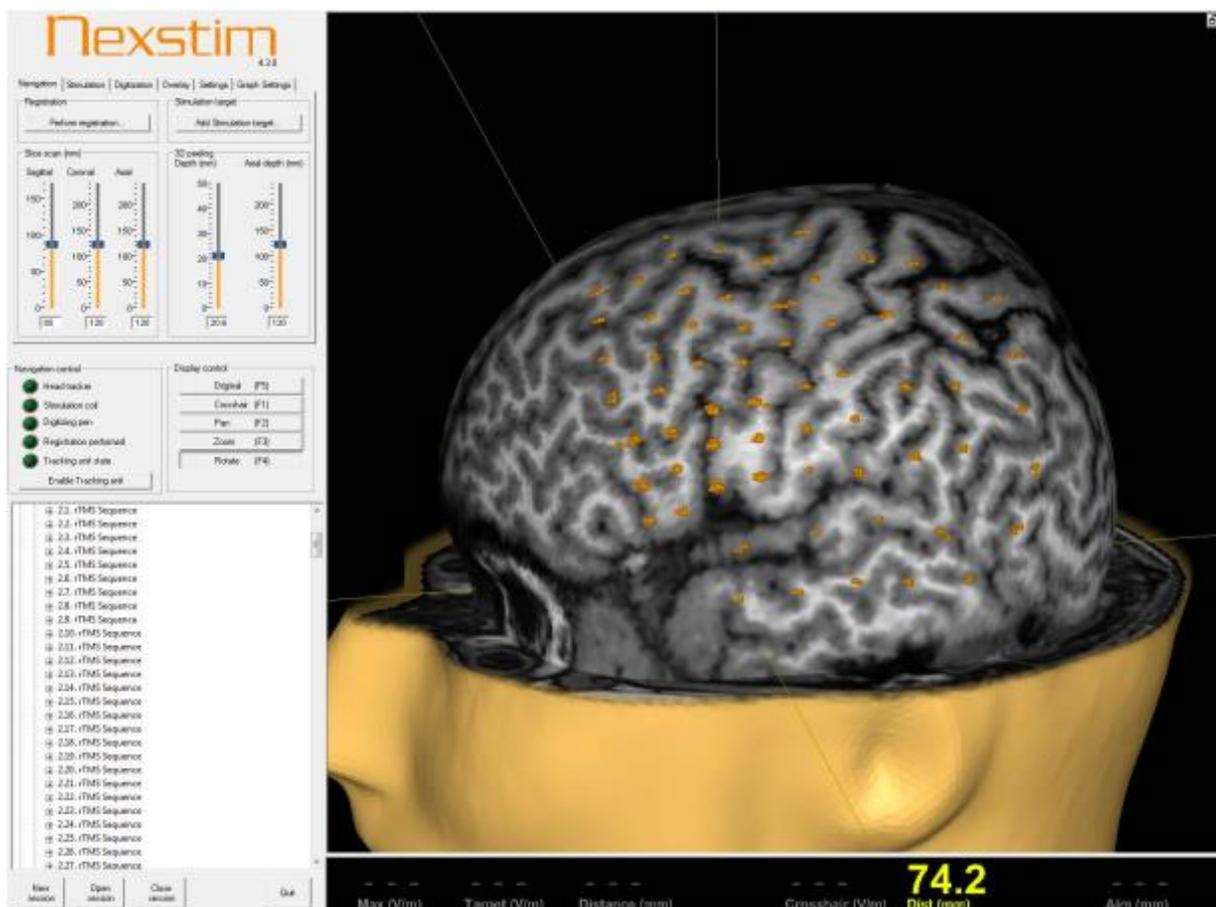


Abbildung 12: Benutzeroberfläche mit Darstellung der Stimulationspunkte auf dem Kortex des Porbanden, welche jeweils drei Mal in Folge stimuliert werden sollen.

Für den Fall, dass die Konzentration des Patienten aufgrund der Dauer der Kartierung nachließ, konnte eine kurze Pause eingelegt werden. Am Ende jeder nrTMS Session wurde der Patient gebeten, die durch das Mapping verursachten Schmerzen auf einer Skala von eins bis zehn anzugeben. Hierbei wurde die visuelle Analogskala (VAS) herangezogen, wobei 0 Punkte für „keine Schmerzen“ und 10 Punkte für „stärkste vorstellbare Schmerzen“ stehen (Schmitter, List et al. 2013). Zunächst sollte das subjektive Schmerzempfinden für die Temporalregion angegeben werden, im Anschluss daran für die gesamte Hemisphäre.

### 3.5.2. Auswertung der nrTMS-Daten

Die gewonnenen nrTMS-Daten wurden den Stimulationspunkten gegenüber verblindet ausgewertet. Es konnte demnach während der Auswertung nicht nachvollzogen werden, bei welchem Stimulationspunkt beispielsweise ein Fehler aufgetreten ist. Um nun die rechenrelevanten kortikalen Areale identifizieren zu können, mussten zunächst diejenigen Fehler ermittelt und ausgeschlossen werden, welche auf eine Sprachproblematik, Non-Compliance, auf eine muskuläre Stimulation oder auf etwaige Schmerzen zurückgeführt werden konnten. Diese wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Die somit verbliebenen stimulierten Punkte konnten nun in zwei Kategorien eingeteilt werden, zum einen die rechenpositiven Stimulationspunkte und zum anderen die rechennegativen Stimulationspunkte. Als rechenpositiv galt ein Punkt dann, wenn mindestens einer der Stimulationsimpulse einen Rechenfehler provozierte. Als rechennegativ galten alle Punkte, bei denen durch die transkranielle Magnetstimulation kein Rechenfehler hervorgerufen werden konnte. Für die weitere Analyse der positiven Punkte wurden diese im Anschluss in die Planungssoftware iPlanNet (iPlanNet Cranial 3.0.1, Brainlab AG, Munich, Germany) übertragen.

Nun erfolgte die Tumorresektion, welche verblindet gegenüber der nrTMS-Daten durchgeführt wurde. Dies wurde so gewählt, da bis zu diesem Zeitpunkt keine Daten zur intraoperativen Einblendung der Rechenkartierungen vorlagen und die Einsicht der Ergebnisse ebenfalls zu einem schlechteren Resektionsausmaß hätte führen können. Um nun die Resektion der präoperativ als rechenpositiv definierten Punkte mit dem postoperativen Outcome der Patienten bezüglich ihrer Rechenleistung zu korrelieren, mussten wir herausfinden, welche Areale während der Operation reseziert wurden. Hierzu überlagerten wir (mittels iPlanNet Cranial 3.0.1 der Brainlab AG) die präoperativ definierten 52 kortikalen Stimulationspunkte mit den postoperativ durchgeführten MRT-Aufnahmen und führten eine anatomische Registrierung durch. Teil dieser Registrierung war es, die präoperativ ermittelten nrTMS-Daten an einen eventuell veränderten anatomischen Zustand anzupassen, wie er beispielsweise durch ein postoperatives Ödem, ein Hämatom oder die Massenverschiebung nach Resektion des Tumors und einem daraus resultierenden Shift entstehen konnte. Nun konnte nachvollzogen werden, welche rechenpositiven kortikalen Punkte während der Tumorresektion entfernt wurden und welche erhalten blieben. Für den Fall, dass nur

ein Teil des rechenpositiven Arealen entfernt wurde, galt dieser Punkt als vollständig reseziert.

In einem zweiten Schritt verglichen wir die Ergebnisse mit dem sowohl prä- als auch postoperativ durchgeführten ZRT.

### 3.5.3. Statistische Auswertung

Um nun die statistische Signifikanz unserer Ergebnisse zu bewerten, nutzen wir den Fisher Exact Test (GraphPad Prism 6.04 von La Jolla, California, USA). Dabei galt ein p-Wert von <0.05 als signifikant. Zusätzlich berechneten wir die Fehlerraten (ER = error rate, Gesamtzahl der Rechenfehler pro Stimulationsversuche), Fehlerratios (Quotient aus der Fehleranzahl einer Kategorie und der Gesamtfehler pro Hemisphäre) sowie die Ratio der dominanten Hemisphäre (Fehlerrate der linken Hemisphäre dividiert durch die Fehlerrate der rechten Hemisphäre).

$$\text{Fehlerrate} = \frac{\text{Anzahl der Fehler}}{\text{Anzahl der Stimulationen}}$$

Die Fehlerrate ist der Quotient aus der Fehleranzahl einer Fehlerkategorie oder Gesamtfehlerzahl und der Anzahl der Stimulationsversuche. Der Wert kann als Prozentzahl angegeben werden.

$$\text{Fehlerratio} = \frac{\text{Anzahl der Fehler}}{\text{Gesamtfehlerzahl}}$$

Die Fehlerratio ist der Quotient aus der Fehleranzahl einer Fehlerkategorie und der Gesamtfehlerzahl, der Wert kann ebenfalls in Prozent angegeben werden.

Des Weiteren stellten wir folgende Regeln auf, um die Receiver-Operation-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve bzw. Grenzwertoptimierungskurve) zu berechnen:

**Richtig positiv** = Verschlechterung der postoperativen ZRT-Ergebnisse bei Resektion von mittels nrTMS ermittelten rechenpositiven Arealen

**Richtig negativ** = Keine Verschlechterung bzw. unveränderte postoperative ZRT-Ergebnisse bei fehlender Resektion von mittels nrTMS ermittelten rechenpositiven Arealen

**Falsch positiv** = Keine Verschlechterung bzw. gleichbleibende postoperative ZRT-Ergebnisse bei Resektion von mittels nrTMS ermittelten rechenpositiven Arealen

**Falsch negativ** = Verschlechterung der postoperativen ZRT-Ergebnisse bei fehlender Resektion von mittels nrTMS ermittelten rechenpositiven Arealen

## **4. ERGEBNISSE**

---

### **4.1. Patientencharakteristik**

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Merkmale der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

**Tabelle 3. Patientencharakteristika**

ID	Geschlecht	Alter in Jahren	Tumorentität (nach WHO-Klassifikation)	Tumorhemisphäre	Rechenmapping	Schmerz		Dauer in Minuten
						Konvexität	Temporal	
1	W	24	Astrozytom (III)	R	Ja	5	8	21
2	M	62	Glioblastom (IV)	L	Nein	-	-	-
3	W	69	Metastase (L)	R	Ja	0	0	15
4	W	68	Glioblastom (IV)	L	Nein	-	-	-
5	M	69	Glioblastom (IV)	R	Ja	0	2	23
6	W	79	Metastase (L)	R	Ja	0	2	8
7	M	66	Glioblastom (IV)	L	Ja	0	2	17
8	M	74	Metastase (N)	R	Nein	-	-	-
9	M	35	Astrozytom (III)	L	Ja	2	5	25
10	M	69	Glioblastom (IV)	R	Ja	1	3	16
11	W	72	Glioblastom (IV)	R	Ja	1	3	21
12	M	76	Glioblastom (IV)	R	Ja	3	5	16
13	W	85	Metastase (K)	L	Nein	-	-	-
14	M	69	Glioblastom (IV)	R	Nein	-	-	-
15	M	28	Hämangioblastom	R	Ja	1	3	27
16	M	66	Glioblastom (IV)	L	Ja	2	6	19
17	W	75	Glioblastom (IV)	R	Nein	-	-	-
18	M	39	Astrozytom (III)	R	Ja	1	5	22
19	M	74	Glioblastom (IV)	R	Ja	0	0	11
20	W	45	Metastase (MM)	R	Ja	0	0	25
21	W	58	Metastase (L)	L	Ja	5	5	27
22	W	70	Metastase (M)	R	Ja	2	6	29
23	W	62	Metastase (MM)	R	Nein	-	-	-
24	M	61	Glioblastom (IV)	R	Ja	1	1	20
25	W	63	Metastase (L)	R	Nein	-	-	-
26	W	65	Glioblastom (IV)	L	Ja	5	7	21

