

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

DISSERTATION

Perioperative Funktionsdiagnostik der Sprache und Motorik
mittels transkranieller Magnetstimulation

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Judith Rösler
aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

1 Abstrakt (Deutsch)	4
2 Abstract (English)	5
3 Einführung	6
4 Material und Methodik	8
4.1 Navigierte transkranielle Magnetstimulation	8
4.2 Ruhemotorschwelle und Kartierung des Motorcortex	8
4.3 Repetitive navigierte transkranielle Magnetstimulation zur Kartierung corticaler Sprachareale	9
4.4 Studie I: Repetitive navigierte TMS zur Darstellung der corticalen Repräsentation sprach-eloquenter Areale bei gesunden Probanden und Hirntumorpatienten	10
4.4.1 Studiengruppe	10
4.4.2 Studienablauf	10
4.4.3 Datenanalyse und Statistik	11
4.5 Studie II: Ein Vergleich der Sprachkartierung zwischen präoperativer navigierter TMS und Direkter Corticaler Stimulation	11
4.5.1 Studiengruppe	11
4.5.2 Studienablauf	12
4.5.3 Datenanalyse und Statistik	12
4.6 Studie III: Navigierte TMS zur präoperativen Planung und Risikoanalyse bei motor-eloquenten Meningeomen	13
4.6.1 Studiengruppe	13
4.6.2 Studienablauf	13
4.6.3 Datenanalyse und Statistik	14

5 Ergebnisse	15
5.1 Studie I: Repetitive navigierte TMS zur Darstellung der corticalen Repräsentation sprach-eloquenter Areale bei gesunden Probanden und Hirntumorpatienten	15
5.2 Studie II: Ein Vergleich der Sprachkartierung zwischen präoperativer navigierter TMS und Direkter Corticaler Stimulation	16
5.3 Studie III: Navigierte TMS zur präoperativen Planung und Risikoanalyse bei motor-eloquenten Meningeomen	17
6 Diskussion	20
6.1 Studie I: Repetitive navigierte TMS zur Darstellung der corticalen Repräsentation sprach-eloquenter Areale bei gesunden Probanden und Hirntumorpatienten	20
6.2 Studie II: Ein Vergleich der Sprachkartierung zwischen präoperativer navigierter TMS und Direkter Corticaler Stimulation	22
6.3 Studie III: Navigierte TMS zur präoperativen Planung und Risikoanalyse bei motor-eloquenten Meningeomen	23
6.4 Zusammenfassung	25
7 Referenzen	26
8 Anteilserklärung	31
9 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	34
9.1 Publikation I	35
9.2 Publikation II	46
9.3 Publikation III	58
10 Lebenslauf	70
11 Komplette Publikationsliste	72
12 Danksagung	73

1 Abstrakt (Deutsch)

Hintergrund Durch die steigende medizinische Technisierung finden neuartige Diagnostika zunehmend Anwendung in den operativen Fachbereichen. Aufgrund der Diversität dieser technischen Mittel ist ein fundiertes Wissen über ihre Grundlagen, Interpretationsmöglichkeiten und jeweilige Präzision unabdingbar. Insbesondere in der Chirurgie hirneigener Tumore besteht eine Diskrepanz zwischen der Notwendigkeit, eine möglichst vollständige Resektion zu erreichen, um eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zu erzielen, ohne andererseits eine frühe Beeinträchtigung umgebener eloquenter Strukturen zu verursachen. Dies gilt neben lebenswichtigen Bereichen wie der Hirnstammregion, insbesondere für die Funktionen der Sprache und Motorik, deren Schädigung mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Durch die Läsions-bedingte Verschiebung anatomischer Areale ist eine dezidierte und individuelle Darstellung dieser Bereiche elementar. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) bietet, als nicht-invasives Diagnostikum, eine Kartierungsmöglichkeit eloquenter Funktionen und zeigt hierbei eine hohe Präzision im Vergleich zu der als Goldstandard geltenden Direkten Corticalen Stimulation (DCS).

