

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Der Stellenwert der (repetitiven) navigierten transkraniellen  
Magnetstimulation in der präoperativen Funktionsdiagnostik  
bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Valérie Anne-Christine Strack

aus Genf (Schweiz)

Datum der Promotion: 04.09.2015

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>A - ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>3</b>
<b>Abstrakt/Abstract</b>	<b>3</b>
<b>I. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>II. Methoden</b>	<b>6</b>
1. Die nTMS zur präoperativen Lokalisation motorischer Funktionen bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen	6
2. Das nTMS-basierte “fiber tracking” zur präoperativen Darstellung motorischer Bahnen bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen	7
3. Die rnTMS zur präoperativen Lokalisation der Sprache bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen	9
<b>III. Ergebnisse</b>	<b>10</b>
1. Deskriptive Analyse der interhemisphärischen Quotienten für den Resting Motor Threshold (RMT), die MEP-Amplituden und die MEP-Latenzen und deren Korrelation mit demographisch-klinischen Variablen	10
2. Durchführbarkeit und Ergebnisse des nTMS-basierten “fiber tracking” bei relativen “fractional anisotropy”-Werten und deren Einfluss auf den Behandlungsplan	11
3. Vergleich der Stimulationsparameter, Fehlerhäufigkeit, -qualität und -lokalisierung bei Patienten und Probanden nach rnTMS und Korrelation mit demographisch-klinischen Variablen	12
<b>IV. Diskussion</b>	<b>13</b>
1. Die (r)nTMS und das nTMS-basierte “fiber tracking”: sichere, objektive und präzise Untersuchungsverfahren	14
2. Die (r)nTMS: Informationsquelle für die Einschätzung des Zustands funktioneller Systeme und das erweiterte Verständnis der funktionellen Neuroanatomie	16
3. Die (r)nTMS und das nTMS-basierte “fiber tracking”: Grenzen und Ausblick	19
<b>Schlussfolgerung</b>	<b>21</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>22</b>
<b>B – EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG, ANTEILSERKLÄRUNG</b>	<b>24</b>
<b>C – AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN</b>	<b>26</b>
<b>D – CURRICULUM VITAE</b>	<b>55</b>
<b>E – PUBLIKATIONSLISTE</b>	<b>58</b>
<b>F – DANKSAGUNG</b>	<b>59</b>

## A – ZUSAMMENFASSUNG

### Abstrakt

*Einleitung* Es existiert eine Vielzahl an nicht-invasiven Methoden zur präoperativen Bestimmung der räumlichen Verhältnisse zwischen einem Gehirntumor und funktionell relevanten Strukturen. Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der (repetitiven) navigierten transkraniellen Magnetstimulation ((r)nTMS) in diesem Einsatzgebiet zu untersuchen.

*Methoden* 100 Patienten mit Tumoren nahe dem motorischen Cortex erhielten präoperativ eine nTMS-Untersuchung. Es wurden die interhemisphärischen Quotienten für den “Resting Motor Threshold”, für die Latenzen und Amplituden der abgeleiteten MEP berechnet. 50 Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen erhielten präoperativ eine MRT und nTMS. Die Stimulationspunkte, die zur Ableitung eines MEP führten und sich in unmittelbarer Tumornähe befanden, wurden in die “fiber tracking” (FT)-Software eingespielt und als Ausgangspunkte für die Faserbahndarstellung benutzt. Der individuelle “Fractional Anisotropy Threshold” wurde bestimmt. Das FT wurde mit einem “FA”-Wert von 75% und 50% des “FAT” und nach konventionellem Ansatz durchgeführt. Die Ergebnisse der verschiedenen Faserbahndarstellungen wurden zur Operationsplanung und -durchführung herangezogen und bezüglich ihres Nutzens bewertet. Bei 15 rechtshändigen Probanden und 50 rechtshändigen Patienten mit linkshemisphärischen Gliomen wurde eine Kartierung der Sprachareale mithilfe eines Objektbenennungsparadigmas und der rTMS bihemisphärisch durchgeführt. Die induzierten Fehler wurden in vier Kategorien eingeteilt und den korrespondierenden Kortexarealen zugeordnet.

*Ergebnisse* Unterschiede der interhemisphärischen Latenzwerte sind kaum aufgetreten: Abweichungen verdienen besondere Aufmerksamkeit. Ein hoher interhemisphärischer RMT-Quotient oder ein niedriger interhemisphärischer Amplitudenquotient kann auf eine bevorstehende Dekompensation motorischer Funktionen hinweisen. Das TMS-basierte FT führte in 46% der Fälle zu einer Änderung der chirurgischen Strategie (der konventionelle Ansatz in 22%). Es erleichterte intraoperativ Orientierung und elektrische Stimulation in 56% der Fälle. Das FT mit 75% (FAT) wurde als am nützlichsten angesehen. Bei den Probanden sind Sprachfehler überwiegend über der linken Hemisphäre aufgetreten. Bei den Patienten waren die Fehler insgesamt häufiger und über beide Hemisphären ähnlich verteilt. Die vorherrschenden Fehlerkategorien bei den Gesunden waren dysarthrische, bei den Kranken semantische Fehler.

*Schlussfolgerung* (r)nTMS ist eine sichere, präzise und objektive Methode zur präoperativen Lokalisation funktioneller Strukturen. Sie liefert wertvolle Informationen über den Zustand des motorischen Systems und trägt zu einem besseren Verständnis der funktionellen Neuroanatomie bei Hirntumorpatienten bei.

## **Abstract**

*Introduction* A great number of non-invasive methods exist to identify the spatial relationship between a brain tumour and functionally relevant anatomical structures in order to minimise the risk of postoperative functional impairment. The aim of this study is to investigate the significance of (r)nTMS for this purpose.

*Methods* A hundred patients with tumours in or near the motor cortex underwent nTMS mapping preoperatively. The interhemispheric ratios for the resting motor threshold, the latencies and amplitudes of the elicited MEPs were calculated. Fifty patients with brain tumours in eloquent areas underwent preoperative MRI and nTMS. Stimulation spots evoking MEPs closest to the tumour were imported into the fibre tracking software and set as seed points for tractography. The individual FA threshold was determined. Fibre tracking was performed at an FA value of 75% and 50% of the individual FAT and according to the conventional approach. Results of tractography of either method were presented to the surgeon for preoperative planning, integrated into the navigation system and its impact rated. Fifteen right-handed healthy volunteers and fifty right-handed patients with left-sided gliomas were examined with a picture-naming task combined with rTMS applied over both hemispheres. Induced errors were classified into four categories and assigned to their respective cortical areas according to the coil position during stimulation.

*Results* Almost no interhemispheric differences in latencies occurred, so clinicians should be suspicious if they do. A high interhemispheric RMT ratio or a low interhemispheric MEP amplitude ratio may suggest imminent deterioration of the motor status. TMS-based fibre tracking results modified surgical strategy in 46% of the cases, whereas the conventional fibre tracking results did in 22%. Tractography results facilitated intraoperative orientation and electrical stimulation in 56% of the cases. Tracking at 75% (FAT) was considered most beneficial by the surgeons. In healthy volunteers, errors occurred almost exclusively over the left hemisphere. In patients, errors were more frequent and induced at a comparative rate over both

hemispheres. The dominant error type in volunteers was dysarthria, whereas in patients semantic errors were most frequent.

*Conclusion* (r)nTMS is a safe, precise and objective method for the preoperative identification of functional structures. It provides clinicians with useful information about the status of the motor system and contributes to a better understanding of the functional neuroanatomy in brain tumour patients.