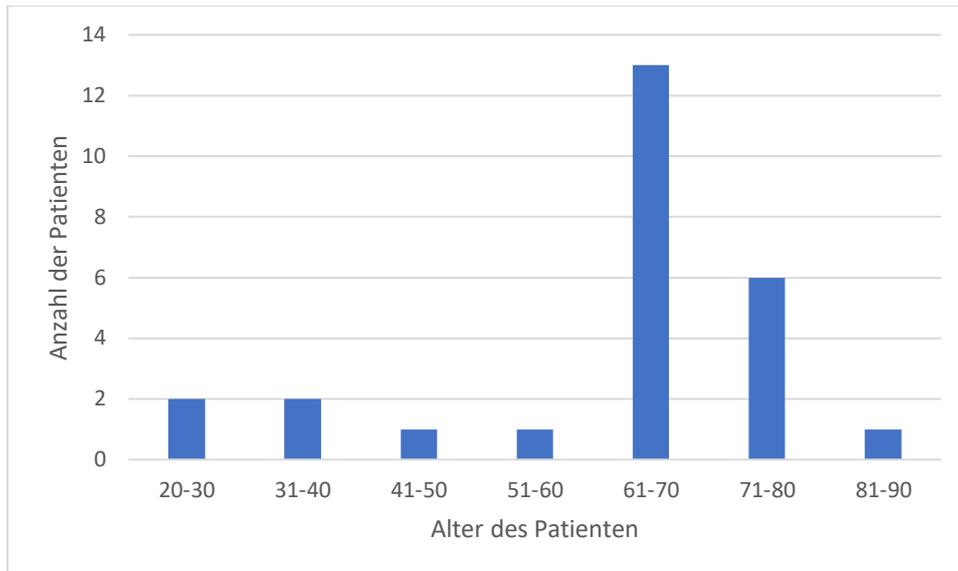
*Aus der Tabelle 3 gehen Alter und Geschlecht der Patienten sowie die Tumorentität (bei den Metastasen geben die Buchstaben in Klammern Hinweis auf den Primärtumor) und die betroffene Hemisphäre hervor. Des Weiteren kann abgelesen werden, ob das Rechenmapping prinzipiell durchführbar war und wie stark der dabei empfundene Schmerz auf einer Skala von 0-10 (0 = kein Schmerz, 10= maximaler Schmerz) temporal als auch über die Konvexität eingeschätzt wurde. Die Dauer der Sitzung sowie weitere durchgeführte Mappings sind ebenfalls vermerkt.*

*W=weiblich; M=männlich; L=Lunge; N=Niere; K=Kolon; MM=Malignes Melanom, M=Mamma*

Insgesamt wurden 26 Patienten mit parietal lokalisierten Gehirntumoren in die Studie eingebunden (Tabelle 3). Die Geschlechterverteilung zeigte sich ausgewogen, 13 Patienten waren männlichen Geschlechts (50%) sowie weitere 13 weiblichen Geschlechts (50%).

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Studie lag zwischen 24 und 85 Jahren, woraus sich ein Durchschnittsalter von  $62 \pm 15$  Jahren ergab (Abbildung 13).

Aufgrund einer bereits präoperativ bestehenden schweren Dyskalkulie mit einer Fehlerrate der Baseline von  $>40\%$  konnte die Rechenkartierung bei acht Patienten (30,8%) nicht durchgeführt werden. Auf den ersten Blick ließ sich diese Einschränkung als tumorinduzierte Dyskalkulie werten, jedoch zeigten nur fünf dieser Patienten (62,5%) ein angemessenes Defizit im initialen ZRT. Drei Patienten (37,5%), die das Rechnen-Mapping nicht abschließen konnten, erzielten 12 (87,5%) und 14 (100%) Punkte im ZRT. Tumoren oder Tumorresektionen innerhalb des Parietallappens bergen das potentielle Risiko multipler Defizite aufgrund der kortikalen Funktionsbereiche als auch der subkortikalen Faserbahnen. Diese Netzwerke können bereits präoperativ durch das Tumorwachstum beeinträchtigt und das konsekutive Funktionsdefizit nicht unmittelbar ersichtlich sein.



*Abbildung 13: Übersicht über die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Rechenkartierung.*

Betrachtet man die Lokalisation der Tumoren, befanden sich 18 (69,2%) in der rechten Hemisphäre sowie acht (30,8%) in der linken Hemisphäre.

Aus onkologischer Sicht konnten insgesamt vier verschiedene Diagnosen in unserem Patientenkollektiv gestellt werden (Abbildung 14). Die häufigste Indikation für den neurochirurgischen Eingriff war das Glioblastom mit 13 Fällen (50%), gefolgt von neun Patienten mit Metastasen (35%) sowie drei Astrozytomen (11%) und einem Hämangioblastom (4%). Tabelle 3 lässt zusätzlich Rückschlüsse auf den WHO-Grad der Tumoren zu.

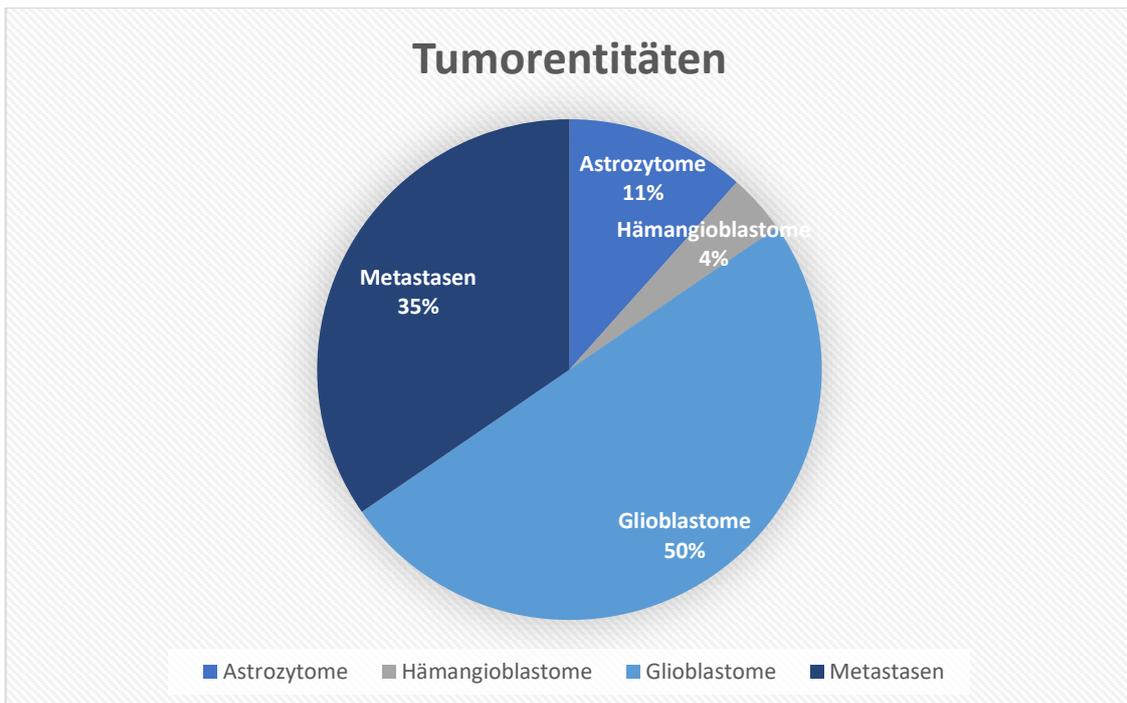
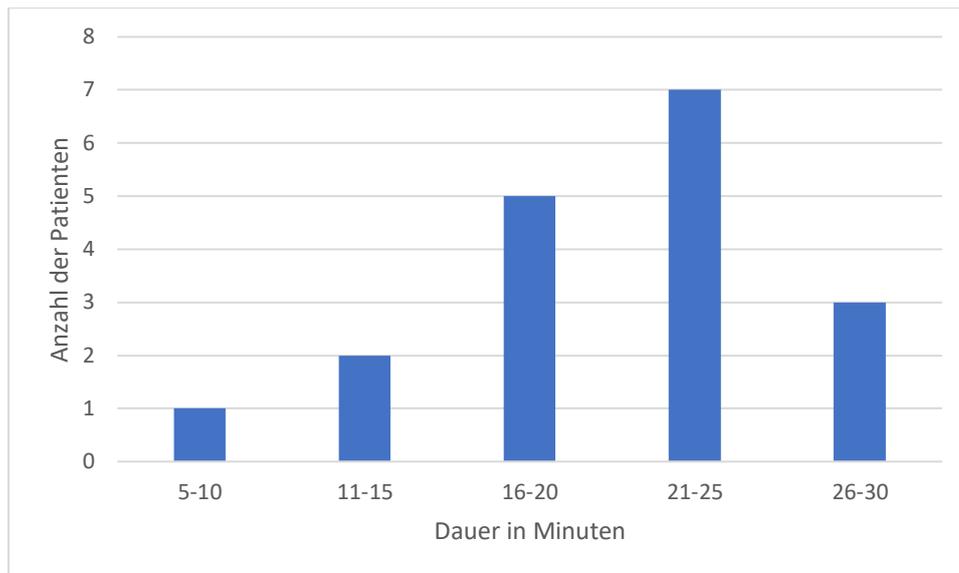


Abbildung 14: Übersicht über die Tumorentitäten des Patientenkollektivs.

Des Weiteren lässt sich aus Tabelle 3 das subjektive Schmerzempfinden der Patienten zum Zeitpunkt der Rechenkartierung ablesen sowie die Dauer der jeweiligen nrTMS-Session. Das Schmerzempfinden wurde sowohl für die Konvexität als auch für den temporalen Kopfbereich auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei die Zahl 0 für keinen Schmerz und die Zahl 10 für maximalen Schmerz steht. In dem Patientenkollektiv dieser Studie betrug der minimal angegebene Wert für die Konvexität 0, der maximale Wert 5. Temporal bewegte sich die Schmerzintensität zwischen 0 und 8. Der Mittelwert des maximalen Schmerzempfindens während der Stimulation betrug insgesamt 3,7 ( $\pm 2,3$  Standardabweichung).

Betrachtet man die reine Dauer der Rechenkartierung, variierte diese zwischen 8 und 29 Minuten pro Patienten, woraus sich eine mittlere Dauer von 20 Minuten  $\pm 5,5$  Minuten pro Sitzung ergab (Abbildung 15). Zusätzlich zu dieser Zeit muss jedoch eine Vorbereitungszeit von etwa 30 Minuten eingeplant werden sowie weitere 60 Minuten für die Auswertung der jeweiligen Untersuchung.



*Abbildung 15: Überblick über die Dauer der Rechenkartierungen mittels nrTMS, die mittlere Dauer betrug  $20 \pm 5,5$  Minuten.*

In unserer Studie konnte bei keinem der Patienten nTMS-bedingte Nebenwirkungen während oder im Anschluss an das Rechenmapping beobachtet werden. Insbesondere traten keine epileptischen Anfälle während oder nach der Stimulation auf, es benötigte auch keiner der Patienten eine anschließende Schmerzmedikation aufgrund der potentiell schmerzhaften Stimulation.

## **4.2. Resultate des ZRT**

Tabelle 4 zeigt die Gesamt- und Teilergebnisse der einzelnen Aufgabenbereiche des ZRT.

Aus der Tabelle geht hervor, dass es in 12 von 26 Fällen (46,2%) zu einer postoperativen Verschlechterung der ZRT-Resultate kam, in vier Fällen (15,4%) blieb das Ergebnis unverändert und in zwei Fällen (7,7%) verbesserte es sich sogar. In insgesamt acht Fällen war eine präoperative Kartierung höherer Hirnfunktionen aufgrund des Zustands des Patienten nicht möglich. Bei fünf Patienten (19,2%) bestand bereits präoperativ eine schwere Dyskalkulie, sodass eine Kartierung der Rechenfunktion nicht möglich war (Fehlerrate der Baseline >40%). In drei weiteren Fällen (11,5%) musste das Mapping aufgrund fehlender Compliance abgebrochen werden.

