

Kartierung visuospatialer Aufmerksamkeit mit navigierter repetitiver transkranieller Magnetstimulation bei Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen

Franziska Elisabeth Hausler

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Sandro M. Krieg
2. Priv.-Doz. Dr. Vicki Butenschön

Die Dissertation wurde am 21.06.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 09.10.2024 angenommen.

Ich danke meiner Familie.

INHALTSVERZEICHNIS

1. DISCLAIMER	1
2. ABKÜRZUNGEN	2
3. EINLEITUNG	5
3.1. Visuospatiale Wahrnehmungsfähigkeit bei Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen	5
3.2. Hemispatialer Neglect und visuospatiale Wahrnehmungsfähigkeit	5
3.2.1. Neglect als Störung der visuospatialen Aufmerksamkeit	6
3.2.2. Subtypen von Neglect	6
3.2.3. Pseudoneglect	7
3.2.4. Funktionelle Neuroanatomie der visuospatialen Aufmerksamkeit	7
3.3. Intrakranielle Raumforderungen	9
3.3.1. Primäre intrakranielle Raumforderungen	9
3.3.1.1. Gliome	10
3.3.2. Sekundäre intrakranielle Raumforderungen	11
3.4. Transkranielle Magnetstimulation	12
3.4.1. Relevanz der Transkraniellen Magnetstimulation	12
3.4.2. Geschichte der TMS	13
3.4.3. Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation	13
3.4.4. Anwendungsgebiete und Zuverlässigkeit von TMS	15
3.5. Ziel der aktuellen Studie	16
4. MATERIAL UND METHODEN	18
4.1. Ethik	18
4.2. Patientenkollektiv	18
4.3. Ablauf	18
4.4. MRT-Bildgebung	19
4.5. Navigierte Repetitive Transkranielle Magnetstimulation	19
4.5.1. Versuchsaufbau der nrTMS-Kartierung	19
4.5.2. Registrierung der Patienten	20
4.5.3. Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität	21
4.5.4. Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität	22
4.5.4.1. Parameter der nrTMS	22

4.5.4.2. Vorgehensweise bei der nrTMS	26
4.6. Neglect-Testung	26
4.6.1. Landmarken-Test	26
4.6.1.1. Auswertung	27
4.6.2. Graustufen-Test	29
4.6.2.1. Auswertung	29
4.7. Papier-und-Bleistift Tests.....	30
4.7.1. Linienhalbiertest	31
4.7.1.1. Auswertung	31
4.7.2. Glocken-Test.....	31
4.7.2.1. Auswertung	32
4.7.3. Korrelation mit nrTMS	32
4.8. Weitere Befragung.....	33
4.8.1. Schmerzevaluation.....	33
4.8.2. Befragung der Patienten zu bestehenden Ausfallerscheinungen	33
4.9. Statistik	33
5. ERGEBNISSE	34
5.1. Patientencharakteristika	34
5.2. Kartierungscharakteristika	36
5.3. Landmarken-Test.....	37
5.3.1. Rechte Hemisphäre	37
5.3.1.1. Verteilung der FR, LFR und RFR sowie der PR über den rechten Kortex	37
5.3.1.2. Vergleich der FR, LFR und RFR der rechten Hemisphäre prä- und postoperativ	39
5.3.1.3. Patientenrate der rechten Hemisphäre	39
5.3.2. Linke Hemisphäre	40
5.3.2.1. Verteilung der FR, LFR und RFR über den linken Kortex	40
5.3.2.2. Vergleich der FR, LFR und RFR der linken Hemisphäre vor und nach Tumorsektion	41
5.3.2.3. Patientenrate der linken Hemisphäre	42
5.3.2.4. Vergleich linker und rechter Hemisphäre	42
5.4. Graustufen-Test.....	45
5.4.1. Rechte Hemisphäre	45

5.4.1.1. Ausgangswert.....	45
5.4.1.2. Verteilung der LV der rechten Hemisphäre	45
5.4.1.3. Verteilung der RV der rechten Hemisphäre	46
5.4.2. Linke Hemisphäre	47
5.4.2.1. Ausgangswert.....	47
5.4.2.2. Verteilung der LV der linken Hemisphäre.....	48
5.4.2.3. Verteilung der RV der linken Hemisphäre	48
5.4.3. Vergleich der linken und rechten Hemisphäre	51
5.4.3.1. Linksseitige Verschiebungswerte	51
5.4.3.2. Rechtsseitige Verschiebungswerte	51
5.5. Einfluss der Resektion Neglect-positiver Punkte auf die Performance in Papier- und-Bleistift-Tests	53
5.5.1. Ergebnisse der Papier-und-Bleistift-Tests.....	53
5.5.2. Korrelation der TMS-Ergebnisse mit den Papier-und-Bleistift-Tests der rechten Hemisphäre	54
5.5.2.1. Landmarken-Test auf der rechten Hemisphäre.....	54
5.5.2.2. Graustufen-Test auf der rechten Hemisphäre.....	54
5.5.3. Korrelation der TMS-Ergebnisse mit den Papier-und-Bleistift-Tests der linken Hemisphäre	56
5.5.3.1. Landmarken-Test auf der linken Hemisphäre	56
5.5.3.2. Graustufen-Test auf der linken Hemisphäre	57
5.5.4. Korrelation der Ergebnisse des Landmarken-Tests mit den Papier-und-Bleistift-Tests	58
5.5.5. Korrelation der Ergebnisse des Graustufen-Tests mit den Papier-und-Bleistift-Tests	58
5.6. Schmerz.....	58
6. DISKUSSION	60
6.1. Interpretation der Ergebnisse aus dem Landmarken-Test	60
6.1.1. Die Lateralisation von Neglect und der interhemisphärische Effekt.....	60
6.1.2. Verteilung der Fehlerraten	62
6.2. Interpretation der Ergebnisse des Graustufen-Test.....	63
6.3. Vergleich der Ergebnisse aus dem Landmarken- und Graustufen-Test.....	64
6.4. Anwendbarkeit der Kartierung visuospatialer Aufmerksamkeit mittels nrTMS ..	65
6.5. Limitationen der Studie	65

6.6. Ausblick der Kartierung visuospatialer Aufmerksamkeit mittels nrTMS.....	66
7. ZUSAMMENFASSUNG	68
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	70
9. TABELLENVERZEICHNIS	73
10. DANKSAGUNG	74
11. PUBLIKATIONEN	75
12. REFERENZEN	76

1. DISCLAIMER

Im Folgenden wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum genutzt. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, falls nicht anders gekennzeichnet, auf alle Geschlechter.

2. ABKÜRZUNGEN

ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
aITG	Anterior inferior temporal gyrus/ Gyrus temporalis inferior anterior
aMFG	Anterior middle frontal gyrus/ Gyrus frontalis medius anterior
aMTG	Anterior middle temporal gyrus/ Gyrus temporalis medius anterior
anG	Angular gyrus/ Gyrus angularis
AP	Aktionspotenzial
aSFG	Anterior superior frontal gyrus/ Gyrus frontalis superior anterior
aSMG	Anterior supramarginal gyrus/ Gyrus supramarginalis anterior
aSTG	Anterior superior temporal gyrus/ Gyrus temporalis superior anterior
BI	Bildintervall
BZ	Bildzeit
DAN	Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
DCS	Direkte kortikale Stimulation
DES	Direkte elektrische Stimulation
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
dLOG	Dorsal lateral occipital gyrus/ Gyrus occipitalis lateralis dorsalis
dPoG	Dorsal post-central gyrus/ Gyrus postcentralis dorsalis
dPrG	Dorsal pre-central gyrus/ Gyrus precentralis dorsalis
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FN	Falsch negativ
FR	Fehlerrate
FP	Falsch positiv
IDH	Isocitratdehydrogenase
IPL	Lobus parietalis inferior
KAF	Keine-Antwort-Fehler
KAR	Keine-Antwort-Fehlerrate
KPSS	Karnofsky Performance Status Scale
LF	Linksseitige Fehler
LFR	Linksseitige Fehlerrate

LV	Linksseitiger Verschiebungswert
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
mITG	Middle inferior temporal gyrus/ Gyrus temporalis inferior medius
mMFG	Middle middle frontal gyrus/ Gyrus frontalis medius medius
mMTG	Middle middle temporal gyrus/ Gyrus temporalis medius medius
mPoG	Middle post-central gyrus/ Gyrus postcentralis medius
mPrG	Middle pre-central gyrus/ Gyrus precentralis medius
MRT	Magnetresonanztomographie
mSFG	Middle superior frontal gyrus/ Gyrus frontalis medius superior
mSTG	Middle superior temporal gyrus/ Gyrus temporalis medius superior
NPV	Negativ prädiktiver Wert
NRS	Numerische Ratingskala
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
opIFG	Opercular inferior frontal gyrus/ Gyrus frontalis inferior pars opercularis
orIFG	Orbital part of the inferior frontal gyrus/ Gyrus frontalis inferior pars orbitalis
pITG	Posterior inferior temporal gyrus/ Gyrus temporalis inferior posterior
pMFG	Posterior middle frontal gyrus/ Gyrus frontalis medius posterior
pMTG	Posterior middle temporal gyrus/ Gyrus temporalis medius posterior
poIFG	Polar frontal gyri/ Gyri frontales polares
poITG	Polar temporal gyri/ Gyri temporales polares
poLOG	Polar lateral occipital gyrus/ Gyrus occipitalis lateralis polaris
PPV	Positiv prädiktiver Wert
PR	Patientenrate
pSFG	Posterior superior frontal gyrus/ Gyrus frontalis superior posterior
pSMG	Posterior supramarginal gyrus/ Gyrus supramarginalis posterior
pSTG	Posterior superior temporal gyrus/ Gyrus temporalis superior posterior
RF	Rechtsseitige Fehler
RFR	Rechtsseitige Fehlerrate

RMT	Motorische Reizschwelle
RN	Richtig negativ
nrTMS	Navigierte repetitive transkranielle Magnetstimulation
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
RP	Richtig positiv
RV	Rechtsseitiger Verschiebungswert
SD	Standardabweichung
SLF	Superiorer longitudinaler Fasciculus
SMG	Supramarginal gyrus/ Gyrus supramarginalis
SPL	Superior parietal lobe/ Gyrus parietalis superior
STG	Superior temporal gyrus/ Gyrus temporalis superior
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
trIFG	Triangular inferior frontal gyrus/ Gyrus frontalis inferior pars triangularis
VAN	Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk
vLOG	Ventral lateral occipital gyrus/ Gyrus occipitalis lateralis ventralis
VN	Visueller Neglect
vPoG	Ventral post-central gyrus/ Gyrus postcentralis ventralis
vPrG	Ventral pre-central gyrus/ Gyrus precentralis ventralis
WHO	Weltgesundheitsorganisation/ World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

3. EINLEITUNG

3.1. Visuospatale Wahrnehmungsfähigkeit bei Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen

„Jeder Mensch hält die Grenzen seines eigenen Gesichtsfeldes für die Grenzen der Welt.“ – Arthur Schopenhauer, deutscher Philosoph, 1788-1860

Dieses Zitat von Arthur Schopenhauer kann im weiteren Sinne auf das neuropsychologische Syndrom des Neglects übertragen werden. Der Begriff Neglect ist abgeleitet von dem lateinischen Verb „neglegere“, was vernachlässigen oder ignorieren bedeutet. Neglect ist die Unfähigkeit, zur Läsion kontralaterale Stimuli wahrzunehmen, auf diese zu reagieren oder sie zu lokalisieren, ohne dass ein elementares sensomotorisches Defizit vorliegt (Heilman, Valenstein, und Watson 2000). Fink und Heide (2004) definieren räumlichen Neglect als „supramodale Verhaltensstörung“, die durch eine „Vernachlässigung kontralateral zur Läsion gelegener Reize“, eine „verminderte Aufmerksamkeit für die kontralaterale Raumhälfte“ und ein „gestörtes kontralaterales aktives Explorationsverhalten“ charakterisiert ist. Das Defizit ist „unabhängig von einer Schädigung der primär sensomotorischen Systeme“ (G. R. Fink and Heide 2004).

Davon abzugrenzen ist deshalb die Hemianopsie, bei der das Gesichtsfeld eingeschränkt ist, sodass eine Hälfte des Raumes nicht mehr gesehen wird. Letztere wird, im Gegensatz zum Neglect, durch die Patienten als visuelle Einschränkung wahrgenommen.

Neglect kann durch verschiedenste Pathologien des Gehirns ausgelöst werden, tritt jedoch am häufigsten nach Läsionen, insbesondere zerebralen Schlaganfällen, aber auch nach der Resektion parietaler Neoplasien der rechten Hemisphäre auf. Infolgedessen ist die Wahrnehmung der linken Hälfte des Raumes eingeschränkt (Stone, Halligan, and Greenwood 1993; Culham and Kanwisher 2001; Buxbaum et al. 2004; Li and Malhotra 2015).

3.2. Hemispatialer Neglect und visuospatale Wahrnehmungsfähigkeit

Die Resektion einer zerebralen Raumforderung kann besonders bei rechtsseitig parietaler Lokalisation zur Symptomatik eines Neglects führen (Russell et al. 2005). Sowohl klinisch als auch neuroanatomisch ist die visuospatale

Wahrnehmungsfähigkeit sehr komplex. Fest steht jedoch, dass ein Neglect, je nach Ausprägung der Symptomatik, einen bedeutsamen Einfluss auf das alltägliche Leben Betroffener und deren Angehöriger haben kann. Bei Schlaganfallpatienten zeigte sich darüber hinaus, dass die Erholung anderer, gleichzeitig auftretender neurologischer Defizite beeinträchtigt wird (Brandt und Welfringer 2016). Deshalb ist es von besonderer Bedeutung das Syndrom des Neglects mit seinen Subtypen zu erkennen und die zugrunde liegende Neuroanatomie zu verstehen.

3.2.1. Neglect als Störung der visuospatialen Aufmerksamkeit

Zum einen beeinflusst die Kognition die Wahrnehmung der Umwelt, um den Fokus auf die vermeintlich wichtigen Dinge zu lenken. Zum anderen modulieren externe Faktoren was und wie es wahrgenommen wird (Corbetta und Shulman 2002). So ist die visuelle Aufmerksamkeit sowohl von kognitiven Top-Down-Faktoren wie Wissen, Erwartungen und aktuellen Zielen der Person, als auch von Bottom-Up-Faktoren, also die Art der sensorischen Stimulation durch den äußeren Reiz, abhängig (Corbetta and Shulman 2002). Demzufolge spielt beispielsweise die Neuheit des Stimulus oder ein Überraschungsmoment eine entscheidende Rolle in der Wahrnehmung (Corbetta und Shulman 2002).

Das zugrundeliegende Defizit des Neglects scheint also eine Störung der Orientierung dieser visuellen Aufmerksamkeit im dreidimensionalen Raum zu sein (Vuilleumier 2013). Somit ist es Betroffenen unmöglich, den Fokus auf die kontralateral zur Läsion gelegene Hälfte des Raumes, des eigenen Körpers oder von Objekten zu richten (Vuilleumier 2013). Infolgedessen ist keine adäquate Reaktion auf Reize dieser Seite möglich, sodass sie ignoriert werden (Vuilleumier 2013).

3.2.2. Subtypen von Neglect

Neglect ist ein komplexes neuropsychologisches Syndrom, das sich klinisch vielfältig darstellt. Deshalb sind verschiedene Testmethoden nötig, um die Symptome zu charakterisieren (Vuilleumier 2013). Man kann mehrere Subtypen des unilateralen räumlichen oder auch hemispatialen Neglects unterscheiden: visuell, auditorisch, somatosensorisch, motorisch, persönlich, repräsentational, allozentrisch und egozentrisch (Rode et al. 2017). Der visuelle Neglect (VN) ist dabei die häufigste Form des hemispatialen Neglects (Rode et al. 2017). Daher soll in der folgenden Studie der Fokus auf dem VN liegen. Die Differenzialdiagnose zwischen einem VN und einer Hemianopsie, also einer halbseitigen Gesichtsfeldeinschränkung, kann schwierig sein.

Darüber hinaus kann ein VN einer Pseudohemianopsie ähneln. Ein Test, der zu dieser Unterscheidung beiträgt, ist das Linienhalbieren, wo die Untersuchten unterschiedlich lange Linien mittig teilen (Rode et al. 2017; Barton and Black 1998; Doricchi and Angelelli 1999).

3.2.3. Pseudoneglect

Auch bei gesunden Probanden besteht eine gewisse Asymmetrie der räumlichen Wahrnehmung. So vernachlässigen Rechtshänder beim Linienhalbieren tendenziell die rechte Seite und geben die Mitte links des tatsächlichen Mittelpunktes an (Bowers and Heilman 1980). Diese nicht pathologische Verschiebung der Wahrnehmung nach links wird als Pseudoneglect bezeichnet (Bowers und Heilman 1980).

Jewell und McCourt (2000) führten eine Metaanalyse zu diesem Phänomen durch und zeigten so, dass männliche Probanden und Rechtshänder eine stärkere Ausprägung des Pseudoneglects aufweisen. Des Weiteren nahm der Pseudoneglect mit zunehmendem Alter ab (Jewell and McCourt 2000).

3.2.4. Funktionelle Neuroanatomie der visuospatialen Aufmerksamkeit

Mindestens genauso vielfältig wie sich das klinische Bild des Neglects präsentiert, ist die Anzahl an beschriebenen Läsionsorten, die einen Neglect zur Folge haben können. Molenberghs, Sale, und Mattingley (2012) führten eine Metaanalyse von 20 Studien zur Lokalisation von Läsionen, die in kausalen Zusammenhang mit hemispatialen Neglect gesetzt werden konnten, durch. Diese zeigte, dass folgende neun Regionen unter der Vielzahl an mit Neglect assoziierten Bereichen des Gehirns besonders häufig als ursächlich angesehen wurden (Molenberghs, Sale, and Mattingley 2012). All diese Areale waren auf der rechten Hemisphäre lokalisiert: der posteriore Teil des Fasciculus longitudinalis superficialis, eine Grenzregion zwischen dem posterioren mittleren temporalen Gyrus und dem Gyrus angularis (anG), der inferiore Parietallappen, der Nucleus caudatus, eine Grenzregion zwischen einem horizontalen Segment des intraparietalen Sulcus und dem Sulcus postcentralis, der Precuneus, Bereiche des Gyrus temporalis superior und des superioren temporalen Sulcus, der posteriore Teil der Insel sowie der Gyrus occipitalis medius (Molenberghs, Sale, and Mattingley 2012). Überdies assoziierten sie bestimmte Läsionsorte mit verschiedenen Unterformen des Neglects (Molenberghs, Sale, and Mattingley 2012). Fink et al. (2000) zeigten zudem, dass in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) während der Durchführung des Landmarken Tests vor allem der rechte superiore

posteriore und der rechte inferiore Parietallappen neben den Regionen zur visuellen Stimulusverarbeitung bei gesunden Probanden aktiv ist (Fink et al. 2000).

Insgesamt scheint es jedoch keine klar definierte Lokalisation für Neglect zu geben und es liegt nahe, dass stattdessen das Zusammenspiel kortikaler Netzwerke für visuospatiale Aufmerksamkeit relevant sind.

Das von Corbetta und Shulman (2011) beschriebene Modell eines ventralen (VAN) und dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (DAN) bietet hier eine mögliche Erklärung: Den Autoren zufolge umfasst das DAN Bereiche um den intraparietalen Sulcus, den superioren Parietallappen und das frontale Augenfeld, die Stimuli wahrnehmen, um daraufhin Antworten induzieren zu können (Corbetta und Shulman 2011). Eine Schädigung dieses Netzwerkes sei der Hauptauslöser eines spatialen Neglects. Das VAN, bestehend aus der temporoparietalen Junktion sowie den mittleren und inferioren frontalen Gyri der rechten Hemisphäre, sei für nicht-spatiale Fähigkeiten wie beispielsweise Wahrnehmung oder Neuorientierung zuständig (Corbetta und Shulman 2011). Laut Corbetta und Shulman sind diese non-spatialen Aufmerksamkeitsfunktionen bei Neglectpatienten ebenfalls beeinträchtigt. Das VAN sei vor allem rechtshemisphärisch lokalisiert und interagiere direkt mit den Mechanismen der spatialen Aufmerksamkeit. Deshalb führe eine Schädigung desselbigen auf der rechten Seite zu einer verminderten Interaktion des VAN mit dem DAN der rechten Hemisphäre. Daraus resultiere eine Hypoaktivität der rechten Gehirnhälfte, weshalb ein Ungleichgewicht im Vergleich zur linken entstehe. Das linksseitige DAN sei relativ zu rechts überaktiv, sodass die Aufmerksamkeit und Augenbewegungen zur rechten Seite des Raumes gelenkt werden (Corbetta and Shulman 2011). Daraus folgern sie, dass ein singulärer Schaden in dorsalen Regionen nicht ausreichend ist, um das Vollbild eines Neglects auszulösen. Das rechtsseitig gelegene VAN sei der Grund für die rechtshemisphärische Dominanz des Neglects und nicht die Lateralisation der dorsalen Kontrollmechanismen visuospatialer Aufmerksamkeit (Corbetta und Shulman 2011).

Bezogen auf das Modell von Corbetta und Shulman betonen Suchan, Rorden und Karnath (2012) die hemisphärischen Asymmetrien innerhalb des frontoparietalen dorsalen Netzwerkes. Auch wenn akute Schädigungen der rechten Hemisphäre häufiger zur Entstehung eines visuospatialen Neglects führten, könne es genauso nach plötzlich auftretenden Läsionen der linken Hemisphäre zu den Symptomen eines

Neglects mit ähnlich starker Ausprägung kommen (Suchan, Rorden, and Karnath 2012).

Bei gesunden Menschen befindet sich das frontoparietale Netzwerk in kontinuierlichem Austausch und ist dazu über den superioren longitudinalen Fasciculus (SLF) verbunden (De Schotten et al. 2011). Der SLF ist in drei Äste unterteilbar: Der SLFI ist die Verbindung verschiedener Bereiche des DAN, der SLFII konnektiert parietale Regionen des VAN mit präfrontalen Teilen des DAN und der SLFIII verbindet Areale innerhalb des VAN (Lunven and Bartolomeo 2017). Passend zum Modell von Corbetta und Shulmann zeigten De Schotten et al. mittels „in vivo spherical deconvolution tractography“, dass das Volumen des SLFII und des SLFIII rechts größer ist als links, während der SLFI auf beiden Seiten gleich groß ist (De Schotten et al. 2011).

Sarubbo et al. (2020) erstellten mithilfe direkter elektrischer Stimulation (DES) bei 256 Wachkraniotomien an Patienten mit niedriggradigen Gliomen einen kortikal-subkortikalen Atlas mit Karten der verschiedenen funktionellen Einheiten des Gehirns. So konnten sie unter anderem die räumliche Wahrnehmungsfähigkeit kartieren (Sarubbo et al. 2020). Diese lokalisierten sie vor allem auf der rechten Gehirnhälfte, im Bereich des Gyrus supramarginalis (SMG) und des posterioren superioren Anteils des superioren Temporallappens (STG) (Sarubbo et al. 2020). Bezogen auf die Faserbahnen scheint die weiße Substanz unterhalb des Lobus parietalis inferior (IPL), besonders auf Höhe des SMG, wo dorsale und ventrale Partien des SLFI und SLFII parallel verlaufen, entscheidend zu sein (Sarubbo et al. 2020). Außerdem ermöglicht der anteriore Teil des SLF unterhalb des Frontallappens die funktionelle frontoparietale Integration (Sarubbo et al. 2020).

3.3. Intrakranielle Raumforderungen

Wie beschrieben, können zerebrale Tumore ursächlich für die Entstehung eines VN sein (Russell et al. 2005). Daher soll im Folgenden kurz die Epidemiologie, Klassifikation, Symptomatik, Diagnostik und Therapie dieser erläutert werden.

3.3.1. Primäre intrakranielle Raumforderungen

Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) sind keine seltenen Erkrankungen. Sie machen bei Männern 1,5% und bei Frauen 1,3% der Tumorneuerkrankungen in Deutschland aus und liegen damit unter den 20 häufigsten Lokalisationen (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2021). In den USA stellen primäre Raumforderungen des ZNS

ebenfalls 1% aller diagnostizierten Tumore bei Erwachsenen dar und sind für 2% der Todesfälle durch Krebserkrankungen verantwortlich.

Den größten Anteil an zerebralen Neoplasien haben dabei die gutartigen Meningeome mit 36,3%. Die häufigsten malignen Tumore sind Gliome (ca. 80%), die meisten davon sind Glioblastome, die mit 14,9% auch insgesamt die zweithäufigsten Gehirntumore sind (Barnholtz-Sloan, Ostrom, and Cote 2018).

3.3.1.1. Gliome

In Deutschland liegt die Inzidenz der Gliome bei 5 – 6/100.000 Einwohner pro Jahr, Glioblastome sind auch hier die häufigsten (15,1%). Das 5-Jahres-Überleben beträgt nur 6,8% (Wick et al. 2021).

Die Klassifikation zentralnervöser Tumoren erfolgt nach histologischen und molekulargenetischen Kriterien der Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ZNS Grad 1 – 4 (Louis et al. 2016). Des Weiteren gelten die Empfehlungen des „Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy“ (cIMPACT-NOW), die besonders molekulare Veränderungen zur Typisierung und Gradierung zentralnervöser Tumoren heranziehen (Wick et al. 2021; Louis et al. 2020). In der Gruppe der diffusen astrozytären und oligodendroglialen Tumoren gehören Glioblastome zu den ZNS Grad 4 Tumoren. Das anaplastische Astrozytom und das anaplastische Oligodendrogliom werden als ZNS Grad 3 klassifiziert, während das diffuse Astrozytom genauso wie das Oligodendrogliom zu ZNS Grad 2 zählen (Louis et al. 2016).

Häufige Symptome intrakranieller Raumforderungen sind fokale neurologische Defizite, fokale oder generalisierte epileptische Anfälle sowie Alterationen der Persönlichkeit. Außerdem sind Übelkeit, Störungen des Bewusstseins und Kopfschmerzen als Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks möglich (Wick et al. 2021). Die auftretenden Defizite sind dabei von der jeweiligen Tumorlokalisation abhängig.

Neben der Klinik ist die Bildgebung mithilfe zerebraler Magnetresonanztomographie (MRT) ein zentraler Bestandteil der Diagnostik (Wick et al. 2021). Die Liquordiagnostik kann zur differenzialdiagnostischen Abklärung beitragen und auch ein Elektroenzephalogramm (EEG) ist hilfreich, wenn Krampfanfälle oder eine Bewusstseinsbeeinträchtigung vorliegen (Wick et al. 2021). Die Histologie ist erforderlich, um eine Therapieplanung zu ermöglichen. Diese kann durch Gewinnung von Tumormaterial mithilfe einer stereotaktischen Biopsie, die in 90% der Fälle zu einer sicheren Diagnose führt, oder direkt durch eine therapeutische Tumoresektion

erfolgen (Wick et al. 2021). Erstere wird vor allem bei operativ schwierig zugänglichen Raumforderungen oder mehreren Lokalisationen, die den Verdacht auf Metastasen nahelegen, sowie bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand empfohlen. Um die Entscheidung für eine offene Resektion zu treffen, sollten neben der vorliegenden neurologischen Symptomatik auch die Lage des Tumors und die individuellen Fähigkeiten des Operateurs evaluiert werden (Wick et al. 2021). Hier ist das Ziel, neue Defizite zu vermeiden und bereits bestehende möglichst zu bessern (Wick et al. 2021). Dazu sollte ein mikrochirurgisches Vorgehen gewählt werden und in eloquenten Arealen ein Monitoring der Funktionen erfolgen, entweder über evozierte Potenziale oder durch Nutzung einer intraoperativen Kartierung. Bei Glioblastomen ZNS Grad 4 vom IDH Wildtyp, also ohne Mutation der Isocitratdehydrogenase (IDH), wird neben der Resektion oder Biopsie eine Chemotherapie mit Temozolomid und/oder Radiatio empfohlen (Wick et al. 2021).

3.3.2. Sekundäre intrakranielle Raumforderungen

Metastasen, also sekundäre intrakranielle Raumforderungen, sind fast viermal häufiger als primäre Gehirntumore beim erwachsenen Menschen. Am häufigsten metastasieren Lungen- (50% der Fälle) und Mammakarzinome (15%) sowie maligne Melanome (5-10%) zerebral (Gállego Pérez-Larraya and Hildebrand 2014). Bei Kindern und jungen Erwachsenen handelt es sich meist um Sarkom- oder Keimzellmetastasen. Die Lokalisation kann überall im Gehirn sein, in 50% der Fälle multifokal (Gállego Pérez-Larraya and Hildebrand 2014).