Methodik Nach Erhebung der Ruhemotorschwelle erfolgt in den ersten beiden Studien eine TMS-gekoppelte kartographische Darstellung sprach-eloquenter Areale, bei Patienten mit linkshemisphärischen, intrinsischen Tumoren im Bereich der Sylvischen Fissur. Diese Kartierung wird in der ersten Studie mit der einer gesunden Vergleichskohorte und in der zweiten Studie mit den Resultaten der direkten Cortexstimulation korreliert und statistisch evaluiert. In der dritten Studie wird der zentralmotorische Cortex mit seinen assoziierten Faserbahnen nTMS-basiert dargestellt. Weiterhin wird der Einfluss diverser Variablen auf die Entstehung eines postoperativen motorischen Defizits analysiert.

Ergebnisse Die Resultate der ersten Studie zeigen, insbesondere in der Probandengruppe, eine hohe Sensitivität der repetitiven navigierten TMS für Sprachfunktion im Bereich des klassischen Broca-Areals und implizieren eine zunehmende Beteiligung rechtshemisphärischer Cortexareale bei Patienten mit linksseitigen perisylvischen Läsionen. Die zweite Studie bestätigt das Induktionspotential der TMS für diverse Sprachfehler, wobei insbesondere in anterioren Sprachregionen, wie dem frontalen Operculum, ein hoher negativer prädiktiver Wert im Vergleich zur direkten Cortexstimulation gezeigt werden konnte. Die dritten Studienergebnisse bestätigen die hohe Genauigkeit der TMS für die Visualisierung primärmotorischer Areale und

demonstrieren einen prognostischen Stellenwert der Ruhemotorschwelle für die Entstehungswahrscheinlichkeit eines postoperativen Motordefizits in der Meningeomchirurgie.

Zusammenfassung Die TMS eignet sich als nebenwirkungsarmes, präzises und nicht-invasives Diagnostikum zur individuellen Repräsentation sprach- und motor-eloquenter Regionen und nimmt somit eine zentrale Rolle in der Risikostratifizierung und Operationsplanung neurochirurgischer Eingriffe ein.

2 Abstract (English)

Background Due to the increase of medical technology, the integration of its technical instruments into the surgical field is on the rise. With a gaining amount of available tools, the exact knowledge of technical principles and their interpretation becomes mandatory. Particularly in neurosurgery a discrepancy between the need to achieve maximum resection to prolong overall survival, exists, in contrast to preserving functionality and avoiding a neurological impairment. This counts in particular for elementary neurological functions such as speech and movement. Disrupting these capacities has a lasting impact on the patients' quality of life. Brain lesions can cause an alternation of anatomical landmarks and make their accurate identification challenging. Therefore, it is obligatory to be aware of the individual localisation of eloquent areas. Transcranial magnetic stimulation (TMS) enables a non-invasive visualization of the cortical representation of language and motor activity and demonstrates hereby a high reliability with regard to the gold standard of Direct Cortical Stimulation (DCS).

Methods After determining the resting motor threshold (RMT) in the first two studies, language mapping, with a TMS-triggered object-naming task, is carried out on patients with left-hemispheric lesions within the Sylvian Fissure, to identify speech eloquent areas and allocate them to their respective anatomical location. The first survey compares the obtained illustration of language to a group of healthy volunteers. The second draws a comparison to the cortical language representation, as registered using DCS. The third study uses rTMS to picture the motor pathway with its cortex and corticospinal tract. Followed by analysis of the predictive role of TMS on motor outcome.

Results The first study reveals a high sensitivity of rTMS mapping on Broca's classical speech area, which is particularly observed in healthy volunteers. Whereas an increased

involvement of the right hemisphere in language processing becomes evident in patients with left sided perisylvian lesions. The second survey emphasises the TMS-capability of inducing speech disturbances primary in anterior language regions and its negative predictive value in correlation to DCS. The third study approves the precision of TMS-based motor mapping and identifies the RMT as an independent predictor for motor deficits in surgery for rolandic meningiomas.

Conclusion Our studies confirm TMS to be a safe, reliable and non-invasive tool on representing individual speech- and motor-eloquent areas. Herewith it demonstrates to be a useful instrument for risk stratification and the development of the surgical approach.