**Tabelle 4. Ergebnisse des Zahlenverarbeitungs- und Rechentest**

ID	Präoperativer ZRT					Postoperativer ZRT				
	Gesamt	Rz	AvZ	KR	sR	Gesamt	Rz	AvZ	KR	sR
1	7	1	0	4	2	9	1	0	4	4
2	0	0	0	0	0	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich				
3	12	1	1	6	4	6	0	0	4	2
4	2	0	0	2	0	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich				
5	2	1	1	0	0	3	1	0	0	2
6	9	1	0	4	4	3	1	0	2	0
7	13	0	1	6	6	13	0	1	6	6
8	14	1	1	6	6	Mapping nicht durchführbar				
9	11	1	0	4	6	0	0	0	0	0
10	10	1	1	4	4	1	1	0	0	0
11	8	1	1	4	2	7	1	0	4	2
12	10	1	1	4	4	6	1	1	4	0
13	6	1	1	0	4	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich				
14	12	1	1	6	4	Mapping nicht durchführbar				
15	14	1	1	6	6	14	1	1	6	6
16	10	1	1	4	4	9	1	0	4	4
17	9	1	0	4	4	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich				
18	14	1	1	6	6	13	1	0	6	6
19	14	1	1	6	6	12	1	1	6	4
20	14	1	1	6	6	14	1	1	6	6
21	14	1	1	6	6	14	1	1	6	6
22	14	1	1	6	6	10	1	1	4	4
23	4	1	1	2	0	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich				
24	14	1	1	6	6	12	1	1	6	4
25	14	1	1	6	6	Mapping nicht durchführbar				
26	8	1	1	4	2	4	1	1	0	2

Die Tabelle 4 zeigt die Gesamt- sowie Teilergebnisse des Zahlenverarbeitungs- und Rechentest zum jeweils präoperativen und postoperativen Zeitpunkt.

*Rz = Rechenzeichen; AvZ = Anordnen von Zahlen; KR = Kopfrechnen; sR = schriftliches Rechnen.*

### **4.3. Fehlerverteilung**

Im Anschluss an die Auswertung der ZRTs erfolgte die Auswertung der Rechenmappings. Tabelle 5 beschreibt die genaue Lage der einzelnen Stimulationspunkte im Gehirn, wie sie bereits auf Abbildung 7 zu erkennen waren. Zusätzlich gibt die Tabelle 5 Auskunft über die Fehlerverteilung aller vier Hauptrechenarten, angegeben als Fehlerratio aller induzierten Rechenfehler pro Hemisphäre sowie die Gesamtzahl der Fehler.

Von den insgesamt 494 Fehlern, welche im Rahmen der Rechenkartierung nachweisbar waren, ließen sich 40,3% (199) im Frontallappen induzieren. Besonders häufig war das Auftreten von Rechenfehlern bei der Stimulation des Gyrus frontalis medius, auf den 86 (43,2%) der 199 Fehler entfielen. Die Stimulation des Gyrus precentralis führte zu 49 Fehlern (24,6%), gefolgt von dem Gyrus frontalis inferior mit 39 Fehlern (19,6%) und dem Gyrus frontalis superior mit 25 Fehlern (12,6%). Mit 38,3% (189) der registrierten 494 Gesamtfehler folgte der Parietallappen. Hier zeigte sich im Gyrus angularis mit 62 von 189 Fehlern (32,8%) das Maximum an induzierten Rechenfehlern. Der Gyrus postcentralis sowie der Gyrus supramarginalis zeigten nach Stimulation 47 Fehler (24,9%) beziehungsweise 46 Fehler (24,3%). Im Lobus parietalis superior konnten 34 Fehler (18,0%) registriert werden. Auf den Parietallappen folgte der Temporallappen mit 69 von 494 Gesamtfehlern (14,0%). Hier ist zu beachten, dass temporal aufgrund des erhöhten Schmerzempfindens prinzipiell nur wenige Stimulationspunkte gesetzt werden können. Occipital gab es mit 38 von 494 (7,7%) nur sehr wenige Fehler zu verzeichnen.

Betrachtet man nun nochmals die Fehlerverteilung auf die Gesamtheit des Kortex gerechnet, ließen sich die meisten Fehler auf den Gyrus frontalis medius mit 17,4% sowie den Gyrus angularis mit 12,6% der Gesamtfehler zurückführen.

Aufgrund des resektionsbasierten Ansatzes dieser Studie war es uns nicht möglich, jeden Stimulationspunkt einzeln auszuwerten. Die Patienten des Studienkollektiv wiesen allesamt einen parietal gelegenen Hirntumor auf, weshalb ausschließlich in diesem Areal operiert wurde und an keinen weiteren Lappen, wie beispielsweise im Frontallappen, eine Resektion erfolgte. Somit konnten wir nur eine Aussage über die

Korrelation des postoperativen funktionellen Outcomes mit den tatsächlich resezierten Arealen tätigen.

Tabelle 5. Rechenfehler aufgrund von navigierter repetitiver transkranieller Magnetstimulation												
Stimulationspunkt	Lokalisierung	Addition		Subtraktion		Multiplikation		Division		Fehler total R	Fehler total L	Fehler gesamt
		R	L	R	L	R	L	R	L			
1	Medialer Gyrus frontalis superior	0.00	0.00	0.14	1.00	0.57	0.00	0.29	0.00	7	1	8
2	Medialer Gyrus frontalis medius	0.00	0.25	0.33	0.50	0.67	0.00	0.00	0.25	2	4	7
3	Medialer Gyrus frontalis medius	0.14	0.33	0.14	0.00	0.43	0.33	0.29	0.33	7	3	10
4	Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior	0.25	0.33	0.75	0.67	0.00	0.00	0.00	0.00	4	3	7
5	Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior	0.25	0.00	0.25	0.50	0.25	0.00	0.25	0.50	4	2	6
6	Medialer Gyrus frontalis superior	0.00	0.13	0.00	0.50	0.50	0.13	0.50	0.25	4	8	12
7	Medialer Gyrus frontalis medius	0.43	0.00	0.29	0.00	0.29	0.50	0.00	0.50	7	2	9
8	Medialer Gyrus frontalis medius	0.25	0.25	0.50	0.38	0.00	0.25	0.25	0.13	4	8	12
9	Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior	0.25	0.00	0.50	0.75	0.00	0.25	0.25	0.00	4	4	8
10	Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior	0.00	0.20	0.50	0.20	0.25	0.20	0.25	0.40	4	5	9
11	Medialer Gyrus frontalis medius	0.00	0.50	0.30	0.00	0.70	0.00	0.00	0.50	10	2	12
12	Medialer Gyrus frontalis medius	0.00	0.00	0.25	0.00	0.75	1.00	0.00	0.00	4	1	5
13	Medialer Gyrus frontalis medius	0.00	0.40	1.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.40	3	5	8
14	Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior	0.17	0.33	0.33	0.33	0.17	0.33	0.33	0.00	6	3	9
15	Posteriorer Gyrus frontalis superior	0.50	1.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	4	1	5
16	Posteriorer Gyrus frontalis medius	0.50	0.40	0.00	0.00	0.50	0.40	0.00	0.20	2	5	7
17	Posteriorer Gyrus frontalis medius	0.25	0.00	0.50	0.60	0.25	0.00	0.00	0.40	4	5	9
18	Posteriorer Gyrus frontalis medius	0.00	0.25	0.33	0.50	0.67	0.00	0.00	0.25	3	4	7
19	Dorsaler Gyrus precentralis	0.33	0.00	0.67	0.33	0.00	0.33	0.00	0.33	3	3	6
20	Medialer Gyrus precentralis	0.00	0.20	0.33	0.20	0.00	0.40	0.67	0.20	6	5	11
21	Medialer Gyrus precentralis	0.00	0.50	0.20	0.33	0.20	0.17	0.60	0.00	5	6	11
22	Ventraler Gyrus precentralis	0.00	0.50	0.44	0.00	0.22	0.00	0.33	0.50	9	2	11
23	Ventraler Gyrus precentralis	0.00	0.33	0.25	0.33	0.50	0.17	0.25	0.17	4	6	10
24	Anteriorer Gyrus temporalis superior	0.00	0.33	0.36	0.22	0.27	0.22	0.36	0.22	11	9	20
25	Dorsaler Gyrus postcentralis	0.17	0.50	0.33	0.00	0.17	0.00	0.33	0.50	6	2	8
26	Medialer Gyrus postcentralis	0.00	0.50	0.13	0.17	0.50	0.00	0.28	0.33	8	6	14

Tabelle 5. Weiterführung												
Stimulationspunkt	Lokalisierung	Addition		Subtraktion		Multiplikation		Division		Fehler total R	Fehler total L	Fehler gesamt
		R	L	R	L	R	L	R	L			
27	Medialer Gyrus postcentralis	0.00	0.00	1.00	0.50	0.00	0.00	0.00	0.50	2	2	4
28	Ventraler Gyrus postcentralis	0.00	0.33	0.43	0.33	0.57	0.17	0.00	0.17	7	6	13
29	Ventraler Gyrus postcentralis	0.00	-	0.50	-	0.50	-	0.00	-	8	-	8
30	Medialer Gyrus temporalis superior	0.00	0.50	0.80	0.25	0.00	0.00	0.20	0.25	5	4	9
31	Medialer Gyrus temporalis medius	0.40	0.00	0.00	1.00	0.40	0.00	0.20	0.00	5	2	7
32	Anteriorer Gyrus supramarginalis	0.38	0.20	0.38	0.80	0.13	0.00	0.13	0.00	8	5	13
33	Anteriorer Gyrus supramarginalis	0.00	0.00	0.17	0.75	0.33	0.00	0.50	0.25	6	4	10
34	Medialer Gyrus temporalis superior	0.22	0.00	0.11	1.00	0.44	0.00	0.22	0.00	9	2	11
35	Medialer Gyrus temporalis medius	0.00	0.33	0.00	0.67	0.00	0.00	1.00	0.00	1	3	4
36	Posteriorer Gyrus supramarginalis	0.25	0.67	0.25	0.33	0.50	0.00	0.00	0.00	4	3	7
37	Posteriorer Gyrus supramarginalis	0.00	0.29	0.11	0.43	0.44	0.00	0.44	0.29	9	7	16
38	Posteriorer Gyrus temporalis superior	0.00	0.33	0.50	0.67	0.50	0.00	0.00	0.00	4	3	7
39	Posteriorer Gyrus temporalis medius	0.14	0.25	0.43	0.50	0.14	0.00	0.29	0.25	7	4	11
40	Gyrus angularis	0.10	0.00	0.20	0.50	0.50	0.50	0.20	0.00	10	4	14
41	Gyrus angularis	0.10	1.00	0.30	0.00	0.20	0.00	0.40	0.00	10	2	12
42	Gyrus angularis	0.29	0.25	0.00	0.25	0.14	0.50	0.57	0.00	7	4	11
43	Gyrus angularis	0.00	0.50	0.60	0.50	0.20	0.00	0.20	0.00	5	2	7
44	Superiorer Lobus parietalis	0.00	0.00	0.20	0.50	0.40	0.00	0.40	0.50	10	2	12
45	Gyrus angularis	0.00	0.00	0.40	0.50	0.40	0.00	0.20	0.50	10	4	14
46	Gyrus angularis	0.33	1.00	0.33	0.00	0.00	0.00	0.33	0.00	3	1	4
47	Ventraler Gyrus occipitalis lateralis	0.00	0.33	0.00	0.67	0.83	0.00	0.17	0.00	6	3	9
48	Gyrus parietalis superior	0.20	0.33	0.40	0.67	0.00	0.00	0.40	0.00	5	3	8
49	Dorsaler Gyrus occipitalis lateralis	0.38	0.50	0.38	0.00	0.13	0.00	0.13	0.50	8	2	10
50	Dorsaler Gyrus occipitalis lateralis	0.25	0.00	0.00	1.00	0.75	0.00	0.00	0.00	4	2	6
51	Superiorer Lobus parietalis	0.22	0.20	0.33	0.40	0.22	0.20	0.22	0.20	9	5	14
52	Dorsaler Gyrus occipitalis lateralis	0.11	0.25	0.44	0.25	0.11	0.25	0.33	0.25	9	4	13
<b>Total</b>		0.12	0.27	0.31	0.38	0.32	0.14	0.25	0.21	306	188	494

Die Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die Lokalisierung der Stimulationspunkte und gibt Auskunft über die Fehlerratio der induzierten Rechenfehler aller vier Hauptrechenarten pro Hemisphäre. Zusätzlich zeigt sie die Gesamtzahl aller Fehler und der Fehler pro Hemisphäre.