Genauso variabel wie die Lokalisation ist die Symptomatik. Diese kann sowohl durch den raumfordernden Effekt des Tumors selbst als auch durch das perifokale vasogene Ödem, Einblutung oder Ischämie ausgelöst werden. Eine Abflussbehinderung des Liquors mit folgender Hirndrucksymptomatik ist ebenfalls möglich. Besonders häufig sind Kopfschmerzen, Krampfanfälle, eine neurologische Herdsymptomatik, kognitive Einschränkungen sowie Verhaltensänderungen. Die Differenzierung von primären Gliomen durch MRT-Bildgebung ist oft schwierig und kann nur sicher mit einer Biopsie erfolgen.

Die Therapie zerebraler Metastasen ist von mehreren Faktoren abhängig. Neben dem Zustand des Primärtumors (Stadium/Pathologie) sind auch die Größe, Lokalisation und Anzahl der Metastasen sowie vorausgegangene Tumortherapien entscheidend (Gállego Pérez-Larraya and Hildebrand 2014). Die komplette makroskopische Resektion singulärer Metastasen, vor allem im Falle eines nicht kleinzelligen

Bronchialkarzinoms (NSCLC), aber auch anderer Primarii wie Mamma-Ca, kann jedoch neben der histologischen Diagnostik eine Überlebensverlängerung und eine Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen (Gállego Pérez-Larraya and Hildebrand 2014). Weitere Therapieoptionen sind Bestrahlung, Chemo-, Hormon- und Molekulartherapie sowie supportive medikamentöse Therapien (Gállego Pérez-Larraya und Hildebrand 2014).

3.4. Transkranielle Magnetstimulation

3.4.1. Relevanz der Transkraniellen Magnetstimulation

Eine möglichst umfangreiche Resektion von Glioblastomen von über 98% des Tumolvolumens geht mit einer signifikant erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit einher (Lacroix et al. 2001). Ebenso führt bei singulären Metastasen eine chirurgische Entfernung in Kombination mit Radiotherapie zu einer erhöhten Lebenserwartung sowie besserer Lebensqualität bei geringerer Rezidivrate (Patchell et al. 1990).

Um eine extensive Tumorresektion unter Erhaltung wichtiger zerebraler Funktionen zu erreichen, hat die Neuronavigation in Kombination mit intraoperativer kortikaler und subkortikaler Stimulation einen hohen Stellenwert (Kumar et al. 2014). Mithilfe eines Neuronavigationssystem lässt sich während der Operation der Tumor in Relation zu seiner Lage im Gehirn abbilden, sodass eine genaue Orientierung ermöglicht wird (Ivanov and Ciurea 2009). Für die Neuronavigation lassen sich verschiedene präoperative Bildgebungsdaten wie unter anderen die Computertomografie (CT), MRT oder fMRT verwenden (Ivanov and Ciurea 2009). Zur Darstellung von Faserbahnen kann außerdem die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) genutzt werden (Kumar et al. 2014).

Zudem gilt die Direkte Kortikale Stimulation (DCS) als Goldstandard der Kartierung des Gehirns. Eloquente kortikale und subkortikale Strukturen können überaus sensitiv kartiert werden, jedoch mit begrenzter Spezifität (Mandonnet, Winkler, and Duffau 2010). Um die Resektion bei möglichst geringen postoperativen Defiziten zu maximieren, ist eine intraoperative Kartierung unerlässlich und besonders im Zusammenspiel mit moderner Bildgebung äußerst zuverlässig (Sanai and Berger 2010). Sprachfunktionen haben im Gegensatz zur Motorik eine größere Verteilungsvariabilität und Gliome können die Verläufe der Faserbahnen verschieben (Sanai and Berger 2010).

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist wie die DCS eine funktionelle Kartierungsmethode. TMS kann präoperativ so oft wie nötig angewendet werden und zur chirurgischen Planung genutzt werden. So konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Kartierung des Motorkortex mit navigierter TMS (nTMS) bei Patienten mit Gehirntumoren in motorisch eloquenten Arealen zu einem besseren postoperativen neurologischen Outcome und höherer Überlebensrate führen kann (Frey et al. 2014). Tumore können extensiver reseziert werden, ohne eine Beeinträchtigung der motorischen Funktionen zu riskieren (Krieg et al. 2014; Picht et al. 2016; Frey et al. 2014). Darüber hinaus unterstützt eine Metaanalyse von Raffa et al. (2019) diese Daten: nTMS reduziert signifikant das Risiko eines postoperativ neuen motorischen Defizits und ermöglicht häufiger eine vollständige Resektion des Tumors. Dabei ist die Kraniotomie-Größe vermindert und, wenn auch nicht signifikant, die Operationsdauer verkürzt (Raffa et al. 2019). In der Review von Jeltema et. al (2018) ergaben 18 Studien Abstände von 2,13 bis 16 mm zwischen DCS- und nTMS-Punkten, davon 14 Studien sogar weniger als 10 mm, was ebenfalls die Zuverlässigkeit von nTMS zeigt. Bezogen auf die Sprachkartierung scheint nTMS sensitiver, aber weniger spezifisch als funktionelle Magnetresonanztomographie zu sein (Jeltema et al. 2021).

3.4.2. Geschichte der TMS

Im Jahre 1985 beschrieben Barker, Jalinous, und Freeston erstmals eine motorische Antwort der Muskeln der Gegenseite durch TMS des menschlichen Motorkortex. Die Weiterleitung der Erregung über den kortikospinalen Trakt ermöglichte die Ableitung eines Muskelaktionspotenzials am Musculus abductor digiti minimi mittels EMG (Elektromyographie) (Barker, A.T.; Jalinous, R.; Freeston 1985). TMS wurde so zu einer schmerzlosen Alternative der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES), die erstmals von Merton and Morton im Jahr 1980 durchgeführt worden war (Merton und Morton 1980; Barker, A.T.; Jalinous, R.; Freeston 1985). TES löst durch elektrische Hochspannungsstimulation über Elektroden auf der Kopfhaut eine Depolarisation darunterliegender Neurone und somit Aktionspotenziale aus (Merton and Morton 1980). Im Motorkortex werden so motorisch evozierte Potenziale (MEP) auf der Gegenseite generiert (Rossini et al. 2019).

3.4.3. Funktionsweise der transkraniellen Magnetstimulation

Im Gegensatz zur TES wird sich bei der TMS das Prinzip der elektromagnetischen Induktion zunutze gemacht (Barker, A.T.; Jalinous, R.; Freeston 1985; Hallett 2000).

Ein Starkstromgenerator erzeugt über eine Magnetspule, in der sich eine Kupferspirale befindet, ein magnetisches Feld im Gehirn (Barker, A.T.; Jalinous, R.; Freeston 1985; Hallett 2000). Dieses induziert ein elektrisches Feld, sodass durch die Platzierung der Spule über bestimmten Bereichen des Kopfes des Untersuchten darunterliegende Areale des Kortex stimuliert werden können (Hallett 2007).

In weniger als einer Millisekunde fließen so mehrere Tausend Ampere durch die Magnetspule (Rossini et al. 2015). Diese elektrische Strömung kann entweder monophasisch oder biphasisch sein und ein kurzes, schnell wechselndes magnetisches Feld im Gehirn auslösen (Rossini et al. 2015). Dieses verläuft orthogonal zur Spule und ist bis zu 1 - 2 Tesla stark (Rossini et al. 2015; Hallett 2007). Dem Faraday'schen Gesetz folgend, ist das magnetische Feld unbeeinflusst von den das Gehirn umgebenden Weichteilen wie Knochen oder Meningen (Rossini et al. 2015).

Die elektrische Strömung durch TMS führt zu einer Hyper- oder Depolarisation der Zellmembranen, was bei ausreichender Stimulation synchronisierte Aktionspotenziale (AP) an kortikalen Neuronen generiert, die exzitatorischen oder inhibitorischen postsynaptische Potenzialen auslösen (Ruohonen and Karhu 2010).

Stimulationsspulen, die die Form einer Acht haben, ermöglichen eine selektivere Stimulation als zirkuläre Spulen (Hallett 2000; 2007). Die Größe des stimulierten Areals beträgt etwa $0,2 - 2 \text{ cm}^2$ (Hallett 2007). Dies liegt an der Superposition der beiden Kreise im Zentrum, sodass dort ein doppelt so starkes elektrisches Feld entsteht (Hallett 2007). Bei einer höheren Stimulationsintensität nimmt ebenso die Größe des stimulierten Areals des Kortex zu (Krieg, 2017). Umso kleiner die Spule, desto fokaler ist die Aktivierung, jedoch kommt es dadurch auch zu einer schnelleren Erhitzung (Rossini et al. 2015).

Über single-pulse Stimulation kann beispielsweise der Motorkortex stimuliert und so Motorisch Evozierte Potenziale (MEPs) ausgelöst werden (Hoogendam, Ramakers, und Di Lazzaro 2010). Diese können anhand EMG an der jeweiligen Zielmuskulatur detektiert werden (Hallett 2000; Ruohonen and Karhu 2010)

Des Weiteren lässt sich durch TMS eine Schädigung des Kortex simulieren, indem durch eine repetitive, hochfrequente Stimulationsfolge eine konstante intrakranielle Strömung aufrechterhalten und so eine „virtuelle Läsion“ des Gehirns vorgetäuscht wird (Hoogendam, Ramakers, and Di Lazzaro 2010). Diese repetitive TMS (rTMS)

ermöglicht es, einem bestimmten Ort im Gehirn eine spezifischen Funktion zuzuordnen (Pascual-Leone, Bartres-Faz, und Keenan 1999; Picht et al. 2013).

3.4.4. Anwendungsgebiete und Zuverlässigkeit von TMS

Die Kartierung von Motorik-Arealen im Gehirn ist die wohl am besten untersuchte Anwendungsmethode von TMS (Haddad et al. 2021). Über die durch Einzelimpulse ausgelösten MEPs und die kontralateral mittels EMG gemessenen Muskelaktionspotenziale hat man ein sehr zuverlässiges Kontrollsystem (Rossini et al. 2015). So kann der primäre Motorkortex in 99,7% der Fälle identifiziert werden (Picht 2014). Die navigierte TMS (nTMS) des Motorkortex korreliert außerdem stark mit der DCS, dem aktuellen Goldstandard der Motorik-Kartierung (Picht et al. 2011; Krieg et al. 2012). Die nTMS Daten stimmen sogar genauer mit der DCS überein als Daten der fMRT (Forster et al. 2011; Krieg et al. 2012; Weiss Lucas et al. 2020). So sind beschriebenen Abstände der funktionellen Bereiche größer zwischen fMRT und DCS, als zwischen nTMS und DCS (Forster et al. 2011). Auch Krieg et al. (2013) zeigten, dass kein signifikanter Unterschied zwischen nTMS und fMRT bei der Motorik-Kartierung besteht (Krieg et al. 2013). Neben der Motorik ist die präoperative Kartierung von Sprachfunktionen bei Patienten mit Tumoren in spracheloquenten Arealen häufiges Anwendungsgebiet der TMS. Hier wird durch rTMS, eine vorübergehende Läsion im Gehirn simuliert (Haddad et al. 2021). Diese TMS-Daten zeigen ebenfalls eine Übereinstimmung mit der DCS. Die präoperative TMS-Kartierung von Sprachregionen ist laut Picht et al. (2013) mit einer sehr hohen Sensitivität bei geringerer Spezifität im Vergleich zur DCS möglich: Für das Broca-Areal lag die Sensitivität und der negative prädiktive Wert (NPV) bei 100%, während sich eine Spezifität von 13,0% und ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 56,5% ergab (Picht et al. 2013). Auch Ille et al. (2015) kartierten Sprache mithilfe von fMRT und navigierter repetitiver TMS (nrTMS) über der gesamten linken Hemisphäre, bevor intraoperativ eine DCS erfolgte. Diese Studie ergab eine Sensitivität für nrTMS von 100%, eine Spezifität von 8%, einen PPV von 34% und einen NPV von 73%. Sie kamen zu dem Schluss, dass nrTMS weniger durch die intrazerebrale Pathologie beeinflusst wird als fMRT (Ille et al. 2015).

Ille et al. (2015) vermuten außerdem, dass aufgrund der hohen Sensitivität eine intraoperative Überprüfung präoperativ positiver TMS-Sprachpunkte mittels DCS die intraoperative Kartierung beschleunigt sowie eine extensivere Planung der Resektion

durch den hohen NPV von nrTMS ermöglicht (Ille et al. 2015). Ebenso belegten Hendrix et al. (2017) eine Verkürzung der Operationszeit sowie einen kürzeren Krankenhausaufenthalt bei einer schnelleren postoperativen Erholung der Sprachfunktionen durch eine präoperative rTMS Kartierung (Hendrix et al. 2017). Beobachtungsstudien wiesen des Weiteren darauf hin, dass nTMS eine zuverlässige Methode zur Kartierung des Sprachnetzwerkes ist und somit zur individuellen präoperativen Planung genutzt werden kann. Auf diese Weise wird eine Verbesserung sowohl des funktionellen als auch des onkologischen Ergebnisses ermöglicht (Raffa, Quattropani, and Germanò 2019).

TMS fand ebenfalls Anwendung in der Kartierung komplexerer Funktionen wie Rechnen (Maurer et al. 2016), Gesichtserkennung (Maurer et al. 2017) oder visuospatialer Wahrnehmungsfähigkeit (Giglihuber et al. 2017; 2018; Salatino et al. 2014; Fierro et al. 2000).

Weitere Anwendungsgebiete von rTMS liegen in der Therapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen, Schlaganfällen, Schmerz, amyotropher Lateralsklerose, Multipler Sklerose und anderen Pathologien des Nervensystems (Lefaucheur et al. 2014; 2020).

3.5. Ziel der aktuellen Studie

Die Kartierung von Motorik und Sprache mit TMS bietet eindeutige Vorteile in der zerebralen Tumorchirurgie und findet daher zunehmend standardisiert Anwendung in der präoperativen Planung zur Resektion intrakranieller Raumforderungen. Die maßgebliche Beeinträchtigung von Patienten durch neuropsychologische Defizite legt nahe, diese ebenfalls zu kartieren, um die Sicherheit zu erhöhen, neue postoperative Ausfälle zu vermeiden und mehr Lebensqualität zu erhalten.

Mehrere Studien wiesen außerdem darauf hin, dass die Auslösung von Neglect durch rTMS bei gesunden Probanden möglich ist (Fierro et al. 2000; Hilgetag, Théoret, and Pascual-Leone 2001; Giglihuber et al. 2017; 2018; Salatino et al. 2014). Des Weiteren wurden bereits bei einer geringen Patientenzahl intraoperative DCS-Kartierungen von Neglect während Wachkraniotomien durchgeführt (Bartolomeo, de Schotten, and Duffau 2007).

Das Ziel dieser Studie ist es nun, zu evaluieren, ob eine zuverlässige Kartierung räumlicher Wahrnehmungsfähigkeit durch nrTMS bei Patienten mit parietalen

Raumforderungen möglich ist. Außerdem gilt es zu evaluieren, ob diese Untersuchungsmethode zukünftig regelhaft anwendbar ist, um postoperative Defizite im Sinne eines räumlichen Neglects zu vermeiden.

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Ethik

Die Studie wurde mit Einverständnis der lokalen Ethikkommission durchgeführt. Vor der Teilnahme wurden alle Patienten schriftlich um ihre Einwilligung gebeten und über Risiken sowie Datenschutzbestimmungen aufgeklärt (5811/13).

4.2. Patientenkollektiv

In die prospektive Studie wurden Patienten mit supratentoriellen intrazerebralen Raumforderungen des Parietallappens eingeschlossen, bei denen eine operative Resektion geplant wurde.

Die erste nrTMS-Kartierung erfolgte im Rahmen der Operationsvorbereitung nach einer Motorik-Kartierung und bei linkshemisphärischen Tumoren zusätzlich nach einer Sprachkartierung. Eine postoperative Verlaufsuntersuchung war in einem Zeitraum von zwei bis vier Monaten nach der Resektion geplant.

Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter über 18 Jahre sowie die schriftliche Einwilligung des Patienten. Ausgeschlossen wurden Betroffene mit Kontraindikationen gegen eine MRT-Bildgebung oder eine TMS-Kartierung, wie beispielsweise ein Cochlea-Implantat oder ein Herzschrittmacher. Außerdem verhinderte ein stark eingeschränkter Allgemeinzustand mit deutlicher psychomotorischer Verlangsamung einen Einschluss in die Studie (Karnofsky Performance Status Scale (KPSS) <60).

4.3. Ablauf

Vor der Operation erhielten alle Patienten eine kranielle Bildgebung mittels MRT. Aus der T1 Sequenz wurde mithilfe der Nexstim eXimia NBS-Software (Version 4.3. Nexstim, Helsinki, Finland) ein 3D Modell des Gehirns erstellt. Daraufhin konnte der Patient über eine Infrarotkamera registriert werden und so mit seinem MRT-Bild verknüpft werden. Im Anschluss erfolgte eine Motorik-Kartierung zur Bestimmung der motorischen Reizschwelle (RMT) (Krieg et al. 2017). Die RMT bestimmte die individuelle Stimulationsintensität für die darauffolgende nrTMS. Mithilfe der NEXSPEECH Software wurden den Patienten visuelle Stimuli zur Neglect Testung auf einem Bildschirm, zeitlich mit der nrTMS gekoppelt, präsentiert. Es erfolgte eine Videoaufnahme des gesamten Ablaufs, um eine Auswertung zu einem späteren Zeitpunkt zu ermöglichen. Zunächst fand eine Ausgangssitzung statt, bei der den

Patienten die visuellen Stimuli ohne nrTMS dargeboten wurden. Darauf folgte die Stimulationssitzung.

Zusätzlich zu der Kartierung absolvierten die Patienten zwei zur Neglect-Testung übliche Papier-und-Bleistift-Tests, um die Ergebnisse mit denen der nrTMS zu vergleichen und Auswirkungen der Tumorresektion zu detektieren.

Der Ablauf der Neglect-Kartierung orientierte sich am verwendeten Protokoll zur Sprachkartierung unserer Arbeitsgruppe (Krieg et al. 2017) und war bereits für Studien zur Kartierung visuospatialer Aufmerksamkeit bei gesunden Probanden angewandt worden (Giglhuber et al. 2017; 2018).

Das gesamte Prozedere fand jeweils vor und nach der geplanten Tumorresektion statt. Die Operateure hatten während der chirurgischen Intervention keinen Zugriff auf die in der Studie erhobenen Daten.

4.4. MRT-Bildgebung

Bei jedem Patienten wurde präoperativ eine MRT-Bildgebung des Schädels mit 1 mm Schichtdicke mit einem 3-Tesla-Gerät (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands B.V.) durchgeführt. Für die nachfolgende Kartierung mit transkranieller Magnetstimulation wurde die T1 Sequenz mit Kontrastmittel (Gadopentetate-Dimeglumine; Magnograf, Marotrust GmbH, Jena, Germany) verwendet. Eine neue MRT-Verlaufsbildgebung diente zur postoperativen nrTMS-Kartierung.

4.5. Navigierte Repetitive Transkranielle Magnetstimulation

Die Stimulation des Kortex erfolgte bei dieser Studie sowohl repetitiv, das heißt, jeder Stimulationspunkt wurde wiederholt hintereinander stimuliert, als auch navigiert, also unter Verwendung eines Neuronavigationssystems.

4.5.1. Versuchsaufbau der nrTMS-Kartierung

Die Patienten lagen auf einem elektrisch einstellbaren, gepolsterten Stuhl mit Kopf- und Armstützen. Auf der Stirn wurde ein Stirnband mit reflektierenden Kugeln oder ein selbstklebender Kartierungsstern befestigt, sodass er von einer Infrarotkamera (Marke Polaris Vicra, NDI International Headquarters, Waterloo, Ontario, Canada) wahrgenommen werden konnte (Abbildung 1). Die Registrierung und damit Verknüpfung des Patienten mit seinem jeweiligen 3-D MRT-Modell erfolgte daraufhin mit einem Registrierungsstift, an dem ebenfalls reflektierende Kugeln befestigt waren. Auch die Stimulationsspule, in der eine achtförmige Magnetspule verbaut ist, konnte

auf die gleiche Weise durch die Infrarotkamera gesehen werden, sodass eine navigierte Stimulation möglich war. Dieses nTMS System ermöglicht eine auf 1 mm genaue Bewegung der Stimulationsspule und eine räumliche Auflösung, die unter 5 mm liegt (Schmidt et al. 2015).



Abbildung 1: Versuchsaufbau einer TMS-Kartierung. Links: Bildschirm und Infrarot-Kamera. Mitte: Proband auf dem Stuhl mit Kartierungsstern auf der Stirn. Rechts: Untersucher mit Stimulationsspule. Hintergrund: Nexstim Software mit 3-D MRT-Modell des Kopfes mit Stimulationszielen.

4.5.2. Registrierung der Patienten

Zur Registrierung der Patienten in der Nexstim Software wurden zunächst das Nasion sowie das Crus Helicis des rechten und linken Ohrknorpels auf dem aus der MRT-Bildgebung generierten Kopfmodell markiert. Danach wurden nochmals dieselben Strukturen sowie neun weitere Punkte auf dem Schädel des Patienten über den Registrierungsstift und die Infrarotkamera mit der Bildgebung verknüpft (Abbildung 1).

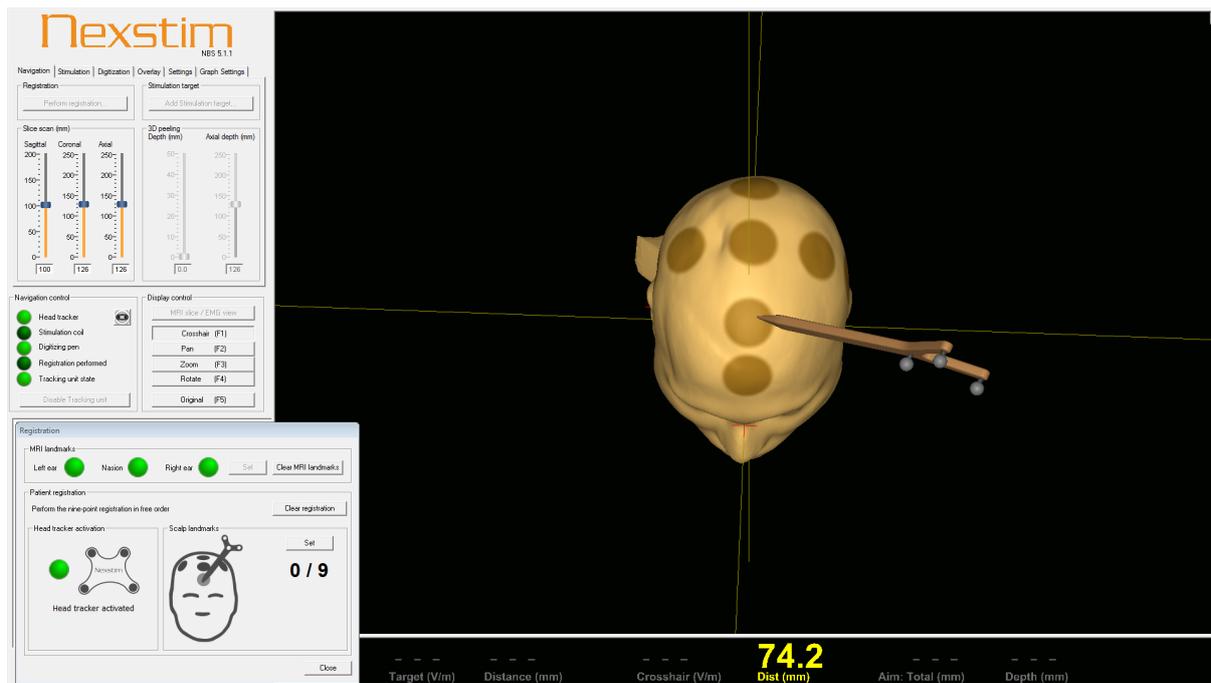


Abbildung 1: Benutzeroberfläche der Nexstim Software bei der Registrierung der Patienten. Man sieht den Registrierungsstift, mit dem zuerst das Nasion und das linke und rechte Crus Helicis der Ohrmuschel markiert werden. Daraufhin erfolgt die abgebildete Markierung der neun Punkte auf dem Kopf des Patienten. Auf diese Weise wird der Patient mit dem System verknüpft.

4.5.3. Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität

Die Stimulationsintensität ist individuell unterschiedlich. Die RMT ist die minimale Intensität, mit der der Motorkortex stimuliert werden muss um ein zuverlässiges motorisch evoziertes Potenzial (MEP) und so ein Muskelaktionspotenzial minimaler Amplitude im Zielmuskel auszulösen (Rossini et al. 2015). Deshalb wurde die individuelle RMT des jeweiligen Patienten vor jeder Kartierung nach dem in unserer Arbeitsgruppe üblichen Protokoll bestimmt (Krieg et al. 2017).

In Abbildung 3 ist die Benutzeroberfläche der Software während dieser Kartierung dargestellt.

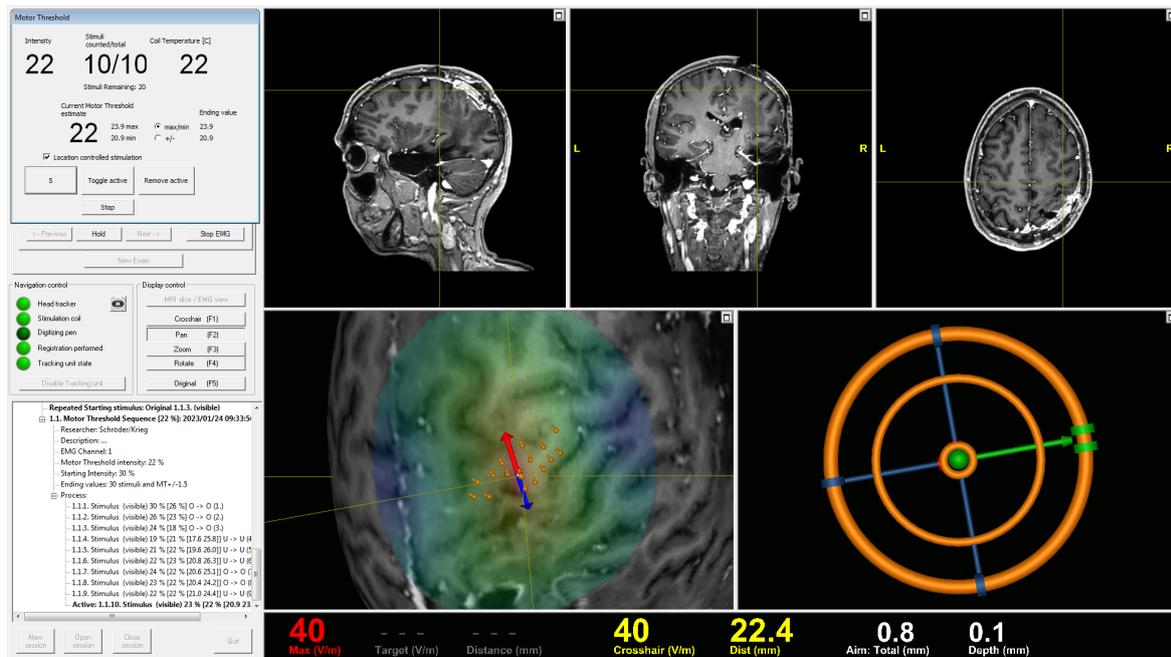


Abbildung 3: Benutzeroberfläche der Nexstim Software während der Motorik-Kartierung. Oben sind die Schnittebenen des MRTs dargestellt. Unten links sind die Stimulationen im sogenannten „hand knob“ des Gyrus präcentralis abgebildet. Die Pfeile zeigen die aktuelle Position der Magnetspule. Rechts davon sieht man die genaue Ausrichtung der Magnetspule im dreidimensionalen Raum: Nur wenn diese korrekt ist, wird die Kugel in der Mitte grün und ein Stimulus kann ausgelöst werden. Oben links wird die aktuelle Stimulationsintensität, die Anzahl der Stimuli, die Temperatur der Spule sowie die laufend berechnete RMT angezeigt.

4.5.4. Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität

4.5.4.1. Parameter der nrTMS

Die nrTMS erfolgte mit 100% der RMT an 52 kortikalen Punkten in 24 Regionen des Gehirns. Bei niedrigen Werten der RMT unter 30% wurde die Intensität um 10-25%, also auf 110-125% der RMT erhöht. Bei Schmerzen erfolgte eine Reduktion der Stimulationsintensität auf bis zu 80% der RMT. Die Karte der 52 kortikalen Punkte (Abbildung 4) wurde nach dem „Cortical Parcellation System“ nach Corina et al. (2005) entwickelt (Corina et al. 2005).