## **I. Einleitung**

Wird ein Hirntumor operiert, so gilt es, nicht nur den größtmöglichen Anteil der Geschwulst zu entfernen, sondern insbesondere angrenzendes gesundes Gewebe, welches unter Umständen essenziell für Funktionen wie Motorik oder Sprache ist, zu schonen. Um dieses Ziel zu erreichen ist es von zentraler Bedeutung, funktionstragende kortikale Areale so genau wie möglich zu identifizieren. Da sich intrakranielle Raumforderungen nicht auf die Hirnoberfläche beschränken, ist es ebenso wichtig funktionstragende subkortikale Faserbahnen zu lokalisieren. Auf beiden Ebenen geschieht dies am zuverlässigsten während der Operation selbst, indem ein elektrischer Reiz auf die Hirnoberfläche oder in der Tiefe abgegeben wird. Je nachdem, ob das stimulierte Areal eloquent ist oder nicht kann ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) oder ein Sprachfehler induziert werden. Diese invasive Methode der direkten elektrischen Stimulation (DES) ist der Goldstandard zur Identifizierung funktionstragender neuronaler Strukturen. Jedoch würde eine präoperative, nicht-invasive Kartierung eloquenter Regionen von großem Nutzen für die Planung der Operation und die Risikoreduktion für ein postoperatives motorisches Defizit sein. Üblicherweise wird zu diesem Zweck eine Fülle von Methoden eingesetzt, denen es allerdings häufig an Präzision und Zuverlässigkeit mangelt. Beispielhaft kommt es bei der präoperativen Sprachlokalisierung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zur Identifizierung aller Regionen, die an einer bestimmten Sprachaufgabe beteiligt sind, ohne dass sie im Umkehrschluss essenziell für die Durchführung dieser Funktion wären. Bei der "Diffusion Tensor Imaging" (DTI)-gestützten Faserbahndarstellung werden als Ausgangspunkte anatomische Landmarken verwendet, die insbesondere bei durch Hirntumoren veränderten neuroanatomischen Verhältnissen schwer zu identifizieren sind. Die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) ist eine Methode, die es ermöglicht punktgenau Kortexareale zu stimulieren. Das durch den Magnetimpuls induzierte elektrische Feld führt zu einem Stromfluss innerhalb der Hirnrinde. Dieser führt zur Erregung motorischer Neuronen oder zur Inhibition von

Spracharealen. Folglich wird in der Erfolgsmuskulatur ein MEP registriert oder ein Sprachfehler induziert. Die zuverlässige präoperative Lokalisation funktionstragender Areale bei Hirntumorpatienten würde die Behandlungsqualität deutlich verbessern können. So hat diese Arbeit zum Ziel folgende Frage zu beantworten: Welche Relevanz besitzt die Methode der (repetitiven) navigierten transkraniellen Magnetstimulation in der präoperativen Lokalisation von Motorik und Sprache bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen?

## II. Methoden

1. Die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) zur präoperativen Lokalisation motorischer Funktionen bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen

Hundert Patienten mit Tumoren in der Zentralregion erhielten präoperativ eine Magnetresonanztomographie (T1-gewichtete Sequenz mit 1mm-Schichtdicke zur Erstellung eines 3D-Navigationsdatensatzes) und eine nTMS-Untersuchung (eXimia System, Nexstim, Helsinki, Finnland). Die nTMS ist ein nicht-invasives Verfahren, bei dem durch die Verwendung einer fokussierenden Doppelringpule in Verbindung mit Neuronavigation präzise ein magnetischer Impuls durch die Schädeldecke auf die Hirnoberfläche abgegeben werden kann. Wird ein Reiz über einem Hirnareal gesetzt, welches motorische Funktionen trägt, wird ein kortikospinaler Impuls ausgelöst. Die daraus resultierende Muskelерregung in der kontralateralen Erfolgsmuskulatur wird mittels Oberflächenelektroden als motorisch evoziertes Potenzial (MEP) im integrierten Elektromyogramm (EMG) gemessen.

Der hier verwendete Algorithmus für die Untersuchung mittels nTMS lief wie folgt ab: zunächst wurde der sogenannte "Hotspot" identifiziert: der Punkt auf der Oberfläche des motorischen Kortex, an dem die Amplitude des durch die nTMS ausgelösten MEP eines bestimmten Muskels am höchsten ist. Als nächstes erfolgte die Ermittlung des "Resting Motor Threshold" (RMT). Dieser entspricht der niedrigsten Stimulationsintensität, bei der durch eine Stimulation über dem Hotspot in mindestens 5 von 10 Reizen ein MEP mit einer Amplitude  $\geq 50 \mu\text{V}$  ausgelöst wird. Im Anschluss wurde eine Serie von 10 Impulsen mit einer Intensität von 110% des RMT an exakt gleicher Stelle appliziert.

Für jeden Reiz konnte die Latenz bis zum Auftritt des MEP (in ms) und die Amplitude des MEP (in  $\mu\text{V}$ ) durch die integrierte Software automatisch berechnet und angezeigt werden. Im Nachhinein wurden die durchschnittlichen Latenz- und Amplitudenwerte für diese 10

Stimulationen berechnet. Die hier erhobenen elektrophysiologischen Daten wurden für den M. abductor pollicis brevis (APB) ermittelt. Die Messungen wurden auf der kranken und in den meisten Fällen auch auf der gesunden Hemisphäre durchgeführt. Dies erlaubte den interhemisphärischen Vergleich von RMTs, MEP-Latenzen und –Amplituden in Form der Berechnung von interhemisphärischen Quotienten für jeden dieser drei Parameter (Durchschnittswert für die kranke Hemisphäre dividiert durch Durchschnittswert für die gesunde Hemisphäre, prozentual ausgedrückt). Diese Quotienten wurden in die Kategorien niedrig, “normal” (entspricht 90-110% für den RMT und 75-125% für die Latenzen) und hoch eingeteilt.

Über der tumortragenden Hirnhälfte schloss sich eine letzte Sequenz an, die als peritumorales Mapping (PTM) bezeichnet wird. Ziel dieses Durchgangs ist es, die unmittelbare Umgebung der Raumforderung nach funktionellen Arealen abzusuchen. Weiterhin wurden demographische und klinische Daten der Patienten erhoben (Alter, Geschlecht, motorischer Status präoperativ und am 7. postoperativen Tag, perioperative Änderung des motorischen Status, Dauer motorischer Symptome, Tumorlokalisierung, Tumorhistologie, Einnahme antiepileptischer Medikation) und mit den RMT-, Latenz- und Amplitudenwerten der kranken Hemisphäre sowie den interhemisphärischen Quotienten dieser Parameter korreliert.

## 2. Das nTMS-basierte “fiber tracking” zur präoperativen Darstellung motorischer Bahnen bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen

Fünfundzwanzig Patienten wurden nach Prüfung folgender Kriterien in diese prospektive Studie eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren das Vorhandensein eines Hirntumors mit Kontakt zur Pyramidenbahn und unklare anatomische Verhältnisse im Bereich des primär-motorischen Kortex und/oder der Pyramidenbahn aufgrund von Kompression oder Infiltration durch die Raumforderung. Die Ausschlusskriterien waren ein häufiges Auftreten epileptischer Anfälle und ein implantierter Herz- oder Hirnschrittmacher.

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine Magnetresonanztomographie, eine nTMS und “fiber tracking” durchgeführt. Für die klassische MR-Bildgebung wurde ein 1,5 oder 3 T MRT-Gerät (GE Healthcare, Milwaukee, Wis, USA) mit einer 8-Kanal-Kopfspule verwendet. Folgende Sequenzen wurden generiert: T1, T2, T2 “inversion recovery”, T2\* und ein 3D-Navigationsdatensatz mit 1mm-Schichtdicke. Für die Aquisition des Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Datensatzes wurde ein 3 T MRT-Gerät (GE Healthcare, Milwaukee, Wis, USA) mit einer 8-Kanal-Kopfspule verwendet. Der DTI-Datensatz wurde mittels diffusionsgewichteter

Aufnahmen entlang 23 unterschiedlicher Richtungen und einem b-Wert von 1000 s/mm<sup>2</sup> zusammengestellt. Die nTMS wurde analog der unter II.1. beschriebenen Methode durchgeführt.