R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre.

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind zum besseren Verständnis wiederum die Gesamtfehler aufgelistet, zusätzlich die Anzahl der Stimulationsversuche pro Stimulationspunkt, die Gesamtfehlerrate (ER) sowie die Fehlerraten pro Hemisphäre und die Hemisphärendominanz-Ratio.

<b>Tabelle 6. Fehlerraten und Hemisphärendominanz-Ratio</b>						
<b>Stimulationspunkt</b>	<b>Fehler gesamt</b>	<b>Gesamtzahl Stimulationsversuche</b>	<b>ER R</b>	<b>ER L</b>	<b>ER gesamt</b>	<b>Hemisphären-Dominanz Ratio*</b>
1	8	101	0.11	0.03	0.08	0.23
2	6	94	0.03	0.11	0.06	3.22
3	10	98	0.11	0.08	0.10	0.71
4	7	101	0.06	0.08	0.07	1.19
5	6	94	0.07	0.06	0.06	0.81
6	12	110	0.06	0.18	0.11	3.00
7	9	110	0.10	0.05	0.08	0.48
8	12	111	0.06	0.19	0.11	3.29
9	8	105	0.06	0.10	0.08	1.69
10	9	104	0.06	0.13	0.09	2.08
11	12	111	0.14	0.05	0.11	0.33
12	5	111	0.06	0.02	0.05	0.41
13	8	105	0.05	0.13	0.08	2.82
14	9	108	0.09	0.07	0.08	0.79
15	5	110	0.06	0.02	0.05	0.40
16	7	111	0.03	0.11	0.06	3.67
17	9	108	0.06	0.12	0.08	1.96
18	7	107	0.05	0.10	0.07	2.15
19	6	114	0.04	0.07	0.05	1.71
20	11	117	0.08	0.12	0.09	1.49
21	11	117	0.07	0.14	0.09	2.14
22	11	117	0.12	0.05	0.09	0.40
23	10	114	0.06	0.14	0.09	2.57
24	20	111	0.16	0.21	0.18	1.34
25	8	118	0.08	0.05	0.07	0.63
26	14	120	0.10	0.14	0.12	1.39

Tabelle 6. Weiterführung						
Stimulationspunkt	Fehler gesamt	Gesamtzahl Stimulationsversuche	ER R	ER L	ER gesamt	Hemisphären-Dominanz Ratio*
27	4	118	0.03	0.05	0.03	1.88
28	13	120	0.09	0.14	0.11	1.59
29	8	120	0.10	0.00	0.07	0.00
30	9	114	0.07	0.10	0.08	1.37
31	7	117	0.07	0.05	0.06	0.71
32	13	119	0.10	0.12	0.11	1.15
33	10	120	0.08	0.10	0.08	1.24
34	11	114	0.13	0.05	0.10	0.38
35	4	114	0.01	0.07	0.04	5.14
36	7	120	0.05	0.07	0.06	1.39
37	16	123	0.12	0.16	0.13	1.35
38	7	114	0.06	0.07	0.06	1.29
39	11	114	0.10	0.10	0.10	0.98
40	14	126	0.12	0.09	0.11	0.72
41	12	123	0.12	0.05	0.10	0.39
42	11	120	0.09	0.10	0.09	1.06
43	7	113	0.07	0.05	0.06	0.70
44	12	119	0.13	0.05	0.10	0.37
45	14	120	0.13	0.10	0.12	0.74
46	4	114	0.04	0.02	0.04	0.57
47	9	123	0.07	0.07	0.07	0.96
48	8	120	0.06	0.07	0.07	1.11
49	10	119	0.10	0.05	0.08	0.48
50	6	119	0.05	0.05	0.05	0.95
51	14	120	0.12	0.12	0.12	1.03
52	13	119	0.12	0.10	0.11	0.85
<b>Total</b>	494	5909	0.08	0.09	0.08	1.07

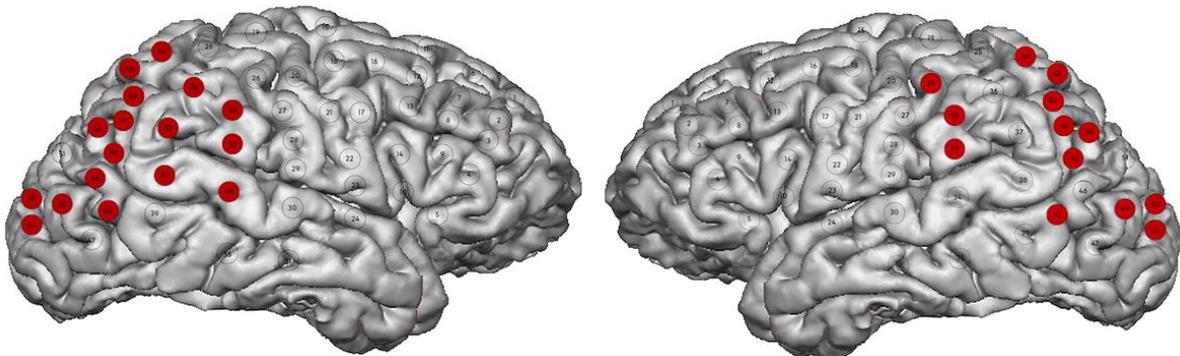
Tabelle 6 zeigt die Gesamtzahl der induzierten Rechenfehler, die Anzahl an Stimulationsversuchen pro Stimulationspunkt sowie die sich daraus ergebende totale Fehlerrate (ER gesamt). Außerdem gibt sie Auskunft über die Fehlerrate pro Hemisphäre (ER R und ER L) und die Hemisphärendominanz-Ratio.

ER = Error rate (Fehlerrate); R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; \* = ER der linken Hemisphäre geteilt durch ER der rechten Hemisphäre.

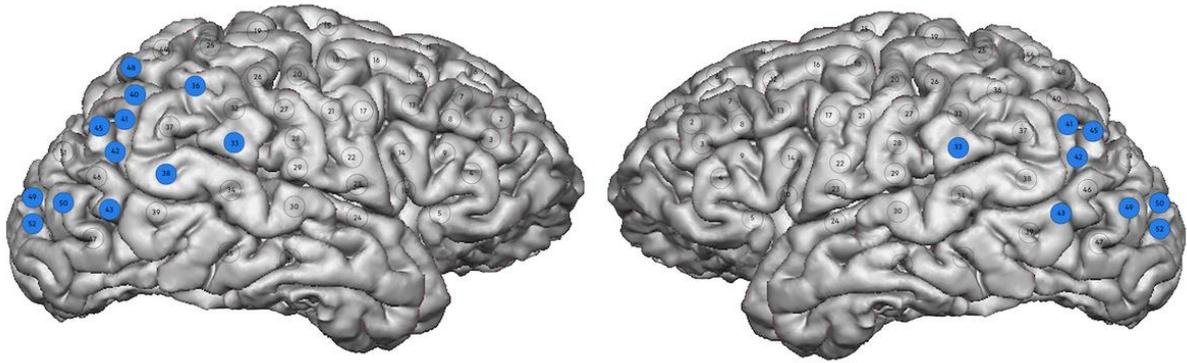
Die Hemisphärendominanz-Ratio gibt, Auskunft über die Dominanz der jeweiligen Hemisphäre. Ein Wert  $> 1$  bedeutet hierbei eine bestehende Dominanz der linken Seite, ein Wert  $< 1$  weist auf eine dominante rechte Hemisphäre hin.

#### 4.4. Korrelation der nrTMS-Daten mit dem postoperativen Outcome

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die gesamten kortikalen Areale, die während der Tumorresektion entfernt wurden. Zusätzlich können diejenigen resezierten Stimulationspunkte entnommen werden, die mithilfe des nrTMS-Mappings als rechenpositiv identifiziert wurden. Abbildungen 16 veranschaulicht zudem nochmals die Punkte, die nach der Resektion zu einem funktionellen Rechendefizit geführt haben und Abbildung 17 hebt die Stimulationspunkte hervor, die darüber hinaus mittels nrTMS als rechenpositiv erkannt wurden.



*Abbildung 16: Resektion kortikaler Areale mit nachfolgendem funktionellen Rechendefizit. Diese Abbildung zeigt rot markiert diejenigen kortikalen Areale der rechten sowie der linken Hemisphäre, deren Resektion zu einem messbaren postoperativen Rechendefizit im Sinne des standardisierten Zahlenverarbeitungs- und Rechentest geführt hat.*



*Abbildung 17: Resektion kortikaler mittels nrTMS als rechenpositiv identifizierte Areale mit nachfolgendem funktionellem Rechendefizit. Diese Abbildung zeigt blau markiert diejenigen kortikalen Areale der rechten sowie der linken Hemisphäre, die mithilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation als rechenpositiv identifiziert wurden und deren Resektion zu einem messbaren postoperativen Rechendefizit im Sinne des standardisierten Zahlenverarbeitungs- und Rechentest geführt hat.*

Zudem gibt die nachfolgende Tabelle Auskunft über die Korrelation der Resultate des prä- und postoperativ durchgeführten ZRTs mit dem postoperativen funktionellen Outcome der Patienten.

**Tabelle 7. Korrelation zwischen ZRT-Ergebnissen und resezierten rechenpositiven Arealen.**

ID	Resezierte Areale		ZRT präoperativ	ZRT postoperativ	Korrelation
	Gesamt	Rechenpositiv laut nrTMS	Gesamt	Gesamt	
1	32 33 36-38 40-43	-	7	9	+
2	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich		0		
3	44 48-50 52	48 49 52	12	6	+
4	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich		2		
5	42 43 46 47 49 59 52	47 49 50	2	3	-
6	49 51	51	9	3	+
7	-	-	13	13	+
8	Mapping nicht möglich		14		
9	42 43 46 49 50 52	52	11	0	+
10	41 45 51	45	10	1	+
11	34 38 40-42 45 51	45	8	7	+
12	33 36-38 40-43 45 46	33 36 38 41-43 45	10	6	+
13	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich		6		
14	Mapping nicht möglich		12		
15	38 40-42 45	45	14	14	-
16	40-43 45 46 49 50	41-43 45 49 50	10	9	+
17	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich		9		
18	36 40 44 45 48	45	14	13	+
19	32-34 36-38 40-43	40 41	14	12	+
20	36 37 40-42 45	-	14	14	+
21	19 20 25 26	19 26	14	14	-
22	47 50	47 50	14	10	+
23	Mapping aufgrund schwerer Dyskalkulie nicht möglich		4		
24	32 36 40-42 44 48	38 40 41 45	14	12	+
25	Mapping nicht möglich		14		
26	26 32 33 40 44 48	33	8	4	+

*Tabelle 7 zeigt die Korrelation zwischen den resezierten kortikalen Arealen (Gesamtheit sowie die mithilfe der nrTMS als rechenpositiv identifizierten und resezierten Areale) und den Ergebnissen des postoperativen ZRT.*

Aufgrund der parietalen Lage der Tumoren bewegten sich die Resektionsgebiete zwischen den Stimulationspunkten 19 und 52 und betrafen somit in keinem Fall die frontalen Gehirnareale. Insgesamt wurden bei 18 neurochirurgischen Eingriffen 102 kortikale Stimulationsareale entfernt, wovon wiederum 36 Punkte (35,3%) mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation als rechenpositiv identifiziert wurden.