Auf dem jeweiligen individuellen 3-D Modell der Patienten dienten diese 52 Punkte als Stimulationsziele. Jeder dieser Punkte wurde fünf Mal mit einer Reihe von 10 Impulsen und einer Wiederholungsfrequenz von 5 Hz stimuliert. Dies entsprach einer gesamten Stimulationszeit von 1800 ms der nrTMS. Die Stimulationsreihenfolge der kortikalen Punkte wurde zufällig durch den Untersucher gewählt. Bei Patienten mit rechtshemisphärischen Tumoren fand eine Kartierung der rechten Hemisphäre statt, bei linkshemisphärischen Raumforderungen folglich links.

In Tabelle 1 und 2 sind die Abkürzungen aus Abbildung 4 sowie die deutsche Übersetzung der englischen Bezeichnungen aufgeführt.

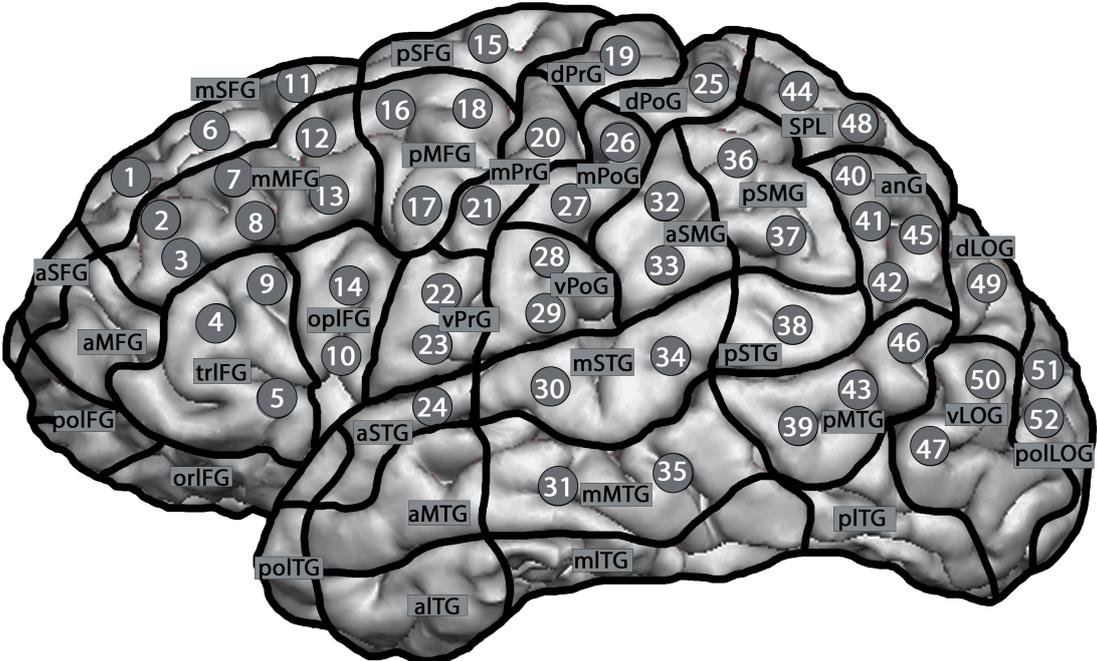


Abbildung 4: 52 kortikale Stimulationspunkte entwickelt nach dem „Cortical Parcellation System“.

Tabelle 1: Zuordnung der 52 Punkte zu den jeweiligen Gehirnregionen nach dem Cortical Parcellation System. Erklärung zu Abbildung 4.

<i>Kortikaler Punkt</i>	<i>Abkürzung der Region</i>	<i>Ausgeschriebene Bezeichnung der Region</i>	<i>Kortikaler Punkt</i>	<i>Abkürzung der Region</i>	<i>Ausgeschriebene Bezeichnung der Region</i>
1	mSFG	Gyrus frontalis superior medius	27	mPoG	Gyrus postcentralis medius
2	mMFG	Gyrus frontalis medius medius	28	vPoG	Gyrus postcentralis ventralis
3	mMFG	Gyrus frontalis medius medius	29	vPoG	Gyrus postcentralis ventralis
4	trIFG	Gyrus frontalis inferior pars triangularis	30	mSTG	Gyrus temporalis superior medius
5	trIFG	Gyrus frontalis inferior pars triangularis	31	mMTG	Gyrus temporalis medius medius
6	mSFG	Gyrus frontalis superior medius	32	aSMG	Gyrus surpamarginalis anterior
7	mMFG	Gyrus frontalis medius medius	33	aSMG	Gyrus surpamarginalis anterior
8	mMFG	Gyrus frontalis medius medius	34	mSTG	Gyrus temporalis superior medius
9	trIFG	Gyrus frontalis inferior pars triangularis	35	mMTG	Gyrus temporalis medialis medius
10	opIFG	Gyrus frontalis inferior pars opercularis	36	pSMG	Gyrus supramarginalis posterior
11	mSFG	Gyrus frontalis superior medius	37	pSMG	Gyrus supramarginalis posterior
12	mMFG	Gyrus frontalis medius medius	38	pSTG	Gyrus temporalis superior posterior
13	mMFG	Gyrus frontalis medius medius	39	pMTG	Gyrus temporalis medius posterior
14	opIFG	Gyrus frontalis inferior pars opercularis	40	anG	Gyrus angularis
15	pSFG	Gyrus frontalis superior posterior	41	anG	Gyrus angularis
16	pMFG	Gyrus frontalis medius posterior	42	anG	Gyrus angularis
17	pMFG	Gyrus frontalis medius posterior	43	pMTG	Gyrus temporalis medius posterior
18	pMFG	Gyrus frontalis medius posterior	44	SPL	Gyrus parietalis superior
19	dPrG	Gyrus precentralis dorsalis	45	anG	Gyrus angularis
20	mPrG	Gyrus precentralis medius	46	pMTG	Gyrus temporalis medius posterior
21	mPrG	Gyrus precentralis medius	47	vLOG	Gyrus occipitalis lateralis ventralis
22	vPrG	Gyrus precentralis ventralis	48	SPL	Gyrus parietalis superior
23	vPrG	Gyrus precentralis ventralis	49	dLOG	Dorsal lateral occipital gyrus
24	aSTG	Gyrus temporalis anterior superior	50	vLOG	Gyrus occipitalis lateralis ventralis
25	dPoG	Gyrus postcentralis posterior	51	poLOG	Gyrus occipitalis lateralis polaris
26	mPoG	Gyrus postcentralis medius	52	poLOG	Gyrus occipitalis lateralis polaris

Tabelle 2: Abkürzungen der Gyri mit englischer Bezeichnung und entsprechendem lateinischen Begriff.

<i>Abkürzung</i>	<i>Englische Bezeichnung</i>	<i>Lateinischer Begriff</i>
<i>aITG</i>	Anterior inferior temporal gyrus	Gyrus temporalis inferior anterior
<i>aMFG</i>	Anterior middle frontal gyrus	Gyrus frontalis medius anterior
<i>aMTG</i>	Anterior middle temporal gyrus	Gyrus temporalis medius anterior
<i>anG</i>	Angular gyrus	Gyrus angularis
<i>aSFG</i>	Anterior superior frontal gyrus	Gyrus frontalis superior anterior
<i>aSMG</i>	Anterior supramarginal gyrus	Gyrus supramarginalis anterior
<i>aSTG</i>	Anterior superior temporal gyrus	Gyrus temporalis superior anterior
<i>dLOG</i>	Dorsal lateral occipital gyrus	Gyrus occipitalis lateralis dorsalis
<i>dPoG</i>	Dorsal post-central gyrus	Gyrus postcentralis dorsalis
<i>dPrG</i>	Dorsal pre-central gyrus	Gyrus precentralis dorsalis
<i>MITG</i>	Middle inferior temporal gyrus	Gyrus temporalis inferior medius
<i>mMFG</i>	Middle middle frontal gyrus	Gyrus frontalis medius medius
<i>mMTG</i>	Middle middle temporal gyrus	Gyrus temporalis medius medius
<i>mPoG</i>	Middle post-central gyrus	Gyrus postcentralis medius
<i>mPrG</i>	Middle pre-central gyrus	Gyrus precentralis medius
<i>mSFG</i>	Middle superior frontal gyrus	Gyrus frontalis superior medius
<i>mSTG</i>	Middle superior temporal gyrus	Gyrus temporalis superior medius
<i>opIFG</i>	Opercular inferior frontal gyrus	Gyrus frontalis inferior pars opercularis
<i>orIFG</i>	Orbital part of the inferior frontal gyrus	Gyrus frontalis inferior pars orbitalis
<i>pITG</i>	Posterior inferior temporal gyrus	Gyrus temporalis inferior posterior
<i>pMFG</i>	Posterior middle frontal gyrus	Gyrus frontalis medius posterior
<i>pMTG</i>	Posterior middle temporal gyrus	Gyrus temporalis medius posterior
<i>poIFG</i>	Polar frontal gyri	Gyri frontales polares
<i>poITG</i>	Polar temporal gyri	Gyri temporales polares
<i>poLOG</i>	Polar lateral occipital gyrus	Gyrus occipitalis lateralis polaris
<i>pSFG</i>	Posterior superior frontal gyrus	Gyrus frontalis superior posterior
<i>pSMG</i>	Posterior supramarginal gyrus	Gyrus supramarginalis posterior
<i>pSTG</i>	Posterior superior temporal gyrus	Gyrus temporalis superior posterior
<i>SPL</i>	Superior parietal lobe	Gyrus parietalis superior
<i>trIFG</i>	Triangular inferior frontal gyrus	Gyrus frontalis inferior pars triangularis
<i>vLOG</i>	Ventral lateral occipital gyrus	Gyrus occipitalis lateralis ventralis
<i>vPoG</i>	Ventral post-central gyrus	Gyrus postcentralis ventralis
<i>vPrG</i>	Ventral pre-central gyrus	Gyrus precentralis ventralis

4.5.4.2. Vorgehensweise bei der nrTMS

Mithilfe der NexSpeech Analyzer 2.0.1 Software wurden den Patienten visuelle Stimuli auf einem Bildschirm der Marke AG Neovo synchron zur nrTMS gezeigt. Der Monitor hatte einen 17 Zoll Durchmesser und war ca. 58 cm vom Untersuchten entfernt. Die Bilder wurden tachistoskopisch mit einer Bildschirmzeit (BZ) von 50 ms gezeigt, das Bildintervall (BI) betrug 3000 ms. Die BZ musste bei wenigen Patienten auf bis zu 200 ms verlängert werden, wenn diese schon in der Ausgangssitzung angaben, die visuellen Stimuli bei einer BZ von 50 ms nicht wahrzunehmen. Diese tachistoskopische Darstellung, durch die die Patienten gezwungen waren, eine schnelle, intuitive Entscheidung zu treffen, wurde bereits in anderen Studien zur Neglect-Kartierung mit TMS an gesunden Probanden angewandt (Fierro et al. 2000; Salatino et al. 2014). Diese Methode hat das Ziel Fehler zu provozieren (Jewell und McCourt 2000). Die nrTMS mit den oben beschriebenen Parametern erfolgte zeitgleich zu den visuellen Stimuli.

4.6. Neglect-Testung

Zur Evaluation der visuospatialen Wahrnehmungsfähigkeit der Patienten dienten zwei Tests als visuelle Stimuli: der Landmarken- und der Graustufen-Test. Diese wurden ebenfalls von Giglhuber et al. 2017 und 2018 verwendet, um Neglect an gesunden Probanden zu kartieren. Harvey, Milner und Roberts (1995) zeigten, dass man die perzeptive von der motorischen Komponente des spatialen Neglects mithilfe des Landmarken-Tests unterscheiden kann (Harvey, Milner, and Roberts 1995). Bei motorisch-intentionellem Neglect wäre der Linienhalbiertest fehlerhaft, während der Landmarken-Test ohne Probleme ausgeführt werden kann. Bei perzeptivem Neglect sind beide Tests beeinträchtigt (G. R. Fink and Heide 2004). Der Graustufen-Test wurde von Mattingley et al. (2004), die sowohl gesunde Kontrollen als auch Patienten mit rechts- und linkshemisphärischen Läsionen untersuchten, als effektive Methode beschrieben, um eine Störung der visuospatialen Aufmerksamkeit zu evaluieren (Mattingley et al. 2004).

4.6.1. Landmarken-Test

Beim Landmarken-Test wurden den Patienten 72 Bilder von unterschiedlich langen horizontalen Linien, die durch eine vertikale kurze Linie geteilt waren, gezeigt. Erstere waren 1 mm breit und zwischen 31 mm und 150 mm lang. Die vertikale Linie war 29 mm lang, ebenfalls 1 mm breit und verlief immer in der Mitte des Bildschirms. So

wurden die horizontalen Linien in 24 Bildern durch die vertikale Linie symmetrisch, also in zwei gleich lange Teile, geteilt. In den übrigen 48 Bildern erfolgte die Teilung asymmetrisch. So mussten die Patienten jeweils angeben, welche Linie von der vertikalen Mittellinie ausgehend länger war, oder ob er sie für gleich lang hielt. Die Antwortmöglichkeiten waren also links, rechts oder gleich (Abbildung 5).

Als erstes erfolgte die sogenannte Ausgangssitzung, bei der den Patienten alle 72 Bilder in zufälliger Reihenfolge ohne nrTMS gezeigt wurde. Dabei wurden bereits ohne Stimulation fehlerhaft erkannte Bilder aussortiert, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die Fehler während der Stimulation durch nrTMS ausgelöst waren. Die Bilder wurden sowohl in der Ausgangssitzung als auch in der darauffolgenden Stimulationssitzung in zufälliger Reihenfolge tachistoskopisch gezeigt. Zwischen der Bildpräsentation wurde ein BI von 3000 Millisekunden eingehalten, das heißt für 2950 Millisekunden sahen die Patienten einen schwarzen Bildschirm. In dieser Zeit konnten sie ihre Antwort geben.

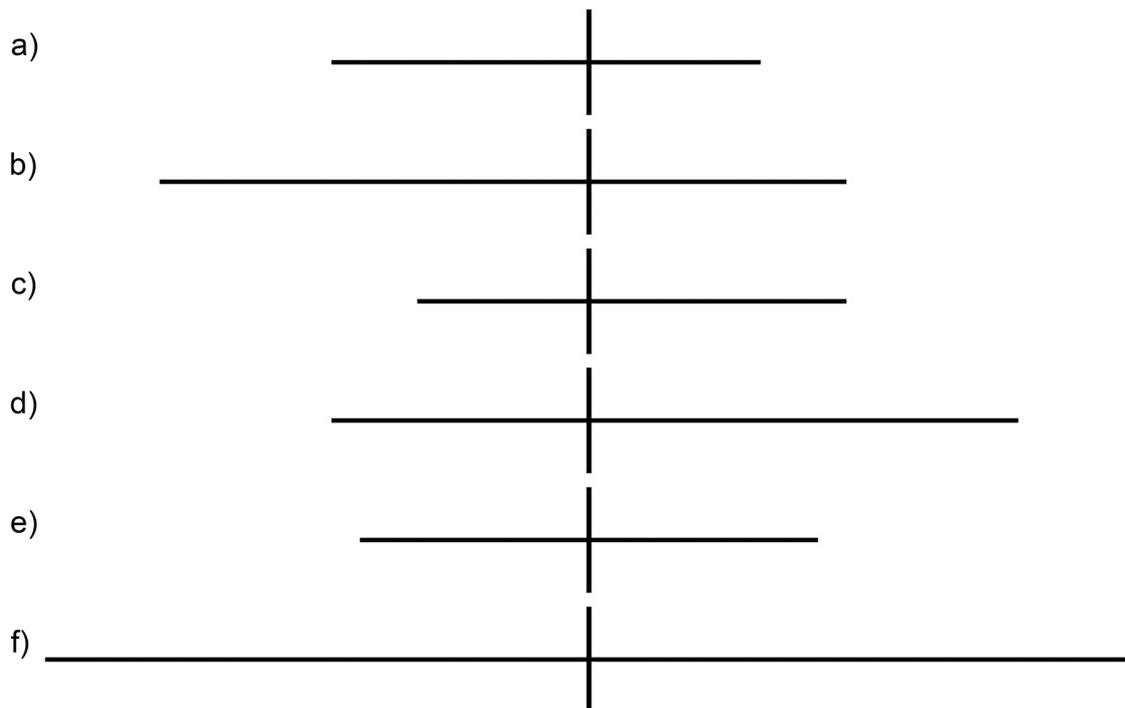


Abbildung 5: Sechs Beispiele für den Landmarken-Test bei Neglect Probanden. Die Patienten wurden befragt, welche Seite von der Mittellinie ausgehend länger ist (Giglhuber et al. 2017).

4.6.1.1. Auswertung

Die Videoaufnahmen der Patienten wurden im Anschluss an die Testung analysiert. Fehlerhafte Antworten wurden kategorisiert in

- Linksseitige Fehler (LF): Der Patient überschätzte die Länge der Linie links der Mittellinie bzw. unterschätzte den rechten Teil der Linie.

- Rechtsseitige Fehler (RF): Der Patient überschätzte die Länge der Linie rechts der Mittellinie bzw. unterschätzte den linken Teil der Linie.
- Keine-Antwort-Fehler (KAF): Der Patient gab keine eindeutige Antwort.

Daraufhin erfolgte eine Korrelation der Antworten, mit dem zu diesem Zeitpunkt stimulierten kortikalen Punkt. So ergab sich für jeden der 52 Punkte die Zahl der fehlerhaften Antworten, anteilig an der Zahl der effektiven Stimulationen als Fehlerrate ((FR), Formel 1), sowie den jeweiligen Anteil an LF und RF als linksseitige ((LFR), Formel 2) und rechtsseitige Fehlerrate ((RFR), Formel 3). Auf die gleiche Weise ließ sich auch eine Keine-Antwort-Fehlerrate ((KAR), Formel 4) berechnen.

$$FR = \frac{\text{Anzahl an fehlerhaften Antworten}}{\text{Anzahl an Antworten}}$$

Formel 1: Berechnung der FR.

$$LFR = \frac{\text{Anzahl an LF}}{\text{Anzahl an Antworten}}$$

Formel 2: Berechnung der LFR.

$$RFR = \frac{\text{Anzahl an RF}}{\text{Anzahl an Antworten}}$$

Formel 3: Berechnung der RFR.

$$KAR = \frac{\text{Anzahl an KAF}}{\text{Anzahl an Antworten}}$$

Formel 4: Berechnung der KAR.

Jeder Punkt, an dem mindestens eine fehlerhafte Antwort registriert wurde, galt folglich als Neglect-positiv. Stimulationspunkte, an denen keine Fehler detektiert wurden als Neglect-negativ bezeichnet.

Außerdem konnte jedem Punkt eine sogenannte Patientenrate (PR), als Anteil der Patienten, die bei dem jeweiligen Punkt mindestens einen Fehler machten, zugeordnet werden (Formel 5).

$$PR = \frac{\text{Anzahl an Patienten mit mindestens einer fehlerhaften Antwort}}{\text{Anzahl an Patienten}}$$

Formel 5: Berechnung der PR.

4.6.2. Graustufen-Test

In Abbildung 6 sind vier Beispiele des Graustufen-Tests dargestellt. Auf jeder Folie waren zwei Rechtecke gleicher Länge mit einem gegengleichen Farbverlauf von weiß nach schwarz und einer 0,7 mm dicken schwarzen Umrandung platziert. Alle Rechtecke waren 30 mm hoch, jedoch unterschieden sie sich in ihrer Länge, die in 30 mm Stufen zwischen 180 und 330 mm lag. Zunächst erfolgte wie beim Landmarken-Test eine Ausgangssitzung ohne Stimulation, bei der 72 Bilder in zufälliger Reihenfolge gezeigt wurden. Darauf folgte die Stimulationssitzung. Bei beiden Sitzungen lag die BZ bei 50 ms und das BI bei 3000 ms. Die Patienten mussten in dieser Zeit intuitiv entscheiden, welches Rechteck ihnen dunkler erschien, obwohl beide gleich dunkel, lediglich gespiegelt abgebildet waren. Die Antwortmöglichkeiten waren daher oben oder unten.

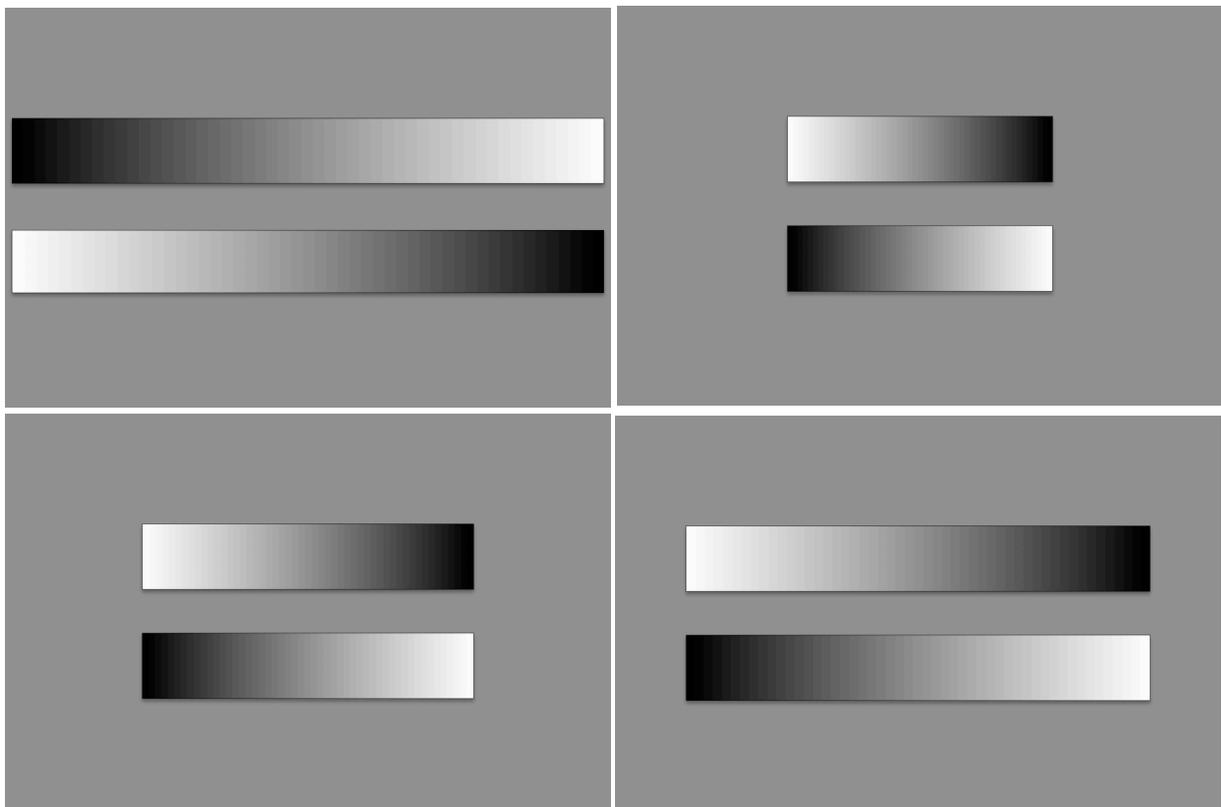


Abbildung 6: Vier Beispiele des Graustufen-Tests. Die Patienten mussten sich für das subjektiv dunkler wirkende Rechteck entscheiden (Giglihuber et al. 2018).

4.6.2.1. Auswertung

Die Videoaufnahmen der Patienten wurden im Anschluss an die Testung analysiert. Die Antworten der Patienten wurden in rechtsseitige und linksseitige klassifiziert. Dies war abhängig davon, ob der Patient das Rechteck, dessen dunkles Ende links oder rechts hatte, als dunkler wahrnahm.

Aus den Antworten der Ausgangssitzung errechnete sich ein Ausgangswert für jeden Patienten (Formel 6).

$$\text{Ausgangswert} = \frac{\text{rechtsseitige Antworten}}{\text{Anzahl aller Antworten}} - \frac{\text{linksseitige Antworten}}{\text{Anzahl aller Antworten}}$$

Formel 6: Berechnung des Ausgangswertes.

Ein negativer Ausgangswert bedeutete also eine Verschiebung der Wahrnehmung nach links, ein positiver eine Deviation nach rechts.

Unter Stimulationsbedingungen errechnete sich für jeden Stimulationspunkt ein sogenannter Punktwert (Formel 7).

$$\text{Punktwert} = \frac{\text{rechtsseitige Antworten}}{\text{Anzahl effektiver Stimulationen}} - \frac{\text{linksseitige Antworten}}{\text{Anzahl effektiver Stimulationen}}$$

Formel 7: Berechnung des Punktwertes.

Auch hier bedeutete ein negativer Wert eine verstärkte Wahrnehmung der linken Raumhälfte, während ein positiver Punktwert eine Verschiebung nach rechts indizierte. Um den Effekt der nrTMS bewerten zu können, wurde für jeden Stimulationspunkt der Verschiebungswert berechnet. Er gab jeweils an, inwiefern sich der Punktwert, also die Antworten an einem Stimulationspunkt, vom Ausgangswert unterschieden (Formel 8).

$$\text{Verschiebungswert} = \text{Punktwert} - \text{Ausgangswert}$$

Formel 8: Berechnung des Verschiebungswertes.

So ergab sich für jeden Stimulationspunkt ein Verschiebungswert. Wenn dieser negativ war, handelte es sich um eine Deviation der Wahrnehmung nach links, folglich um einen Linksseitigen Verschiebungswert (LV). Ein positiver Verschiebungswert bedeutete eine Tendenz nach rechts und wurde daher als Rechtsseitiger Verschiebungswert (RV) bezeichnet.

4.7. Papier-und-Bleistift Tests

Neben den beiden Tests, die unter nrTMS durchgeführt wurden, wurden die Patienten auch mit zwei Papier-und-Bleistift-Tests zur Neglect-Evaluation getestet. Diese

ermöglichten eine Beurteilung der visuospatialen Wahrnehmungsfähigkeit der Patienten im Vergleich von prä- zu postoperativ und erfolgten jeweils nach den nrTMS Testungen.

Zum einen wurde der Glocken-Test als sogenannter Durchstreichtest zur Untersuchung visuoperzeptiver Funktionen angewandt, zum anderen der Linienhalbiertest zur Evaluation visuomotorischer Fähigkeiten. Wie einleitend erwähnt, trägt der Linienhalbiertest außerdem zur Differenzialdiagnose einer Hemianopsie bei (Rode et al. 2017).

4.7.1. Linienhalbiertest

Beim Linienhalbiertest sollten die Patienten so schnell es ihnen möglich war mehrere, unterschiedlich lange, auf einem DIN A4-Blatt abgebildete Linien mit einem Stift mittig zu teilen (Abbildung 7) (T. Schenkenberg, D. C. Bradford 1980). Währenddessen wurde die Zeit gestoppt.

4.7.1.1. Auswertung

Übersehene Linien und eindeutig nicht mittig geteilte Linien wurden als Fehler gewertet. Außerdem wurde die präoperative gestoppte Zeit mit der postoperativen verglichen.

4.7.2. Glocken-Test

Der Glocken-Test ist ein von Gauthier, Dehaut, und Joanette (1989) entwickelter Durchstreichtest zur quantitativen und qualitativen Beurteilung visuellen Neglects (Gauthier, Dehaut, und Joanette 1989). Im Folgenden lag der Fokus vor allem auf der quantitativen Komponente.

Zunächst wurde dem jeweiligen Patienten eine Seite mit allen Gegenständen gezeigt, die im folgenden Suchbild vorkommen würden. Der Patient war aufgefordert, einmal alle zu benennen. Daraufhin wurde ihm das Suchbild, eine DIN A4 Seite mit einer unsortierten Anordnung dieser Gegenstände gezeigt (Abbildung 7). Hier wurden sie gebeten, so schnell wie möglich, alle Glocken zu finden und mit einem Stift zu umkreisen. Der Untersucher beobachtete hier die Vorgehensweise des Patienten (strukturiert, von links nach rechts) und stoppte die Zeit bis dieser signalisierte, fertig zu sein. Dann fragte der Untersucher den Patienten, ob er sicher war, alle Glocken gefunden zu haben. Wenn dieser daraufhin noch weitere Glocken fand, lief die Stoppuhr weiter, bis der Patient die Suche beendet hatte.

4.7.2.1. Auswertung

Insgesamt sind 315 Zeichen über das DINA4-Blatt verteilt, 35 davon Glocken. Man kann das Blatt in 7 Spalten unterteilen à 45 Stimuli mit je 5 Glocken. So ergab sich jeweils ein Score zwischen 0 und 35 sowie die Zeit, die der Patient insgesamt gebraucht hatte. Die Zeit und die Anzahl der Fehler wurden prä- und postoperativ verglichen.

