

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

DISSERTATION

Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on
navigated transcranial magnetic stimulation data

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tizian Rosenstock

aus Berlin

Datum der Promotion: 02. März 2018

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	1
2. Abstrakt	2
2.1 Abstrakt in Deutsch	2
2.2 Abstrakt in Englisch	3
3. Eidesstattliche Versicherung	4
4. Ausführliche Anteilserklärung	5
5. Auszug aus der Journal Summary List	6
6. Druckexemplar des Artikels	7
7. Lebenslauf	18
8. Komplette Publikationsliste	20
9. Danksagung	21

2. Abstrakt

2.1 Abstrakt in Deutsch

Einleitung. Für Patienten mit einem motorisch-eloquent gelegenen Hirntumor hat sich die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) als nicht-invasive Untersuchungsmethode etabliert, um motorisch-funktionelle Areale präoperativ zu identifizieren. Das Ziel dieser Studie war es zu analysieren, ob und inwiefern sich die durch die nTMS-Untersuchung bereitgestellten Daten dazu eignen, das Risiko für das Auftreten einer neuen oder der Verschlechterung einer bereits präoperativ bestehenden Parese in Form eines statistisch prädiktiven Modells zu stratifizieren.

Methoden. Einhundertdreizehn Patienten, die zwischen Oktober 2007 und Dezember 2014 an einem hirneigenen Tumor in (potenziell) motorisch-eloquenter Lage in der Klinik für Neurochirurgie der Charité operiert wurden, unterzogen sich präoperativ der bihemisphärischen nTMS-Untersuchung. Anschließend erfolgte die Evaluation in der OP-Planungssoftware iPlan 2.0 (Brain Lab), mit welcher eine auf Diffusions-Tensor-Bildgebung basierende Faserbahndarstellung des kortikospinalen Traktes erfolgte. Mit den prospektiv gesammelten Daten erfolgte zunächst eine univariate Analyse bzgl. des motorischen Status nach 7 Tagen (= Entlassungstag) und 3 Monaten. Anschließend wurde mithilfe der signifikanten Variablen eine multiple ordinale logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um Prädiktoren für das motorische Outcome der Patienten zu identifizieren.

Ergebnisse. Ein verschlechterter motorischer Status wurde in 20% der Fälle nach 7 Tagen und in 22% der Fälle nach 3 Monaten beobachtet. Patienten erlitten nie ein neues motorisches Defizit, wenn der minimale subkortikale Abstand zwischen dem Tumor und der nTMS-basierten Darstellung des kortikospinalen Traktes größer als 8mm war und keine kortikale tumoröse Infiltration des Motorkortex nachweisbar war ($p = 0.014$). Eine postoperative motorische Verschlechterung nach 7 Tagen war mit einem pathologischen interhemisphärischen Erregungsverhältnis (interhemisphärischer „resting motor threshold“ (RMT)-Quotient $< 90\%$ bzw. $> 110\%$) assoziiert ($p = 0.031$). Eine präoperative Parese bildete sich bei Patienten, deren RMT-Quotient $> 110\%$ lag, nie zurück.

Zusammenfassung. Die auf anatomisch-funktionellen und neurophysiologischen Daten basierende Risikostratifizierung erlaubt es, die Wahrscheinlichkeit für eine motorisch-funktionelle Verschlechterung bzw. Besserung zu quantifizieren. Diese Information kann genutzt werden, um die Notwendigkeit von intraoperativem neurophysiologischen Monitoring einzuschätzen und in Konsens mit dem Patienten eine individualisierte Behandlungsstrategie festzulegen.

2.2 Abstrakt in Englisch

Introduction. Navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) has been established as a noninvasive examination method to identify preoperatively functional motor areas in patients with brain tumors in presumed motor eloquent areas. The aim of this study was to analyze in how far the data provided by nTMS can be used to predict the risk for the occurrence of a new or the aggravation of a preoperatively existing paresis.

Methods. One hundred thirteen patients who were operated with glioma in presumed motor eloquent areas in our department between October 2007 and December 2014 were prospectively included for bihemispheric, preoperative nTMS mapping. The examination results were transferred to the operation planning software iPlan 2.0 (Brain Lab) and fiber tracking of the corticospinal tract based on diffusion tensor imaging was performed. Univariate analyses were used to detect any correlations between the nTMS-derived variables and the postoperative motor status on day 7 (= day of discharge) and after 3 months. For creating a predictive model for the motor outcome, significant variables were included into multiple ordinal logistic regression analysis.

Results. Deterioration of the motor status was observed in 20% of cases after 7 days and in 22% of cases after 3 months. A new permanent deficit never occurred when the subcortical distance between the corticospinal tract and the tumor was greater than 8 mm and the motor cortex was not infiltrated ($p = 0.014$). Patients with a pathological interhemispheric excitability of the motor system (interhemispheric resting motor threshold [RMT] ratio $< 90\%$ or $> 110\%$) had a higher risk to suffer from a new paresis on day 7 ($p = 0.031$). On the other hand, patients with a preoperative deficit never regained motor function when the RMT was significantly higher in the tumorous hemisphere than in the healthy hemisphere (RMT ratio $> 110\%$).