3 Einführung

In der Chirurgie intrinsischer Hirntumore besteht eine Kontroverse zwischen der Notwendigkeit, eine nahezu vollständige Tumorsektion zur Verlängerung der Überlebenszeit und des rezidivfreien Intervalls zu erreichen und gleichzeitig eine Schädigung benachbarter eloquenter Areale, mit resultierender frühzeitiger neurologischer Beeinträchtigung, zu verhindern [1]. Als nicht-invasives diagnostisches Mittel zur Abbildung der Funktionsareale von Sprache und Motorik hält die transkranielle Magnetstimulation (TMS) zunehmend Einzug in die präoperative Risikostratifizierung sowie Planung eines maximal möglichen Resektionsausmaßes und beeinflusst somit die chirurgische Entscheidungsfindung [2,3,4,5]. Durch die integrierte Navigationseinheit (nTMS) lässt sich eine individuelle Kartierung essentieller Funktionen entwerfen, die durch tumoröse Prozesse variiert und in ihrer korrespondierenden anatomischen Lage beeinflusst werden können [4,6,7]. Für motor-eloquente, intrinsische Prozesse konnte durch die Zuhilfenahme der navigierten TMS bereits eine Verbesserung postoperativer Behandlungsergebnisse gezeigt werden [8], wobei ihr Stellenwert für extrinsische Tumore, wie rolandische Meningeome, weitgehend unbekannt bleibt [3]. Eine suffiziente Korrelation zwischen der TMS-gestützten Kartierung des Motorcortex und der, den Goldstandard repräsentierenden, Direkten Corticalen Stimulation (DCS) [9,10], konnte bereits in vorherigen Studien gezeigt werden. Eine entsprechende Transfermöglichkeit auf das weitläufigere Netzwerk der Sprache [11] konnte, auch nach Einführung der repetitiven nTMS, lediglich in Ansätzen gezeigt werden [4,12]. Die intraoperative DCS, im Rahmen einer Wachkraniotomie, ist jedoch nur bei einem ausgewählten Patientengut realisierbar und geht mit entsprechenden Limitationen, wie der Notwendigkeit der zeitlichen Beschränkung der Operationsdauer sowie der Abhängigkeit

gegenüber der Patientencompliance, einher [2]. Weiterhin ermangelt dieses Verfahren der Option einer präoperativen Risikokalkulation mit individueller Aufklärung und Beratung der Patienten.

Die Zielsetzung dieser Dissertation umfasst die weiterführende Evaluation der transkraniellen Magnetstimulation als perioperatives Diagnostikum zur Darstellung der individuellen corticalen Repräsentation eloquenter Areale sowie den Vergleich mit bisher als Goldstandard geltenden Verfahren. Weiterhin soll die Eignung für eine präoperative, nicht-invasive Risikostratifizierung, mit hieraus resultierender Therapieempfehlung und Ableitung einer Operationsstrategie, eruiert werden. Hierfür stellt die erste Studie einen Vergleich an zwischen der Sprachverteilung bei gesunden Probanden sowie Hirntumorpatienten mit sprach-eloquenten Läsionen und prüft unter Zuhilfenahme der repetitiven nTMS Hinweise für eine Plastizität des Gehirns. Die zweite Studie vergleicht die Art der induzierten Sprachfehler, mit ihrer Distribution und Häufigkeit, zwischen präoperativer TMS-Kartierung und intraoperativer corticaler Stimulation. Hiermit soll die Präzision der TMS sowie die mögliche Etablierung eines Vorhersagewertes für das Vorhandensein essentieller Sprachfunktionen ermittelt werden. Die dritte Studie eruiert den Stellenwert der navigierten TMS im Hinblick auf die Identifikation des primärmotorischen Cortex bei extrinsischen, meningealen Prozessen und analysiert ihren Einfluss auf die Operationsplanung. Weiterhin sollen mögliche Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit einer postoperativ auftretenden motorischen Beeinträchtigung abgeleitet werden.