Aus der Tabelle 7 geht nun hervor, inwiefern die Ergebnisänderungen des postoperativen ZRT mit der Resektion rechenpositiver Areale korrelieren. Mithilfe des Fisher Exact Tests konnte ein p-Wert von 0,0245 errechnet werden, weshalb die Ergebnisse als statistisch signifikant gelten. In zwölf von achtzehn Fällen (66,7%) hatte sich nach der Resektion rechenpositiver kortikaler Areale die Rechenleistung postoperativ verschlechtert (richtig positiv). In drei Fällen (16,7%) konnte eine gleichbleibende oder verbesserte Rechenleistung festgestellt werden nachdem kein einziges rechenpositives Areal reseziert wurde (richtig negativ). In weiteren drei Fällen (16,7%) blieben die ZRT-Resultate unverändert oder verbesserten sich sogar trotz der Resektion rechenpositiver Punkte (falsch positiv). Es fand sich kein Fall, in dem keine Resektion rechenpositiver Areale stattfand und sich das postoperative ZRT-Ergebnis verschlechtert hatte (falsch negativ). Anhand dieser Ergebnisse ergab sich eine Sensitivität und ein negativer prädiktiver Wert von 100%, ein positiver prädiktiver Wert von 80% und eine Spezifität von 50%.

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 8) veranschaulicht, inwiefern die Resektion bestimmter Stimulationpunkte zu einer postoperativen Einschränkung der Rechenfunktion führte. Es wird somit deutlich, welche Areale zu einem arithmetischen Defizit geführt haben und in welcher Häufigkeit diese reseziert wurden. Zudem wird auch die jeweilige Hemisphäre angezeigt, in der die Resektion stattgefunden hat.

**Tabelle 8. Resektion von kortikalen Arealen und Korrelation mit postoperativem Defizit**

Areale	Anzahl der Resektionen				Anzahl rechenpositiver Resektionen (nach nrTMS)		
	Reseziert	Defizit	R	L	Defizit	R	L
19	1	-	-	-	-	-	-
20	1	-	-	-	-	-	-
25	1	-	-	-	-	-	-
26	2	1	-	1	-	-	-
32	4	3	2	1	-	-	-
33	4	3	2	1	2	1	1
34	2	2	2	-	-	-	-
36	6	4	4	-	1	1	-
37	4	2	2	-	-	-	-
38	5	3	3	-	2	2	-
40	10	7	5	2	2	2	-
41	9	6	5	1	4	3	1
42	10	6	4	2	2	1	1
43	6	4	2	2	2	1	1
44	4	4	3	1	-	-	-
45	7	5	4	1	6	5	1
46	4	3	1	2	-	-	-
47	2	2	1	-	1	1	-
48	4	4	3	1	1	1	-
49	5	4	2	2	2	1	1
50	5	4	2	2	2	1	1
51	3	3	3	-	1	1	-
52	3	2	1	1	1	1	-

*Tabelle 8 zeigt die Korrelation zwischen der Resektion von kortikalen Arealen (Gesamtheit der Resektion sowie Resektion von rechenpositiven Arealen nach nrTMS) und dem postoperativen Outcome bezüglich der Rechenfunktion der Patienten.*

*R= rechte Hemisphäre; L= linke Hemisphäre*

## 5. DISKUSSION

---

### 5.1. Kartierung der Rechenfunktion

#### 5.1.1. Anwendbarkeit der nTMS

In Anbetracht der Ergebnisse ist festzustellen, dass die Resektion kortikaler rechenpositiver Areale im Sinne der nrTMS-Kartierung mit einer Verschlechterung der Rechenleistung, gemessen an den ZRT-Ergebnissen, korreliert (Tabelle 7 und 8). Anhand der Resultate dieser Studie konnten für das Rechenmapping eine Sensitivität und ein negativer prädiktiver Wert von je 100% berechnet werden. Vor allem aber zeigte sich kein einziger Fall, in dem keine rechenpositiven Areale reseziert wurden und sich das postoperative ZRT-Ergebnis daraufhin verschlechterte.

Bezüglich der Lokalisation der Rechenfunktion in dem Parietallappen stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit der Literatur überein (Arsalidou and Taylor 2011). Das sogenannte Triple-Code-Modell von Dehaene et al. suggeriert, basierend auf neuropsychologischen und funktionellen MRT-Untersuchungen, dass für die grundlegende Rechenfunktion drei parietal gelegende Kreisläufe von fundamentaler Bedeutung sind. Hierzu gehören das bilaterale horizontale Segment des Sulcus intraparietale, der linksseitige Gyrus angularis sowie der bilaterale posteriore Lobus parietalis superior (Dehaene, Piazza et al. 2003). Es gelang uns, Teile dieses Modells anhand der nrTMS-Untersuchung sowie durch die Analyse der Rechendefizite nach der Resektion kortikaler Areale zu belegen (Abbildungen 16 und 17).

Zudem war es uns möglich, die Ergebnisse der ersten DCS-basierten Studien zur Rechenfunktion zu reproduzieren. Bereits 1997 zeigten Whalen et al. in ihrer Studie die maßgebliche Beteiligung des linksseitigen Parietallappens an der Rechenfunktion (Whalen, McCloskey et al. 1997). Im Jahre 2002 gelang es Duffau et al., die für Multiplikation und Subtraktion verantwortlichen Areale innerhalb des dominanten linksseitigen Gyrus angularis zu lokalisieren. Um die Rechenfunktion intraoperativ zu untersuchen, bediente er sich der direkten kortikalen Stimulation und lies die Patientin im Rahmen einer Wachoperation Rechenaufgaben lösen (Duffau, Denvil et al. 2002). Weitere DCS-Studien konnten sogar die Lage der verschiedenen mathematischen Rechenarten einem genauen Areal innerhalb der Parietallappen beider Hemisphären zuordnen (Roux, Boetto et al. 2003, Roux, Boukhatem et al. 2009, Pu, Li et al. 2011, Yu, Chen et al. 2011). Pu et al. konnten beispielsweise die Verarbeitung von

arithmetischen Aufgaben der Subtraktion und Multiplikation dem linken Gyrus angularis sowie einem Teil des Sulcus parietalis zuordnen, zudem ließen sich keine Störungen der Fähigkeit zur Multiplikation durch die Stimulation des linken Gyrus supramarginalis hervorrufen (Pu, Li et al. 2011).

Della Puppa et al. untersuchten retrospektiv die Daten von 13 Patienten, die an einem parietal gelegenen Hirntumor operiert wurden und eine intraoperative Kartierung der Rechenfunktion mittels DCS erhielten (Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015). Seine Forschungsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass der Parietallappen jeweils beider Hemisphären in der Bearbeitung der Rechenaufgaben involviert waren. Uns gelang es ebenfalls in dieser Studie, den linksseitigen Gyrus angularis, den rechtsseitigen Gyrus angularis, den rechtsseitigen anterioren und posterioren Gyrus supramarginalis sowie den Lobus parietalis superior als Areale mit Beteiligung an der arithmetischen Prozessierung zu bestätigen (Abbildungen 16 und 17). Es war jedoch nicht möglich, unsere Ergebnisse anhand einer intraoperativen Stimulation mithilfe der DCS zu validieren. Vielmehr bestätigten wir diese durch die Korrelation der postoperativen Rechenleistung der jeweiligen Patienten mit der Resektion von rechenpositiven Arealen. Dennoch stimmen, wie anhand der oben beschriebenen Literatur erkenntlich ist, unsere Ergebnisse mit den Resultaten von Rechenkartierungen mit dem Goldstandard der DCS während Wachoperationen überein. Darüber hinaus korrelieren frontal gelegene als rechenpositiv identifizierte Areale, die nicht durch eine eingeschränkte Rechenfunktion nach Resektion verifiziert werden konnten, ebenfalls mit der Literatur überein (Arsalidou and Taylor 2011). Somit stellt sich die transkranielle Magnetstimulation als eine zuverlässige, nicht-invasive Methode zur Kartierung der Rechenfunktion dar. Der Status der DCS als Goldstandard während einer Wachkraniotomie für die Kartierung der Gehirnfunktionen bleibt nach wie vor unbestritten.

### **5.1.2. Einfluss von Tumorentität und -lokalisierung**

Betrachtet man die Verteilung der Tumorentitäten (Abbildung 14) so fällt auf, dass high-grade Gliome wie das Glioblastom mit 50% die Hälfte der Gehirntumoren unseres Patientenkollektivs ausmachen. Nur ein Patient mit einem low-grade Gliom sowie zwei Patienten mit einem Astrozytom WHO-Grad III wurden in die Studie eingeschlossen (Tabelle 3). Die vorliegende Studie dient in erster Linie zur Überprüfung der prinzipiellen Durchführbarkeit von Rechenkartierungen mittels nrTMS bei Patienten mit

parietalen Tumoren. Eines der Ziele der Implementierung der Kartierung höherer kognitiver Funktionen wie der Rechenfunktion wird ihre Anwendung bei Patienten mit low-grade Gliomen sein. Diese meist junge Patientengruppe soll nach der neurochirurgischen Versorgung in der Lage sein, ein unabhängiges Leben zu führen, wobei die Rechenfunktion als wichtiger Bestandteil zur Lebensqualität beiträgt. Jedoch sollen selbstverständlich auch Patienten mit high-grade Gliomen präoperativ kartiert werden und trotz kürzerer mittlerer Überlebenszeit die Möglichkeit bekommen, in ein eigenständiges Leben zurückzukehren. Daher legen auch einige Studien ihren Fokus auf die Rechenkartierung bei Patienten mit parietalen high-grade Gliomen (Kurimoto, Asahi et al. 2006, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2015).

Die Resektion von parietalen Gehirntumoren birgt jedoch nicht allein das Risiko einer Beeinträchtigung der Rechenleistung, sondern auch das Risiko einer relevanten Beeinträchtigung mehrerer weiterer Gehirnfunktionen wie beispielsweise der visuell-räumlichen Orientierung und insbesondere der Sprachfunktion. Dies geht aus einer umfangreichen Studie von Sanai et al. hervor, in der das Morbiditätsprofil von 119 erwachsenen Patienten nach der Tumorsektion von parietalen low-grade und high-grade Gliomen analysiert wurde (Sanai, Martino et al. 2012). Es ist nur erschwert realisierbar, alle Gehirnfunktionen intraoperativ zu kartieren und zu überwachen, weshalb der korrekten Auswahl der intraoperativen Aufgabenstellung große Bedeutung zukommt. Damit dies gelingt, sollten bestimmte Aspekte wie die genaue Tumorlokalisierung sowie der Verlauf der funktionellen Faserbahnen mit in die intraoperative Aufgabenauswahl einbezogen werden und somit eine individuell auf den Patienten und seine Erkrankung zugeschnittene Kartierung erfolgen (Duffau 2013, Fernandez Coello, Moritz-Gasser et al. 2013). Fernandez Coello et al. schlägt hierfür ein intraoperatives Protokoll vor, welches einen minimalen Kern an gemeinsamen Aufgaben enthält und durch Einbeziehen zusätzlicher Tests eigens auf den Patienten angepasst werden kann. Der Transfer dieses Wissens und des grundlegenden Verständnis neuronaler Zusammenhänge in die neuroonkologische Praxis ist jedoch nur unter enger, multidisziplinärer Zusammenarbeit möglich (Fernandez Coello, Moritz-Gasser et al. 2013).

## **5.2. Herausforderungen des Rechenmappings**

### **5.2.1. Anwendungsgrenzen der nrTMS**

Obwohl das nTMS-Mapping eine neue, vielversprechende Modalität darstellt, gibt es einige Einschränkungen der Technik an sich sowie deren Anwendung in den verschiedensten medizinischen Bereichen, welche in der Folge erwähnt werden sollten.

Zunächst einmal können diverse Faktoren zu Ungenauigkeiten bei der Kartierung mittels nTMS führen. Bereits bei der präoperativen Bildgebung kann es durch eine eingeschränkte Bildqualität zu einer verschlechterten Auflösung und somit zu einer verzerrten Wahrnehmung der Anatomie kommen. Auch die Registrierung der Patienten birgt gewissen Risiken: Bei der Korrelation des Patientenkopfes mit der MRT-Bildgebung kann es durch Fehler im Registrierungsalgorithmus zu Unstimmigkeiten kommen. Des Weiteren beeinflusst die Position des Coils die Präzision der Stimulierung. Selbstverständlich muss der Untersuchende zunächst den korrekten Stimulationsort treffen, was durch die vordefinierten Stimulationspunkte sowie die aktuell verwendeten Navigationsgeräte erheblich erleichtert wird. Diese erlauben eine präzise Stimulation mit einer Ungenauigkeit von wenigen Millimetern.