Für das “fiber tracking” wurde die Brainlab iPlan 2.0 (Heimstetten, Deutschland) Software benutzt. In allen Fällen wurden folgende Einstellungen verwendet: eine Vektorschrittlänge von 1,6 mm, eine Winkelschwelle von 30° und eine minimale Faserlänge von 110 mm. Zunächst wurde das “fiber tracking” nach konventionellem Ansatz durchgeführt: es wurde ein FA-Wert von 0,2 festgelegt und die Capsula interna oder der Hirnstamm als “Region of Interest“ (ROI) benutzt. Anschließend erfolgte das “fiber tracking” nach dem hier vorgestellten nTMS-gestütztem Algorithmus. Hierfür wurden diejenigen TMS-positiven Punkte in die “fiber tracking”-Software eingespielt, die sich in unmittelbarer Nähe des Tumors befanden. Von dort aus wurde die Darstellung des Tractus corticospinalis initiiert. Die Faserbahndarstellung wurde anterograd, nach der Richtung des Haupteigenvektors der Wassermoleküle für jeden Voxel durchgeführt. In dieser Studie wurde das deterministische Modell [1] angewandt.

Im Anschluss erfolgte die Bestimmung des “Fractional Anisotropy Thresholds” (FAT). Diese Größe entspricht dem FA-Wert, bei dem gerade noch Bahnen abgebildet werden. Für die Ermittlung des FAT wurde der FA-Wert in 0,01-Schritten erhöht, bis keine Fasern mehr dargestellt wurden. Dann wurde der FA-Wert um 0,01 wieder (auf den FAT) gesenkt, so dass eine nur noch schmale Faserbahn zur Darstellung kam. Neben der Abbildung der Pyramidenbahn bei dem ermittelten FAT wurde das “fiber tracking” zusätzlich auch bei FA-Werten von 75% und 50% des FAT durchgeführt.

Präoperativ wurden die Neurochirurgen bezüglich ihrer chirurgischen Strategie befragt (Fragebogen über Kraniotomielokalisation und -größe, Kortikotomielokalisation, erwarteter Verlauf des Tractus corticospinalis, geplantes Resektionsausmaß). Anschließend wurden dem Operateur die “fiber tracking”-Ergebnisse nach konventionellem Ansatz und nach TMS-basiertem Ansatz bei 75% und 50% des FAT vorgelegt. Der Chirurg beurteilte den zusätzlichen Informationsgewinn jeder Darstellung für die präoperative Planung sowie deren Nutzen für die Durchführung der intraoperativen elektrischen Stimulation.

### 3. Die repetitive navigierte transkranielle Magnetstimulation (rnTMS) zur präoperativen Lokalisation der Sprache bei Hirntumorpatienten

Fünfzig rechtshändige Individuen mit Tumoren in vermutlich sprach-eloquenten Arealen der dominanten Hemisphäre wurden in diese Studie eingeschlossen, während Patienten mit symptomatischem Tinnitus, Morbus Ménière, Depression, Psychosen, Herz- oder Hirnschrittmachern aus der Studie ausgeschlossen wurden. Folgende klinische Patientendaten wurden erhoben: Tumorlokalisation, –größe und –histologie, Händigkeit und Aphasiegrad. Zudem wurden auch fünfzehn rechtshändige gesunde Probanden rekrutiert.

Der hier verwendete Algorithmus für die Untersuchung des Sprachsystems mit der rnTMS wird im Folgenden beschrieben. In einem ersten Schritt wurde die sogenannte “Baseline” ermittelt. Als Grundlage hierfür diente ein Kontingent von 150 schematischen Abbildungen einfacher Objekte. Diese wurden der untersuchten Person in zufälliger Reihenfolge mit einem initialen “Inter Picture Interval (IPI)” von 2500 ms auf einem Monitor präsentiert. Die Geschwindigkeit der Bildabfolge wurde bewusst zügig gewählt, jedoch bei Bedarf den Fähigkeiten der untersuchten Person angepasst. Es galt, die gezeigten Gegenstände auf Deutsch zu benennen. Dieser Untersuchungsabschnitt wurde zweimal durchgeführt und aufgezeichnet. Die Abbildung jedes nicht, falsch oder in beiden Durchgängen unterschiedlich benannten Objekts wurde aus der Bildersammlung entfernt. Übrig blieb die “Baseline”.

In einem zweiten Schritt wurde auf der dominanten Hirnhälfte der RMT für den M. abductor pollicis brevis (APB) nach der unter II.1. erläuterten Methode bestimmt. Es wurde dann die optimale Stimulationsintensität für den nachfolgenden Durchgang mit der rnTMS ermittelt: der motorische Kortex im Bereich des “Ventral Precentral Gyrus” (VPrG) wurde mit 100% RMT stimuliert. Während die untersuchte Person nun Objekte benannte, wurden zudem unterschiedliche Impulsfrequenzen getestet (5 Impulse mit 5 Hz, 7 Impulse mit 7 Hz, 10 Impulse mit 10 Hz) mit 20 Stimulationssequenzen für jede Frequenz. Die effizienteste der getesteten Einstellungen wurde für die eigentliche Untersuchung verwendet. Die Stimulationsintensität wurde in 10% RMT-Schritten gesteigert, falls sich in der Testphase kein Stimulationseffekt zeigte und in 10% RMT-Schritten gesenkt, klagte die Person über Schmerzen.

In einem dritten Schritt wurden der getesteten Person alle nach der “Baseline” übriggebliebenen Abbildungen unter rnTMS (durchgeführt mit dem eXimia System, Version 4.3 mit NEXSPEECH, Nexstim, Helsinki, Finnland) gezeigt. Die applizierten Reizserien wurden über

perisylvische Kortexareale beider Hirnhälften appliziert, begannen 300 ms nach Bildanzeige und dauerten 1000 ms an. Die untersuchten Individuen sollten nach dem Durchgang die Schmerzintensität unter Stimulation auf der numerischen Analogskala bewerten. Anhand der Videoaufzeichnung der gesamten Untersuchung erfolgte anschließend eine detaillierte Auswertung. Jede Abweichung von einem unter Stimulation und in der "Baseline" genannten Wort wurde als Fehler gewertet.

Die aufgetretenen Fehler wurden in mehrere Kategorien eingeteilt und mithilfe des kortikalen Einteilungssystems nach Corina den korrespondierenden Hirnarealen zugeordnet. Folgende Fehler wurden unterschieden: Dysarthrie (einschließlich Einschränkungen der Aussprache, z.B. Stottern, verwaschene Sprache), Spracharrest (keine Sprachproduktion vor Ende der Reizserie), phonologische Fehler (Objekt korrekt benannt, jedoch mit mindestens einer falschen Silbe oder Phonem) und semantische Fehler (Objekt falsch benannt). Der Einfluss der erhobenen klinischen Patientendaten und der Stimulationsparameter auf die gesamte Fehleranzahl wurde anschließend ermittelt (Shapiro-Wilk und parametrischer t-Test, Varianzanalyse, Multivarianzregressionsanalyse). Zuletzt wurden die Benennungsfehler zwischen Patienten und Probanden verglichen (Shapiro-Wilk und parametrischer t-Test).