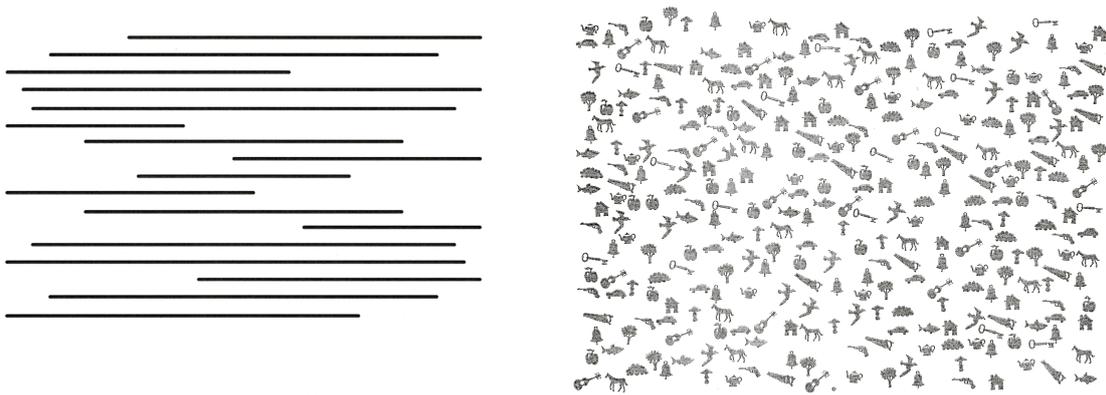


Abbildung 7: Linienhalbiertest (links) und Glocken-Test (rechts).

4.7.3. Korrelation mit nrTMS

Mithilfe des Landmarken- und des Graustufen-Tests konnten kortikale Stimulationspunkte als Neglect-positiv oder Neglect-negativ kategorisiert werden. Wenn mindestens eine Antwort im Landmarken-Test fehlerhaft war, galt der jeweilige Punkt als Neglect-positiv. Wenn mithilfe von nrTMS im Graustufen-Test eine Verschiebung der Wahrnehmung entgegengesetzt zum Ausgangswert provoziert werden konnte, galt der jeweilige Punkt ebenfalls als Neglect-positiv. Auf diese Weise konnte überprüft werden, ob die Stimulationspunkte, die im Zuge der Tumorresektion entfernt wurden, Neglect-positiv waren und es so zu einer Verschlechterung in den postoperativen Paper-Pencil-Tests im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen kam.

Daraus resultierte folgende Einteilung der kortikalen Punkte:

- *Richtig positiv* – Verschlechterung der postoperativen Ergebnisse bei Resektion laut nrTMS Neglect-positiven Arealen.
- *Richtig negativ* – Keine Verschlechterung der postoperativen Ergebnisse bei fehlender Resektion laut nrTMS Neglect-positiven Arealen.
- *Falsch positiv* – Keine Verschlechterung der postoperativen Ergebnisse bei Resektion laut nrTMS Neglect-positiven Arealen.

- *Falsch negativ* – Verschlechterung der postoperativen Ergebnisse bei fehlender Resektion laut nrTMS Neglect-positiven Arealen.

4.8. Weitere Befragung

4.8.1. Schmerzevaluation

Nach jeder Neglect-Kartierung wurden die Patienten nach der empfundenen Schmerzintensität anhand der numerischen Ratingskala (NRS) von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schmerzen) befragt.

4.8.2. Befragung der Patienten zu bestehenden Ausfallerscheinungen

Zusätzlich wurde jeder Patient und zum Teil auch ihre Angehörigen nach bestehenden Ausfallerscheinungen, die auf einen Neglect hinweisen könnten, kurz befragt. So wurde sich beispielsweise erkundigt, ob sie in letzter Zeit des Öfteren unbeabsichtigt Personen in Menschenmengen angerempelt hätten oder gegen den Türrahmen gelaufen seien oder ob ihnen dabei eine Präferenz zu einer bestimmten Seite aufgefallen wäre.

4.9. Statistik

Zur statistischen Auswertung sowie zur Erstellung von Diagrammen und Graphen wurde Prism (GraphPad Prism, Version 9, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) verwendet.

Für jeden Stimulationspunkt ergaben sich mithilfe der beschriebenen Formeln Mittelwerte mit Standardabweichung (SD). Um die FR, LFR und RFR des Landmarken-Tests sowie die LV und RV des Graustufen-Tests zwischen Patienten mit links- und rechtshemisphärischen Tumoren zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Zur Analyse der Daten innerhalb einer Hemisphäre diente der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität sowie des PPV und des NPV wurde der Exakte Fisher-Test genutzt.

Ergebnisse galten als signifikant, wenn der P-Wert unter 0,05 lag.

5. ERGEBNISSE

5.1. Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 19 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug $59,2 \pm 13,5$ Jahre, fünf Patienten waren weiblich. Zehn hatten einen Tumor der linken Hemisphäre, neun der rechten Seite.

Bei zehn Patienten wurde ein Gliom diagnostiziert, acht litten an sekundären bösartigen Neubildungen: zweimal handelte es sich um Metastasen von Ovarialkarzinomen, dreimal Metastasen von Adeno-Bronchialkarzinomen (nicht-kleinzelliges Bronchialzellkarzinom (NSCLC)) sowie jeweils eine eines osteoblastischen Osteosarkoms, eines cholangiozellulären Adenokarzinoms und eines Kolonkarzinoms. Bei drei der Gliom-Patienten lagen Rezidive mit geplanter Re-Resektion vor. Ein Patient wurde mit einem angiomatösem Meningeom diagnostiziert (Abbildung 8).

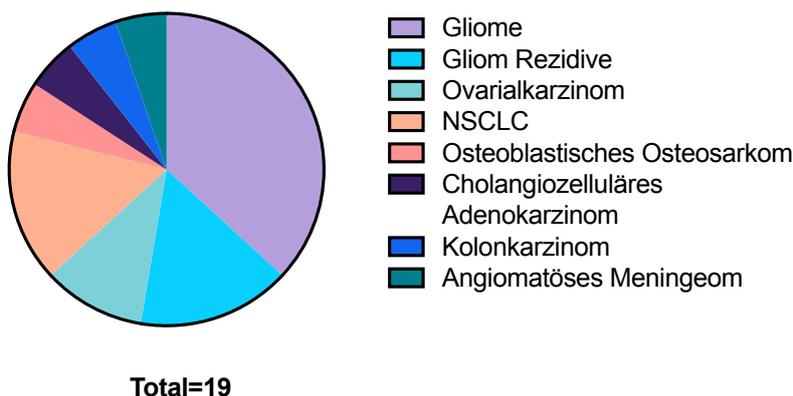


Abbildung 8: Kreisdiagramm der Tumorarten.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine präoperative Kartierung durchgeführt, jedoch konnten dieser nicht in die Studie eingeschlossen werden, da die histologische Untersuchung eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ergab.

Eine Patientin, die bereits präoperativ durch die Untersuchung so angestrengt war, dass nur der Landmarken-Test möglich war, zeigte in der ophthalmologischen Untersuchung eine homonyme Hemianopsie.

Außerdem musste die BZ präoperativ bei jeweils sieben Patienten, postoperativ bei einem während des Landmarken- und bei zwei während des Graustufen-Tests verlängert werden, da sie glaubhaft versicherten, nur einen Lichtblitz wahrgenommen zu haben und es ihnen so nicht möglich war, die Fragestellung zu beantworten.

Eine Verlaufsuntersuchung 46 bis 129 Tage (94 ± 30 Tage) postoperativ konnte bei insgesamt sieben Patienten realisiert werden. Ein Überblick ist in Tabelle 3 zu finden.

Tabelle 3: Demografische Patientendaten. Dargestellt sind Geschlecht, Alter, Händigkeit, Abstand zwischen der Erst- und Verlaufsuntersuchung (wenn durchgeführt) sowie Tumorart und Tumorseite.

Pat. Nr.	Ge- schlecht männ- lich=1 weiblich =0	Alter (bei Erstunter- suchung) [Jahre]	Händig- keit	Abstand zwischen Erst- und Verlaufs- untersuchung [Tage]	Tumorart	Tumor- seite
1	1	60	R	129	Höhergradiges malignes Gliom mit Nachweis von Gefäßproliferationen, kein Nachweis einer Nekrose, IDH Wildtyp, 1p/19q Status nicht durchgeführt, MGMT nicht methyliert	rechts
2	1	49	R	108	Rezidiv Astrozytom WHO ZNS Grad 3, IDH Wildtyp	rechts
3	0	73	R	Kein Verlauf	Metastase Ovarialkarzinom	rechts
4	1	55	R	46	Glioblastom WHO ZNS Grad 4, IDH Wildtyp, MGMT nicht methyliert	links
5	0	58	R	Kein Verlauf	Rezidiv Riesenzellglioblastom WHO ZNS Grad 4	links
6	0	55	R	Kein Verlauf	Metastase Adeno-Bronchialkarzinom, NSCLC	links
7	1	68	L	98	Diffuses astrozytäres Gliom mit molekularen Eigenschaften eines Glioblastoms, WHO ZNS Grad 4, IDH Wildtyp, MGMT nicht methyliert	links
8	1	19	R	Kein Verlauf	Metastase osteoblastisches Osteosarkom	links
9	0	54	R	95	Rezidiv Glioblastom WHO ZNS Grad 4, IDH Wildtyp, MGMT nicht methyliert	links
10	0	51	R	53	Adenokarzinommetastase cholangiozelluläres Karzinom (Klatskintumor)	rechts
11	1	76	R	Kein Verlauf	Metastase Adeno-Bronchialkarzinom	rechts
12	1	57	R	Kein Verlauf	Multifokales Glioblastom WHO ZNS Grad 4, IDH Wildtyp, MGMT nicht methyliert	links
13	1	71	R	Kein Verlauf	Angiomatöses Meningeom WHO ZNS Grad 1	links
14	1	60	R	125	Rezidiv Glioblastom WHO ZNS Grad 4, IDH Wildtyp, MGMT nicht methyliert	rechts
15	1	57	R	Kein Verlauf	Metastase Adeno-Bronchialkarzinom NSCLC	rechts
16	1	56	R	Kein Verlauf	Metastase Kolonkarzinom	links
17	1	71	R	Kein Verlauf	Metastase Ovarialkarzinom	links
18	1	82	R	Kein Verlauf	Glioblastom WHO ZNS Grad 4, IDH Wildtyp, MGMT nicht methyliert	rechts
19	1	52	R	101	Glioblastom WHO IV, IDH Wildtyp, MGMT nicht methyliert	rechts
Mittel		59		194,38		
SD		13		30,31		
Min.		19		46		
Max.		82		129		

5.2. Kartierungscharakteristika

Präoperativ lag die durchschnittliche RMT der rechten Hemisphäre bei $30,2 \pm 7,4\%$ und die Stimulationsintensität bei $31,0 \pm 6,7\%$. Auf der linken Hemisphäre lag die RMT durchschnittlich bei $32,5 \pm 9,4\%$ und die Stimulationsintensität bei $33,6 \pm 8,8\%$. Drei Monate postoperativ war die RMT der rechten Hemisphäre bei $31,0 \pm 6,69\%$, auf der linken Hemisphäre wurde ein Wert von $33,7 \pm 9,4\%$ berechnet. Die Stimulationsintensitäten lagen jeweils bei $32,0 \pm 3,6\%$ rechts und $34,7 \pm 8,1\%$ links (Tabelle 4).

Tabelle 4: RMT und Stimulationsintensitäten.

<i>Patient Nr.</i>	<i>Tumorseite</i>	<i>1. RMT in %</i>	<i>2. RMT in %</i>	<i>1. Stimulationsintensität</i>	<i>2. Stimulationsintensität</i>
1	rechts	37%	37%	37%	37%
2	rechts	38%	29%	38%	29%
3	rechts	42%	-	42%	-
4	links	36%	31%	36%	31%
5	links	20%	-	20%	-
6	links	29%	-	29%	-
7	links	54%	44%	54%	44%
8	links	31%	-	31%	-
9	links	30%	29%	30%	29%
10	rechts	29%	32%	32%	32%
11	rechts	30%	-	30%	-
12	links	40%	-	40%	-
13	links	31%	-	33%	-
14	rechts	19%	18%	22%	22%
15	rechts	27%	-	27%	-
16	links	24%	-	30%	-
17	links	30%	-	33%	-
18	rechts	24%	-	24%	-
19	rechts	26%	25%	30%	30%
<i>Mittelwert rechts</i>		30,22%	30,75%	31,33%	32%
<i>SD rechts</i>		7,41%	5,06%	6,65%	3,56%
<i>Minimum rechts</i>		19%	25%	22%	29%
<i>Maximum rechts</i>		42%	37%	42%	37%
<i>Mittelwert links</i>		32,50%	34,67%	33,60%	34,67%
<i>SD links</i>		9,36%	8,14%	8,83%	8,14%
<i>Minimum links</i>		20%	29%	20%	29%
<i>Maximum links</i>		54%	44%	54%	44%

5.3. Landmarken-Test

5.3.1. Rechte Hemisphäre

5.3.1.1. Verteilung der FR, LFR und RFR sowie der PR über den rechten Kortex

Bezogen auf die Gesamtheit der Patienten mit rechtshemisphärischem Tumor, die an einer präoperativen Neglect-Kartierung teilnahmen, ergab sich die höchste FR parietal im Bereich des pSMG (Nr. 36: $41,5 \pm 41,8\%$), frontal (trIFG, Nr. 9: $36,7 \pm 38,0\%$) und präzentral (vPrG, Nr. 23: $35,0 \pm 35,1\%$). Die höchste LFR befand sich ebenfalls im pSMG (Nr. 36: $13,3 \pm 22,4\%$), während die maximale RFR im aSMG (Nr. 32: $21,7 \pm 29,2\%$) lag. Dies ist in Abbildung 17 bis 19 abgebildet.

Bei den vier Patienten, bei denen auch eine postoperative Verlaufsuntersuchung realisiert werden konnte, zeigte sich eine leicht abweichende Verteilung der präoperativen Fehlerraten. Bei diesen lag die höchste FR im aSMG (Nr. 32: $39,2 \pm 28,3\%$), gefolgt vom pSMG (Nr. 36: $35,0 \pm 41,2\%$) (Abbildung 9). Die höchste LFR lag ebenfalls im Bereich des pSMG (Nr. 36: $25,0 \pm 30,0\%$) und die RFR im aSMG (Nr. 32: $30,0 \pm 24,5\%$) (Abbildung 10 und 11).

Intraoperativ wurden im Zuge der Tumorentfernung Teile des aSMG, pSMG, anG, SPL, pMTG, vLOG, dLOG und polLOG (Punkte 32, 36, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52) der rechten Hemisphäre reseziert.

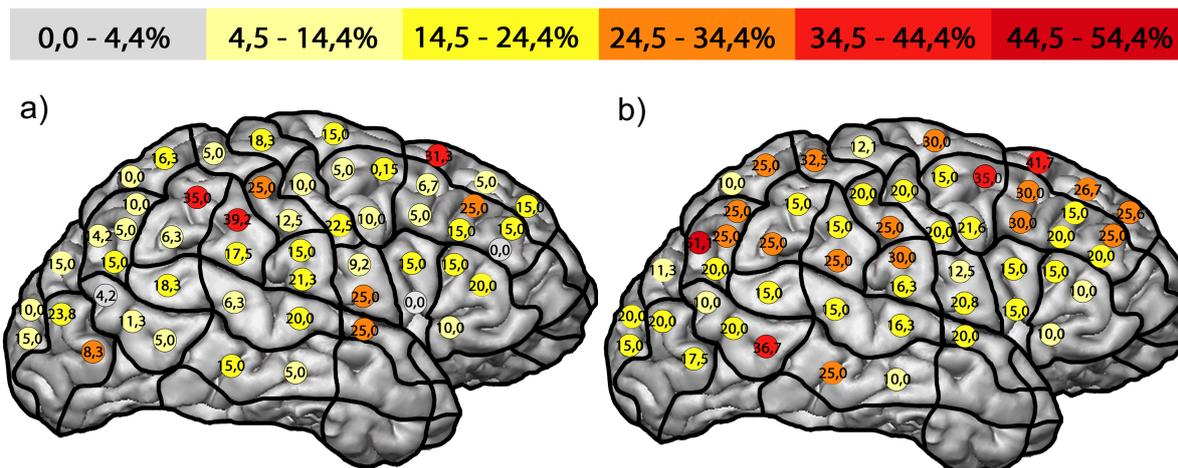


Abbildung 9: Verteilung der FR der rechten Hemisphäre. Präoperativ (a): Die höchsten Werte befinden sich im aSMG, pSMG und mSFG. Postoperativ (b): Die höchsten Werte befinden sich im anG, mSFG, pMTG und pMFG.

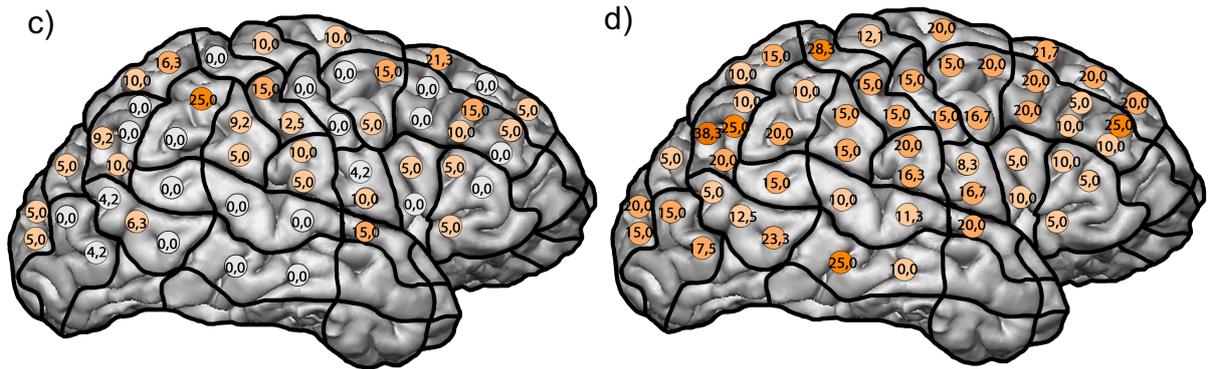
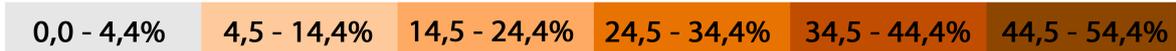


Abbildung 10: Verteilung der LFR der rechten Hemisphäre präoperativ (c): Die höchste LFR wurde im pSMG ausgelöst. Verteilung der LFR der rechten Hemisphäre postoperativ (d): Im anG konnten die meisten Fehler produziert werden.

So konnte in der Verlaufsuntersuchung die maximale FR im anG (Nr. 45: $51,1 \pm 71,9\%$), gefolgt vom mSFG (Nr. 11: $41,7 \pm 33,3\%$), pMTG (Nr. 39: $36,7 \pm 27,5\%$) und pMFG (Nr. 16: $35,0 \pm 21,8\%$) ausgelöst werden. Im Bereich des anG befanden sich ebenfalls die höchste LFR (Nr. 45: $38,3 \pm 64,0\%$) und RFR (Nr. 40: $15,0 \pm 30\%$). Im pMFG konnte ebenfalls eine hohe RFR ausgelöst werden (Nr. 16: $15,0 \pm 13,2\%$). Die prä- und postoperative Verteilung der FR der Patienten mit Verlaufsuntersuchung ist in Abbildung 9, die der LFR in Abbildung 10 und die der RFR in Abbildung 11 dargestellt.

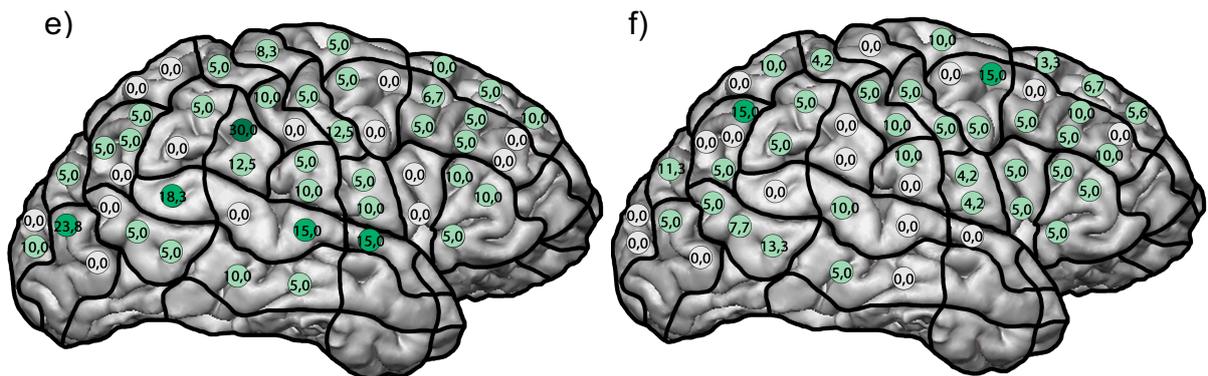


Abbildung 11: Verteilung der RFR der rechten Hemisphäre präoperativ (e): Die höchste RFR wurde im aSMG ausgelöst. Verteilung der RFR der rechten Hemisphäre postoperativ (f): Im anG und pMFG konnten die meisten Fehler produziert werden.

5.3.1.2. Vergleich der FR, LFR und RFR der rechten Hemisphäre prä- und postoperativ

Die präoperative FR aller Patienten mit rechtshemisphärischem Tumor lag im Mittel bei $21,5 \pm 7,0\%$. Bei diesen wurden im Mittel eine höhere RFR ($8,7 \pm 4,5\%$) als LFR ($4,5 \pm 3,8\%$) ausgelöst ($p < 0,0001$).

Währenddessen lag die präoperative mittlere FR der Patienten mit einer postoperativen Verlaufsuntersuchung bei $14,2 \pm 8,4\%$. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der LFR und RFR festgestellt werden ($p = 0,55$).

In der Verlaufsuntersuchung stieg die FR auf $21,1 \pm 8,5\%$ und war signifikant höher als vor der Operation ($p < 0,0001$). Das Gleiche galt für die LFR: sie nahm von durchschnittlich $5,7 \pm 6,1\%$ auf $15,4 \pm 6,7\%$ postoperativ ($p < 0,0001$) zu. Die RFR war sowohl vor ($6,3 \pm 6,3\%$) als auch nach ($4,9 \pm 4,4\%$) der Tumorresektion auf einem niedrigen Niveau und unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,39$).

In der Verlaufsuntersuchung ergab sich eine geringere KAR ($0,5 \pm 1,5\%$) als vor ($2,2 \pm 3,3\%$) der Tumorresektion ($p = 0,0010$).

5.3.1.3. Patientenrate der rechten Hemisphäre

Vor der Tumorresektion lag die höchste PR in postzentralen (mPoG, Nr. 26: 88,9%; vPoG, Nr.29: 88,9%), parietalen (anG, Nr. 45: 77,8%) und frontalen Bereichen (mMFG, Nr.7: 75,0%; pMFG, Nr. 16: 75,0%).

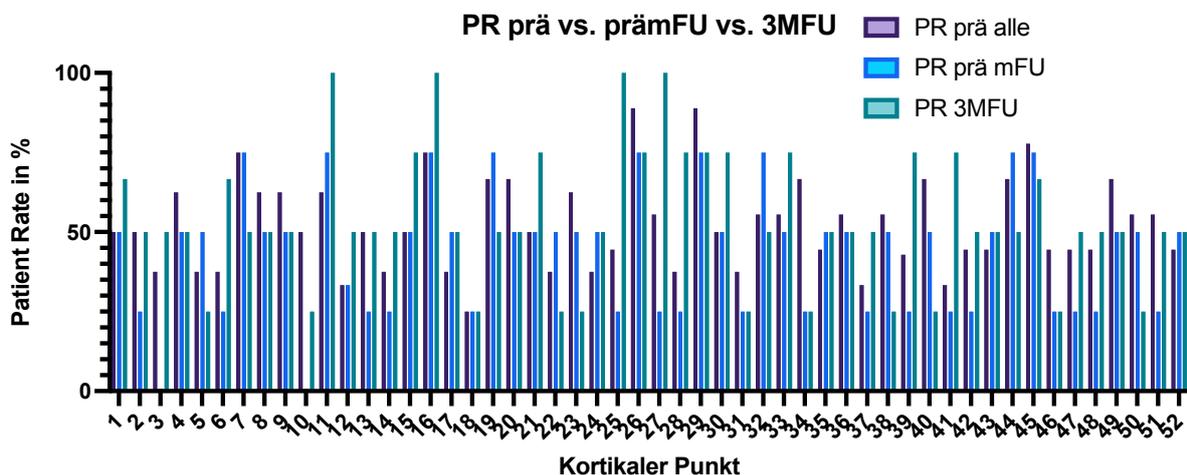


Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der PR über die 52 kortikalen Stimulationspunkte der rechten Hemisphäre. (PR prä alle = alle präoperativen Patienten, PR prä mFU = PR aller Patienten mit Verlaufsuntersuchung, PR 3MFU = PR in der Drei-Monats-Verlaufsuntersuchung).

Bei den Patienten mit Verlaufsuntersuchung, war die präoperative PR mit 75,0% am höchsten im mSFG (Nr. 7), mSFG (Nr. 11), pMFG (Nr. 16), dPrG (Nr. 19), mPoG (Nr. 26), vPoG (Nr.29), aSMG (Nr. 32), SPL (Nr. 44) und anG (Nr. 45). In der

Verlaufsuntersuchung konnte eine PR von 100% frontal im mSFG (Nr. 11) und pMFG (Nr. 16) sowie postzentral im dPoG (Nr. 25) und mPoG (Nr. 27) beobachtet werden (Abbildung 12).

5.3.2. Linke Hemisphäre

5.3.2.1. Verteilung der FR, LFR und RFR über den linken Kortex

Bei allen Patienten mit linkshemisphärischem Tumor, die präoperativ in die Studie eingeschlossen wurden, zeigte sich die höchste FR in frontalen Bereichen (pSFG, Nr. 15: $29,3 \pm 39,0\%$; dPrG, Nr. 19: $27,6 \pm 40,3\%$). Im pSFG (Nr. 15: $24,0 \pm 9,7\%$) und dPrG (Nr. 19: $17,7 \pm 6,3\%$) lag auch die höchste LFR, während die höchste RFR okzipital im dLOG (Nr. 49, $17,8 \pm 22,8\%$) gefolgt vom präzentralen mPrG (Nr. 21, $15,3 \pm 17,8\%$) provoziert werden konnte. Die präoperativen Verteilungen sind in den Abbildungen 17 bis 19 angegeben.

Bei drei Patienten mit linkshemisphärischem Tumor war eine postoperative Verlaufsuntersuchung möglich. Bei diesen Patienten lag die höchste FR präoperativ parietal im SPL (Nr. 44: $31,7 \pm 14,1\%$) und frontal (mSFG, Nr. 6: $26,7 \pm 0,0\%$ und Nr. 1: $25,0 \pm 25,0\%$). Die meisten LF konnten im aSTG (Nr. 24: $13,3 \pm 23,1\%$) ausgelöst werden, die höchste RFR im SPL (Nr. 44: $25,0 \pm 43,3\%$).

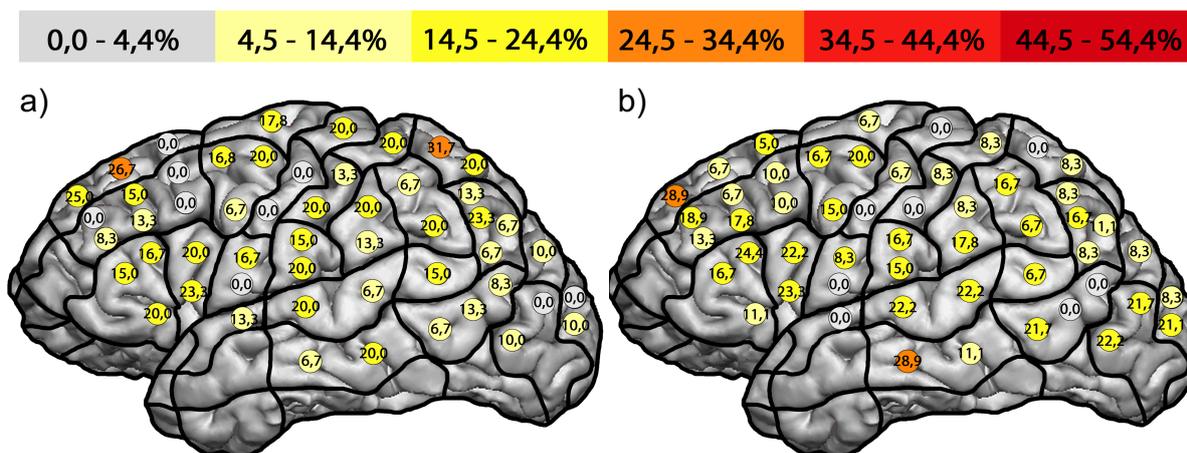


Abbildung 13: Verteilung der FR der linken Hemisphäre. Präoperativ (a): Die höchsten Werte lagen im SPL und mSFG. Postoperativ (b): Die höchsten Werte befinden sich im mMTG und mSFG.