Conclusion. The risk stratification model allows to quantify the likelihood for worsening or improvement of motor function based on objective functional-anatomical and neurophysiological data. The data can be utilized to decide about the necessity for intraoperative neurophysiological monitoring and to establish an individualized treatment plan in consent with the patient.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tizian Rosenstock, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data“* 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) 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 16. Juni 2016

4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Tizian Rosenstock, Ulrike Grittner, Güliz Acker, Vera Schwarzer, Nataliia Kulchytska, Peter Vajkoczy, Thomas Picht. **Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data.**

Journal of Neurosurgery, 2016.

Der Doktorand Tizian Rosenstock hat maßgeblich zur Themenfindung und Konzeption der Fragestellung dieser Dissertation im Rahmen seiner Hausarbeit (Modul 23 des Modellstudiengangs Medizin) beigetragen. Er erlernte die Technik der nicht-invasiven Hirnstimulation mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation, die u.a. in Patienten mit Hirntumoren in (potenziell) motorisch-eloquenter Lage i.R. präoperativer Funktionsdiagnostik Anwendung findet. Die Daten dieser Untersuchung wurden im DICOM-Datenformat in das OP-Planungsprogramm iPlan 2.0 (BrainLab) integriert und anschließend weiter ausgewertet. Hr. Rosenstock machte sich in diesem Zusammenhang mit diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen vertraut, mit deren Hilfe er selbstständig zerebrale Faserbahnen in Relation zum Tumor darstellte. Des Weiteren bestand seine Aufgabe darin, die Patienten prä- und postoperativ klinisch zu untersuchen. Hr. Rosenstock trug somit maßgeblich zur Datenerhebung bei.

In seiner Verantwortung lag ferner die Aufarbeitung der Rohdaten mittels des Statistikprogramms SPSS. Deskriptive Beschreibungen und univariate Analysen sowie die Erstellung der Diagramme und Tabellen führte er selbstständig durch. In Zusammenarbeit mit Fr. Dr. Ulrike Grittner konzipierte er ein statistisches Vorhersagemodell.

Hr. Rosenstock oblag es, das Manuskript in englischer Sprache zu verfassen. In konsensbasierter Zusammenarbeit mit den Co-Autoren fertigte er die publizierte Fassung dieser Arbeit an. Als korrespondierender Autor organisierte er den Publikationsprozess mit dem Journal of Neurosurgery.

Unterschrift des Doktoranden

Berlin, den 16. Juni 2016

5. Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of Knowledge

Journal Citation Reports®



2014 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories SURGERY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 198)

Navigation icons: Home, Previous, Next, Page 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, End

Page 1 of 10

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor® Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	ANN SURG	0003-4932	41468	8.327	8.844	1.592	299	9.2	0.07472	3.225
<input type="checkbox"/>	2	J NEUROL NEUROSUR PS	0022-3050	25650	6.807	5.550	2.129	202	>10.0	0.03493	1.971
<input type="checkbox"/>	3	J HEART LUNG TRANSPL	1053-2498	8562	6.650	4.914	1.576	144	5.5	0.02435	1.749
<input type="checkbox"/>	4	AM J TRANSPLANT	1600-6135	18092	5.683	5.717	1.334	299	5.5	0.05310	2.004
<input type="checkbox"/>	5	BRIT J SURG	0007-1323	20540	5.542	5.522	0.940	216	>10.0	0.03441	2.006
<input type="checkbox"/>	6	J BONE JOINT SURG AM	0021-9355	37434	5.280	4.839	0.471	340	>10.0	0.04738	1.758
<input type="checkbox"/>	7	AM J SURG PATHOL	0147-5185	18910	5.145	5.328	1.074	202	9.2	0.03034	1.707
<input type="checkbox"/>	8	J AM COLL SURGEONS	1072-7515	13352	5.122	5.263	0.610	282	6.6	0.03629	2.040
<input type="checkbox"/>	9	ENDOSCOPY	0013-726X	8546	5.104	4.874	1.030	133	6.7	0.01608	1.317
<input type="checkbox"/>	10	ARCH SURG-CHICAGO	0004-0010	13280	4.926	4.893		0	>10.0	0.01880	1.916
<input type="checkbox"/>	11	LIVER TRANSPLANT	1527-6465	9357	4.241	3.921	0.899	159	7.3	0.01759	1.213
<input type="checkbox"/>	12	J THORAC CARDIOV SUR	0022-5223	23757	4.168	4.068	0.933	659	7.9	0.05422	1.590
<input type="checkbox"/>	13	SURG OBES RELAT DIS	1550-7289	3158	4.066	3.973	0.602	161	4.2	0.00939	1.120
<input type="checkbox"/>	14	JAMA SURG	2168-6254	785	3.936	3.936	1.277	155	1.4	0.00371	1.667
<input type="checkbox"/>	15	ANN SURG ONCOL	1068-9265	19490	3.930	4.532	0.717	629	4.9	0.05768	1.425
<input type="checkbox"/>	16	ANN THORAC SURG	0003-4975	32052	3.849	4.104	0.811	586	8.6	0.06288	1.539
<input type="checkbox"/>	17	TRANSPLANTATION	0041-1337	24021	3.828	3.604	0.713	376	9.4	0.03817	1.188
<input type="checkbox"/>	18	DIS COLON RECTUM	0012-3706	13256	3.749	3.685	0.481	189	9.8	0.01908	1.166
<input type="checkbox"/>	19	OBES SURG	0960-8923	9098	3.747	3.435	0.559	263	6.0	0.01659	0.823
<input checked="" type="checkbox"/>	20	J NEUROSURG	0022-3085	29516	3.737	3.573	0.634	374	>10.0	0.03306	1.126