### **III. Ergebnisse**

#### 1. Deskriptive Analyse der interhemisphärischen Quotienten für den Resting Motor Threshold (RMT), die MEP-Amplituden und die MEP-Latenzen und deren Korrelation mit demographisch-klinischen Variablen

Der interhemisphärische Quotient für den RMT war statistisch gesehen normal verteilt. Der interhemisphärische Quotient für die MEP-Latenzen lag fast immer bei 100%: es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Latenzwerten der kranken und gesunden Hemisphäre. Der korrespondierende Wert für die MEP-Amplituden zeigte eine große Variation. Es bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen demographisch-klinischen Patientendaten und absoluten RMT-Werten über der kranken Hemisphäre einerseits und den interhemisphärischen RMT-Quotienten andererseits. Dasselbe galt für den Zusammenhang zwischen demographisch-klinischen Patientendaten und Amplitudenwerten über der kranken Hemisphäre oder dem interhemisphärischen Amplitudenquotienten. Für die absoluten Latenzwerte war allein eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Geschlecht der Patienten zu erkennen. So betrug der mediane Latenzwert bei Frauen 22,2 ms und bei Männern 24,2 ms,

entsprechend der unterschiedlichen Körpergröße. Keine Korrelation bestand mit dem interhemisphärischen Latenzquotienten.

## 2. Durchführbarkeit und Ergebnisse des nTMS-basierten “fiber tracking” bei relativen “Fractional Anisotropy” (FA)-Werten und deren Einfluss auf den Behandlungsplan

In allen fünfzig Fällen konnte mithilfe der nTMS ein detailliertes Abbild der Lokalisation motorischer Funktionen auf dem Kortex generiert werden. Die Untersuchung wurde gut toleriert: fünf Patienten klagten über vorübergehende Kopfschmerzen; epileptische Anfälle oder fokale neurologische Defizite sind nicht aufgetreten. Im Durchschnitt wurden 6,2 (3-9) nTMS-positive Punkte in die “fiber tracking”-Software eingespielt und als Startpunkte für die Faserbahndarstellung benutzt.

Bei der Entstehung des “fiber tracking” nach konventioneller Methode erfolgte für jeden Patienten durchschnittlich 2,5 (0-8) Mal eine Optimierung der Startpunktconfiguration (Größe, Lokalisation). Für das “fiber tracking” nach dem hier vorgestellten Algorithmus blieben Modifikationen der ROI aus. Bei letzterem Ansatz betrug der ermittelte FAT-Wert zwischen 0,07 und 0,33 (Median: 0,19; Standardabweichung: 0,07). Eine zufriedenstellende Abbildung der Pyramidenbahn bei 75% und 50% des FAT gelang bei allen Patienten ohne die Notwendigkeit einer Nachbearbeitung. Die Durchführung des “fiber tracking” nahm für beide Methoden zwischen 10 und 15 Minuten Zeit in Anspruch.

Der präoperative Planungsprozess wurde durch die Beurteilung der generierten Bilder und die Beantwortung des Fragebogens um 5 bis 10 Minuten verlängert. In 92% der Fälle zogen die befragten Neurochirurgen den TMS-basierten Ansatz als Grundlage für die Planung der anstehenden Operation dem konventionellen Ansatz vor. Als Gründe hierfür wurden eine präzisere Darstellung des Tractus corticospinalis in der Nähe der Raumforderung und eine übersichtlichere Abbildung mit weniger fehlerhaften Bahnen angegeben. In 23 von 50 Fällen (46%) wurde aufgrund der neuen Methode der Behandlungsplan geändert. Eine Modifikation der ursprünglich geplanten Kraniotomielokalisation und –größe erfolgte bei 7 Patienten, eine Änderung der Kortikotomielokalisation bei 5 Patienten, eine unterschiedliche Einschätzung des Pyramidenbahnverlaufs bei 14 Patienten und eine Veränderung des Resektionsausmaßes bei 5 Patienten. Ein zusätzlicher Informationsgewinn ohne Einfluss auf die Operationsplanung wurde für 8 Patienten (16%) beschrieben. Das konventionelle “fiber tracking” führte bei 11 Patienten (22%) zu einer Modifikation der operativen Strategie.

### 3. Vergleich der Stimulationsparameter, Fehlerhäufigkeit, –qualität und –lokalisation bei Patienten und Probanden nach rTMS und Korrelation mit demographisch-klinischen Variablen

Das Sprachmapping mittels rTMS wurde insgesamt gut toleriert. Bei keinem der Patienten ist ein epileptischer Anfall ausgelöst worden. Die durchschnittliche Schmerzintensität betrug 2,3/10 auf der numerischen Analogskala. Bei den Patienten wurden statistisch signifikant mehr Benennungsfehler in der Baselinesequenz festgestellt als bei den Probanden ( $p < 0,005$ ). Es konnte kein relevanter Unterschied zwischen den RMT- und IPI-Werten für beide Gruppen ermittelt werden ( $p > 0,05$ ). Im Durchschnitt wurden signifikant mehr Stimulationen bei den gesunden Testpersonen, sowohl auf der linken, als auch auf der rechten Hirnhälfte appliziert ( $p < 0,05$ ). Die Mittelwerte wurden für alle Variablen in Tabelle A zusammengestellt.

	Patienten	Probanden
Fehlerquote Baseline (%)	18	5
RMT (%)	36	37
IPI (ms)	2650	2500
Anzahl Stimulationen linke Hemisphäre	189	244
Anzahl Stimulationen rechte Hemisphäre	126	232

*Tabelle A. Vergleich zwischen den ermittelten Mittelwerten für ausgewählte Parameter bei Patienten und Probanden. RMT = Resting Motor Threshold, IPI = Inter Picture Interval*

Bei den untersuchten Probanden sind über der linken Hirnhälfte unter rTMS relativ mehr Benennungsfehler aufgetreten als bei den Patienten ( $p < 0,005$ ). In der Patientengruppe ergab sich im interhemisphärischen Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen den Fehlerquoten.

Tabelle B gibt einen Überblick über die Fehlerverteilung unter Stimulation in beiden Gruppen.

	Patienten	Probanden
Fehlerquote unter rnTMS gesamt (%)	11	3
Fehlerquote unter rnTMS linke Hemisphäre (%)	12	5
Fehlerquote unter rnTMS rechte Hemisphäre (%)	10	0,5

*Tabelle B. Vergleich zwischen den Fehlerquoten unter Stimulation bezogen auf die Hirnhälften bei Patienten und Probanden.*

Bezüglich der Lokalisation der ausgelösten Sprachfehler konnte bei der gesunden Stichprobe eine Häufung im ventralen Anteil des Gyrus precentralis sowie in der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior beobachtet werden. Bei der kranken Stichprobe wurden Fehler in breit gestreuten Kortexarealen induziert.

Sprachalterationen der Kategorien Dysarthrie und Spracharrest sind unter den Probanden besonders häufig aufgetreten. Den Patienten sind häufiger semantische Fehler unterlaufen als den Probanden ( $p < 0,0005$ ). Bei den kranken Individuen sind Dysarthrien und Spracharreste überwiegend durch Stimulation des Broca-Areals beider Hemisphären aufgetreten. Für semantische und phonologische Fehler ließen sich in dieser Gruppe keine bevorzugten assoziierten Areale identifizieren. Spracharreste im Bereich der fronto-operculären Region sind bei den Probanden fast ausschließlich links aufgetreten, bei den Patienten insgesamt häufiger und zunehmend rechts ( $p < 0,0005$ ).

Die Multivarianten-Regressionsanalyse ergab eine starke Korrelation zwischen dem Aphasiegrad und der Fehlerinzidenz unter Stimulation ( $p < 0,005$ ). Analog hierzu korrelierten die Fehlerquote in der "Baseline" mit der Fehlerinzidenz unter Stimulation ( $p < 0,005$ ). Es zeichnete sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen Stimulationsintensität und Fehlerquote unter rnTMS ab im Sinne einer Zunahme der Fehlerinzidenz bei steigender Stimulationsintensität. Die weiteren Variablen (Geschlecht, WHO-Grad des Tumors, Tumorlokalisierung, Stimulationsfrequenz) hatten keinen Einfluss auf das Resultat des Sprachmappings. Insbesondere konnte kein

signifikanter Zusammenhang zwischen Malignitätsgrad des Tumors und Fehlerinzidenz über der rechten Hemisphäre entdeckt werden.