4 Material und Methodik

4.1 Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation generiert ein elektrisches Feld, welches mithilfe eines tangential auf die Kopfoberfläche aufgesetzten Stimulations-Coils auf die intrakraniellen Neurone übertragen wird und deren indirekte Stimulation induziert [13]. Der entstandene Impuls führt so, bei ausreichender Depolarisation an der Zellmembran, zur Auslösung eines Aktionspotentials [13], welches anschließend anhand eines Oberflächen-Elektromyogramms (EMG) als motorisch evoziertes Potential (MEP) der kleinen Handmuskulatur (Musculus abductor pollicis brevis oder Musculus interosseus dorsalis I) registriert und für die nachfolgende Bestimmung der Ruhemotorschwelle verwendet wird. Unter Verwendung der navigierten TMS besteht nun die Möglichkeit, eine Synchronisierung zwischen der exakten Lokalisation des Stimulationseffektes und der individuellen Patientenanatomie herzustellen [14]. Hierfür wird ein dreidimensionaler, dünnschichtiger Datensatz (Magnetresonanztomographie (MRT) mit T1-Sequenz) anhand von anatomischen Landmarken mit der Kopfoberfläche des Probanden referenziert. Die stereotaktisch geführte Kamera zeichnet hierbei sowohl die Ausrichtung der, mit einem Tracker versehenen, Magnetspule wie auch der am Kopf befestigten Reflektoren auf und speichert diese für die nachfolgende Analyse [2]. Während der nTMS-Stimulation kann nun das fokale induzierte elektrische Feld, anhand der dreidimensionalen Rekonstruktion des Gehirns, visualisiert werden. Zum Einsatz kommt das nTMS NBS-System, Version 4.3 (Nexstim Oy, Helsinki, Finnland).

4.2 Ruhemotorschwelle und Kartierung des Motorcortex

Zur Determinierung der Ruhemotorschwelle (RMT) und Bestimmung der individuellen corticalen Erregbarkeit wird zunächst der Handknäuf, als anatomisches Korrelat des primärmotorischen Areals der Daumen- und Fingermuskulatur, kernspintomographisch identifiziert und mit einer Intensität von 80 – 100V/m stimuliert, bis eine Amplitudenantwort von $> 50\mu\text{V}$, mit einer Latenzzeit von 15 – 25ms, erreicht wird. Anschließend erfolgt eine grobe kartographische Darstellung der Zentralregion (M1-Areal) mit nachfolgender Selektion der größtmöglichen, als MEP gemessenen, Muskelantwort. Vor Festlegung der finalen Ruhemotorschwelle wird die korrekte Coil-Orientierung durch Justierung der Spulenposition in 20°-Schritten getestet, bis jeweils keine Antworten mehr reproduzierbar sind. Die Effektivität des induzierten elektrischen Feldes hängt dabei von der Orientierung der TMS-Spule hin zur dichtesten Ansammlung von Neuronen ab, welche in der Regel einer perpendikulären Ausrichtung zum untersuchten Gyrus

entspricht [4,13,15,16]. Der nun festgelegte Stimulation-Hotspot wird abschließend computerassistent bis zu einer Schwellenintensität titriert, bei der noch in mindestens 5 von 10 Fällen eine reliable motorische Antwort generiert werden kann und entspricht mit dieser Intensität nun der Ruhemotorschwelle, gemessen als maximale Stimationsleistung in Prozent, mit der die exakte Kartierung des Gyrus praecentralis erfolgen kann.