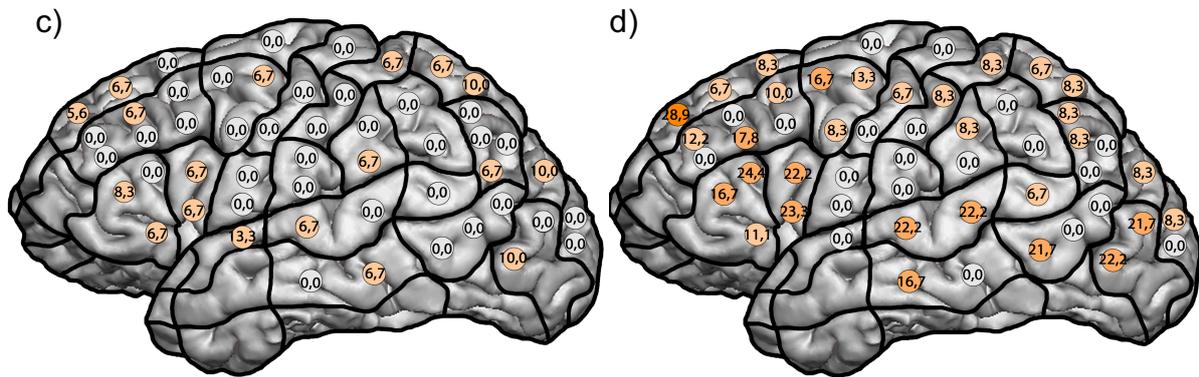


Abbildung 14: Verteilung der LFR der linken Hemisphäre präoperativ: Die maximale LFR war präoperativ (c) im aSTG, postoperativ (d) im mSFG auslösbar.

Im Rahmen der Tumorresektion wurden bei diesen drei Patienten Teile des aSMG, SPL, pMTG, vLOG und polLOG (Punkte Nr. 32, 33, 44, 46, 48, 50, 51 und 52) entfernt. In der darauffolgenden Untersuchung zeigte sich die höchste FR temporal im mMTG (Nr. 31: $28,9 \pm 18,4\%$) und frontal im mSFG (Nr. 1: $28,9 \pm 34,2\%$). Frontal konnten auch die höchste LFR festgestellt werden (mSFG, Nr. 1: $28,9 \pm 34,2\%$). Die maximale RFR konnte im aSMG (Nr. 33: $17,8 \pm 16,8\%$) gemessen werden. Die Verteilungen präoperativ und postoperativ sind in den Abbildungen 13 bis 15 dargestellt.

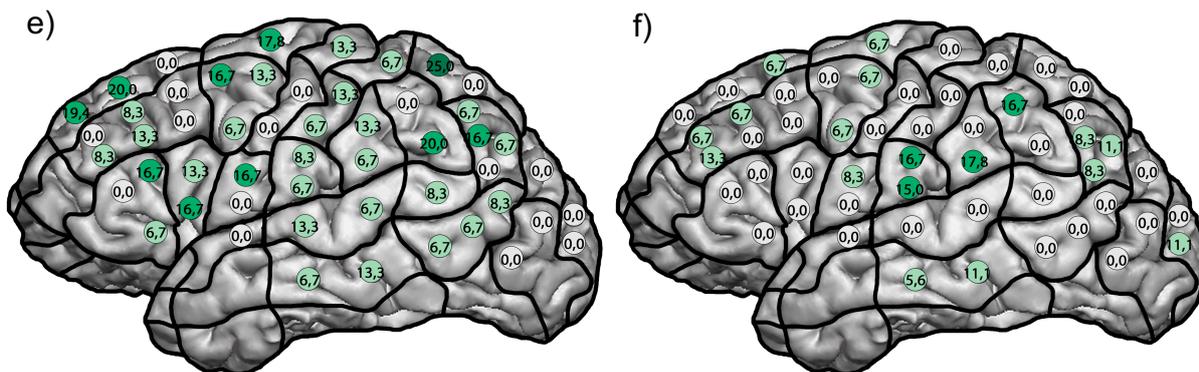


Abbildung 15: Verteilung der RFR der linken Hemisphäre präoperativ: Die höchste RFR wurde präoperativ (e) im SPL gefunden, postoperativ (f) im aSMG.

5.3.2.2. Vergleich der FR, LFR und RFR der linken Hemisphäre vor und nach Tumorresektion
 Während sich die FR von prä- zu postoperativ nicht signifikant änderte, stieg die LFR im Mittel von $2,6 \pm 3,8\%$ auf $8,3 \pm 8,6\%$ ($p < 0,0001$). Die mittlere RFR sank signifikant von $8,0 \pm 7,0\%$ auf $3,5 \pm 5,4\%$ postoperativ ($p = 0,0014$). Die RFR war vor der Tumorresektion signifikant höher als die präoperative LFR ($p < 0,0001$). In der

Verlaufsuntersuchung drehte sich dieses Verhältnis um, sodass die LFR signifikant größer war als die RFR ($p=0,02$).

5.3.2.3. Patientenrate der linken Hemisphäre

Präoperativ waren die höchsten PRs frontal (opIFG, Nr. 15: 70,0%) und okzipital (dLOG, Nr. 49: 66,67%). Bei den Patienten mit postoperativer Verlaufsuntersuchung war die höchste PR frontal im mSFG (Nr. 6: 100%) und in 18 weiteren Punkten lag sie bei 66,67%. Im dreimonatigen Verlaufsuntersuchung konnte eine PR von 100% frontal (mMFG, Nr. 2; trIFG, Nr. 9), temporal (mMTG, Nr. 31) und okzipital (vLOG, Nr. 50) beobachtet werden (Abbildung 16).

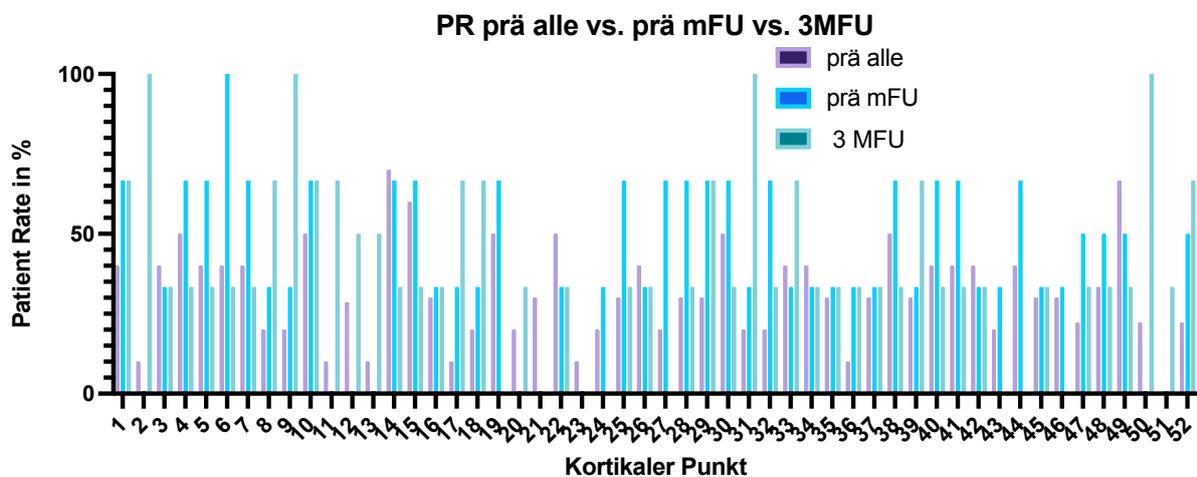


Abbildung 16: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der PR über die 52 kortikalen Stimulationspunkte der linken Hemisphäre. (prä alle = PR aller präoperativen Patienten, prä mFU = PR aller Patienten mit Verlaufsuntersuchung, 3 MFU = PR in der Drei-Monats-Verlaufsuntersuchung).

5.3.2.4. Vergleich linker und rechter Hemisphäre

In der präoperativen Untersuchung konnten bei den Patienten mit einem Tumor der rechten Hemisphäre eine mittlere FR der rechten Seite von $21,5 \pm 6,9\%$ provoziert werden. Im Vergleich dazu konnten bei den Patienten mit linkshemisphärischer Raumforderung linksseitig eine mittlere FR von $9,7 \pm 5,8\%$ gemessen werden. Die FR der rechten Seite war folglich signifikant höher als links ($p<0,0001$). Dies galt ebenso für die LFR und die RFR: Die mittlere LFR der rechten Seite war mit $45,1 \pm 3,8\%$ im Vergleich zu $34,3 \pm 4,4\%$ auf der linken Hemisphäre signifikant höher ($p=0,0296$).

Rechts lag die mittlere RFR bei $8,7 \pm 4,5\%$, während sie links mit $5,6 \pm 3,7\%$ signifikant niedriger war ($p=0,0002$). Dies ist in den Abbildungen 17 bis 19 als auch in Abbildung 20 dargestellt.

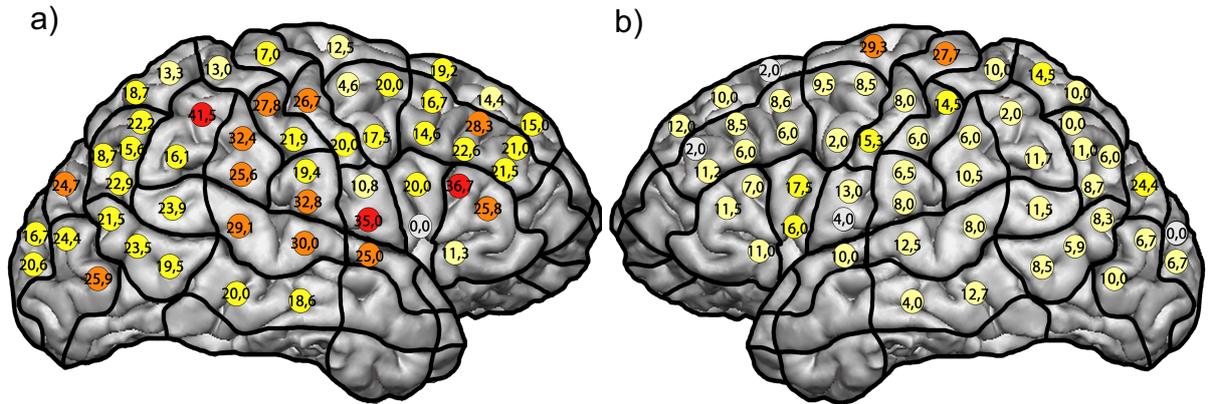
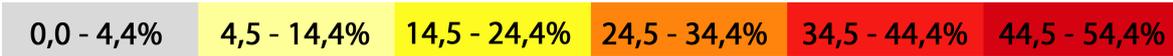


Abbildung 17: Verteilung der präoperativen FR aller Patienten der rechten (a) und linken (b) Hemisphäre.

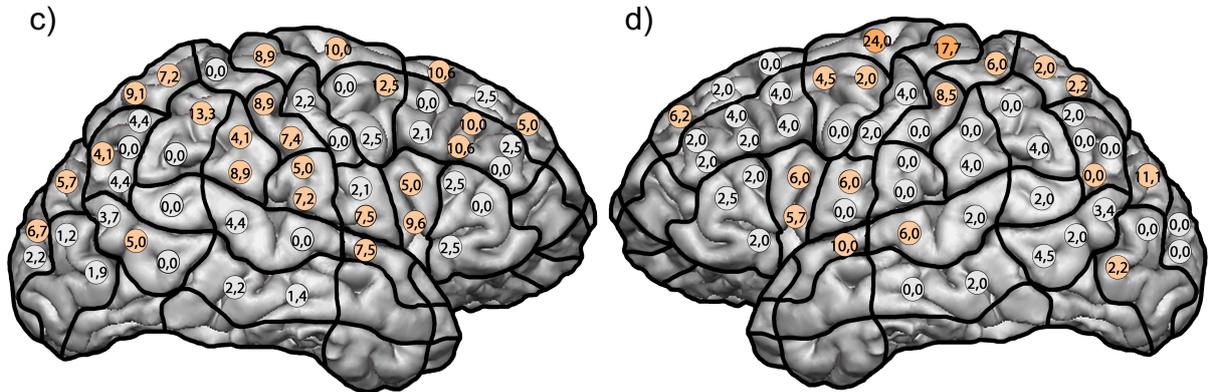


Abbildung 18: Verteilung der präoperativen LFR aller Patienten der rechten (c) und linken (d) Hemisphäre.

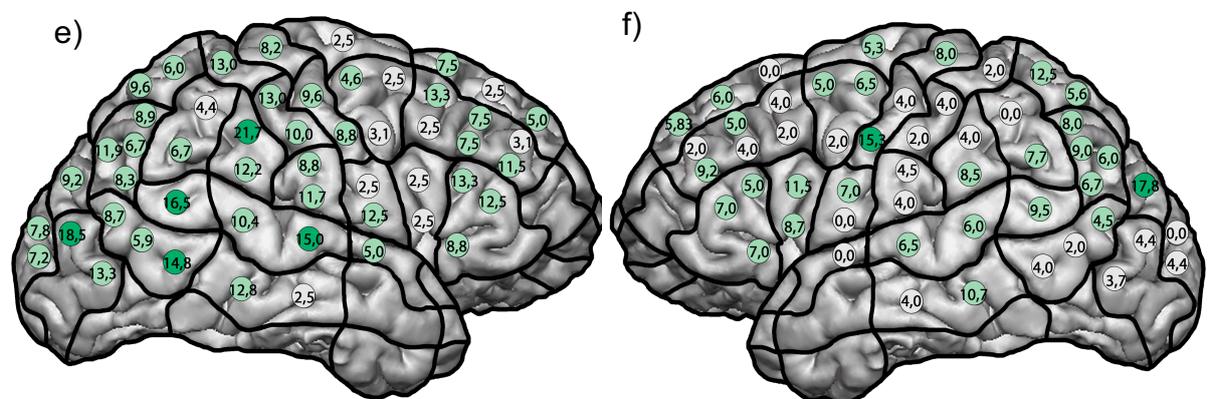


Abbildung 19: Verteilung der präoperativen RFR aller Patienten der rechten (e) und linken (f) Hemisphäre.

Bei dem Teil der Patienten, bei denen zusätzlich eine postoperative Verlaufsuntersuchung durchgeführt werden konnte, zeigte sich präoperativ kein signifikanter Unterschied der FR (im Mittel $13,0 \pm 8,2\%$ links und $14,2 \pm 8,4\%$ rechts, $p=0,80$). Genauso verhielt es sich für die RFR, die links im Mittel bei $8,0 \pm 7,0\%$ und rechts bei $6,3 \pm 6,3\%$ lag ($p=0,11$). Nur die LFR der rechten Hemisphäre war mit $5,7 \pm 6,2\%$ signifikant höher als links mit $2,6 \pm 3,8\%$ ($p=0,01$). Postoperativ ergab sich bei den Patienten mit einem Tumor der rechten Seite eine signifikant höhere mittlere FR ($21,1 \pm 8,5\%$) als bei denen mit einem Tumor der linken Hemisphäre ($12,4 \pm 8,1\%$) ($p<0,0001$). Linksseitig zeigte sich hingegen eine signifikant höhere RFR als rechtsseitig ($p=0,0005$): Die mittlere RFR der linken Hemisphäre lag bei $3,5 \pm 5,4\%$, während sich rechts eine durchschnittliche RFR von $0,5 \pm 4,4\%$ ergab. Bezüglich der LFR zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Hemisphären.

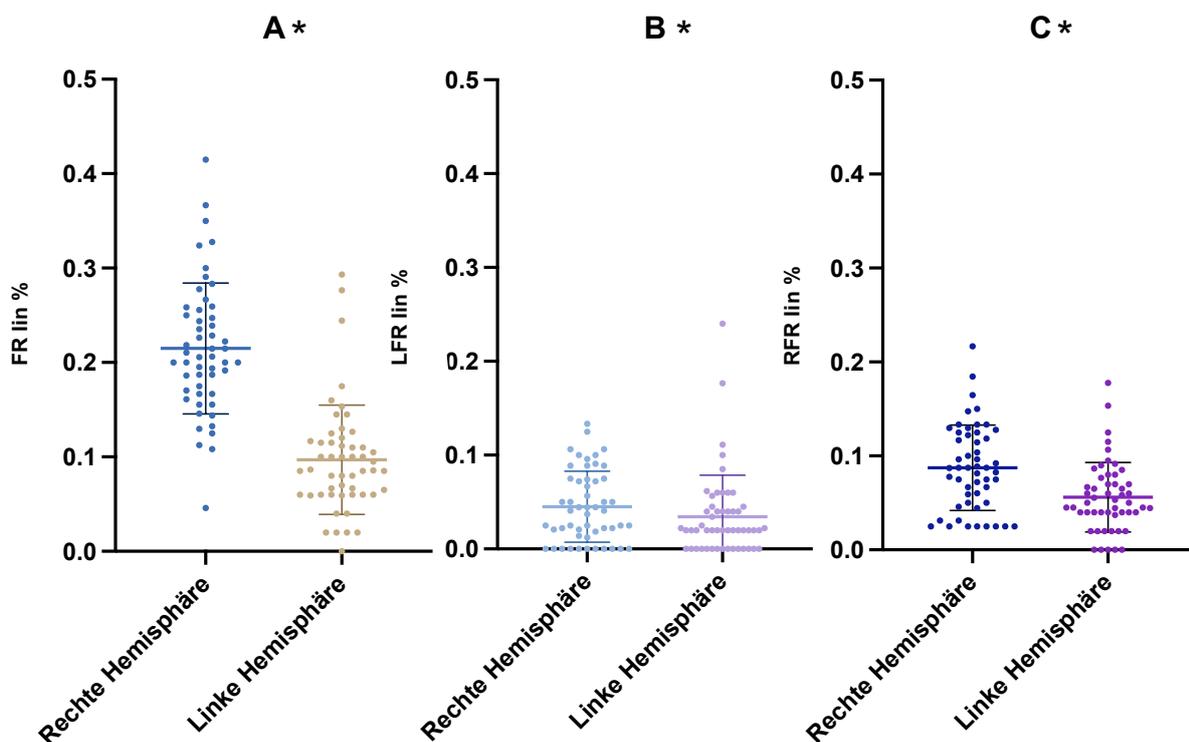


Abbildung 20: Graphische Darstellung der präoperativen FR (A), LFR (B) und RFR (C) mit Mittelwert und Standardabweichung aller Patienten mit Tumor der rechten sowie linken Hemisphäre (*signifikantes Ergebnis).

5.4. Graustufen-Test

5.4.1. Rechte Hemisphäre

5.4.1.1. Ausgangswert

Patienten mit Tumoren der rechten Hemisphäre hatten präoperativ einen durchschnittlichen Ausgangswert von $0,66 \pm 0,33$.

Die Patienten mit postoperativer Verlaufsuntersuchung und rechtshemisphärischer Raumforderung hatten sowohl präoperativ ($0,54 \pm 0,38$) als auch postoperativ ($0,75 \pm 0,26$) einen positiven Ausgangswert, der sich nicht signifikant unterschied ($p=0,25$).

5.4.1.2. Verteilung der LV der rechten Hemisphäre

Präoperativ konnten rechtshemisphärisch die höchsten LV im Bereich des dPoG (Nr. 25: -1,42) sowie okzipitalen Regionen, wie dLOG (Nr. 49: -1,22), vLOG (Nr. 50: 1,34; Nr. 47: -1,20) und polLOG (Nr. 51: 1,06; Nr. 52: -1,25), gemessen werden (Abbildung 25). Alle präoperativen Punktwerte sind außerdem in Tabelle 5 dargestellt.

Bei dem Anteil der Patienten, bei denen zusätzlich eine postoperative Verlaufsuntersuchung durchgeführt werden konnte, wurden die maximalen präoperativen LV im mPrG (Nr. 20: -1,06) und ebenfalls okzipital gefunden: dLOG (Nr. 49: -1,04), polLOG (Nr. 51: -0,89), vLOG (Nr. 47: -0,85, Nr. 50: -0,78) und pMTG (Nr. 43: -0,84). Im Verlauf waren die höchsten LV frontal (trIFG, Nr. 9: -0,96; pMFG Nr. 18: 0,65; mMFG, Nr. 7: 0,65), präzentral (mPrG, Nr. 19: -0,81) sowie in geringerem Maße okzipital (polLOG, Nr. 52: -0,74) auslösbar (Abbildung 21).

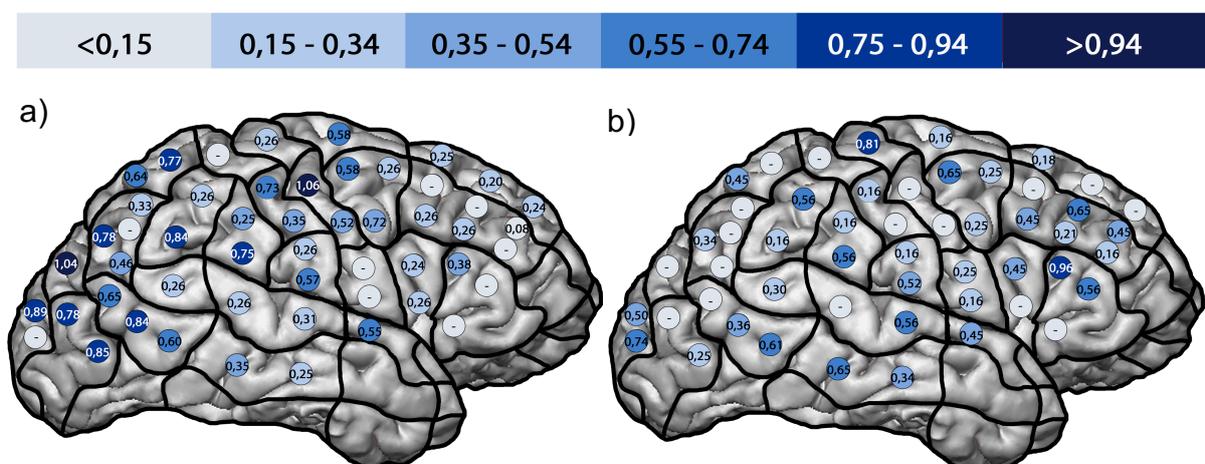


Abbildung 21: Darstellung der Verteilung der LV der rechten Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b). Die negativen Vorzeichen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet.

5.4.1.3. Verteilung der RV der rechten Hemisphäre

Rechtshemisphärisch lag der Maximalwert der RV präoperativ frontal im opIFG (Nr. 14: 0,41) gefolgt vom anG (Nr. 41: 0,37) (Abbildung 26). Alle präoperativen Punktwerte sind außerdem in Tabelle 5 dargestellt.

Bei den Patienten mit postoperativer Verlaufsuntersuchung lagen die präoperativen Maximalwerte ebenfalls frontal im opIFG (Nr. 14: 0,56) und parietal im anG (Nr. 41: 0,46), aber auch temporal (pMTG, Nr. 43: 0,43). Postoperativ hingegen lag der höchste Wert im polLOG (Nr. 51: 0,39), also weiter okzipital als vor der Tumorresektion, während frontal nur noch niedrigere Werte ausgelöst werden konnten (Abbildung 22).

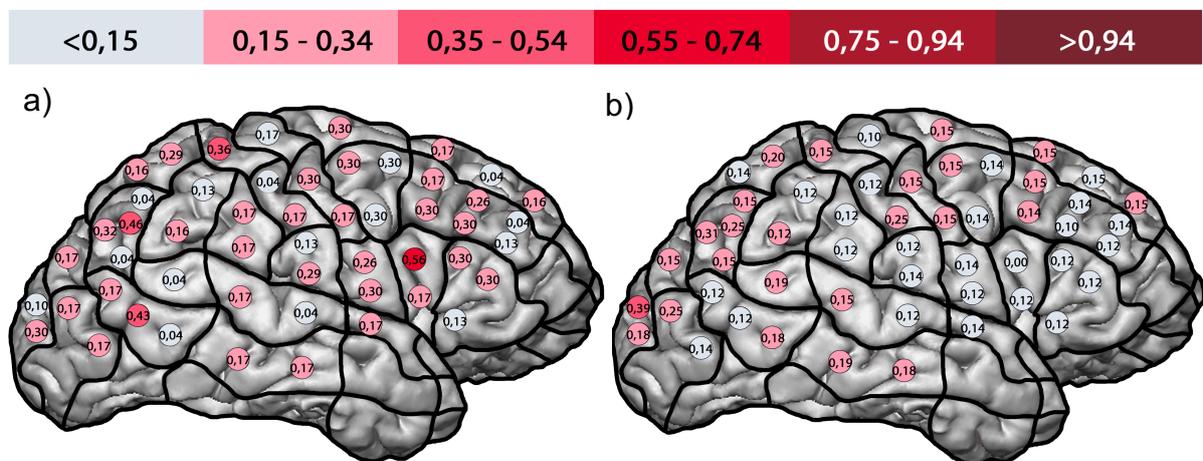


Abbildung 22: Darstellung der Verteilung der RV der rechten Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b).

Tabelle 5: Präoperative Punktwerte der rechten Hemisphäre.

Kortikaler Punkt	Patientenzahl	LV	Patientenzahl	RV
1	2	-0,27	4	0,19
2	5	-0,20	1	0,04
3	4	-0,36	3	0,14
4	3	-0,68	3	0,30
5	3	-0,68	3	0,14
6	4	-0,25	3	0,18
7	2	-0,75	4	0,26
8	3	-0,74	4	0,29
9	5	-0,58	2	0,30
10	2	-0,28	4	0,19
11	5	-0,59	2	0,17
12	2	-0,22	2	0,17
13	3	-0,45	4	0,29
14	6	-0,33	2	0,41
15	3	-0,48	4	0,31

16	5	-0,50	3	0,30
17	2	-0,56	5	0,31
18	4	-0,42	3	0,33
19	3	-0,83	5	0,19
20	4	-1,07	3	0,30
21	5	-0,55	3	0,18
22	1	-0,90	5	0,26
23	4	-0,44	4	0,30
24	5	-0,63	2	0,17
25	2	-1,42	6	0,29
26	4	-0,91	4	0,14
27	6	-0,48	2	0,17
28	4	-0,40	4	0,20
29	5	-0,88	2	0,29
30	7	-0,38	1	0,04
31	5	-0,77	2	0,17
32	6	-0,72	2	0,17
33	3	-0,55	4	0,21
34	3	-0,45	4	0,29
35	5	-0,79	3	0,20
36	4	-0,99	5	0,14
37	4	-0,77	5	0,16
38	6	-0,47	2	0,04
39	7	-0,92	1	0,04
40	5	-0,67	3	0,16
41	3	-0,77	5	0,38
42	5	-0,70	3	0,12
43	4	-0,72	4	0,33
44	3	-0,88	5	0,30
45	4	-0,75	4	0,25
46	4	-0,83	4	0,14
47	3	-1,20	5	0,29
48	3	-0,96	5	0,24
49	2	-1,22	5	0,21
50	2	-1,34	5	0,29
51	3	-1,06	4	0,23
52	2	-1,25	5	0,32

5.4.2. Linke Hemisphäre

5.4.2.1. Ausgangswert

Patienten mit linkshemisphärischen Raumforderungen hatten im Mittel einen negativen Ausgangswert von $-0,69 \pm 0,39$.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,25$) vor der Operation ($-0,98 \pm 0,01$) im Vergleich zur Drei-Monats-Verlaufsuntersuchung ($-0,85 \pm 0,13$).

5.4.2.2. Verteilung der LV der linken Hemisphäre

Linksseitig traten die meisten präoperativen LV ebenfalls bei Stimulation okzipitaler Bereiche auf (vLOG, Nr. 50: $-0,41$, Nr. 47: $-0,39$; polLOG, Nr. 52: $-0,39$; dLOG, Nr. 49: $-0,39$), wobei die Distribution insgesamt jedoch sehr homogen war (Abbildung 25). Absolut gesehen waren diese Maximalwerte niedriger als auf der rechten Hemisphäre. In Tabelle 6 sind darüber hinaus alle Punktwerte dargestellt.