#### **IV. Diskussion**

##### 1. Die (r)nTMS und das nTMS-basierte “fiber tracking”: sichere, objektive und präzise Untersuchungsverfahren

Die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) ist eine präzise, objektive und sichere Methode, um präoperativ und nicht-invasiv die motorische und die Sprachfunktion beurteilen zu können. Im Gegensatz zu anderen üblicherweise angewandten Verfahren, insbesondere der funktionellen Magnetresonanztomographie ist die Untersuchung mit der nTMS dem Goldstandard der invasiven direkten kortikalen Stimulation am nächsten [2], nicht zuletzt durch den anterograden Charakter des Messverfahrens mit kortikaler Applikation eines Reizes und konsekutiver Ableitung in der Erfolgsmuskulatur. Durch diesen Untersuchungsmechanismus ergibt sich ebenso die Möglichkeit elektrophysiologische Daten zu erheben. Im ersten Teil dieser wissenschaftlichen Arbeit zeigte sich keine Korrelation zwischen den soziodemographischen und klinischen Daten des Patientenkollektivs und den erhobenen neurophysiologischen Parametern, abgesehen von einem statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen den absoluten Latenzwerten der kranken Hemisphäre und dem Geschlecht der Patienten, der bei Betrachten der Korrelation zwischen interhemisphärischem Latenzquotienten und den oben genannten Parametern keine Rolle mehr spielt. Diese Ergebnisse decken sich mit vergleichbaren Untersuchungen bei gesunden Probanden [3], so dass der Stellenwert der hier erhobenen elektrophysiologischen Werte als Referenzwerte nach nTMS bei Hirntumorpatienten steigt.

Ein weiterer Beleg für die hohe Objektivität und Standardisierbarkeit der Untersuchungen mittels nTMS wurde im zweiten Teil dieser Studie erbracht. Im Falle der Darstellung motorischer Faserbahnen mittels “fiber tracking” wird üblicherweise als Ausgangspunkt eine anatomische Struktur gewählt, die klassischerweise an der Entstehung und Weiterleitung motorischer Abläufe beteiligt ist (z.B. der Gyrus precentralis oder der Tractus corticospinalis im Bereich von Capsula interna oder Hirnstamm). Diese Auswahl erfolgt durch Wissenschaftler, die mit der Methode vertraut sind, und hängt somit von vielen Faktoren, unter anderem von den anatomischen Kenntnissen der Untersucher, deren Erfahrung mit der Methode des “fiber tracking” oder der Qualität des MRT-Datensatzes ab. Ebenso können insbesondere bei Patienten mit Hirntumoren die neuroanatomischen Verhältnisse durch Tumorlage, -kompression oder funktionelle

Reorganisation im Sinne von Plastizität derart verändert werden, dass eine eindeutige Identifizierung o.g. Areale mitunter deutlich erschwert werden kann. In der Literatur werden Versuche beschrieben mittels fMRT bestimmte, funktionell-relevante ROIs zu verwenden. Jedoch ist die Genauigkeit der retrograden Identifizierung funktionstragender Areale durch die Registrierung metabolischer Aktivität unzureichend [4]. Insgesamt weisen die konventionellen Methoden für die Durchführung des “fiber tracking” weiterhin eine verhältnismäßig hohe Fehleranfälligkeit sowie ein verbesserungsfähiges Maß an Objektivität und Präzision auf.

In dieser Studie wurden als Seed Points (SP) diejenigen Punkte ausgewählt, an denen bei Stimulation durch nTMS ein MEP  $\geq 50 \mu\text{V}$  ausgelöst wurde und die sich in unmittelbarer Nähe der Raumforderung befanden. Änderungen der Lokalisation der ROI zur korrekten Faserbahndarstellung waren im Gegensatz zum konventionellen Ansatz beim nTMS-basierten “fiber tracking” überflüssig. Es kam zudem im Vergleich zur herkömmlichen Methode zu einer genaueren Abbildung tumornaher Bahnen, die intraoperativ von besonderer Bedeutung sind. Analog verhält es sich mit der Wahl des für das “fiber tracking” wichtigen “Fractional Anisotropy Threshold” (FAT). In der Literatur existiert bis jetzt noch keine Empfehlung für einen optimalen FAT-Wert, welcher interindividuell hoch variabel ist und in den meisten Fällen, je nach Präferenz und Erfahrung der Untersucher, arbiträr festgelegt wird. Hier zeigten sich absolute FA-Werte zwischen 0,07 und 0,33. Aufgrund dessen erfolgte in dem hier vorgestellten nTMS-basierten Ansatz eine Faserdarstellung bei relativen FA-Werten von 75% und 50% des individuell ermittelten FAT: eine realistische Abbildung des Tractus corticospinalis wurde in allen Fällen auf Anhieb erzielt. Nachträgliche Korrekturen waren nicht erforderlich. Darstellungen der Pyramidenbahn bei 50% des FAT zeigten in der Regel eine große Anzahl aberranter Faserbahnen, ebenso wie das “fiber tracking” nach konventionellem Algorithmus, sodass die Ergebnisse des nTMS-basierten “fiber tracking” bei 75% des FAT in den meisten Fällen als die für die Operationsplanung nützlichste Darstellung gewertet wurde. Insgesamt kann also die Durchführung des nTMS-basierten “fiber tracking” bei einem FA-Wert von 75% des FAT empfohlen werden.

Weiterhin kann die nTMS-basierte Faserbahndarstellung den Goldstandard der intraoperativen direkten elektrischen Stimulation auf subkortikaler Ebene erleichtern. Klassischerweise werden bei der intraoperativen Stimulation Areale stimuliert, die aufgrund der neuroanatomischen Kenntnisse und Erfahrung des Neurochirurgen als funktionstragend erachtet werden. Der hier untersuchte standardisierte “fiber tracking”-Ansatz hat durch seine Funktion als

Orientierungshilfe für die intraoperative elektrische Stimulation in 46% der Fälle zu einer Verkürzung der Operationszeit geführt. Zudem trugen diese Zusatzdaten in vielen Fällen dazu bei, dass der Operateur eine radikalere Resektion durchführte. In der postoperativen klinischen Drei-Monats-Kontrolle ist es in nur 14% der Fälle zu einem neuen motorischen Defizit gekommen. Dieser vergleichsweise hohe Wert erklärt sich durch den hohen Anteil an Komplettresektionen in einer Hochrisiko-Patientenpopulation.

Klassische Modelle der Sprachlokalisierung gehen üblicherweise davon aus, dass das linkshemisphärische Broca-Areal an der Sprachproduktion und das linkshemisphärische Wernicke-Areal an dem Sprachverständnis beteiligt sind. Neuere Studien belegen jedoch, dass ein komplexes, bihemisphärisches Netzwerk, das viele über die gesamte Hemisphäre verteilte kortikale Areale umfasst, für die Sprachfunktion unentbehrlich ist [5]. Für die präoperative nicht-invasive Lokalisation der Sprachfunktion ist es also sinnvoller - im Gegensatz zu einem rein anatomischen Modell - eine Methode zu wählen, die funktionell relevante Areale identifiziert. Im Zuge des Vergleichs zwischen der präoperativen Sprachlokalisierung mittels fMRT und der intraoperativen direkten elektrischen Stimulation zeigte sich, dass es der fMRT an Genauigkeit mangelt [6]. Bei der fMRT werden Veränderungen des Blutflusses auf kortikaler Ebene registriert und somit alle Areale, die an einer Sprachaufgabe beteiligt sind, aufgezeichnet. Bei der direkten elektrischen Stimulation hingegen werden nur Regionen, welche für die Sprachfunktion essenziell sind, lokalisiert. Analog hierzu wird auch bei der präoperativen nicht-invasiven Sprachlokalisierung mit der rTMS die Sprachfunktion gestört und somit lokalisiert. Zudem ist die rTMS eine sichere Methode: bei keinem der untersuchten Patienten ist im dritten Teil dieser Studie ein epileptischer Anfall, das Hauptrisiko bei dieser Art von Stimulation, ausgelöst worden.