4.3 Repetitive navigierte transkranielle Magnetstimulation zur Kartierung corticaler Sprachareale

Für die Etablierung der nTMS zur Kartierung sprach-eloquenter Areale erfolgt die Integration eines repetitiven Stimationsmechanismus, welcher an die intervallgebundene Präsentation eines Objektbenennungs-Tests gekoppelt ist. Die hierfür verwendeten Nexspeech-Modul-Systeme (eXimia NBS Version 3.2.2 sowie Nexstim NBS Version 4.3, Helsinki, Finnland) generieren Impulsfolgen, welche 300ms [17] nach der jeweiligen Bildpräsentation (150 – 122 Schwarz-Weiß-Bilder von Alltagsobjekten) appliziert werden. Die Zeitspanne zwischen der Präsentation zweier Bilder (Inter Picture Intervall) wird zunächst mit 2,5 Sekunden fixiert und im Anschluss hieran, je nach individueller Leistungsfähigkeit, zwischen 2 – 4s variiert. Vor Beginn des TMS-basierten Sprachtestes werden 2 videodokumentierte Durchgänge des Objektbenennungstests zur Erstellung einer Referenz durchgeführt, bei denen jeweils nicht oder inkorrekt benannte Objekte eliminiert werden. Nach Bestimmung der individuellen Ruhemotorschwelle analog 4.2, erfolgt die Identifikation der sprachspezifischen RMT durch gezielte Stimulation des Gyrus praecentralis ventralis sowie Gyrus frontalis inferior Pars opercularis mit einer Intensität von zunächst 100% und einer Impulsfrequenz von 5 – 10Hz. Je nach Ausmaß der induzierten Sprachstörung bzw. der Stimationsverträglichkeit wird eine Adaptierung der RMT zwischen 80 – 120% der maximalen Stimationsleistung vorgenommen.

4.4 Studie I: Repetitive navigierte TMS zur Darstellung der corticalen Repräsentation sprach-eloquenter Areale bei gesunden Probanden und Hirntumorpatienten

4.4.1 Studiengruppe

Im Untersuchungszeitraum von 14 Monaten (August 2011 – Oktober 2012) wurden 15 gesunde Probanden (6 Frauen und 9 Männer mit einem medianen Alter von 39 Jahren (Spannbreite: 27 – 49)) und 50 Patienten (19 Frauen und 31 Männer mit einem Mittelwert von 49 Jahren (20 – 75)) mit hirneigenen Gliomen entlang des linksseitigen Sulcus lateralis, rekrutiert. 34% der Tumore befanden sich im Frontallappen, 52% waren temporal und 14% parietal lokalisiert. Histologisch bestand bei 40 Patienten ein höhergradiges malignes Gliom (WHO III und IV) und bei 10 Patienten ein niedriggradiges (WHO I und II). Einschlusskriterien umfassten Rechtshändigkeit, Volljährigkeit sowie Deutsch als Muttersprache. Jeder Studienteilnehmer wurde schriftlich über mögliche Nebenwirkungen und die Datennutzung für Studienzwecke aufgeklärt. Das prospektive, nicht-randomisierte Studiendesign wurde durch die Ethikkommission der Charité legitimiert. Die Händigkeit wurde anhand des Edinburgh Handedness Inventory-Tests bestätigt. Zur Erhebung des Aphasieschweregrades fand der Aachener Aphasie Test Anwendung [18], wonach 26 Patienten keine Aphasie aufwiesen, 15 einen Aphasiegrad von 1, 4 einen Grad 2 und 5 einen Grad 3.

4.4.2 Studienablauf

Das Studienkollektiv absolviert zunächst die Basisreferenz-Erhebung. Nach Bestimmung der sprachspezifischen Ruhemotorschwelle erfolgt die Selektion der Stimulationsparameter, beginnend mit 100% der RMT und Variierung der Frequenzen zwischen 5Hz mit 5 Pulsfolgen, 7Hz mit 7 und 10Hz mit 10. Entsteht hierbei keine objektivierbare Sprachstörung, wird die RMT um 10-20% erhöht; bei Stimulations-assoziierten Nebenwirkungen wird die Intensität auf 80 – 90% reduziert. Zur Vermeidung eines potentiellen Gewöhnungseffektes wird nach circa 80 Stimulationen alternierend die kontralaterale Hemisphäre kartiert. Nach einer induzierten Sprach- bzw. Sprechstörung wird ein Wechsel des vormaligen Stimulationsareals vorgenommen, um die Anzahl falsch positiver Fehler durch lokale Summationsprozesse zu minimieren. Im Anschluss erfolgt die Stimulationsort-geblindete Zuordnung der induzierten Sprachstörungen zu den folgenden 4 Kategorien: Spracharrest (Anarthrie), Dysarthrie, phonologischer und semantischer Fehler. In der zweiten Analyse wird der jeweilige Sprachfehler seiner anatomisch korrelierenden Sprachregion anhand des Cortical Parcellation Systems (CPS) zugeordnet [19], welches einer schematischen Darstellung der perisylvischen Gyri und Sulci entspricht.