Bei den Patienten mit Verlaufsuntersuchung konnten vor der Tumorresektion frontal, prä- und postzentral sowie ebenfalls okzipital die höchsten LV ausgelöst werden: $-0,20$ in Punkt Nr. 6 (mSFG), 23 (vPrG) und 28 (vPoG) und $-0,19$ in Punkt Nr. 50 (vLOG). In der Drei-Monats-Verlaufsuntersuchung konnte der maximale Wert von $-0,31$ an 21 Punkten beobachtet werden (Abbildung 23:).

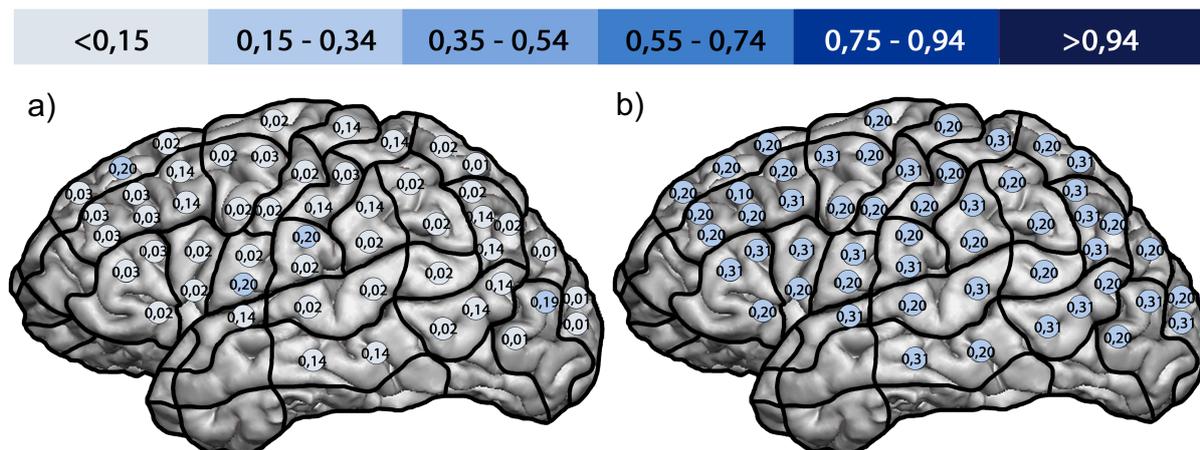


Abbildung 23: Darstellung der Verteilung der LV der linken Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b). Die negativen Vorzeichen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet.

5.4.2.3. Verteilung der RV der linken Hemisphäre

Auf der linken Seite konnte vor der Tumorresektion der höchste RV im supramarginalen Gyrus (aSMG, Nr. 32: $0,88$), gefolgt vom präzentralen Gyrus (mPrG, Nr. 21: $0,86$) und frontalen Bereichen (pMFG, Nr. 17: $0,86$) ausgelöst werden (Abbildung 26). In Tabelle 6 sind alle Punktwerte abgebildet.

Bei dem Teil der Patienten mit postoperativer Kontrolle, waren die höchsten RV vor der Tumorresektion in temporalen (pMTG, Nr. 39: $0,83$) und ebenfalls in präzentralen (mPrG, Nr. 21: $0,83$) sowie frontalen Gyri (pMFG, Nr. 17: $0,83$; trIFG, Nr. 5: $0,83$;

mSFG, Nr. 1: 0,81) stimulierbar. Postoperativ lagen die maximalen RV im SPL (Nr. 48: 0,7), supramarginal (aSMG, Nr. 32: 0,7) und temporal (mMTG, Nr. 31: 0,7), postzentral (vPoG, Nr. 29: 0,7) sowie frontal (trIFG, Nr. 4: 0,7) (Abbildung 24:).

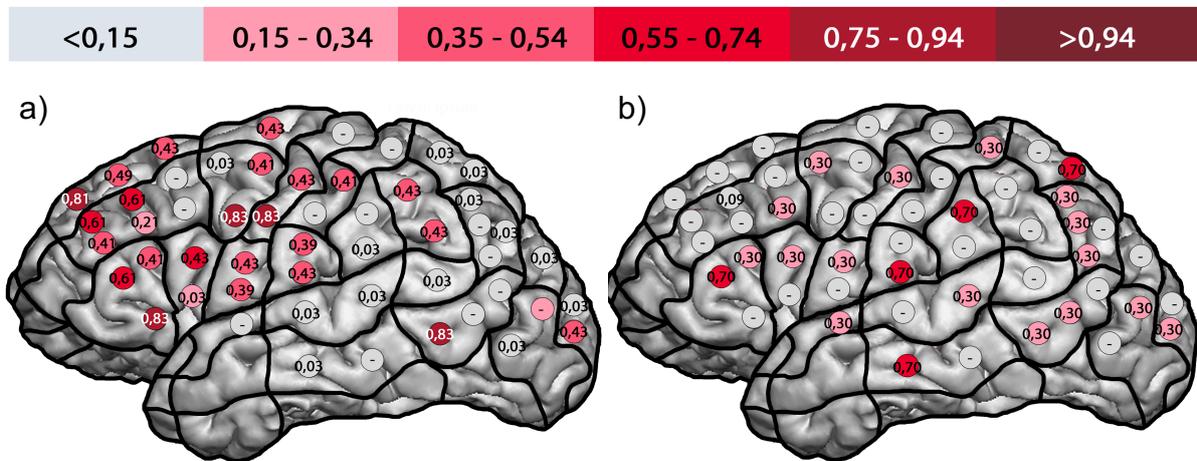


Abbildung 24: Darstellung der Verteilung der RV der linken Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b).

Tabelle 6: Präoperative Punktwerte der linken Hemisphäre.

Kortikaler Punkt	Patientenzahl	LV	Patientenzahl	RV
1	7	-0,16	2	0,81
2	6	-0,20	3	0,70
3	6	-0,27	3	0,30
4	5	-0,28	4	0,48
5	8	-0,24	1	0,83
6	7	-0,28	2	0,68
7	6	-0,27	3	0,70
8	6	-0,27	3	0,30
9	6	-0,20	3	0,43
10	6	-0,19	3	0,34
11	7	-0,23	2	0,46
12	7	-0,26	2	0,44
13	8	-0,25	1	0,08
14	6	-0,18	3	0,67
15	7	-0,23	2	0,26
16	6	-0,26	2	0,46
17	7	-0,23	2	0,86
18	6	-0,20	3	0,57
19	8	-0,25	1	0,08
20	7	-0,23	2	0,46
21	7	-0,23	2	0,86
22	7	-0,23	2	0,66

23	7	-0,28	2	0,23
24	9	-0,26	0	-
25	8	-0,25	1	0,08
26	6	-0,27	3	0,43
27	7	-0,20	2	0,34
28	7	-0,28	2	0,43
29	8	-0,24	1	0,43
30	8	-0,29	1	0,03
31	8	-0,29	1	0,03
32	8	-0,25	1	0,88
33	7	-0,17	2	0,26
34	6	-0,18	3	0,27
35	9	-0,35	0	-
36	7	-0,17	2	0,66
37	7	-0,23	2	0,66
38	8	-0,34	1	0,03
39	8	-0,34	1	0,83
40	7	-0,23	2	0,06
41	9	-0,35	0	-
42	9	-0,31	0	-
43	9	-0,30	0	-
44	7	-0,23	2	0,06
45	8	-0,34	1	0,03
46	9	-0,35	0	-
47	7	-0,39	1	0,03
48	6	-0,26	2	0,26
49	7	-0,39	1	0,03
50	7	-0,41	1	0,20
51	7	-0,27	1	0,03
52	7	-0,39	1	0,43

5.4.3. Vergleich der linken und rechten Hemisphäre

5.4.3.1. Linksseitige Verschiebungswerte

Präoperativ lag der LV der rechten Hemisphäre im Mittel bei $-0,69 \pm 0,30$. Bei den Patienten mit postoperativer Kontrolle konnten präoperativ im Mittel ein LV von $-0,39 \pm 0,31$ ausgelöst werden. In der Drei-Monats-Verlaufsuntersuchung waren der LV mit $-0,28 \pm 0,26$ etwas niedriger als präoperativ, dieser Unterschied war mit einem $p=0,0486$ signifikant.

Vergleichsweise lag der durchschnittliche LV aller Patienten vor der Tumorresektion auf der linken Hemisphäre bei $-0,27 \pm 0,06$ und war damit signifikant niedriger als auf der rechten Seite ($p<0,0001$). Bei den Patienten mit dreimonatiger Kontrolle konnte linksseitig präoperativ einen LV von $-0,06 \pm 0,06$ gemessen werden, was ebenfalls signifikant niedriger war als rechts ($p<0,0001$). Im Gegensatz zur rechten Gehirnhälfte war der linksseitige postoperative LV mit $-0,24 \pm 0,05$ signifikant höher als vor Tumorresektion ($p<0,0001$). Zwischen dem postoperativen LV der rechten und linken Hemisphäre zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=0,6644$).

Abgebildet ist die präoperative Verteilung der LV aller Patienten in Abbildung 25.

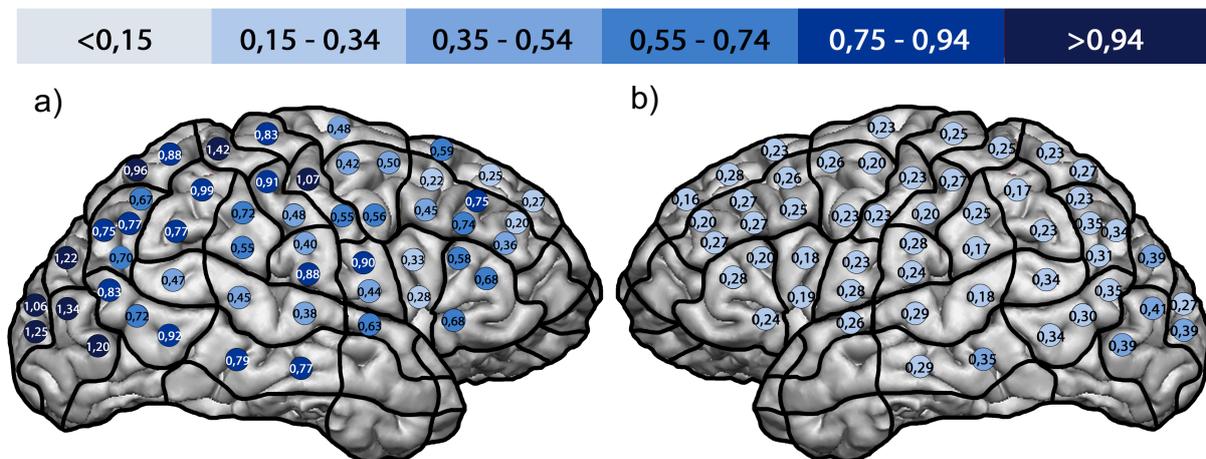


Abbildung 25: Darstellung der Verteilung der LV der rechten (a) und linken (b) Hemisphäre aller Patienten vor Tumorresektion. Die negativen Vorzeichen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet.

5.4.3.2. Rechtsseitige Verschiebungswerte

Auf der rechten Hemisphäre konnten präoperativ signifikant weniger RV als LV ausgelöst werden (RV im Mittel $0,22 \pm 0,09$) ($p<0,0001$). Dies galt ebenfalls für den Teil der Patienten mit postoperativer Kontrolle: Präoperativ konnten bei diesen im Mittel $0,21 \pm 0,11$ RV ausgelöst werden, signifikant weniger als LVs ($p<0,0001$). In der

postoperativen Drei-Monats-Verlaufsuntersuchung waren die RV mit $0,15 \pm 0,06$ im Mittel signifikant niedriger als die präoperativ ($p=0,0013$) und ebenfalls signifikant geringer als die postoperativen LVs ($p=0,0038$).

Bei der präoperativen Testung aller Patienten mit linkshemisphärischem Tumor lag der durchschnittliche RV bei $0,40 \pm 0,28$, was signifikant höher als auf der rechten Seite war ($p=0,0020$). So konnten hier außerdem signifikant mehr RV als LV ausgelöst werden ($p=0,0099$). Bei den Patienten mit Kontrolluntersuchung drei Monate nach der OP war der präoperative RV mit $0,34 \pm 0,27$ etwas niedriger als postoperativ mit $0,38 \pm 0,18$. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,5717$). Bei diesen Patienten konnten ebenfalls vor der Operation signifikant mehr RV als LV ausgelöst werden ($p<0,0001$). Drei Monate nach der Operation war der Unterschied zwischen dem mittleren RV und LV nicht signifikant ($p=0,4096$). Ebenso gab es zwischen den RV der linken und rechten Hemisphäre postoperativ keinen signifikanten Unterschied ($p=0,0681$). Die präoperativen Verteilungen der RV aller Patienten sind in Abbildung 26 graphisch wiedergegeben.

Die präoperativen Unterschiede zwischen den RV und LV der linken und rechten Hemisphäre sind außerdem in Abbildung 27 als Mittelwertdiagramm abgebildet.

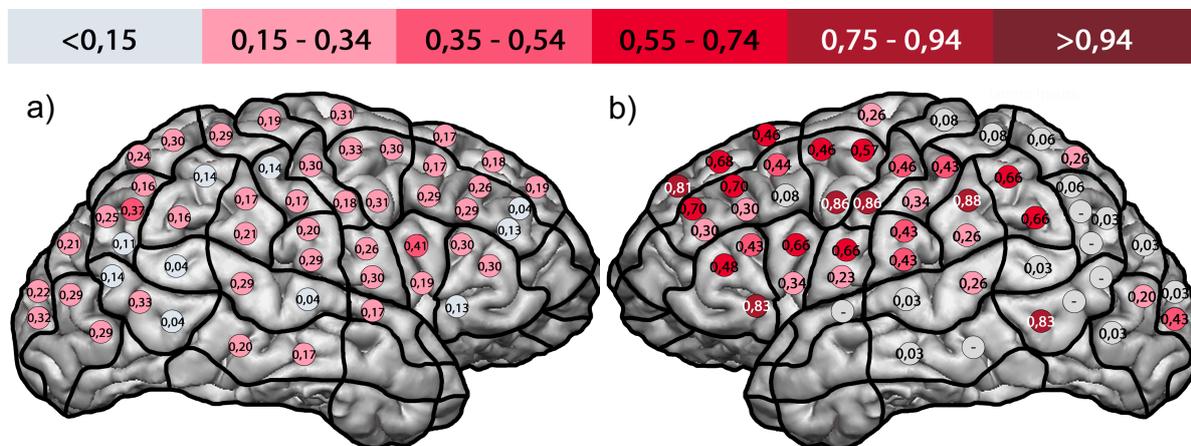


Abbildung 26: Darstellung der Verteilung der RV der rechten (a) und linken (b) Hemisphäre aller Patienten vor Tumorresektion.

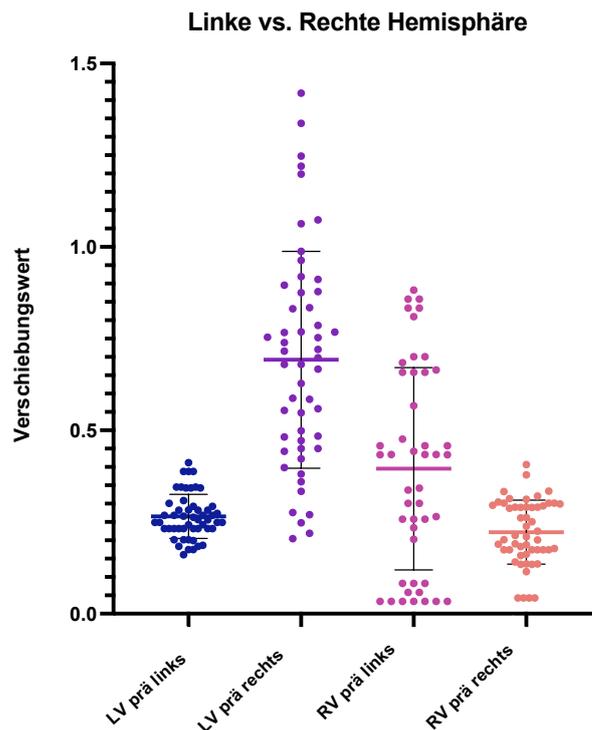


Abbildung 27: Präoperative LV und RV der linken sowie rechten Hemisphäre. Rechts konnten signifikant mehr LVs als links ausgelöst werden ($p < 0,001$). Links konnten hingegen signifikant mehr RV als rechts gefunden werden ($p = 0,0020$). Dargestellt ist jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung sowie die einzelnen Werte als Punkte.

5.5. Einfluss der Resektion Neglect-positiver Punkte auf die Performance in Papier-und-Bleistift-Tests

5.5.1. Ergebnisse der Papier-und-Bleistift-Tests

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse aller Patienten im Glocken-Test und im Linienhalbiertest dargestellt. Bei den Patienten mit postoperativer Verlaufsuntersuchung sind diese ebenfalls dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Papier-und-Bleistift-Tests prä- und postoperativ.

Pat. Nr.	Glocken-Test präoperativ		Glocken-Test postoperativ		Linienhalbiertest präoperativ		Linienhalbiertest postoperativ	
	Glocken- zahl	Zeit [m:s,ms]	Glocken- zahl	Zeit [m:s,ms]	Fehler	Zeit [m:s,ms]	Fehler	Zeit [m:s,ms]
1			35/35	03:25,4			0	00:32,4
2	35/35	05:08,7	32/35	07:10,5	0	00:58,2	1	1:07,5 + 33,0
3	32/35	06:08,3			0	01:29,0		
4	35/35	06:29,8	33/35	04:00,6	0	02:38,5		00:38,1
5	35/35	02:56,5			0	00:46,8		
6	29/35	02:20:00			0	01:35,0		
7	32/35	02:20,8	32/35	02:02,4	1	01:11,1		00:59,1

8	31/35	01:37,7			0	00:20,7		
9	35/35	01:15,4	33/35	01:21,3	0			00:39,7
10	35/35	01:58,6	35/35	01:33,0	0	00:52,3		00:50,1
11	23/35	07:36,8			3	00:42,5		
12	34/35	01:16,6			0	00:22,5		
13	32/35	04:33,9			0	02:27,4		
14	24/35	00:44,3	23/35	01:11,3	0	37,86		01:56,4
15	35/35	06:55,8			0	01:55,5		
16	31/35	01:53,1			0	01:20,8		
17	-	-	-	-	-	-	-	-
18	13/35	06:58,9			1	01:37,1		
19	32/35	05:19,8	29/35	01:39,0	1	00:36,9		00:40,0

5.5.2. Korrelation der TMS-Ergebnisse mit den Papier-und-Bleistift-Tests der rechten Hemisphäre

Bei den Patienten mit rechtshemisphärischer Raumforderung wurden bis zu acht Stimulationpunkte reseziert. In Tabelle 8 sind die resezierten Punkte mit ihren jeweiligen Ergebnissen im Landmarken- sowie Graustufen-Test dargestellt. Fett markiert sind die Neglect-positiven Punkte mit den jeweiligen Ergebnissen im Landmarken- und Graustufen-Test. Bei Patient Nr. 1 wurde jedoch kein Punkt entfernt und Patient Nr. 19 zeigte zwar eine Verschlechterung im Glocken-Test bei kürzerer Testzeit und eine Verbesserung im Linienhalbiertest, sodass dies insgesamt als keine Verschlechterung von prä- zu postoperativ gewertet wurde.

5.5.2.1. Landmarken-Test auf der rechten Hemisphäre

Als Neglect-positiv galten im Landmarken-Test jeweils die Punkte, bei denen vor der Tumorsektion mindestens ein Fehler durch TMS ausgelöst werden konnte.

In Tabelle 9 ist die Korrelation Neglect-positiver Areale mit den Ergebnissen der Papier-und-Bleistift-Tests dargestellt. Für den Landmarken-Test gab es für die vier Patienten zwei richtig positive (RP), ein falsch positives (FP) und ein richtig negatives (RN) Ergebnis. Daraus resultiert eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 50,0%, ein PPV von 66,7% sowie ein NPV von 100% ($p > 0,9999$).

5.5.2.2. Graustufen-Test auf der rechten Hemisphäre

Im Graustufen-Test wurden die Punkte als Neglect-positiv gewertet, an denen eine Änderung der Wahrnehmung im Vergleich zum Ausgangswert ausgelöst wurde. Das heißt, wenn präoperativ eine positive, also nach rechts verschobener Ausgangswert

vorlag und die nrTMS eine Verschiebung der Wahrnehmung nach links provozieren konnte, galt dieser Punkt als Neglect-positiv.

Tabelle 9 zeigt hier ebenfalls die Korrelation Neglect-positiver Areale mit den Ergebnissen der Papier-und-Bleistift-Tests. Im Graustufen-Test der rechten Hemisphäre gab es zwei RP und zwei RN, somit lag die Sensitivität bei 100% und Spezifität bei 100%. Der NPV ergab 100% und der PPV 100% (p=0,3333).

Tabelle 8: Darstellung der prä- und postoperativen FR des Landmarken-Tests sowie der prä- und postoperativen RV und LV des Graustufen-Tests der intraoperativ resezierten Stimulationspunkte bei Patienten mit rechtshemisphärischer Raumforderung.

Pat. Nr.	Resezierte Punkte	Präoperative FR	Postoperative FR	Präoperative LV	Präoperative RV	Postoperative LV	Postoperative RV
1	keine	-	-				
	32	50,0%	20,0%	-0,44		-0,16	
	36	0,0%	20,0%		0,06	-0,56	
2	40	0,0%	0,0%	-0,24			0,24
	41	0,0%	20,0%		0,56		0,64
	42	0,0%	0,0%	-0,64			0,24
	45	16,7%	20,0%	-0,78			0,64
	36	80,0%	0,0%		0,31		0,06
	40	0,0%	0,0%	-0,09			0,06
	41	0,0%	40,0%		0,31		0,06
14	44	20,0%	0,0%	-0,09			0,06
	45	20,0%	20,0%		0,31	-0,34	
	48	40,0%	0,0%		0,31	-0,74	
	49	40,0%	0,0%		0,31		0,06
	51	40,0%	40,0%	-0,89		-0,34	
19	40	20,0%	0,0%		0,04		0,14
	41	0,0%	0,0%		0,04		0,14
	42	0,0%	0,0%		0,04		0,14
	45	0,0%	0,0%		0,04		0,14
	46	0,0%	0,0%		0,04		0,14
	47	0,0%	0,0%		0,04		0,14
	49	0,0%	25,0%		0,04		0,14
	50	0,0%	0,0%		0,04		0,14
	51	0,0%	0,0%		0,04	-0,66	
	52	0,0%	0,0%		0,04		0,14

Tabelle 9: Zusammenhang Neglect-positiver Areale mit Ergebnissen der Papier-und-Bleistift-Tests bei Patienten mit rechtshemisphärischer Raumforderung.

Pat. Nr.	Re-se-zier-te Be-rei-che	Ne-glect-positi-ve Punk-te Land-mark	Ne-glect-positi-ve Punk-te Grey-scale	Glocken-Test präoperative Ergebnisse	Zeit [m:s,ms]	Glocken-Test postoperative Ergebnisse	Zeit [m:s,ms]	Fehler	Zeit [m:s,ms]	Fehler	Zeit [m:s,ms]	Kor-re-lation
1	-	-	-	-	-	35	03:25,4			0	00:32,4	+
2	32, 36, 40, 41, 42, 45	32, 45	32, 40, 42, 45	35	05:08,7	32	07:10,5	0	00:58,2	1	1:07,45+ 33,01	+
14	36, 40, 41, 44, 45, 48, 49, 51	36, 44, 45, 48, 49, 51	40, 44, 51	24	00:44,3	23	01:11,3	0	00:37,9	0	01:56,4	+
19	40, 41, 42, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52	40	-	32	05:19,8	29	01:39,0	1	00:36,9	0	00:40,0	-/+

5.5.3. Korrelation der TMS-Ergebnisse mit den Papier-und-Bleistift-Tests der linken Hemisphäre

Den Patienten mit Tumor der linken Hemisphäre konnten zwischen zwei und vier resezierte Punkte zugeordnet werden. Tabelle 10 listet diese Stimulationspunkte neben ihren jeweiligen Ergebnissen im Landmarken- sowie Graustufen-Test auf. Fett markiert sind die Neglect-positiven Punkte.

5.5.3.1. Landmarken-Test auf der linken Hemisphäre

Von neun resezierten Punkten waren beim Landmarken-Test drei Punkte, Nr. 44, 46 und 48, Neglect-positiv. Wie in Tabelle 11 aufgeführt, hat sich bei einem von drei Patienten die Performance in den Papier-und-Bleistift-Tests nach Entfernung eines Neglect-positiven Punktes verschlechtert (RP) und bei einem ist sie trotz der Resektion relativ konstant geblieben (FP). Bei einem weiteren Patienten wurden keine Neglect-

positiven Punkte reseziert und es zeigte sich eine Verschlechterung im Glocken-Test, dieses Ergebnis galt also als falsch negativ (FN).

So ergab sich eine Spezifität von 50,0% und eine Sensitivität von 100% sowie ein PPV von 50,0% und ein NPV von 100% ($p > 0,99$).

5.5.3.2. Graustufen-Test auf der linken Hemisphäre

Von neun resezierten Stimulationspunkten galten beim Graustufen-Test zwei, Nr. 44 und 51, als Neglect-positiv. Wie in Tabelle 11 dargestellt, ergaben sich für den Graustufen-Test zwei RP und ein FP, woraus eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 0,0% sowie ein PPV 66,7% und kein NPV resultiert ($p > 0,99$).

Tabelle 10: Darstellung der prä- und postoperativen ER des Landmarken-Tests sowie der prä- und postoperativen RV und LV des Graustufen-Tests der intraoperativ resezierten Stimulationspunkte bei Patienten mit linkshemisphärischer Raumforderung.

Pat. Nr.	Resezierte Punkte	Präoperative FR	Postoperative FR	Präoperative LV	Präoperative RV	Postoperative LV	Postoperative RV
4	46	25,0%	0,0%	-0,28	-	-0,07	-
	50	-	25,0%	-	-	-0,07	-
	51	-	25,0%	-	-	-0,07	-
	52	-	33,3%	-	-	-0,07	-
7	44	20,0%	-	-0,03	-	-	0,30
	48	40,0%	0,0%	-	0,03	-	0,70
	51	0,0%	0,0%	-	0,03	-0,10	-
9	32	0,0%	0,0%	-0,01	-	-0,31	-
	33	0,0%	0,0%	-0,01	-	-0,31	-

Tabelle 11: Zusammenhang Neglect-positiver Areale mit Ergebnissen der Papier-und-Bleistift-Tests bei Patienten mit linkshemisphärischer Raumforderung.

Pat. Nr.	Resezierte Bereiche	Neglect-Positive Punkte Landmark	Neglect-Positive Punkte Grey-scale	Glocken-Test präoperative Ergebnisse	Glocken-Test postoperative Ergebnisse	Linienhalbiertest präoperative Ergebnisse	Linienhalbiertest postoperative Ergebnisse	Korrelation				
				Glocken-zahl	Zeit [m:s,ms]	Glocken-zahl	Zeit [m:s,ms]	Fehler	Zeit [m:s,ms]	Fehler	Zeit [m:s,ms]	

4	46, 50, 51	46	46	35	06:29,8	33	04:00,6	0	02:38,0	0	00:38,0	+
7	44, 48, 51	44, 48	44	32	02:20,8	32	02:02,4	1	01:11,1	0	00:59,1	-
9	32, 33	keine	32,33	35	01:15,4	33	01:21,3	0		0	00:39,7	-/+

5.5.4. Korrelation der Ergebnisse des Landmarken-Tests mit den Papier-und-Bleistift-Tests

Für den Landmarken-Test resultiert unabhängig von der Hemisphäre eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 50,0%. Außerdem ließ sich ein PPV von 60,0% und ein NPV von 100% berechnen ($p=0,43$).

5.5.5. Korrelation der Ergebnisse des Graustufen-Tests mit den Papier-und-Bleistift-Tests

Unabhängig von der Hemisphäre ergibt sich für den Graustufen-Test eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 66,7%. Der PPV lag bei 80,0% und der NPV bei 100% ($p=0,14$).

5.6. Schmerz

Wie in Tabelle 12 aufgeführt, war die Untersuchung für die meisten Patienten nicht besonders schmerzhaft. So gaben sie im Mittel $1,76 \pm 1,90$ NRS an. Am schmerzhaftesten waren temporale Bereiche, hier gaben jeweils zwei Patienten einen maximalen Wert von sieben an.

Tabelle 12: Stimulationsintensitäten und subjektives Schmerzempfinden.