### **5.2.2. Patientenabhängige Faktoren**

Wie bereits erwähnt gibt es einige Faktoren, die Einfluss auf das Ergebnis einer Rechenkartierung nehmen können. Betrachtet man das Patientenkollektiv, fallen bereits auf den ersten Blick Aspekte wie Alter oder Geschlecht auf. Jedoch können auch weitere individuelle Merkmale wie beispielsweise der Allgemeinzustand, der Bildungsstand oder auch der Beruf einschränkend auf die Rechenfunktion wirken.

Die Auswirkung des Alters auf die Rechenfähigkeit der Patienten wurde in den letzten Jahren in einigen Studien untersucht. Salthouse und Coon konnten bereits 1994 zeigen, dass ältere Erwachsene (Durchschnittsalter  $71,3 \pm 4,4$  Jahre) das Ergebnis arithmetischer Fragestellungen deutlich langsamer und ungenauer berechneten als junge Menschen (Durchschnittsalter  $19,4 \pm 1,3$  Jahre). Sie stellten ihnen Rechenaufgaben unterschiedlicher Schwierigkeitsgrade wie beispielsweise „ $5+3-1-3+4=6$ , richtig/falsch?“, welche sie im Kopf lösen mussten. Der altersbedingte Unterschied in der Geschwindigkeit und Genauigkeit der Lösungsfindung nahm mit

zunehmender Komplexität der Aufgabe weiter zu (Salthouse and Coon 1994). Zudem existieren verschiedene Strategien, um eine Rechenaufgabe zu lösen (Duverne and Lemaire 2004). Neben der Bearbeitung von arithmetischen Problemstellungen mittels Rechenwegen kann auch auf das Arbeitsgedächtnis zur Lösungsfindung zurückgegriffen werden. Diese Strategie ist unter anderem abhängig von der Erfahrung des Patienten, denn sie bezieht sich auf das direkte Abrufen von arithmetischen Fakten aus dem Langzeitgedächtnis. Bezüglich der Auswirkungen des Alters konnte festgestellt werden, dass ältere Menschen diese Strategie häufiger anwenden und auch hier das Zurückgreifen auf das Gedächtnis mehr Zeit erfordert als bei jüngeren Patienten. Jedoch war es den älteren Patienten hierdurch möglich, ähnlich gute Leistungen bezüglich der Genauigkeit der Ergebnisse zu erzielen wie die jungen Probanden. Dies wird auf das über die Jahre wachsende Netzwerk an Erfahrung mit der Lösung von Rechenproblemen zurückgeführt (Geary and Wiley 1991, Geary, Frensch et al. 1993, Thevenot, Castel et al. 2013).

Betrachtet man nun das Durchschnittsalter von 62 Jahren der Patienten dieser Studie ist es durchaus denkbar, dass die verminderte Rechenleistung einiger Patienten nicht ausschließlich auf den Gehirntumor zurückzuführen ist, sondern das Alter ebenfalls eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Jedoch sollte dies kein limitierender Faktor im Sinne einer Altersbegrenzung darstellen, da sich eine genaue Trennung von alters- bzw. tumorbedingter Dyskalkulie nicht umsetzen lässt.

Des Weiteren spielt der aktuelle Allgemeinzustand der Patienten eine nicht zu vernachlässigende Rolle im Bezug auf die erfolgreiche Durchführung einer Rechenkartierung. Bestehende Einschränkungen wie Schmerzen, Müdigkeit oder allgemeine Schwäche wirken sich negativ auf die Konzentration und somit auf die Untersuchung aus, sodass eine Kartierung unter Umständen abgebrochen werden muss oder überhaupt nicht stattfinden kann.

Anhand der oben genannten Aspekte wird deutlich, dass nicht immer ausschließlich der Tumor verantwortlich für eine eingeschränkte Rechenleistung ist. Trotz der prinzipiellen Durchführbarkeit der Rechenkartierung mittels nrTMS war es uns nicht möglich, diese auch bei allen Patienten umzusetzen. Die präoperativen kognitiven Fähigkeiten waren in acht Patienten (30,8%) bereits so eingeschränkt, dass ihnen die Lösung der Rechenaufgaben während des nrTMS-Mappings nicht mehr möglich war. Auf den ersten Blick wirkte diese verminderte Rechenleistung wie eine tumorinduzierte

Dyskalkulie, jedoch zeigten nur fünf dieser Patienten (62,5%) auch eine angemessene Rechenschwäche in dem initialen ZRT (Tabelle 4). Drei weitere Patienten (37,5%) erzielten in dem präoperativen ZRT Ergebnisse von 12 (85,7%) sowie 14 Punkten (100%) und waren trotzdem nicht in der Lage, während des nrTMS-Mappings die angezeigten Rechenaufgaben zu bearbeiten. Dennoch schlossen wir diese Patienten in die Kohorte mit ein, um einen umfassenderen Blick auf unseren Ansatz zu ermöglichen.

Tumoren oder Tumorsektionen im Bereich des Parietallappens bergen das Risiko multipler Defizite (Sanai, Martino et al. 2012), nicht nur allein aufgrund der dort lokalisierten funktionellen kortikalen Areale, sondern auch aufgrund subkortikaler Netzwerke (De Benedictis, Duffau et al. 2014). Diese Netzwerke können bereits präoperativ durch das Tumorstadium beeinträchtigt sein und die daraus resultierenden funktionellen Defizite sind gegebenenfalls auf den ersten Blick nicht ersichtlich. Daraus ergibt sich, dass der ZRT als Einzeltest für Patienten mit parietalen Gliomen nicht vollständig zuverlässig ist und die Aufgabenstellungen nicht ausreichen, um herauszufinden, ob sich ein Patient für eine Wachoperation mit intraoperativer Rechenkartierung eignet. Daher sollten insbesondere Patienten mit parietalen Hirntumoren vor prä- und intraoperativen Kartierungsverfahren einer weiteren kognitiven Beurteilung unterzogen werden mit dem Ziel, die optimalen Aufgaben für die Kartierung zu ermitteln und etwaige präoperative Defizite zu determinieren (Duffau 2013, Fernandez Coello, Moritz-Gasser et al. 2013).

### **5.2.3. Limitationen dieser Studie**

Wie bereits erwähnt, spielen patientenabhängige Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Durchführbarkeit einer Rechenkartierung. Es ist essentiell, bereits präoperativ bestehende kognitive Defizite zu erkennen und diese in die Planung der Aufgaben und die Beurteilung eines Patienten sowie des Mappings miteinzubeziehen.

Schon während des Mappings ist es von grundlegender Bedeutung, seinen Patienten genau zu beobachten und im Falle eines Konzentrationsverlustes einzuschreiten und die Untersuchung für einen kurzen Zeitraum zu unterbrechen. Dies ist auch bei Auftreten von Schmerzen im Bereich der Stimulation sowie jeglicher Art der Non-Compliance wichtig, da sich somit bereits einige „Fehler“, welche als solche in der Auswertung missinterpretiert werden könnten, vermeiden lassen. Hier hilft meist auch

die Videoaufnahme weiter, die beispielsweise ein schmerzverzerrtes Gesicht oder einen unkonzentrierten Patienten zeigt.

Abgesehen von den oben genannten Aspekten können insbesondere ausbleibende Antworten durch Stimulation der Muskulatur oder des Sprachzentrums (z.B. durch Stimulation des ventralen Gyrus precentralis) entstehen. Im Bezug auf die Kartierung der Sprache nennt man das komplette Ausbleiben einer verbalen Reaktion während einer Stimulation „Sprachausfall“ (Corina, Loudermilk et al. 2010). Es ist nur erschwert möglich, die so entstandenen Fehler von „richtigen“ Rechenfehlern zu unterscheiden, was gewiss eine Limitation der Rechenkartierung mittels nrTMS darstellt. Hier spielt der korrekte Umgang mit der Methode sowie ausreichend Erfahrung eine essentielle Rolle, um die verschiedenen Fehler besser zu differenzieren. In zukünftigen Studien könnten möglicherweise neben den Rechenaufgaben zusätzlich einige Aufgaben zur Sprachfunktion gestellt werden, um die sprachrelevanten Areale der Patienten zu detektieren und somit eine Unterscheidung zwischen Rechen- und Sprachfehlern zu ermöglichen.

Die Tatsache, dass unserer Studie ein zweites Follow-up fehlt, ist eine zusätzliche und auch bedeutende Limitation. Zukünftige Studien sollten eine Untersuchung der Rechenleistung zu einem späteren Zeitpunkt miteinschließen, um zwischen einem transienten und einem permanenten Defizit zu unterscheiden und beispielsweise ein postoperatives Ödem als temporäre Ursache für eine verminderte Rechenfunktion auszuschließen.

Eine weitere Einschränkung bildet die begrenzte Signifikanz hinsichtlich der Lokalisation der Rechenfunktion außerhalb des Parietallappens. In der vorliegenden Studie überprüften wir die Reliabilität der rechenpositiven Punkte, indem wir sie mit dem funktionellen Ergebnis der Rechenleistung (gemessen anhand des ZRTs) nach der Resektion dieser Areale korrelierten. Da unsere Patienten allesamt einen parietal gelegenen Hirntumor aufwiesen (Andres, Pelgrims et al. 2011, Pu, Li et al. 2011) war es uns dementsprechend nicht möglich, Punkte in den anderen Großhirnarealen zu validieren, da hier keine Tumorsektionen durchgeführt wurden.

Dies ist demnach auch der Grund für die fehlende separate Analyse der einzelnen Stimulationspunkte, da unser resektionsbasierter Ansatz eine derartige Analyse nicht zuließ. Die genaue Überprüfung der einzelnen Punkte hätte nur im Rahmen eines intraoperativen Settings während einer Wachkraniotomie stattfinden können. Jedoch

war es uns in der vorliegenden Studie möglich, die Reliabilität der rechenpositiven Areale sowohl anhand der Rechenleistung nach Resektion der jeweiligen Punkte als auch anhand der Korrelation mit den Ergebnissen früherer DCS-Studien zu überprüfen. Insgesamt betrachtet stimmen jedoch die Gesamtergebnisse der von uns ermittelten rechenpositiven Areale auch distal des Parietallappens bis dato vollständig mit der aktuellen Literatur überein (Arsalidou and Taylor 2011, Sanai, Martino et al. 2012, Della Puppa, De Pellegrin et al. 2013).

### **5.3. Ausblick**

#### **5.3.1. Integration der nrTMS-Daten in die Tumorsektion**

Diese Studie hatte unter anderem das Ziel, die Durchführbarkeit des Rechenmappings bei Patienten mit parietalen Gehirntumoren zu demonstrieren. Nun stellt sich die Frage, inwiefern sich die nrTMS-Resultate zukünftig intraoperativ während einer Tumorsektion integrieren lassen.

Der neurochirurgische Eingriff der jeweiligen Patienten erfolgte verblindet gegenüber der nrTMS-Daten. Dennoch unterstreicht das Fehlen von Fällen, in denen sich das postoperative ZRT-Ergebnis verschlechtert hat obwohl keine rechenpositiven Areale reseziert wurden (falsch negativ), das Potential der nrTMS-Rechenkartierung für ihre Anwendung in der Neurochirurgie, da eine Vielzahl von Operateuren ebenfalls auf die Kartierung negativer kortikaler Areale bei der Durchführung der DCS während einer Wachkraniotomie vertraut (Sanai, Mirzadeh et al. 2008, Tarapore, Findlay et al. 2013). Demnach erscheint es nur logisch, die nrTMS-Daten in das intraoperative Setting zu integrieren und die aktuellen Resultate im Rahmen von Wachoperationen zu korrelieren.