## 2. Die (r)nTMS: Informationsquelle für die Einschätzung des Zustands funktioneller Systeme und das erweiterte Verständnis der funktionellen Neuroanatomie

Die (r)nTMS liefert zusätzlich wertvolle Informationen über den Zustand des motorischen Systems oder des Sprachsystems, und ermöglicht eine Erweiterung des Verständnisses der funktionellen Neuroanatomie bei Hirntumorpatienten. Für die Interpretation der mit der nTMS erhobenen neurophysiologischen Parameter ist der interhemisphärische Quotient des jeweiligen Parameters relevant, nicht etwa die absoluten Messwerte für die kranke Hemisphäre. Es existiert eine hohe interindividuelle Variabilität dieser neurophysiologischen Variablen bei Gesunden [3].

Dies bestätigt sich durch die Daten, die in dieser Studie über der gesunden Hemisphäre der Patienten erhoben wurden. Es wurde auch gezeigt, dass es keinen signifikanten interhemisphärischen Unterschied bei Gesunden gibt [3]. So können bei Patienten diejenigen Werte, die von der gesunden Hemisphäre abgeleitet wurden, als Kontrollwerte im Vergleich zu den Werten aus der kranken Hemisphäre dienen. Hiermit wird der interhemisphärische Quotient des jeweiligen Parameters zu einem Einschätzungskriterium für den Zustand des motorischen Systems des Patienten.

In dieser Studie zeigte sich kaum eine Variabilität des Latenzquotienten. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass anormale Latenzquotienten (Ausreißer) sich womöglich auf technische Störungen oder eine anderweitig beeinträchtigte Leitungsfähigkeit motorischer Bahnen zurückführen lassen.

Bezüglich der Amplitudenwerte wurde in der Literatur belegt, dass es keine signifikanten intraindividuellen, interhemisphärischen Unterschiede bei Gesunden gibt [3]. Demzufolge sollte der Amplitudenquotient nah an 100% liegen. In dieser Studie zeigte sich jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität der Amplitudenwerte mit meist weit unter oder über 100% liegenden Amplitudenquotienten. Eine übermäßige Spontanaktivität in der EMG-Ableitung konnte in allen Fällen als Ursache ausgeschlossen werden. Sechs Patienten mit sehr niedrigen MEP-Quotienten hatten überwiegend maligne Tumoren im primär-motorischen Kortex; vier davon waren paretisch, zwei nicht. Ein niedriger Amplitudenquotient bei Patienten ohne Parese ist ungewöhnlich und kann möglicherweise ein Hinweis für ein latentes, beziehungsweise immanentes motorisches Defizit sein. Ein hoher Amplitudenquotient reflektiert wahrscheinlich einen Kompensationsmechanismus des Gehirns bei Patienten mit langsam wachsenden Raumforderungen. Drei Patienten mit sehr hohen MEP-Quotienten hatten alle benigne Raumforderungen und keine oder eine nur leichtgradige Parese. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass der in seiner Funktion teilweise eingeschränkte primär-motorische Kortex kompensatorisch disinhibiert ist, um die motorische Funktionalität bei Befall durch einen benignen Tumor zu erhalten. In diesen Fällen sollte eine zügige Resektion des raumfordernden Prozesses angestrebt werden, bevor dieser kortikale Kompensationsmechanismus überfordert wird.

Ein hoher RMT-Quotient könnte bedeuten, dass das motorische System des Patienten vor einem akuten Ausfall steht. Dies erklärt die Notwendigkeit, während der nTMS-Untersuchung hohe

Stimulationsintensitäten über der kranken Hemisphäre aufzubringen, um eine motorische Antwort zu erhalten. Sechs Patienten mit in dieser Studie deutlich erhöhten RMT-Quotienten hatten eine Raumforderung mit direkter oder indirekter Kompression/Invasion des primär-motorischen Kortex. Eine Disinhibition des primär-motorischen Kortex bei Pathologien im Bereich des sekundär-motorischen Kortex könnte hingegen durch einen niedrigen RMT-Quotienten zum Ausdruck kommen. Tatsächlich wiesen drei Patienten mit deutlich niedrigen RMT-Quotienten alle maligne Tumoren im sekundär-motorischen Kortex auf. Zwei davon hatten kein motorisches Defizit. Dieser Sachverhalt würde zu einer möglichen Störung der bewegungsregulatorischen Instanz des sekundär-motorischen Kortex durch die Geschwulst mit einer hieraus resultierenden überschießenden Aktivierung von Neuronenpopulationen im primär-motorischen Kortex passen.

Bei Kranken sind in dieser Studie nach rTMS an unterschiedlichsten Lokalisationen Benennungsfehler häufiger aufgetreten als bei Probanden. Am Benennungsprozess könnte also bei Patienten mit linkshemisphärischen Raumforderungen ein viel größeres bilaterales neuronales Netzwerk beteiligt sein. Bei Gesunden hingegen waren überwiegend motorische Sprachfehler nach rTMS über dem Frontallappen zu verzeichnen. Das verwendete Benennungsparadigma interferiert also bei Probanden eher mit der Sprachproduktion als mit Sprachverständnis und -verarbeitung. Semantische Fehler wurden bei Patienten in Arealen um den Sulcus lateralis beider Hemisphären ausgelöst. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus intraoperativen Studien mit gleichem Auswertungsmodell [7]. Phonologische Fehler sind selten aufgetreten. Ausführungsfehler und anarthrische Fehler sind über sehr ähnlichen Arealen aufgetreten. Dies spricht dafür, dass sich hinter den zwei Fehlertypen ein und derselbe Funktionsmechanismus verbirgt.

Die Fehlerverteilung in dieser Studie deckt sich also nicht mit dem klassischen Modell der Sprachorganisation in Broca- und Wernickeareal. Dies könnte durch eine erhöhte funktionelle Konnektivität erklärt werden, die sich in einer gesteigerten Synchronisation von magnetoenzephalographisch detektierten Delta- und Thetawellen bei Patienten mit niedriggradigen Hirntumoren widerspiegelt [8]. Rhythmische TMS führt zur lokalen Entstehung natürlicher Schwingungen. Da durch rTMS überwiegend Impulse mit Thetafrequenz generiert werden, kann es hierdurch bei beeinträchtigter neurokognitiver Leistung zur Aktivierung der oben genannten funktionellen Netzwerke kommen [8].