Patient Nr.	Tumorseite	Präoperative Stimulationsintensität	Präoperatives Schmerzempfinden nach NRS	Postoperative Stimulationsintensität	Postoperatives Schmerzempfinden nach NRS
1	rechts	37%	0	37%	0
2	rechts	38%	3	29%	2
3	rechts	42%	5	-	-
4	links	36%	0	31%	0
5	links	20%	1	-	-
6	links	29%	4	-	-

7	links	54%	0	44%	3
8	links	31%	0	-	-
-9	links	30%	0	29%	0
10	rechts	32%	4	32%	-
11	rechts	30%	3	-	-
12	links	40%	4	-	-
13	links	33%	0	-	-
14	rechts	22%	1,5	22%	2,5
15	rechts	27%	0	-	-
16	links	30%	3	-	-
17	links	33%	0	-	-
18	rechts	24%	0,5	-	-
19	rechts	30%	4,5	30%	0
<i>Mittelwert rechts</i>		31,33%	2,38	32,00%	1,13
<i>SD rechts</i>		6,65%	1,95	3,56%	1,31
<i>Minimum rechts</i>		22%	0	29%	0
<i>Maximum rechts</i>		42%	5	37%	2,5
<i>Mittelwert links</i>		33,60%	1,20	34,67%	1,00
<i>SD links</i>		8,83%	1,75	8,14%	1,73
<i>Minimum links</i>		20%	0	29%	0
<i>Maximum links</i>		54%	4	44%	3

6. DISKUSSION

6.1. Interpretation der Ergebnisse aus dem Landmarken-Test

6.1.1. Die Lateralisation von Neglect und der interhemisphärische Effekt

Wie bereits einleitend erwähnt, ist die Lokalisierung räumlicher Wahrnehmungsfähigkeit im Gehirn komplex. Aktuell begründen sich viele Theorien auf das von Corbetta und Shulman beschriebene Modell eines rechtshemisphärisch lateralisierten ventralen und eines bihemisphärisch angelegten dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes (Corbetta and Shulman 2011). Lunven und Bartolomeo sowie De Schotten et al. untermauern dieses Modell und gehen ebenfalls von einer Dominanz der rechten Hemisphäre aus (Lunven and Bartolomeo 2017; De Schotten et al. 2011). Diese größere Relevanz der rechten Hemisphäre konnte im Landmarken-Test der vorliegenden Studie ebenfalls beobachtet werden: Die Stimulation des rechten Kortex führte bei Patienten mit rechtshemisphärischem Tumor eher zu einer Einschränkung der räumlichen Wahrnehmungsfähigkeit als eine linkshemisphärische Applikation von TMS bei Patienten mit linksseitiger Raumforderung. Dies traf sowohl prä- als auch postoperativ zu.

Fierro et al. (2000) applizierten rTMS bei gesunden Probanden über dem linken und rechten posterioren parietalen Kortex und berichteten ebenfalls von einem größeren Effekt bei Stimulation der rechten Hemisphäre. Sie nutzten als visuellen Stimulus den Landmarken-Test zeitgleich zur rTMS und verglichen diese mit einer zufälligen Scheinstimulation. Bei diesem Versuchsaufbau konnten sie bei parietaler Stimulation der linken Hemisphäre keine Verschiebung der Wahrnehmung auslösen, während die parietale Stimulation der rechten Seite einen Shift nach rechts provozierte (Fierro et al. 2000).

Eine potenzielle Erklärung für diese Lateralisierung gaben Sack et al. (2005): Die rechte Hemisphäre kann eine mittels rTMS simulierte Schädigung des linken posterioren parietalen Kortex kompensieren, während dies auf der linken Seite nicht möglich ist (Sack et al. 2005).

Des Weiteren kommen Duecker und Sack (2015) in ihrem Review verschiedener TMS-basierter Studien zu visuospatialer Aufmerksamkeit an gesunden Probanden gleichfalls zu dem Schluss, dass es Asymmetrien bezüglich der Lokalisation des dorsalen frontoparietalen Netzwerkes zwischen den beiden Gehirnhälften geben

muss: So führte eine Stimulation des linken und des rechten posterioren parietalen Kortex zu einer Einschränkung der Wahrnehmung der jeweils kontralateralen Seite des Raumes. Bezogen auf den frontalen Kortex fanden sie jedoch eine Dominanz der rechten Hemisphäre, die sowohl den parietalen als auch visuellen Kortex beider Hemisphären beeinflusst (Duecker und Sack 2015). So wurde bei der Stimulation des rechten frontalen Augenfelds eine Beeinträchtigung beider Raumhälften beobachtet, wohingegen linksseitig nur die Perzeption der Gegenseite eingeschränkt war (Duecker, Formisano, and Sack 2013). Gleichermassen fanden sich im Landmarken-Test der vorliegenden Studie rechtshemisphärisch im frontalen Augenfeld sowohl eine hohe LFR als auch RFR. Vor allem postoperativ konnte hier eine maximale FR ausgelöst werden. Linkshemisphärisch waren die Fehlerraten in diesem Areal niedriger. Passend zu den Schlussfolgerungen von Duecker und Sack (2015) befand sich die maximale postoperative LFR links frontal, während die RFR nach Tumorresektion in dieser Region gering war. Dies spricht daher ebenfalls für eine Beeinträchtigung der Wahrnehmung der kontralateralen Seite bei Stimulation der linken Gehirnhälfte. Präoperativ hingegen wurde frontal eine hohe RFR bei geringerer LFR festgestellt. Obwohl das Maximum der RFR linkshemisphärisch im SPL lag, bestand vor der Tumorresektion eine Einschränkung der ipsilateralen Raumhälfte. Insgesamt konnten in der vorliegenden Studie bei allen präoperativen Patienten rechts- und linkshemisphärisch sowohl ipsi- als auch kontraläsionale Fehler provoziert werden. Auf beiden Hemisphären wurden mehr links- als rechtsseitige Fehler beobachtet. Bei den Patienten mit Verlaufsuntersuchung waren präoperativ rechtshemisphärisch mehr Fehler nach links und links mehr Fehler nach rechts auslösbar. In der dreimonatigen Kontrolluntersuchung konnten bei den Patienten vor allem Fehler zur linken Seite in ähnlichem Maße auf beiden Hemisphären ausgelöst werden, während rechtsseitige Fehler hauptsächlich linkshemisphärisch, also ipsiläsional induziert wurden. Dieses Phänomen eines ipsiläsionalen Neglects bezeichneten Salatino et al. (2014) als „interhemisphärischen Effekt von TMS“. In der Studie von Salatino et al. (2014) wurde single-pulse TMS über den rechten und linken posterioren parietalen Kortex gesunder Probanden appliziert und als visueller Stimulus ebenfalls der Landmarken-Test genutzt. Auf diese Weise provozierten sie auf der rechten Hemisphäre einen kontralateralen Neglect, während sie linksseitig besonders in anterioren und dorsoanterioren parietalen Bereichen auch einen ipsiläsionalen Neglect auslösten (Salatino et al. 2014). Dieses Phänomen erklärten die Untersucher

durch eine Weiterleitung des TMS Impulses auf die rechte Hemisphäre, sodass ein ähnlicher Effekt sichtbar wie bei direkter Stimulation der rechten Hemisphäre (Salatino et al. 2014). Passend dazu beschrieben auch Giglhuber et al. 2017 rechtsseitige, also ipsiläsionale Fehler, bei Stimulation der linken Hemisphären in anterioren parietalen Regionen. In unserer Studie konnten diese ipsiläsionalen Fehler in den gleichen Regionen gefunden werden, so war das Maximum präoperativ im SPL und postoperativ im aSMG provozierbar. Ebenso nahm auf der linken Seite die Zahl der kontralateralen Fehler im Vergleich von prä- zu postoperativ zu, während die Zahl der rechtsseitigen, also ipsiläsionalen Fehler abnahm. Dies könnte also bedeuten, dass sowohl die Verarbeitung der visuospatialen Wahrnehmung der linken Hemisphäre als auch die interhemisphärische Überleitung auf die rechte Hemisphäre durch die Tumorresektion gestört wurde.

6.1.2. Verteilung der Fehlerraten

Rechtshemisphärisch waren in der Gesamtheit der präoperativen Untersuchung vor allem parietale (pSMG), frontale (trIFG) sowie präzentrale (vPrG) Regionen bedeutsam, bei den Patienten mit Verlaufsuntersuchung auch der aSMG und der frontale mSFG, gefolgt vom postzentralen mPoG, frontalen opIFG und temporal gelegenen aSTG. Giglhuber et al. (2017), die ein zu unserem fast identisches Untersuchungsprotokoll anwendeten und als erste nrTMS zeitgleich zum Landmarken-Test an jeweils 52 Punkten verteilt über die gesamte linke und rechte Hemisphäre bei gesunden Probanden applizierten, beschrieben sehr ähnliche Areale als relevant für visuospatiale Aufmerksamkeit. Rechtshemisphärisch sahen sie superiore und mittlere parietale Regionen (dorsale Teile des anG und aSMG, mPoG), einen okzipitalen Punkt sowie posteriore temporale Punkte (pSTG, pMTG) und frontale Punkte (MFG, mPrG, opIFG) als ausschlaggebend (Giglhuber et al. 2017). Auch nach der Resektion parieto-okzipitaler Areale konnten maximale Fehlerraten in den gleichen Bereichen, wie von Giglhuber et al. (2017) beschrieben, ausgelöst werden: Parietale Regionen wie der anG sowie frontal der mSFG und pMFG, genauso wie der temporale pMTG waren hier bedeutsam. So kann auch hier eine Übereinstimmung mit dem aus dem Modell von Corbetta und Shulman nur rechtshemisphärisch angelegten ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerk, das die temporoparietale Junktion und ventrale frontale Areale umfasst, festgestellt werden (Corbetta and Shulman 2011). Außerdem stimmte die Verteilung der PR mit der Verteilung der maximalen ER im Landmarken-Test überein.

Auf der linken Seite zeigten sich bei Giglhuber et al. (2017) besonders anteriore parietale Bereiche (aSMG) sowie posteriore parietale Areale (SPG und dLOG), aber auch frontale Bereiche (SFG, IFG und vPrG), passend zum frontalem Augenfeld, das nach Corbetta und Shulman Teil des DAN ist, als relevant (Corbetta and Shulman 2002). Dieselben Bereiche kristallisierten sich auch in unserer Studie als wichtige Regionen für visuospatiale Wahrnehmung heraus.

6.2. Interpretation der Ergebnisse des Graustufen-Test

Bereits Mattingley et al. (2004) zeigten, dass bei Patienten mit einer Läsion der rechten Hemisphäre im Graustufen-Test eine Verschiebung der Wahrnehmung nach rechts vorliegt. Bei Patienten mit linkshemisphärischer Schädigung wurde ein Bias nach links festgestellt, auch wenn kein manifester Neglect in üblichen Durchstreichtests vorlag (Mattingley et al. 2004). Die Studie von Giglhuber et al. (2018) ergab, dass der Graustufen-Test sehr sensitiv ist. So konnten sie das Vorliegen eines Pseudoneglects der rechten Seite bei gesunden Probanden beobachten (Giglhuber et al. 2018).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie korrelieren mit diesen Daten. Im Gegensatz zur natürlichen Linksverschiebung der Wahrnehmung, also dem Pseudoneglect gesunder Menschen, war bei den Patienten mit rechtshemisphärischem Tumor die Wahrnehmung unter Ausgangsbedingungen wie auch bei den Schlaganfall-Patienten von Mattingley et al. (2004) sowohl prä- als auch postoperativ nach rechts verschoben. Bei denjenigen mit linkshemisphärischem Tumor lag eine Deviation nach links vor. In den Ausgangswerten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Untersuchungen festgestellt werden, es konnte also bei den Patienten mit rechtshemisphärischer Raumforderung auch nach der Tumorentfernung ein Neglect zur linken Seite festgestellt werden. Genauso verhielt es sich linkshemisphärisch. Hier ist jedoch unklar, wie groß der Effekt jeweils durch den Tumor und wie viel Einfluss ein Pseudoneglect hat.

Unter nrTMS-Bedingungen konnte bei rechtshemisphärischen Tumorpatienten bei bereits nach rechts verschobener Wahrnehmung kaum noch eine weitere Verschiebung nach rechts ausgelöst werden, sondern mehr LV. Auch Giglhuber et al. (2018) fanden mehr LV auf der rechten Hemisphäre, entsprechend einem ipsiläsionalem Neglect (Giglhuber et al. 2018). LV der rechten Hemisphäre fanden sich präoperativ hauptsächlich parietookzipital sowie im Bereich der temporoparietalen Junktion. Nach Entfernung der Raumforderungen, die ebenfalls in diesen Bereichen

lagen, konnten insgesamt weniger LV (wenn auch nicht signifikant) ausgelöst werden. Vor allem fanden sich die LV aber kaum noch parietookzipital und im Bereich der temporoparietalen Junktion, sondern eher in superioren frontalen Bereichen. Ebenso beschrieben Giglhuber et al. (2018) LV rechtshemisphärisch hauptsächlich in posterioren parietalen und superioren frontalen Bereichen und sahen hier eine Übereinstimmung mit dem dorsalen Netzwerk aus dem Modell von Corbetta und Shulmann (Giglhuber et al. 2018). So stimmen auch die vorliegenden Ergebnisse mit diesen Lokalisationen überein. RV der rechten Hemisphäre, also kontraläsionaler Neglect, zeigten vor allem präoperativ maximale Werte in inferioren frontalen Arealen sowie um die temporoparietale Junktion. Diese Verteilung entspricht dem ventralen Netzwerk wie auch in der Studie von Giglhuber beschrieben (Giglhuber et al. 2018). Postoperativ war die Distribution der RV deutlich diffuser über den gesamten Kortex. Bei Patienten mit linkshemisphärischer Raumforderung wurde dementsprechend in der Ausgangssitzung bereits eine Verschiebung der Wahrnehmung nach links, also einen kontraläsionaler Neglect, festgestellt. Folglich konnten unter Stimulationsbedingungen hauptsächlich RV und kaum LV provoziert werden. Es konnten außerdem linksseitig mehr RV als rechtshemisphärisch ausgelöst werden. Die Verteilung der präoperativen RV war hier vor allem auf frontale Bereiche konzentriert und passt daher insgesamt gut zum von Corbetta und Shulman beschriebenen, linksseitig lateralisierten DAN (Corbetta und Shulman 2002). Postoperativ waren eine Interpretation und Zuordnung zu einem Netzwerk nicht eindeutig möglich. Die Verteilung der LV war im Gegensatz zu den RV sowohl prä- als auch postoperativ diffus über den gesamten Kortex.

6.3. Vergleich der Ergebnisse aus dem Landmarken- und Graustufen-Test

Molenberghs, Sale und Mattingley (2012) konnten in ihrem Review, wie bereits einleitend beschrieben, neun Regionen aus 20 Studien identifizieren, die mit einer Entstehung von Neglect in Zusammenhang gebracht werden konnten. Bezogen auf den Linienhalbieretest kamen sie zu dem Schluss, dass hier eher posteriore Areale von Bedeutung sind als für Durchstreichtests, bei denen die ausschlaggebenden Bereiche über dorsolateral präfrontal und parietal verteilt zu sein scheinen. Trotzdem scheinen beide Tests bei einer Läsion des rechten posterioren angularen Gyrus beeinträchtigt zu sein (Molenberghs, Sale, and Mattingley 2012).

6.4. Anwendbarkeit der Kartierung visuospatialer Aufmerksamkeit mittels nrTMS

Wie bereits ausgeführt sind die Ergebnisse zur Verteilung der Fehlerraten des Landmarken-Tests sowie der RV und LV des Graustufen-Tests sehr vielversprechend und stimmen mit den bisherigen Daten zur Lokalisierung räumlicher Wahrnehmungsfähigkeit größtenteils überein.

Die Resektion Neglect-positiver Punkte führte teilweise zu einer Verschlechterung der Ergebnisse der Patienten in den Papier-und-Bleistift-Tests. So ergab sich insgesamt für den Landmarken-Test eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 50,0%, ein PPV von 60,0% sowie ein NPV von 100%. Auch der Graustufen-Test zeigte eine hohe Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 66,7% sowie einen PPV von 80,0% und einen NPV von 100%. Im Vergleich dazu zeigte sich bei der Kartierung von Sprache in einer Studie von Picht et al. ebenfalls eine sehr hohe Sensitivität und NPV Wert (je 100%), während die Spezifität mit 13,0% und der PPV mit 56,7% geringer ausfielen (Picht et al. 2013). Genauso verhielt es sich bei der Kartierung von Rechenfunktionen. Hier lag die Sensitivität und der NPV ebenfalls bei 100%, die Spezifität jedoch nur bei 50% und der PPV bei 80% (Ille et al. 2018). Somit waren diese Ergebnisse ähnlich zu den vorliegenden der Neglect-Kartierung.

6.5. Limitationen der Studie

Zum einen ist die nrTMS eine untersucherabhängige Methode. Die kortikalen Zielstrukturen werden nach dem Cortical Parcellation System manuell auf dem Kortex verteilt. Diese Stimulationspunkte müssen daraufhin vom Untersucher im richtigen Winkel und korrekter Spulenorientierung getroffen werden. Das System unterstützt diesen Vorgang, sodass nrTMS dennoch eine sehr genaue Untersuchungsmethode mit einer räumlichen Auflösung von unter 5 mm ist (Schmidt et al. 2015).

Zum anderen hat selbstverständlich das Patientenkollektiv großen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie. Vorbestehende kognitive Einschränkungen der Patienten können die Resultate der Kartierung beeinträchtigen. So war es für einige Patienten schwierig, über den gesamten Untersuchungszeitraum konzentriert zu bleiben, weshalb Pausen gemacht werden mussten. Darüber hinaus war die festgesetzte BZ, die bei gesunden Probanden einwandfrei funktioniert hat, für die vorerkrankten und älteren Patienten zu kurz, sodass hier eine individuelle Anpassung erfolgen musste.

Darüber hinaus war die Untersuchung für einige Patienten vor allem in temporalen Bereichen sehr schmerzhaft, weshalb diese pausiert oder gegebenenfalls beendet werden musste. Ausbleibende Antworten können sowohl in der Schmerzhaftigkeit als auch in der fehlenden Konzentrationsfähigkeit oder durch Stimulation von Sprachzentren begründet sein. Eine Differenzierung der jeweiligen Ursache ist hier nicht immer möglich.

Außerdem liegt eine Limitation dieser Studie in der geringen Zahl an Patienten sowie insbesondere an wenigen Verlaufsuntersuchungen. Die häufigsten Gründe für fehlende Kontrollen waren heimatnahe und somit klinikferne Therapie- und Nachsorgetermine, eine zu große Anstrengung und Schmerzhaftigkeit der Untersuchung sowie Überforderung und psychische Belastung der Patienten durch ihre Krankheitssituation. Des Weiteren fielen einige Verlaufsuntersuchung in die Zeit der Covid-19-Pandemie, was eine Einbestellung zum Infektionsschutz der Patienten verhinderte. Um eine noch größere Zuverlässigkeit der Daten zu gewährleisten, sind weitere Studien mit höherer Patientenzahl wünschenswert.

Ebenso zeigte diese Studie, dass neben parietalen Regionen auch andere Areale für Neglect von Bedeutung sind. So ist räumliche Wahrnehmungsfähigkeit Teil eines komplexen Aufmerksamkeitsnetzwerkes, wo neben parietalen auch frontale Bereiche sowie deren Faserverbindungen von Bedeutung sind. Dies stimmt mit der aktuellen Literatur überein. Aufgrund der Tatsache, dass das Patientenkollektiv jedoch nur parietale Raumforderungen aufwies, ließen sich Neglect-positive Punkte anderer Areale nicht kontrollieren. Wegen des resektionsbasierten Ansatzes mit Verblindung des Operateurs konnten einzelne Punkte nicht selektiv überprüft werden und es wurde zum Teil kein Neglect-positiver Punkt reseziert.

6.6. Ausblick der Kartierung visuospatialer Aufmerksamkeit mittels nrTMS

Aus diesen Limitationen ergeben sich Möglichkeiten zur Durchführung weiterer Studien. So wäre beispielsweise eine direkte Verlaufsuntersuchung kurz nach Tumorresektion von Vorteil, um sofortige postoperative Defizite besser darzustellen und mögliche Kompensationen, die zwei bis drei Monate postoperativ schon stattgefunden haben könnten, auszuschließen. Eine Kontrolle nach sechs Monaten wäre interessant, um die neuronale Plastizität und Erholung postoperativer Defizite sowie dauerhafte Einschränkungen abzubilden und zu differenzieren.

Um das Aufmerksamkeitsnetzwerk besser verstehen zu können, wäre ein nächster Schritt, ebenso die Faserbahnen bei Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen in relevanten Bereichen mithilfe nTMS basierendem Fiber Tracking zu kartieren. Zudem könnte man räumliche Wahrnehmungsfähigkeit bei Patienten mit Tumorlokalisationen sowohl parietal als auch im frontalen Augenfeld in eine Studie einzubeziehen, um den Einfluss frontaler Areale ebenfalls darzustellen.

Aufgrund des NPV von 100% lässt sich der Untersuchungsansatz chirurgisch anwenden, sodass die Integration der nrTMS-Ergebnisse in die chirurgische Tumorentfernung möglich ist. So kann der Vergleich der TMS-Ergebnisse mit den Daten des Goldstandards, also der DCS, während einer Wachkraniotomie stattfinden. Ein läsionsbasierter multizentrischer Untersuchungsansatz wäre also der nächste Schritt um die Verlässlichkeit der nrTMS-Daten überprüfen und die Abweichung vom Goldstandard berechnen.

Zusammenfassend stellt die nrTMS räumlicher Wahrnehmungsfähigkeit eine vielversprechende Methode dar, um eine extensive Tumorresektion bei maximalem Funktionserhalt zu ermöglichen. Trotz der geringen Lebenserwartung bei Patienten mit malignen zerebralen Raumforderungen sollte die Selbstständigkeit und damit die Lebensqualität Betroffener möglichst lange erhalten bleiben und deshalb ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung darstellen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die präoperative Kartierung von Motorik und Sprache mit navigierter repetitiver Transkranieller Magnetstimulation (nrTMS) ist in vielen Zentren bereits klinische Praxis. Neuropsychologische Beeinträchtigungen wie der Hemineglect können jedoch ebenfalls das tägliche Leben der Betroffenen stark einschränken. Diese prospektive Studie untersucht daher, ob die präoperative Kartierung visuospatialer Wahrnehmungsfähigkeit mittels nrTMS möglich ist, um das Auftreten dieses neuropsychologischen Defizits nach der Resektion parietaler Tumore zu verhindern und somit die Lebensqualität zu verbessern.

Neunzehn Patienten mit intrazerebralen Raumforderungen im Parietallappen unterzogen sich präoperativ dem Landmarken- und dem Graustufen-Test simultan zu einer nrTMS-Kartierung. So erfolgte nach einer Ausgangssitzung eine repetitive Stimulation an 52 kortikalen Punkten in 24 Regionen der betroffenen Hemisphäre. Zusätzlich wurden der Linienhalbiertest und der Glocken-Test als Papier-und-Bleistift Tests zur Untersuchung eines hemispatialen Neglects durchgeführt. Eine postoperative Nachuntersuchung analysierte die Auswirkungen der Tumoresektion auf die nrTMS-Kartierung und die Papier-und-Bleistift-Tests.

Die Tumoresektion umfasste Teile des anterioren und posterioren supramarginalen und angulären Gyrus sowie superiore parietale und okzipitale Bereiche. Sowohl die Fehlerraten im Landmarken-Test als auch die Wahrnehmungsverschiebung nach links im Graustufen-Test waren präoperativ rechtshemisphärisch signifikant höher als links. Postoperativ nahmen die gesamte und die linksseitige Fehlerrate auf der rechten Gehirnhälfte signifikant zu. Linkshemisphärisch konnten vor der Tumoresektion dahingegen signifikant häufiger eine Verschiebung der Wahrnehmung nach rechts und signifikant mehr rechtsseitige Fehler ausgelöst werden. Postoperativ kam es hier nicht zu einer Zunahme der gesamten Fehlerrate, lediglich die Zahl der linksseitigen Fehler nahm zu.

Der Landmark-Test zeigte eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 50%, einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 60% und einen negativen Vorhersagewert (NPV) von 100%. Der Greyscale-Test wies ebenfalls eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 66,7%, einen PPV von 80% und einen NPV von 100% auf.

Die Verteilung der Fehlerraten im Landmarken-Test und die links- und rechtsseitigen Wahrnehmungsverschiebungen im Graustufen-Test korrelierten mit aktuellen

Theorien zur kortikalen Organisation visuospatialer Aufmerksamkeit und unterstützen die Annahme einer Dominanz der rechten Hemisphäre.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Kartierung räumlicher Wahrnehmungsfähigkeit mit nrTMS bei Patienten möglich ist. Der hohe NPV zeigt die chirurgische Anwendbarkeit und damit den klinischen Nutzen auf, wobei der nächste Schritt der Vergleich von nrTMS mit der direkten kortikalen Stimulation während einer läsionsbasierten Tumorresektion in Wachkraniotomie ist.