Das Tumorstadium kann jedoch zu Veränderungen der anatomischen Verhältnisse führen, was sowohl bei der präoperativen Kartierung als auch intraoperativ beachtet werden muss. Um diesen Faktor zu beachten, orientierten wir uns stets an konstanten anatomischen Landmarken. So können bei Übertragung der nrTMS-Daten in das Neuronavigationssystem die rechenpositiven Stellen intraoperativ mit hoher Genauigkeit dargestellt werden. Zudem ist es essentiell, dass die präoperative Kartierung mit demselben MRT-Scan des Patienten durchgeführt wird, der später auch für die Navigation verwendet wird. Darüber hinaus muss auch die Verlagerung des Gehirns bei Öffnung der Dura, der sogenannte Brain Shift, kompensiert werden, was

über die Korrelation der Neuronavigation mit klaren anatomischen Strukturen, wie beispielsweise den kortikalen Venen, erfolgt.

Anhand weiterer Studien mit einer größeren Kohorte könnte die Rechenkartierung mittels nrTMS in Zukunft eine zuverlässige, nicht-invasive Untersuchungsmethode darstellen, von deren Daten sowohl der Patient als auch der Operateur profitieren. Insgesamt konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass die von uns detektierten Rechenlokalisationen mit der aktuellen Literatur übereinstimmen und eine präoperative Rechenkartierung somit sinnvoll erscheint.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

---

### 6.1. English

Preserving functionality is one of the most important aims during neurosurgical resection of brain tumors. Apart from motor and language function, specialized centers started to map further brain functions such as arithmetic processing (AP). The feasibility of mapping AP by navigated repetitive transcranial magnetic stimulation (nrTMS) in healthy volunteers has already been shown by Maurer et al. in 2015. The present study aims to correlate the results of the mapping of AP function with the postoperative functional patient outcome.

In this study, we included 26 patients with parietal brain tumors. Due to preoperative impairment of AP, mapping was not possible in 8 patients (31%). During the mapping, we stimulated 52 previously determined cortical sites by nrTMS while patients performed a simple calculation task. Pre- and postoperatively, patients underwent a standardized number processing and calculation test (NPCT) to quantify their arithmetic abilities. Tumor resection then was blinded to nrTMS results. Afterwards, the change in NPCT performance was correlated to resected AP-positive and -negative spots as identified by nrTMS.

In 12 cases, the resection of AP-positive sites detected via nrTMS correlates with a deterioration of the postoperative NPCT result. In 3 cases, no AP-positive site was resected and the postoperative NPCT result was similar or better than preoperatively. In another 3 cases, the postoperative NPCT result was better than preoperatively although AP-positive sites were resected. According to these results, sensitivity and negative predictive value are 100%, specificity is 50%, and positive predictive value is 80%.

Despite representing only a few cases, this study shows a correlation of the resection of AP-positive sites in terms of nrTMS in 15 of 18 cases (83%). Therefore, nrTMS might be a useful tool for preoperative mapping of AP in patients with parietal brain tumors. However, the reliability of the present results has to be evaluated in a larger series and additionally by intraoperative mapping data.

## 6.2. Deutsch

Der Erhalt essentieller Funktionen gilt als eines der wichtigsten Ziele während neurochirurgischer Tumorsektionen. Die Kartierung der Motorik sowie der Sprache gelten bereits als etabliert, nun beginnen einige spezialisierte neurochirurgische Zentren auch höhere kognitive Funktionen wie beispielsweise die Rechenfunktion zu kartieren. An gesunden Probanden konnte bereits gezeigt werden, dass die Kartierung der Rechenfunktion mittels navigierter repetitiver transkranieller Magnetstimulation (nrTMS) prinzipiell durchführbar ist. Diese Studie hat nun zum Ziel, die Ergebnisse des Mappings der Rechenfunktion mit dem postoperativen Patientenoutcome zu korrelieren.

Es wurden 26 Patienten mit parietalen Gehirntumoren in die Studie eingeschlossen. Aufgrund präoperativer Einschränkungen der Rechenfunktion konnte die Kartierung in 8 Fällen (31%) nicht durchgeführt werden. Es wurden 52 zuvor determinierte kortikale Punkte mittels nrTMS stimuliert, während die Patienten simple Rechenaufgaben lösen mussten. Sowohl prä- als auch postoperativ mussten die Patienten einen standardisierten Zahlenverarbeitungs- und Rechentest (ZRT) absolvieren. Die Tumorsektion erfolgte verblindet gegenüber den TMS-Daten. Anschließend wurden die ZRT-Ergebnisse mit den via nrTMS identifizierten und resezierten rechenpositiven bzw. rechennegativen Punkten korreliert.

In 12 Fällen kam es bei der Resektion rechenpositiver Punkte zu einer Verschlechterung des postoperativen ZRT-Ergebnisses. In 3 Fällen wurden keine rechenpositiven Punkte reseziert und das postoperative ZRT-Resultat blieb gleich oder verbesserte sich. In weiteren 3 Fällen war das postoperative ZRT-Ergebnis besser als präoperativ trotz Resektion rechenpositiver Punkte. Aus diesen Resultaten ergibt sich eine Sensitivität sowie ein negativer prädiktiver Wert von je 100%, eine Spezifität von 50% und ein positiver prädiktiver Wert von 80%.

Die Studie zeigt eine Korrelation der als rechenpositiv definierten Punkte in 15 von 18 Fällen (83%). Trotz der geringen Patientenzahl lässt sich aus diesem Ergebnis schließen, dass die nrTMS eine geeignete Methodik zur präoperativen Kartierung der Rechenfunktion bei Patienten mit parietalen Gehirntumoren darstellt. Jedoch sollten diese Resultate in weiteren Studien sowie anhand intraoperativer Kartierung bestätigt werden.

## 7. REFERENZEN

---

- Ahdab, R., S. S. Ayache, P. Brugieres, C. Goujon and J. P. Lefaucheur (2010). "Comparison of "standard" and "navigated" procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression." Neurophysiol Clin **40**(1): 27-36.
- Andres, M., B. Pelgrims, N. Michaux, E. Olivier and M. Pesenti (2011). "Role of distinct parietal areas in arithmetic: an fMRI-guided TMS study." Neuroimage **54**(4): 3048-3056.
- Arsalidou, M. and M. J. Taylor (2011). "Is 2+2=4? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations." Neuroimage **54**(3): 2382-2393.
- Baillet, S. (2017). "Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging." Nat Neurosci **20**(3): 327-339.
- Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet **1**(8437): 1106-1107.
- Berlim, M. T., F. Van den Eynde and Z. J. Daskalakis (2013). "A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression." Psychol Med **43**(11): 2245-2254.
- Brandling-Bennett, E. M., S. Y. Bookheimer, J. L. Horsfall, P. Moftakhar, M. Sedrak, C. T.
- Barkulis, J. H. Gertsch, M. G. MacDougall, W. Boucharel, M. R. Nuwer and M. Bergsneider (2012). "A paradigm for awake intraoperative memory mapping during forniceal stimulation." Neurocase **18**(1): 26-38.
- Buchholtz, P. E. (2019). "[Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression]." Ugeskr Laeger **181**(13).
- Burbaud, P., O. Camus, D. Guehl, B. Bioulac, J. M. Caille and M. Allard (1999). "A functional magnetic resonance imaging study of mental subtraction in human subjects." Neurosci Lett **273**(3): 195-199.
- Burgess, R. C. (2019). "Magnetoencephalography for localizing and characterizing the epileptic focus." Handb Clin Neurol **160**: 203-214.
- Cheng, J. K. (2013). "Repetitive transcranial magnetic stimulation--an alternative treatment for chronic refractory pain." Acta Anaesthesiol Taiwan **51**(2): 51-52.
- Cohen, L., S. Dehaene, F. Chochon, S. Lehericy and L. Naccache (2000). "Language and calculation within the parietal lobe: a combined cognitive, anatomical and fMRI study." Neuropsychologia **38**(10): 1426-1440.
- Corina, D. P., B. C. Loudermilk, L. Detwiler, R. F. Martin, J. F. Brinkley and G. Ojemann (2010). "Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: implications for models of language representation." Brain Lang **115**(2): 101-112.
- Cowell, S. F., G. F. Egan, C. Code, J. Harasty and J. D. Watson (2000). "The functional neuroanatomy of simple calculation and number repetition: A parametric PET activation study." Neuroimage **12**(5): 565-573.

- De Benedictis, A., H. Duffau, B. Paradiso, E. Grandi, S. Balbi, E. Granieri, E. Colarusso, F. Chioffi, C. E. Marras and S. Sarubbo (2014). "Anatomo-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective." J Anat **225**(2): 132-151.
- De Witt Hamer, P. C., S. G. Robles, A. H. Zwinderman, H. Duffau and M. S. Berger (2012). "Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis." J Clin Oncol **30**(20): 2559-2565.
- Defrin, R., L. Grunhaus, D. Zamir and G. Zeilig (2007). "The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury." Arch Phys Med Rehabil **88**(12): 1574-1580.
- Dehaene, S. (1992). "Varieties of numerical abilities." Cognition **44**(1-2): 1-42.
- Dehaene, S., M. Piazza, P. Pinel and L. Cohen (2003). "Three parietal circuits for number processing." Cogn Neuropsychol **20**(3): 487-506.
- Dehaene, S., N. Tzourio, V. Frak, L. Raynaud, L. Cohen, J. Mehler and B. Mazoyer (1996). "Cerebral activations during number multiplication and comparison: a PET study." Neuropsychologia **34**(11): 1097-1106.
- Della Puppa, A., S. De Pellegrin, E. d'Avella, G. Gioffre, M. Munari, M. Saladini, E. Salillas, R. Scienza and C. Semenza (2013). "Right parietal cortex and calculation processing: intraoperative functional mapping of multiplication and addition in patients affected by a brain tumor." J Neurosurg **119**(5): 1107-1111.
- Della Puppa, A., S. De Pellegrin, A. Lazzarini, G. Gioffre, O. Rustemi, A. Cagnin, R. Scienza and C. Semenza (2015). "Subcortical mapping of calculation processing in the right parietal lobe." J Neurosurg **122**(5): 1038-1041.
- Della Puppa, A., S. De Pellegrin, M. Rossetto, O. Rustemi, M. Saladini, M. Munari and R. Scienza (2015). "Intraoperative functional mapping of calculation in parietal surgery. New insights and clinical implications." Acta Neurochir (Wien) **157**(6): 971-977; discussion 977.
- Duffau, H. (2013). "Cognitive assessment in glioma patients." J Neurosurg **119**(5): 1348-1349.
- Duffau, H., D. Denvil, M. Lopes, F. Gasparini, L. Cohen, L. Capelle and R. Van Effenterre (2002). "Intraoperative mapping of the cortical areas involved in multiplication and subtraction: an electrostimulation study in a patient with a left parietal glioma." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(6): 733-738.
- Duverne, S. and P. Lemaire (2004). "Age-related differences in arithmetic problem-verification strategies." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **59**(3): P135-142.
- Epstein, C. M. (1998). "Transcranial magnetic stimulation: language function." J Clin Neurophysiol **15**(4): 325-332.
- Euser, A. M., A. F. Stapert, M. Oosterhoff, I. D. C. van Balkom and M. Figee (2017). "[Transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder: a systematic review]." Tijdschr Psychiatr **59**(10): 617-625.
- Fehr, T., C. Code and M. Herrmann (2007). "Common brain regions underlying different arithmetic operations as revealed by conjunct fMRI-BOLD activation." Brain Res **1172**: 93-102.