Die Fehlerraten nach rTMS waren über der linken und der rechten Hemisphäre ähnlich. Klassischerweise besteht eine Assoziation der linken Hirnhälfte mit Sprachfunktionen, wobei in der Literatur gezeigt wurde, dass insbesondere bei Linkshändern oder langsam-wachsenden Prozessen die rechte Hemisphäre an Sprachfunktionen beteiligt sein kann [9]. Die hier erbrachten Ergebnisse sind Hinweise auf eine durch neuronale Plastizität hervorgerufene starke Beteiligung der rechten Hemisphäre an Sprachprozessen im Falle einer bestehenden linkshemisphärischen Pathologie und bestätigen vorhergehende Ergebnisse [10]. Das Potenzial für diese Plastizität könnte jedoch von einer bereits vorhandenen Kapazität zur Lateralisierung der Sprache auf die rechte Hirnhälfte abhängen [11]. Bei Patienten mit linkshemisphärischen Tumoren kommt es zu intra- und interhemisphärischen Kompensationsmechanismen zur Erhaltung der Sprachfunktion im Sinne von Disinhibitionsphänomenen [10]. Ebenso konnten strukturelle Veränderungen als Ausdruck für Plastizität beobachtet werden: zum Beispiel zeigte sich bei Individuen mit linksseitiger Temporallappenepilepsie ein höherer Durchmesser rechtshemisphärischer Verbindungsfasern [12]. Insofern könnten die induzierten Sprachfehler nicht durch Aktivierung der stimulierten Region, sondern weiter entfernt gelegener, verbundener Areale ausgelöst werden. Bei Gesunden hingegen wurden durch rTMS der rechten Hemisphäre keine Fehler induziert, was ebenfalls externe Resultate bestätigt [13]. Die starke Korrelation zwischen Fehlerrate in der "Baseline" und Fehlerrate unter Stimulation bei Patienten zeigt, dass diese Gruppe anfälliger für rTMS war als die Probanden. Dies kann zusätzlich zu einer erhöhten Vulnerabilität des Sprachnetzwerkes gegenüber rTMS bei Patienten auch durch eine tumor- oder therapiebedingte Einschränkung von Aufmerksamkeit und/oder Arbeitsgedächtnis erklärt werden. Es zeigte sich bei Vergleich der Fehlerraten in der "Baseline" zwischen Probanden und Patienten ebenso ein schlechteres Abschneiden der Kranken.

### 3. Die (r)nTMS und das nTMS-basierte "fiber tracking": Grenzen und Ausblick

Um valide prognostische Modelle zu etablieren, müsste die Korrelation zwischen den mit der nTMS gewonnenen elektrophysiologischen Daten und dem Zustand des motorischen Systems bei Hirntumorpatienten mit einem größeren und homogeneren Patientenkollektiv durchgeführt werden. So könnten anhand dieser Daten beispielsweise Prognosen für das Auftreten eines motorischen Defizits getroffen werden.

Theoretisch sollten die durch das nTMS-basierte "fiber tracking" dargestellten Faserbahnen nur funktionell relevante Areale darstellen. Jedoch bleibt das "DTI tracking" eine Darstellung

anatomischer Strukturen. In dieser Studie erfolgte die Integration einer neuen Methode in den “fiber tracking”-Algorithmus. Hierdurch ergibt sich als mögliche Fehlerquelle die mangelnde Präzision des Fusionsprozesses der importierten Bilder. Auch wurde in dieser Studie ein Standardisierungsversuch des FAT-Werts als nur einer Variablen von vielen unternommen.

Weitere Prozesse können zu einer Optimierung des FAT beitragen; jedoch sind diese Untersuchungen möglicherweise zu komplex und zeitaufwändig, um sie in den klinischen Alltag einzubringen. Bei der hier vorgestellten Methode wurde das “fiber tracking” nach deterministischem Ansatz, mit einem b-Wert von 1000 s/mm<sup>2</sup> durchgeführt. Der Hauptnachteil dieses Ansatzes besteht in seiner mangelnden Sensitivität und der schwierigen Faserdarstellung in anatomischen Arealen, in denen sich viele Faserbahnen kreuzen. Die Durchführung des “fiber tracking” nach probabilistischem Ansatz und mit mehr als einem b<sub>0</sub>-Bild wäre also für präzisere Resultate anzustreben.

In dieser Arbeit wurden nur der Tractus corticospinalis und der FAT in der kranken Hemisphäre untersucht. Hieraus ergeben sich folgende Möglichkeiten: 1) der intraindividuelle, interhemisphärische Vergleich von Faserbahndurchmesser und -integrität und die Durchführung longitudinaler Studien für ein besseres Verständnis des Einflusses intrakranieller Pathologien auf das “DTI tracking” und den Tractus corticospinalis 2) die Erhebung eines interhemisphärischen FAT-Quotienten als Maß für die Faserbahnintegrität und das Risiko des Auftretens eines motorischen Defizits. Zuletzt ermöglicht das nTMS-basierte “fiber tracking” mit standardisierten FA-Werten in Zukunft die Prüfung der Korrelation zwischen FA-Werten und dem Vorhandensein eines motorischen Defizits.

Das in dieser Studie durchgeführte Sprachmapping mittels nTMS kann zu schmerzhaften Muskelkontraktionen insbesondere im Bereich des M.temporalis sowie zu einer schmerzhaften Aktivierung trigeminaler Nervenfasern führen. Die hier ermittelte durchschnittliche Schmerzintensität auf der numerischen Analogskala betrug 2,3/10, sodass die Untersuchung insgesamt doch gut toleriert wurde. Das hier alleinig verwendete Objektbenennungs-Paradigma kann eine Erklärung für die mangelnde Spezifität von nTMS in posterioren Arealen dienen [7, 14]. In der Tat sind bei dieser Aufgabe klassischerweise anteriore temporale Regionen involviert. Es sollten also in Zukunft regionenspezifische Paradigmen verwendet werden. nTMS kann zu einer hohen Anzahl falsch positiver Ergebnisse, im Sinne von induzierten Sprachfehlern nach Stimulation, führen. Einerseits ist dies dadurch bedingt, dass das von der Spule ausgehende

magnetische Feld und das elektrische Feld, das hieraus resultiert, möglicherweise auch subkortikale Strukturen mit erregen. Dies kommt dadurch zustande, dass das Magnetfeld sich bis zu 4,5 cm weit von der Spulenoberfläche ausdehnt. Andererseits kann es bei Stimulation eines umschriebenen Kortexareals mit TMS auch zu einer transsynaptischen Exzitation oder Inhibition neuronaler Strukturen kommen [15], sodass ein größeres Areal als erwünscht aktiviert wird. Dieser Effekt kann sich dann über intra- und interhemisphärische Faserbahnen weiter ausbreiten. In dieser Studie wurden zwei "Baselines" durchgeführt und nur die in beiden Durchgängen korrekt benannten Objekte für den Durchgang mit Stimulation benutzt. Hier wurde davon ausgegangen, dass die in den zwei ersten Durchgängen korrekt benannten Objekte in einem potenziellen dritten Durchgang ebenso fehlerfrei benannt werden würden. Hierfür besteht jedoch keine Garantie. Allerdings kam dieses Setup durch die Notwendigkeit zustande, einen verhältnismäßig einfachen und kurzen Untersuchungsablauf zu gestalten, an dem unterschiedlich stark beeinträchtigte Patienten teilnehmen können. Zuletzt ist erwähnenswert, dass die Stimulationsdauer hier 1000 ms betrug und somit mit dem Artikulationsakt überlappt. Die Wahl einer kürzeren Stimulationsdauer könnte bei Hirntumorpatienten mit variierender Aufmerksamkeitskapazität möglicherweise nicht mit der Sprachprozessierung zusammenfallen und somit die Resultate beeinträchtigen. Es besteht weiterhin die Frage, ob die identifizierten rTMS-positiven rechtshemisphärischen Kortexareale essenziell für die Sprachfunktion sind oder nur an kompensatorischen Mechanismen beteiligt sind. In der Literatur wird beschrieben, dass falls eine erhöhte Beteiligung der rechten Hemisphäre bei Rechtshändern mit linkshemisphärischen Hirntumoren besteht und Sprachfehler nach rTMS über dem rechten Gyrus frontalis inferior induziert werden, der rechte Gyrus frontalis inferior essenzielle Sprachfunktion trägt [10]. Es wurde allerdings auch beschrieben, dass mehrere falsch-positive, linkshemisphärische, mit rTMS identifizierte Areale ohne postoperative Sprachstörung reseziert werden konnten [14]. So verhält es sich auch mit durch DCS identifizierten positiven Arealen bei Vorhandensein mehrerer von diesen. Insofern ist es zurzeit noch nicht möglich, mit Sicherheit zu sagen, ob die nachgewiesene erhöhte Beteiligung der rechten Hemisphäre bei Sprachprozessen nur kompensatorisch oder essenziell ist.