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Versuchsaufbau einer TMS-Kartierung. Links: Bildschirm und Infrarot-Kamera. Mitte: Proband auf dem Stuhl mit Kartierungsstern auf der Stirn. Rechts: Untersucher mit Stimulationsspule. Hintergrund: Nexstim Software mit 3-D MRT-Modell des Kopfes mit Stimulationszielen.....	20
Abbildung 2: Benutzeroberfläche der Nexstim Software bei der Registrierung der Patienten. Man sieht den Registrierungsstift, mit dem zuerst das Nasion und das linke und rechte Crus Helicis der Ohrmuschel markiert werden. Daraufhin erfolgt die abgebildete Markierung der neun Punkte auf dem Kopf des Patienten. Auf diese Weise wird der Patient mit dem System verknüpft.....	21
Abbildung 3: Benutzeroberfläche der Nexstim Software während der Motorik-Kartierung. Oben sind die Schnittebenen des MRTs dargestellt. Unten links sind die Stimulationen im sogenannten „hand knob“ des Gyrus präcentralis abgebildet. Die Pfeile zeigen die aktuelle Position der Magnetspule. Rechts davon sieht man die genaue Ausrichtung der Magnetspule im dreidimensionalen Raum: Nur wenn diese korrekt ist, wird die Kugel in der Mitte grün und ein Stimulus kann ausgelöst werden. Oben links wird die aktuelle Stimulationsintensität, die Anzahl der Stimuli, die Temperatur der Spule sowie die laufend berechnete RMT angezeigt.	22
Abbildung 4: 52 kortikale Stimulationspunkte entwickelt nach dem Cortical Parcellation System.	23
Abbildung 5: Sechs Beispiele für den Landmarken-Test bei Neglect Probanden. Die Patienten wurden befragt, welche Seite von der Mittellinie ausgehend länger ist (Giglhuder et al. 2017).	27
Abbildung 6: Vier Beispiele des Graustufen-Tests. Die Patienten mussten sich für das subjektiv dunkler wirkende Rechteck entscheiden (Giglhuder et al. 2018).....	29
Abbildung 7: Linienhalbiertest (links) und Glocken-Test (rechts).....	32
Abbildung 8: Kreisdiagramm der Tumorarten.	34
Abbildung 9: Verteilung der FR der rechten Hemisphäre. Präoperativ (a): Die höchsten Werte befinden sich im aSMG, pSMG und mSFG. Postoperativ (b): Die höchsten Werte befinden sich im anG, mSFG, PMTG und pMFG.....	38
Abbildung 10: Verteilung der LFR der rechten Hemisphäre präoperativ (c): Die höchste LFR wurde im pSMG ausgelöst. Verteilung der LFR der rechten Hemisphäre postoperativ (d): Im anG konnten die meisten Fehler produziert werden.	38

Abbildung 11: Verteilung der RFR der rechten Hemisphäre präoperativ (e): Die höchste RFR wurde im aSMG ausgelöst. Verteilung der RFR der rechten Hemisphäre postoperativ (f): Im anG und pMFG konnten die meisten Fehler produziert werden.	38
Abbildung 12: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der PR über die 52 kortikalen Stimulationspunkte der rechten Hemisphäre. (PR prä alle = alle präoperativen Patienten, PR prä mFU = PR aller Patienten mit Verlaufsuntersuchung, PR 3MFU = PR in der Drei-Monats-Verlaufsuntersuchung.....)	39
Abbildung 13: Verteilung der FR der linken Hemisphäre. Präoperativ (a): Die höchsten Werte lagen im SPL und mSFG. Postoperativ (b): Die höchsten Werte befinden sich im mMTG und mSFG.	40
Abbildung 14: Verteilung der LFR der linken Hemisphäre präoperativ: Die maximale LFR war präoperativ (c) im aSTG, postoperativ (d) im mSFG auslösbar.....	42
Abbildung 15: Verteilung der RFR der linken Hemisphäre präoperativ: Die höchste RFR wurde präoperativ (e) im SPL gefunden, postoperativ (f) im aSMG.....	41
Abbildung 16: Balkendiagramm zur Darstellung der Verteilung der PR über die 52 kortikalen Stimulationspunkte der linken Hemisphäre. (prä alle = PR aller präoperativen Patienten, prä mFU = PR aller Patienten mit Verlaufsuntersuchung, 3 MFU = PR in der Drei-Monats- Verlaufsuntersuchung).	42
Abbildung 17: Verteilung der präoperativen FR aller Patienten der rechten (a) und linken (b) Hemisphäre.	43
Abbildung 18: Verteilung der präoperativen LFR aller Patienten der rechten (c) und linken (d) Hemisphäre.	43
Abbildung 19: Verteilung der präoperativen RFR aller Patienten der rechten (e) und linken (f) Hemisphäre.....	44
Abbildung 20: Graphische Darstellung der präoperativen FR (A), LFR (B) und RFR (C) mit Mittelwert und Standardabweichung aller Patienten mit Tumor der rechten sowie linken Hemisphäre (*signifikantes Ergebnis).....	45
Abbildung 21: Darstellung der Verteilung der LV der rechten Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b). Die negativen Vorzeichen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet.....	46
Abbildung 22: Darstellung der Verteilung der RV der rechten Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b).....	47

Abbildung 23: Darstellung der Verteilung der LV der linken Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b). Die negativen Vorzeichen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet.....	49
Abbildung 24: Darstellung der Verteilung der RV der linken Hemisphäre der Patienten mit Verlaufsuntersuchung: präoperativ (a) und postoperativ (b).....	50
Abbildung 25: Darstellung der Verteilung der LV der rechten (a) und linken (b) Hemisphäre aller Patienten vor Tumorresektion. Die negativen Vorzeichen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet.....	52
Abbildung 26: Darstellung der Verteilung der RV der rechten (a) und linken (b) Hemisphäre aller Patienten vor Tumorresektion.....	53
Abbildung 27: Präoperative LV und RV der linken sowie rechten Hemisphäre. Rechts konnten signifikant mehr LVs als links ausgelöst werden ($p < 0,001$). Links konnten hingegen signifikant mehr RV als rechts gefunden werden ($p = 0,0020$). Dargestellt ist jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung sowie die einzelnen Werte als Punkte.	54

9. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Zuordnung der 52 Punkte zu den jeweiligen Gehirnregionen nach dem Cortical Parcellation System. Erklärung zu Abbildung 4.	24
Tabelle 2: Abkürzungen der Gyri mit englischer Bezeichnung und entsprechendem lateinischen Begriff.	25
Tabelle 3: Demografische Patientendaten. Dargestellt sind Geschlecht, Alter, Händigkeit, Abstand zwischen der Erst- und Verlaufsuntersuchung (wenn durchgeführt) sowie Tumorart und Tumorseite.	35
Tabelle 4: RMT und Stimulationsintensitäten.	36
Tabelle 5: Präoperative Punktwerte der rechten Hemisphäre.	46
Tabelle 6: Präoperative Punktwerte der linken Hemisphäre.	49
Tabelle 7: Ergebnisse der Papier-und-Bleistift-Tests prä- und postoperativ.	53
Tabelle 8: Darstellung der prä- und postoperativen FR des Landmarken-Tests sowie der prä- und postoperativen RV und LV des Graustufen-Tests der intraoperativ resezierten Stimulationspunkte bei Patienten mit rechtshemisphärischer Raumforderung. Fett markiert sind die Neglect-positiven Punkte mit den jeweiligen Ergebnissen im Landmarken- und Graustufen-Test.	55
Tabelle 9: Zusammenhang Neglect-positiver Areale mit Ergebnissen der Papier-und-Bleistift-Tests bei Patienten mit rechtshemisphärischer Raumforderung.	56
Tabelle 10: Darstellung der prä- und postoperativen ER des Landmarken-Tests sowie der prä- und postoperativen RV und LV des Graustufen-Tests der intraoperativ resezierten Stimulationspunkte bei Patienten mit linkshemisphärischer Raumforderung. Fett markiert sind die Neglect-positiven Punkte mit den jeweiligen Ergebnissen im Landmarken- und Graustufen-Test.	57
Tabelle 11: Zusammenhang Neglect-positiver Areale mit Ergebnissen der Papier-und-Bleistift-Tests bei Patienten mit linkshemisphärischer Raumforderung.	57
Tabelle 12: Stimulationsintensitäten und subjektives Schmerzempfinden.	58

10. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Professor Sandro Krieg bedanken, der mir die Verfassung dieser Doktorarbeit ermöglichte und mich als Doktorvater mit großem Engagement unterstützte.

Darüber hinaus danke ich Dr. med. Vicki Marie Butenschön für die hervorragende Betreuung, die Geduld und Hilfestellung, mit der sie mir über den gesamten Zeitraum dieser Arbeit zur Seite stand.

Mein Dank gilt ebenfalls dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Professor Bernhard Meyer, ohne den die erfolgreiche Durchführung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem danke ich den Mitgliedern der TMS-Arbeitsgruppe. Hier möchte vor allem Axel Schröder, Haosu Zhang, Mark Grziwotz, Anna Kelm und Severin Schramm erwähnen, die durch ihre Hilfsbereitschaft, Freundschaftlichkeit und Motivation immerzu eine große Unterstützung für mich waren.

Auch danke ich Katrin Giglhuber, die die bedeutende Vorarbeit zu dieser Dissertation leistete und so die Durchführung dieser weiterführenden Studie erst ermöglichte.

11. PUBLIKATIONEN

Hausler, F, V M Butenschön, B Meyer, and S Krieg. 2020. "P253 Non-Invasive Mapping of Visuospatial Attention by Repetitive Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Glioma Patients." *Clinical Neurophysiology* 131 (4): e160. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.12.363>.

12. REFERENZEN

- Barker, A.T.; Jalinous, R.; Freeston, I.L. 1985. "NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX." *The Lancet* 325 (8437): 1106–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4).
- Barnholtz-Sloan, Jill S., Quinn T. Ostrom, and David Cote. 2018. "Epidemiology of Brain Tumors." *Neurologic Clinics* 36 (3): 395–419. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.001>.
- Bartolomeo, P., M. T. de Schotten, and H. Duffau. 2007. "Mapping of Visuospatial Functions during Brain Surgery: A New Tool to Prevent Unilateral Spatial Neglect." *Neurosurgery* 61 (E1340). <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000226224.79768.83>.
- Barton, Jason J.S., and Sandra E. Black. 1998. "Line Bisection in Hemianopia." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 64 (5): 660–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.5.660>.
- Bowers, Dawn, and Kenneth M. Heilman. 1980. "Pseudoneglect: Effects of Hemisphere on a Tactile Line Bisection Task." *Neuropsychologia* 18 (4–5): 491–98. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(80\)90151-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(80)90151-7).
- Buxbaum, Laurel J., M. K. Ferraro, T. Veramonti, A. Farne, J. Whyte, E. Ladavas, F. Frassinetti, and H. B. Coslett. 2004. "Hemispatial Neglect: Subtypes, Neuroanatomy, and Disability." *Neurology* 62 (5): 749–56. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113730.73031.F4>.
- Corbetta, Maurizio, and Gordon L. Shulman. 2002. "Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain." *Nature Reviews Neuroscience* 3 (3): 201–15. <https://doi.org/10.1038/nrn755>.
- . 2011. "Spatial Neglect and Attention Networks." *Annual Review of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113731>.
- Corina, David P., Erin K. Gibson, Richard Martin, Andrew Poliakov, James Brinkley, and George A. Ojemann. 2005. "Dissociation of Action and Object Naming: Evidence from Cortical Stimulation Mapping." *Human Brain Mapping* 24 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1002/hbm.20063>.
- Culham, Jody C., and Nancy G. Kanwisher. 2001. "Neuroimaging of Cognitive Functions in Human Parietal Cortex." *Current Opinion in Neurobiology* 11 (2): 157–63. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00191-4).

- Doricchi, Fabrizio, and Paola Angelelli. 1999. "Misrepresentation of Horizontal Space in Left Unilateral Neglect Role of Hemianopia."
- Duecker, Felix, Elia Formisano, and Alexander T Sack. 2013. "Hemispheric Differences in the Voluntary Control of Spatial Attention: Direct Evidence for a Right-Hemispheric Dominance within Frontal Cortex." *Journal of Cognitive Neuroscience* 25 (8): 1332–42. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00402.
- Duecker, Felix, and Alexander T. Sack. 2015. "The Hybrid Model of Attentional Control: New Insights into Hemispheric Asymmetries Inferred from TMS Research." *Neuropsychologia* 74: 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.023>.
- Fierro, Brigida, Filippo Brighina, Massimiliano Oliveri, Aurelio Piazza, Vincenzo La Bua, Daniela Buffa, and Edoardo Bisiach. 2000. "Contralateral Neglect Induced by Right Posterior Parietal RTMS in Healthy Subjects." *NeuroReport* 11 (7): 1519–21. <https://doi.org/10.1097/00001756-200005150-00031>.
- Fink, G. R., and W. Heide. 2004. "Räumlicher Neglect." *Nervenarzt* 75 (4): 389–410. <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1698-3>.
- Fink, Gereon R., J. C. Marshall, N. J. Shah, P. H. Weiss, P. W. Halligan, M. Grosse-Ruyken, K. Ziemons, K. Zilles, and H. J. Freund. 2000. "Line Bisection Judgments Implicate Right Parietal Cortex and Cerebellum as Assessed by FMRI." *Neurology* 54 (6): 1324–31. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.6.1324>.
- Forster, Marie Thérèse, Elke Hattingen, Christian Senft, Thomas Gasser, Volker Seifert, and Andrea Szelényi. 2011. "Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and Functional Magnetic Resonance Imaging: Advanced Adjuncts in Preoperative Planning for Central Region Tumors." *Neurosurgery* 68 (5): 1317–24. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820b528c>.
- Frey, Dietmar, Sarah Schilt, Valérie Strack, Anna Zdunczyk, Judith Rö Sler, Birat Niraula, Peter Vajkoczy, and Thomas Picht. 2014. "Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Improves the Treatment Outcome in Patients with Brain Tumors in Motor Eloquent Locations." *Neuro-Oncology* 16 (10): 1365–72. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou110>.
- Gállego Pérez-Larraya, Jaime, and Jerzy Hildebrand. 2014. "Brain Metastases." *Handbook of Clinical Neurology* 121: 1143–57. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8>.
- Gauthier, Louise, Francois Dehaut, and Yves Joanette. 1989. "The Bells Test: A

- Quantitative and Qualitative Test For Visual Neglect.” *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11 (2): 49–54.
<https://joanettelaboen.files.wordpress.com/2018/03/gauthier-l-dehaut-f-joanette-y-1989-version-finale-approuvecc81-yves.pdf>.
- Giglhuber, Katrin, Stefanie Maurer, Claus Zimmer, Bernhard Meyer, and Sandro M. Krieg. 2017. “Evoking Visual Neglect-like Deficits in Healthy Volunteers – an Investigation by Repetitive Navigated Transcranial Magnetic Stimulation.” *Brain Imaging and Behavior* 11 (1): 17–29. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9506-9>.
- . 2018. “Mapping Visuospatial Attention: The Greyscales Task in Combination with Repetitive Navigated Transcranial Magnetic Stimulation.” *BMC Neuroscience* 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0440-1>.
- Guariglia, Cecilia, Liana Palermo, Laura Piccardi, Giuseppe Iaria, and Chiara Incoccia. 2013. “Neglecting the Left Side of a City Square but Not the Left Side of Its Clock: Prevalence and Characteristics of Representational Neglect.” *PLoS ONE* 8 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067390>.
- Haddad, Alexander F., Jacob S. Young, Mitchel S. Berger, and Phiroz E. Tarapore. 2021. “Preoperative Applications of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation.” *Frontiers in Neurology* 11 (January): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.628903>.
- Hallett, Mark. 2000. “Transcranial Magnetic Stimulation and the Human Brain” 406 (July): 147–50.
- . 2007. “Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer.” *Neuron* 55 (2): 187–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>.
- Harvey, M, A D Milner, and R C Roberts. 1995. “An Investigation of Hemispatial Neglect Using the Landmark Task.” *Brain and Cognition* 27 (1): 59–78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/brcg.1995.1004>.
- Heilman, K. M., E. Valenstein, and R. T. Watson. 2000. “Neglect and Related Disorders.” *Seminars in Neurology* 20 (4): 463–70. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13179>.
- Hendrix, Philipp, Sebastian Senger, Andreas Simgen, Christoph J Griessenauer, and Joachim Oertel. 2017. “Preoperative RTMS Language Mapping in Speech-Eloquent Brain Lesions Resected Under General Anesthesia: A Pair-Matched Cohort Study.” *World Neurosurgery* 100: 425–33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.041>.

- Hilgetag, Claus C., Hugo Théoret, and Alvaro Pascual-Leone. 2001. "Enhanced Visual Spatial Attention Ipsilateral to RTMS-Induced 'virtual Lesions' of Human Parietal Cortex." *Nature Neuroscience* 4 (9): 953–57. <https://doi.org/10.1038/nn0901-953>.
- Hoogendam, Janna Marie, Geert M.J. Ramakers, and Vincenzo Di Lazzaro. 2010. "Physiology of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Brain." *Brain Stimulation* 3 (2): 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>.
- Ille, Sebastian, Katharina Drummer, Katrin Giglhuber, Neal Conway, Stefanie Maurer, Bernhard Meyer, and Sandro M Krieg. 2018. "Mapping of Arithmetic Processing by Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Parietal Brain Tumors and Correlation with Postoperative Outcome." *World Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.136>.
- Ille, Sebastian, Nico Sollmann, Theresa Hauck, Stefanie Maurer, Noriko Tanigawa, Thomas Obermueller, Chiara Negwer, et al. 2015. "Impairment of Preoperative Language Mapping by Lesion Location: A Functional Magnetic Resonance Imaging, Navigated Transcranial Magnetic Stimulation, and Direct Cortical Stimulation Study." *Journal of Neurosurgery* 123 (2): 314–24. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141582>. Disclosure.
- Ivanov, Marcel, and Alexandru Vlad Ciurea. 2009. "Neuronavigation. Principles. Surgical Technique." 2 (1): 29–35.
- Jeltema, Hanne Rinck, Ann Katrin Ohlerth, Aranka de Wit, Michiel Wagemakers, Adrià Rofes, Roelien Bastiaanse, and Gea Drost. 2021. "Comparing Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Mapping and 'Gold Standard' Direct Cortical Stimulation Mapping in Neurosurgery: A Systematic Review." *Neurosurgical Review*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01397-x>.
- Jewell, George, and Mark E. McCourt. 2000. "Pseudoneglect: A Review and Meta-Analysis of Performance Factors in Line Bisection Tasks." *Neuropsychologia* 38 (1): 93–110. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00045-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00045-7).
- Kerkhoff, Georg. 2001. "Spatial Hemineglect in Humans." *Progress in Neurobiology* 63: 1–27.
- Krieg, Sandro M., Pantelis Lioumis, Jyrki P. Mäkelä, Juha Wilenius, Jari Karhu, Henri Hannula, Petri Savolainen, et al. 2017. "Protocol for Motor and Language Mapping by Navigated TMS in Patients and Healthy Volunteers; Workshop Report." *Acta Neurochirurgica*. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3187-z>.

- Krieg, Sandro M., Jamil Sabih, Lucia Bulubasova, Thomas Obermueller, Chiara Negwer, Insa Janssen, Ehab Shiban, Bernhard Meyer, and Florian Ringel. 2014. "Preoperative Motor Mapping by Navigated Transcranial Magnetic Brain Stimulation Improves Outcome for Motor Eloquent Lesions." *Neuro-Oncology* 16 (9): 1274–82. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou007>.
- Krieg, Sandro M., Ehab Shiban, Niels Buchmann, Jens Gempt, Annette Foerschler, Bernhard Meyer, and Florian Ringel. 2012. "Utility of Presurgical Navigated Transcranial Magnetic Brain Stimulation for the Resection of Tumors in Eloquent Motor Areas: Clinical Article." *Journal of Neurosurgery* 116 (5): 994–1001. <https://doi.org/10.3171/2011.12.JNS111524>.
- Krieg, Sandro M., Ehab Shiban, Niels Buchmann, Bernhard Meyer, and Florian Ringel. 2013. "Presurgical Navigated Transcranial Magnetic Brain Stimulation for Recurrent Gliomas in Motor Eloquent Areas." *Clinical Neurophysiology* 124 (3): 522–27. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.08.011>.
- Kumar, Amandeep, P. Sarat Chandra, Bhawani S. Sharma, Ajay Garg, Girija K. Rath, Parmod K. Bithal, and Manjari Tripathi. 2014. "The Role of Neuronavigation-Guided Functional MRI and Diffusion Tensor Tractography along with Cortical Stimulation in Patients with Eloquent Cortex Lesions." *British Journal of Neurosurgery* 28 (2): 226–33. <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.835370>.
- Lacroix, M., D. Abi-Said, D. R. Fournay, Z. L. Gokaslan, W. Shi, F. DeMonte, F. F. Lang, et al. 2001. "A Multivariate Analysis of 416 Patients with Glioblastoma Multiforme: Prognosis, Extent of Resection, and Survival." *Journal of Neurosurgery* 95 (2): 190–98. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, André Aleman, Chris Baeken, David H Benninger, Jérôme Brunelin, Vincenzo Di Lazzaro, Saša R Filipović, et al. 2020. "Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS): An Update (2014–2018)." *Clinical Neurophysiology* 131 (2): 474–528. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S Ayache, Chris Baeken, David H Benninger, Roberto M Cantello, et al. 2014. "Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS)." *Clinical Neurophysiology* 125 (11): 2150–2206.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>.
- Li, Korina, and Paresh A. Malhotra. 2015. "Spatial Neglect." *Practical Neurology* 15 (5): 333–39. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001115>.
- Louis, David N., Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, and David W. Ellison. 2016. "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary." *Acta Neuropathologica* file:///Users/FranziskaHausler/Downloads/Louis2016_Article_The2016WorldHealthOrganization.Pdf 131 (6): 803–20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- Louis, David N., Pieter Wesseling, Kenneth Aldape, Daniel J. Brat, David Capper, Ian A. Cree, Charles Eberhart, et al. 2020. "CIMPACT-NOW Update 6: New Entity and Diagnostic Principle Recommendations of the CIMPACT-Utrecht Meeting on Future CNS Tumor Classification and Grading." *Brain Pathology* 30 (4): 844–56. <https://doi.org/10.1111/bpa.12832>.
- Lunven, Marine, and Paolo Bartolomeo. 2017. "Attention and Spatial Cognition: Neural and Anatomical Substrates of Visual Neglect." *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 60 (3): 124–29. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.004>.
- Mandonnet, Emmanuel, Peter A. Winkler, and Hugues Duffau. 2010. "Direct Electrical Stimulation as an Input Gate into Brain Functional Networks: Principles, Advantages and Limitations." *Acta Neurochirurgica* 152 (2): 185–93. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0469-0>.
- Mattingley, Jason B., Nadja Berberovic, Louise Corben, Melissa J. Slavin, Michael E.R. Nicholls, and John L. Bradshaw. 2004. "The Greyscales Task: A Perceptual Measure of Attentional Bias Following Unilateral Hemispheric Damage." *Neuropsychologia* 42 (3): 387–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.007>.
- Maurer, Stefanie, Katrin Gighuber, Nico Sollmann, Anna Kelm, Sebastian Ille, Theresa Hauck, Noriko Tanigawa, et al. 2017. "Non-Invasive Mapping of Face Processing by Navigated Transcranial Magnetic Stimulation." *Frontiers in Human Neuroscience* 11 (January): 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00004>.
- Maurer, Stefanie, Noriko Tanigawa, Nico Sollmann, Theresa Hauck, Sebastian Ille, Tobias Boeckh-Behrens, Bernhard Meyer, and Sandro M. Krieg. 2016. "Non-

- Invasive Mapping of Calculation Function by Repetitive Navigated Transcranial Magnetic Stimulation.” *Brain Structure and Function* 221 (8): 3927–47. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1136-2>.
- Merton, P. A., and H. B. Morton. 1980. “Stimulation of the Cerebral Cortex in the Intact Human Subject.” *Nature* 285 (5762): 227. <https://doi.org/10.1038/285227a0>.
- Molenberghs, Pascal, Martin V. Sale, and Jason B. Mattingley. 2012. “Is There a Critical Lesion Site for Unilateral Spatial Neglect? A Meta-Analysis Using Activation Likelihood Estimation.” *Frontiers in Human Neuroscience* 6 (MARCH 2012): 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00078>.
- Pascual-Leone, Alvaro, D. Bartres-Faz, and JP Keenan. 1999. “Transcranial Magnetic Stimulation: Studying the Brain-Behaviour.” *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 354 (1387): 1229–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1692644/>.
- Patchell, Roy A., Phillip A. Tibbs, John W. Walsh, Robert J. Dempsey, Yosh Maruyama, Richard J. Kryscio, William R. Markesbery, John S. Macdonald, and Byron Young. 1990. “A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain.” *The New England Journal of Medicine* 323 (16): 1120–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM199002223220802>.
- Picht, Thomas. 2014. “Current and Potential Utility of Transcranial Magnetic Stimulation in the Diagnostics before Brain Tumor Surgery.” *CNS Oncology* 3 (4): 299–310. <https://doi.org/10.2217/cns.14.25>.
- Picht, Thomas, Dietmar Frey, Stefan Thieme, Stefan Kliesch, and Peter Vajkoczy. 2016. “Presurgical Navigated TMS Motor Cortex Mapping Improves Outcome in Glioblastoma Surgery: A Controlled Observational Study.” *Journal of Neuro-Oncology* 126 (3): 535–43. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1993-9>.
- Picht, Thomas, Sandro M. Krieg, Nico Sollmann, Judith Rösler, Birat Niraula, Tuomas Neuvonen, Petri Savolainen, et al. 2013. “A Comparison of Language Mapping by Preoperative Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and Direct Cortical Stimulation during Awake Surgery.” *Neurosurgery* 72 (5): 808–19. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182889e01>.
- Picht, Thomas, Sein Schmidt, Stephan Brandt, Dietmar Frey, Henri Hannula, Tuomas Neuvonen, Jari Karhu, Peter Vajkoczy, and Olaf Suess. 2011. “Preoperative Functional Mapping for Rolandic Brain Tumor Surgery: Comparison of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation to Direct Cortical Stimulation.” *Neurosurgery* 69

- (3): 581–88. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182181b89>.
- Raffa, Giovanni, Maria Catena Quattropani, and Antonino Germanò. 2019. “When Imaging Meets Neurophysiology: The Value of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation for Preoperative Neurophysiological Mapping Prior to Brain Tumor Surgery.” *Neurosurgical Focus* 47 (6). <https://doi.org/10.3171/2019.9.FOCUS19640>.
- Raffa, Giovanni, Antonino Scibilia, Alfredo Conti, Giuseppe Ricciardo, Vincenzo Rizzo, Adolfo Morelli, Filippo Flavio Angileri, Salvatore Massimiliano Cardali, and Antonino Germanò. 2019. “The Role of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation for Surgery of Motor-Eloquent Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Clinical Neurology and Neurosurgery* 180: 7–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.03.003>.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2021. “Krebs in Deutschland Für 2017/2018.” *GEMEINSAME PUBLIKATION DES ZENTRUMS FÜR KREBSREGISTERDATEN UND DER GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V* 13.
- Rode, G., C. Pagliari, L. Huchon, Y. Rossetti, and L. Pisella. 2017. “Semiology of Neglect: An Update.” *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 60 (3): 177–85. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.03.003>.
- Rossini, P M, D Burke, R Chen, L G Cohen, Z Daskalakis, R Di Iorio, V Di Lazzaro, et al. 2015. “Non-Invasive Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain, Spinal Cord, Roots and Peripheral Nerves: Basic Principles and Procedures for Routine Clinical and Research Application. An Updated Report from an I.F.C.N. Committee.” *Clinical Neurophysiology* 126 (6): 1071–1107. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>.
- Rossini, P M, D Burke, R Chen, L G Cohen, Z Daskalakis, R Di Iorio, V Di Lazzaro, et al. 2019. “Non-Invasive Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain, Spinal Cord, Roots and Peripheral Nerves: Basic Principles and Procedures for Routine Clinical and Research Application. An Updated Report from an I.F.C.N. Committee.” *Clin. Neurophysiol.* 126 (6): 1071–1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>. Non-invasive.
- Ruohonen, J., and J. Karhu. 2010. “Navigated Transcranial Magnetic Stimulation.” *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 40 (1): 7–17.

<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.01.006>.

- Russell, Stephen M., Robert Elliott, David Forshaw, Patrick J. Kelly, and John G. Golfinos. 2005. "Resection of Parietal Lobe Gliomas: Incidence and Evolution of Neurological Deficits in 28 Consecutive Patients Correlated to the Location and Morphological Characteristics of the Tumor." *Journal of Neurosurgery* 103 (6): 1010–17. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.6.1010>.
- Sack, A. T., J. A. Camprodon, A. Pascual-Leone, and R. Goebel. 2005. "Neuroscience: The Dynamics of Interhemispheric Compensatory Processes in Mental Imagery." *Science* 308 (5722): 702–4. <https://doi.org/10.1126/science.1107784>.
- Salatino, Adriana, Marisa Poncini, Mark S. George, and Raffaella Ricci. 2014. "Hunting for Right and Left Parietal Hot Spots Using Single-Pulse TMS: Modulation of Visuospatial Perception during Line Bisection Judgment in the Healthy Brain." *Frontiers in Psychology* 5 (OCT): 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01238>.
- Sanai, Nader, and Mitchel S. Berger. 2010. "Intraoperative Stimulation Techniques for Functional Pathway Preservation and Glioma Resection." *Neurosurgical Focus* 28 (2): 1–9. <https://doi.org/10.3171/2009.12.FOCUS09266>.
- Sarubbo, Silvio, Matthew Tate, Alessandro De Benedictis, Stefano Merler, Sylvie Moritz-Gasser, Guillaume Herbet, and Hugues Duffau. 2020. "Mapping Critical Cortical Hubs and White Matter Pathways by Direct Electrical Stimulation: An Original Functional Atlas of the Human Brain." *NeuroImage* 205 (February 2020): 116237. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116237>.
- Schmidt, Sein, Rouven Bathe-Peters, Robert Fleischmann, Maria Rönnefarth, Michael Scholz, and Stephan A. Brandt. 2015. "Nonphysiological Factors in Navigated TMS Studies; Confounding Covariates and Valid Intracortical Estimates." *Human Brain Mapping* 36 (1): 40–49. <https://doi.org/10.1002/hbm.22611>.
- Schotten, Michel Thiebaut De, Flavio Dell'Acqua, Stephanie J. Forkel, Andrew Simmons, Francesco Vergani, Declan G.M. Murphy, and Marco Catani. 2011. "A Lateralized Brain Network for Visuospatial Attention." *Nature Neuroscience* 14 (10): 1245–46. <https://doi.org/10.1038/nn.2905>.
- Stone, S. P., P. W. Halligan, and R. J. Greenwood. 1993. "The Incidence of Neglect Phenomena and Related Disorders in Patients with an Acute Right or Left Hemisphere Stroke." *Age and Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/22.1.46>.
- Suchan, Julia, Chris Rorden, and Hans Otto Karnath. 2012. "Neglect Severity after Left and Right Brain Damage." *Neuropsychologia* 50 (6): 1136–41.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.018>.

T. Schenkenberg, D. C. Bradford, E. T. Ajax. 1980. "Line Bisection." *Neurology* 30 (5): 509–17. <https://doi.org/10.1212/WNL.30.5.509>.

Vuilleumier, Patrik. 2013. "Mapping the Functional Neuroanatomy of Spatial Neglect and Human Parietal Lobe Functions: Progress and Challenges." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1296 (1): 50–74. <https://doi.org/10.1111/nyas.12161>.

Weiss Lucas, Carolin, Charlotte Nettekoven, Volker Neuschmelting, Ana Maria Oros-Peusquens, Gabriele Stoffels, Shivakumar Viswanathan, Anne K. Rehme, et al. 2020. "Invasive versus Non-Invasive Mapping of the Motor Cortex." *Human Brain Mapping* 41 (14): 3970–83. <https://doi.org/10.1002/hbm.25101>.

Wick et al. 2021. "Gliome, S2k-Leitlinie." *Deutsche Gesellschaft Für Neurologie Leitlinien* (Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 25.09.2021)).