Journals 1 - 20 (of 198)

Navigation icons: Home, Previous, Next, Page 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, End

Page 1 of 10

[Acceptable Use Policy](#)
Copyright © 2016 Thomson Reuters.

6. Druckexemplar des Artikels

Rosenstock T, Grittner U, Acker G, Schwarzer V, Kulchytska N, Vajkoczy P, et al: **Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data.** J Neurosurg:1-11, 2016

URL: <http://dx.doi.org/10.3171/2016.4.JNS152896>

7. Lebenslauf

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

8. Komplette Publikationsliste

- Rosenstock T, Hermann KG: **Septic Sacroiliitis Following Corticosteroid Injection in a Patient Under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy.** J Clin Rheumatol 21:320-321, 2015 (Impact Factor 1,245)
- Rosenstock T, Grittner U, Acker G, Schwarzer V, Kulchytska N, Vajkoczy P, et al: **Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data.** J Neurosurg:1-11, 2016 (Impact Factor 3,737)

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy danke ich für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die qualitativ hochwertige Betreuung.

Größte Dankbarkeit gebührt meinem direkten Ansprechpartner Thomas (OA PD Dr. med. Thomas Picht), der die Aufgaben eines Betreuers, Lehrers und Förderers in sich vereint(e). Von der ersten E-Mail am 16. September 2013 bis heute hat er mir stets mit Rat und Tat beiseite gestanden und damit maßgeblich zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen. Nicht zuletzt habe ich es ihm zu verdanken, dass ich auf verschiedenen Kongressen Vorträge halten durfte. Neben der fachlichen Expertise beeindruckte mich Thomas auch durch seine soziale Ader, mithilfe derer er bei auftretenden Konflikten innerhalb der Arbeitsgruppe immer Lösungen fand, die alle zufriedenstellen konnte. Ich sehe ihn als mein persönliches Vorbild auf dem Weg zu einem erfolgreichen Neurochirurgen.

Ohne die Unterstützung der Arbeitsgruppenmitglieder hätte diese Doktorarbeit ebenfalls nicht entstehen können. Heike (Heike Schneider) als Herzstück und treue Seele der Arbeitsgruppe legte nicht nur mit ihrer tadellosen fleißigen Arbeit die Grundsteine für den wissenschaftlichen Erfolg der Arbeitsgruppe. Ebenso wie Thomas war sie in der Lage, uns allen in schwierigen Zeiten beratend, tröstend und motivierend beizustehen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei meinem (radiologischen) Chef Kay (OA PD Dr. med. Kay-Geert Hermann) bedanken. Während meiner Arbeit als studentische Hilfskraft im radiologischen Institut der Charité hat er mir diverse Dinge beigebracht, die für die Erstellung der Dissertation und die weitere wissenschaftliche Arbeit äußerst hilfreich waren.

Nur sehr wenige Personen haben mich in allen meinen Facetten kennen gelernt. Mit Sicherheit dazu zu zählen sind Henri und John (Henriette Minge und Jonathan Sorge) als meine besten Freunde sowie meine Mutter (Dr. Heike Rosenstock). Was sie für mich geleistet bzw. auf sich genommen haben, ist nicht in Worte zu fassen – deswegen versuche ich es erst gar nicht. Für ihren Rückhalt bin ich ihnen zutiefst dankbar. Insbesondere meine Mutter hat mich in allen Situationen und Lebenslagen in vielerlei Hinsicht ohne Vorbehalt unterstützt. Ich bin mir sicher, dass sich der Weg zu Dissertation, Studium und glücklichem Leben ohne sie viel schwieriger – wenn nicht gar unmöglich – dargestellt hätte.