### **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend ist die navigierte transkranielle Magnetstimulation eine sichere Untersuchungsmethode. Durch sie gewonnene elektrophysiologische Parameter ermöglichen eine Einschätzung des Zustands des motorischen Systems bei Patienten mit Hirntumoren in

eloquenten Arealen. In Kombination mit dem DTI-gestützten “fiber tracking” liefert dieses Verfahren eine funktionsbasierte, standardisierte und objektive Darstellung des Tractus corticospinalis, die die operative Behandlung von Hirntumorpatienten optimiert. Aus der Untersuchung des Sprachsystems mit der repetitiven navigierten transkraniellen Magnetstimulation ergeben sich Hinweise auf eine funktionelle Reorganisation der Sprachfunktion bei Individuen mit Pathologien in der dominanten Hemisphäre. Für die extensive Validierung der Methode bleibt der Vergleich mit Ergebnissen der intraoperativen direkten kortikalen und subkortikalen Stimulation jedoch unerlässlich.

### **Literaturverzeichnis**

1. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000;44:625-632.
2. Picht T, Mularski S, Kuehn B, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* 2009;65:93-98.
3. Säisänen L, Julkunen P, Niskanen E, et al. Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:367-372.
4. Smits M, Vernooij MW, Wielopolski PA, Vincent AJPE, Houston GC, van der Lugt A. Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the preoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. *AJNR* 2007;28:1354-61.
5. Corina DP, Loudermilk BC, Detwiler L, Martin RF, Brinkley JF, Ojemann G. Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: Implications for models of language representation. *Brain Lang* 2010;115:101-112.
6. Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 2010;66:113-120.
7. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, et al. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery* 2013;72:808-819.

8. Bosma I, Douw L, Bartolomei F, et al. Synchronized brain activity and neurocognitive function in patients with low-grade glioma : a magnetoencephalography study. *Neuro Oncol* 2008;10:734-744.
9. Knecht S, Flöel A, Dräger B, et al. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat Neurosci* 2002;5:695-9.
10. Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, et al. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol* 2001;50:620-9.
11. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 2006;13:885-97.
12. Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, et al. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2007;15:209-21.
13. Lioumis P, Zhdanov, Mäkelä N, et al. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2012;204:349-54.
14. Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, et al. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage* 2013;20:260-72.
15. Bestmann S. The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. *Trends Cogn Sci* 2008;12:81-3.

## **B – EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG, ANTEILSERKLÄRUNG**

„Ich, Valérie Anne-Christine Strack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Stellenwert der (repetitiven) navigierten transkraniellen Magnetstimulation in der präoperativen Funktionsdiagnostik bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

### **Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

Valérie Anne-Christine Strack hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

#### **Publikation 1:**

Picht T\*, Strack V\*, Schulz J, et al. Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. Acta Neurochir 2012;154:2075-81.

\*Thomas Picht and Valérie Strack contributed equally to this paper.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche zu Grundlagen und aktuellem Stand der Wissenschaft, Mitarbeit am Entwurf des Studiendesigns, Patientenrekrutierung und –aufklärung, selbstständige Durchführung von nTMS-Untersuchungen, Erhebung und Auswertung der elektrophysiologischen Patientendaten, Erhebung und Sammlung klinischer Patientendaten, Datenbankpflege und -ausbau, Mitarbeit bei Manuskriptanfertigung.

**Publikation 2:**

Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. Neuroimage 2012;62:1600-09.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche zu Grundlagen und aktuellem Stand der Wissenschaft, Mitarbeit am Entwurf des Studiendesigns, Patientenrekrutierung und -aufklärung, selbstständige Durchführung von nTMS-Untersuchungen und Integration der relevanten nTMS-Daten in die “fiber tracking”-Software, selbstständige Durchführung des “fiber tracking”, Ermittlung der FAT-Werte, präoperative Einspielung der “fiber tracking”-Ergebnisse in die Navigationssoftware, Fragebogenentwurf, Erhebung und Auswertung der Umfrage unter den Neurochirurgen, Erhebung und Sammlung klinischer Patientendaten, Datenbankpflege und -ausbau, Mitarbeit bei Manuskriptanfertigung.

**Publikation 3:**

Rösler J, Niraula B, Strack V, et al. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. Clin Neurophysiol 2014;125:526-36.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche zu Grundlagen und aktuellem Stand der Wissenschaft, Mitarbeit am Entwurf des Studiendesigns, Patientenrekrutierung und -aufklärung, selbstständige Durchführung von mTMS-Untersuchungen, Analyse der aufgezeichneten Videos hinsichtlich des Auftretens von Sprachfehlern, Einteilung der induzierten Fehler in Kategorien, personalisierte Einteilung kortikaler Areale nach dem Corina-Modell, Zuordnung der Fehler zu den korrespondierenden Kortexarealen unter Stimulation, Erhebung und Sammlung klinischer Patientendaten, Datenbankpflege und -ausbau, Mitarbeit bei Manuskriptanfertigung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

---

## **C – AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN**

**Picht T\*, Strack V\*, Schulz J, et al. Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. Acta Neurochir 2012;154:2075-81.**

\*Thomas Picht and Valérie Strack contributed equally to this paper.

Impact Factor: 1.546

**Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. Neuroimage 2012;62:1600-09.**

Impact Factor: 6.252

**Rösler J, Niraula B, Strack V, et al. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. Clin Neurophysiol 2014;125:526-36.**

Impact Factor: 2.979

**Picht T\*, Strack V\*, Schulz J, et al. Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. Acta Neurochir 2012;154:2075-81.**

\*Thomas Picht and Valérie Strack contributed equally to this paper.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00701-012-1494-y>













**Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. Neuroimage 2012;62:1600-09.**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.059>



















**Rösler J, Niraula B, Strack V, et al. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. Clin Neurophysiol 2014;125:526-36.**

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.08.015>





















## **D – CURRICULUM VITAE**

**„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“**

**„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“**

**„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“**

## **E – PUBLIKATIONSLISTE**

- **Picht T\*, Strack V\*, Schulz J, et al. Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. Acta Neurochir 2012;154:2075-81.**

\*Thomas Picht and Valérie Strack contributed equally to this paper.

- **Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. Neuroimage 2012;62:1600-09.**
- **Rösler J, Niraula B, Strack V, et al. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. Clin Neurophysiol 2014;125:526-36.**

## **F – DANKSAGUNG**

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Vajkoczy danken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, über viele Jahre hinweg Teil der Neurochirurgischen Klinik der Charité zu sein und der jederzeit bereit war, für einen wertvollen akademischen Ratschlag Zeit aufzubringen. Großer Dank gebührt ebenso Dr. Thomas Picht für seine außerordentlich freundliche und zuverlässige Betreuung. Thomas, danke für Deine jahrelange Unterstützung; danke dafür, dass Du jederzeit erreichbar warst und es mir ermöglicht hast, mich in diesem Maß in viele unserer Projekte einzubringen. Die Zusammenarbeit mit Dir hat viel Spaß gemacht. Ich möchte mich weiterhin bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Perioperative Funktionsdiagnostik“ für die heitere und angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken. Vielen Dank an meine Familie und Freunde, insbesondere an Irene Ewerhard, Ellen Rohling-Töpfer, Isabelle Chaix und Charlotte Rewitzer für ihre moralische Unterstützung. Ein großes Dankeschön geht an meine Gesangslehrerin Frau Prof. Heidrun Franz-Vetter für ihre stets motivierenden Worte. Zuletzt möchte ich einen besonders großen Dank an meine Schwester Sarah Strack und ihren Freund Dr. Raphaël Michel richten, die mich immer unterstützt und aufgebaut haben und mich stets zum Lachen bringen. Zuletzt bedanke ich mich aufrichtig bei meinen Eltern, die in jeglicher Hinsicht den Grundstein für meine Laufbahn gelegt haben und ohne die ich es niemals so weit geschafft hätte.