- Fernandez Coello, A., S. Moritz-Gasser, J. Martino, M. Martinoni, R. Matsuda and H. Duffau (2013). "Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor location and functional networks." J Neurosurg **119**(6): 1380-1394.
- Folmer, R. L., S. M. Theodoroff, L. Casiana, Y. Shi, S. Griest and J. Vachhani (2015). "Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Chronic Tinnitus: A Randomized Clinical Trial." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **141**(8): 716-722.
- Fregni, F., D. K. Simon, A. Wu and A. Pascual-Leone (2005). "Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(12): 1614-1623.
- Frey, D., S. Schilt, V. Strack, A. Zdunczyk, J. Rosler, B. Niraula, P. Vajkoczy and T. Picht (2014). "Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations." Neuro Oncol **16**(10): 1365-1372.
- Fricova, J., M. Klirova, V. Masopust, T. Novak, K. Verebova and R. Rokyta (2013). "Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain." Physiol Res **62 Suppl 1**: S125-134.
- Geary, D. C., P. A. Frensch and J. G. Wiley (1993). "Simple and complex mental subtraction: strategy choice and speed-of-processing differences in younger and older adults." Psychol Aging **8**(2): 242-256.
- Geary, D. C. and J. G. Wiley (1991). "Cognitive addition: strategy choice and speed-of-processing differences in young and elderly adults." Psychol Aging **6**(3): 474-483.
- Giussani, C., D. Pirillo and F. E. Roux (2010). "Mirror of the soul: a cortical stimulation study on recognition of facial emotions." J Neurosurg **112**(3): 520-527.
- Gobell, S. M., M. F. Rushworth and V. Walsh (2006). "Inferior parietal rTMS affects performance in an addition task." Cortex **42**(5): 774-781.
- Haberstroh, S. and G. Schulte-Körne (2019). "The Diagnosis and Treatment of Dyscalculia." Dtsch Arztebl Int **116**(7): 107-114.
- Hallett, M. (2000). "Transcranial magnetic stimulation and the human brain." Nature **406**(6792): 147-150.
- Hernandez-Pavon, J. C. and R. L. Harvey (2019). "Noninvasive Transcranial Magnetic Brain Stimulation in Stroke." Phys Med Rehabil Clin N Am **30**(2): 319-335.
- Ischebeck, A., L. Zamarian, C. Siedentopf, F. Koppelstätter, T. Benke, S. Felber and M. Delazer (2006). "How specifically do we learn? Imaging the learning of multiplication and subtraction." Neuroimage **30**(4): 1365-1375.
- Kim, B. G., D. Y. Kim, S. K. Kim, J. M. Kim, S. H. Baek and I. S. Moon (2014). "Comparison of the outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation to the ipsilateral and contralateral auditory cortex in unilateral tinnitus." Electromagn Biol Med **33**(3): 211-215.
- Kong, J., C. Wang, K. Kwong, M. Vangel, E. Chua and R. Gollub (2005). "The neural substrate of arithmetic operations and procedure complexity." Brain Res Cogn Brain Res **22**(3): 397-405.
- Krieg, S. M., P. Lioumis, J. P. Makela, J. Wilenius, J. Karhu, H. Hannula, P. Savolainen, C. W. Lucas, K. Seidel, A. Laakso, M. Islam, S. Vaalto, H. Lehtinen, A. M. Vitikainen, P. E. Tarapore

and T. Picht (2017). "Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report." Acta Neurochir (Wien) **159**(7): 1187-1195.

Krieg, S. M., J. Sabih, L. Bulubasova, T. Obermueller, C. Negwer, I. Janssen, E. Shiban, B. Meyer and F. Ringel (2014). "Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions." Neuro Oncol **16**(9): 1274-1282.

Krieg, S. M., E. Shiban, N. Buchmann, J. Gempt, A. Foerschler, B. Meyer and F. Ringel (2012). "Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas." J Neurosurg **116**(5): 994-1001.

Krieg, S. M., E. Shiban, N. Buchmann, B. Meyer and F. Ringel (2013). "Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas." Clin Neurophysiol **124**(3): 522-527.

Krueger, F., M. V. Spampinato, M. Pardini, S. Pajevic, J. N. Wood, G. H. Weiss, S. Landgraf and J. Grafman (2008). "Integral calculus problem solving: an fMRI investigation." Neuroreport **19**(11): 1095-1099.

Kurimoto, M., T. Asahi, T. Shibata, C. Takahashi, S. Nagai, N. Hayashi, M. Matsui and S. Endo (2006). "Safe removal of glioblastoma near the angular gyrus by awake surgery preserving calculation ability--case report." Neurol Med Chir (Tokyo) **46**(1): 46-50.

Liao, X., G. Xing, Z. Guo, Y. Jin, Q. Tang, B. He, M. A. McClure, H. Liu, H. Chen and Q. Mu (2017). "Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis." Clin Rehabil **31**(3): 289-298.

Masuhr, K., F. Masuhr and M. Neumann (2013). Tumoren des Gehirns und Rückenmarks. Duale Reihe Neurologie. A. Bob and K. Bob. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 304-354.

Maurer, S., N. Tanigawa, N. Sollmann, T. Hauck, S. Ille, T. Boeckh-Behrens, B. Meyer and S. M. Krieg (2016). "Non-invasive mapping of calculation function by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation." Brain Struct Funct **221**(8): 3927-3947.

Ojemann, G. A. (1979). "Individual variability in cortical localization of language." J Neurosurg **50**(2): 164-169.

Pascual-Leone, A., J. R. Gates and A. Dhuna (1991). "Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation." Neurology **41**(5): 697-702.

Pascual-Leone, A., V. Walsh and J. Rothwell (2000). "Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity." Curr Opin Neurobiol **10**(2): 232-237.

Picht, T., S. M. Krieg, N. Sollmann, J. Rosler, B. Niraula, T. Neuvonen, P. Savolainen, P. Lioumis, J. P. Makela, V. Deletis, B. Meyer, P. Vajkoczy and F. Ringel (2013). "A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery." Neurosurgery **72**(5): 808-819.

Plaza, M., P. Gatignol, H. Cohen, B. Berger and H. Duffau (2008). "A discrete area within the left dorsolateral prefrontal cortex involved in visual-verbal incongruence judgment." Cereb Cortex **18**(6): 1253-1259.

- Pu, S., Y. N. Li, C. X. Wu, Y. Z. Wang, X. L. Zhou and T. Jiang (2011). "Cortical areas involved in numerical processing: an intraoperative electrostimulation study." Stereotact Funct Neurosurg **89**(1): 42-47.
- Rapin, I. (2016). "Dyscalculia and the Calculating Brain." Pediatr Neurol **61**: 11-20.
- Rapinesi, C., G. D. Kotzalidis, S. Ferracuti, G. Sani, P. Girardi and A. D. Casale (2019). "Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Systematic Review." Curr Neuropharmacol.
- Roux, F. E., S. Boetto, O. Sacko, F. Chollet and M. Tremoulet (2003). "Writing, calculating, and finger recognition in the region of the angular gyrus: a cortical stimulation study of Gerstmann syndrome." J Neurosurg **99**(4): 716-727.
- Roux, F. E., L. Boukhatem, L. Draper, O. Sacko and J. F. Demonet (2009). "Cortical calculation localization using electrostimulation." J Neurosurg **110**(6): 1291-1299.
- Ruohonen, J. (1998). Transcranial magnetic stimulation: Modelling and new techniques, Helsinki University of Technology.
- Ruohonen, J. and R. J. Ilmoniemi (1999). "Modeling of the stimulating field generation in TMS." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **51**: 30-40.
- Ruohonen, J. and J. Karhu (2010). "Navigated transcranial magnetic stimulation." Neurophysiol Clin **40**(1): 7-17.
- Salthouse, T. A. and V. E. Coon (1994). "Interpretation of differential deficits: the case of aging and mental arithmetic." J Exp Psychol Learn Mem Cogn **20**(5): 1172-1182.
- Sanai, N., J. Martino and M. S. Berger (2012). "Morbidity profile following aggressive resection of parietal lobe gliomas." J Neurosurg **116**(6): 1182-1186.
- Sanai, N., Z. Mirzadeh and M. S. Berger (2008). "Functional outcome after language mapping for glioma resection." N Engl J Med **358**(1): 18-27.
- Sandrini, M., P. M. Rossini and C. Miniussi (2004). "The differential involvement of inferior parietal lobule in number comparison: a rTMS study." Neuropsychologia **42**(14): 1902-1909.
- Schlegel, J., J. Herms and U. Schüller (2016). WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. MANUAL Hirntumoren und spinale Tumoren. J. C. Tonn, F. W. Kreth, O. Schnell et al. München, W. Zuckschwerdt Verlag: 1-15.
- Schmitter, M., T. List and S. Wirz (2013). "[The assessment of pain intensity using one-dimensional scales]." Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw **107**(4-5): 279-284.
- Schnell, O. and S. Krieg (2016). Prä- und intraoperatives Mapping und Monitoring. MANUAL Hirntumoren und spinale Tumoren. J. C. Tonn, F. W. Kreth, O. Schnell et al. München, W. Zuckschwerdt Verlag: 53-60.
- Steinmetz, H., G. Furst and H. J. Freund (1990). "Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates." AJNR Am J Neuroradiol **11**(6): 1123-1130.
- Stupp, R., M. Brada, M. J. van den Bent, J. C. Tonn and G. Pentheroudakis (2014). "High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol **25** Suppl 3: iii93-101.

Tarapore, P. E., A. M. Findlay, S. M. Honma, D. Mizuiri, J. F. Houde, M. S. Berger and S. S. Nagarajan (2013). "Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation." Neuroimage **82**: 260-272.

Tarapore, P. E., M. C. Tate, A. M. Findlay, S. M. Honma, D. Mizuiri, M. S. Berger and S. S. Nagarajan (2012). "Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation." J Neurosurg **117**(2): 354-362.

Thevenot, C., C. Castel, J. Danjon, M. Fanget and M. Fayol (2013). "The use of the operand-recognition paradigm for the study of mental addition in older adults." J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci **68**(1): 64-67.

Thiebaut de Schotten, M., M. Urbanski, H. Duffau, E. Volle, R. Levy, B. Dubois and P. Bartolomeo (2005). "Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans." Science **309**(5744): 2226-2228.

Whalen, J., M. McCloskey, R. P. Lesser and B. Gordon (1997). "Localizing arithmetic processes in the brain: evidence from a transient deficit during cortical stimulation." J Cogn Neurosci **9**(3): 409-417.

Yu, X., C. Chen, S. Pu, C. Wu, Y. Li, T. Jiang and X. Zhou (2011). "Dissociation of subtraction and multiplication in the right parietal cortex: evidence from intraoperative cortical electrostimulation." Neuropsychologia **49**(10): 2889-2895.

## 8. DANKSAGUNG

---

Zuallererst möchte ich meinen tiefsten Dank an Prof. Dr. med. Sandro Krieg richten, der mir als Leiter der TMS-Gruppe die Möglichkeit zur Verfassung dieser Doktorarbeit gegeben hat und mir als Doktorvater jederzeit äußerst engagiert zur Seite stand.

Des Weiteren bedanke ich mich bei PD Dr. med. Sebastian Ille für die herausragende Betreuung über den gesamten Entstehungszeitraum dieser Arbeit, für seine immerwährende Geduld und Hilfestellungen bei allen Fragen und Problemen.

Mein Dank gilt ebenfalls dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München, Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer, ohne den die erfolgreiche Durchführung dieser Dissertation unmöglich gewesen wäre.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern der TMS-Gruppe für ihre Kollegialität, das hohe Maß an Hilfsbereitschaft und die unermüdliche gegenseitige Motivation. Besonders geht mein Dank an Axel Schröder, der uns Doktoranden zu jeder Tages- und Nachtzeit mit Rat und Tat zur Seite steht.

Zu guter Letzt möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie, meinem Partner und meinen Freunden bedanken, die mich in allen Lebenslagen stets unterstützen und an mich glauben. Ohne ihre motivierenden Worte und ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## **9. LEBENSLAUF**

---

## 10. PUBLIKATIONEN

---

### Paper

Ille S, Drummer K, Giglhuber K, Conway N, Maurer S, Meyer B, Krieg SM

*Mapping of Arithmetic processing by Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Parietal Brain Tumors and Correlation with Postoperative Outcome*

World Neurosurgery June 2018; Volume 114: e1016-30

### Vorträge

*Preoperative Mapping of Arithmetic Processing by rTMS in Patients with Parietal Brain Tumors and Correlation with Postoperative Outcome*

Sektionstagung Neurophysiologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie  
10.03.2017 – 11.03.2017, Inselspital Bern