4.4.3 Datenanalyse und Statistik

Für die Darstellung der empirischen Daten, der Stimulationsparameter sowie der Fehlerraten wird die deskriptive Statistik verwendet. Das Vorhandensein einer Normalverteilung wird mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft. Zur Analyse von Mittelwertsunterschieden erfolgt die Testung der dichotomen Variablen (Geschlecht und Tumorklassifikation) mithilfe des parametrischen *t*-Tests. Für die Beurteilung der kategorialen Einflussvariablen (Aphasie und Tumorlokalisation) wird eine parametrische Varianzanalyse (ANOVA, Analysis of Variance) durchgeführt. Zur Prüfung des Einflusses von intervallskalierten Variablen (Alter, Baseline-Fehlerrate, Stimulationsintensität, Inter Picture Intervall und Anzahl der TMS-Stimuli) auf die Zielgröße „Fehlerrate“ wird eine multiple Regressionsanalyse erstellt. Diese wird nach der Vorwärts-Methode durchgeführt und beginnt mit der Variable des größten Erklärungswertes. In das Modell werden dann nacheinander nur Variablen aufgenommen, die einen signifikanten ($p < 0,05$) Zusammenhang mit der Zielgröße aufweisen. Die statistischen Analysen erfolgten mithilfe des Statistik-Programms XLSTAT 2012.

4.5 Studie II: Ein Vergleich der Sprachkartierung zwischen präoperativer navigierter TMS und Direkter Corticaler Stimulation

4.5.1 Studiengruppe

In einem Zeitraum von April bis Dezember 2011 wurden 20 Patienten (11 Frauen und 9 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren (+/- 12)) mit linkshemisphärischen Tumoren erfasst, die sich nach präoperativer rTMS-Untersuchung einer Wachoperation mit intraoperativer Sprachkartierung unterzogen. Von den Tumoren waren 8 frontal, 9 temporal und 3 parietal lokalisiert. 10 Patienten wiesen ein WHO Grad IV Glioblastom auf, 6 ein Grad III Gliom und je 1 Patient ein Grad I, respektive II. Die beiden übrigen Tumore entsprachen histologisch WHO Grad I Cavernomen. 6 Patienten wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin und 14 an der Technischen Universität München behandelt. 18 Patienten waren Rechtshänder und 2 Linkshänder mit einer linkshemisphärisch Läsions-assoziierten Aphasie. Alle Studienteilnehmer waren volljährig sowie zur selbstständigen, schriftlichen Einverständniserklärung fähig. TMS-Exklusionskriterien wie Herzschrittmacher- oder Cochlea-Implantate wurden berücksichtigt. Das prospektive, nicht-randomisierte Studiendesign wurde durch die lokalen Ethikkommissionen genehmigt.

4.5.2 Studienablauf

Nach Bestimmung des Referenz-Objektbenennungstests durchläuft jeder Patient die rTMS-Kartierung der linken Hemisphäre (4.3 und 4.4.2). Bei 14 Patienten erfolgt die zusätzliche Untersuchung der kontralateralen Seite. Für die Bestimmung der sprachspezifischen Stimulationsparameter wird die Frequenz mit dem effektivsten Potential zur Beeinträchtigung des Sprachprozesses, zwischen 5Hz und 5 Impulsen, 7Hz mit 7 Impulsen (am Klinikum München zusätzlich 5 Impulse) und 10Hz mit 7 Impulsen, gewählt. Insgesamt werden 80 – 120 Regionen des perisylvischen Cortex stimuliert, wobei jede Region mindestens 3-mal nicht konsekutiv getestet wird. Nach komplettierter Diagnostik folgt die Video-Analysephase, bei der in einem ersten Stimulationsort-geblindeten und zweiten ungeblindeten Durchgang die detektierten Sprachstörungen 6 Rubriken (Anarthrie, Artikulationsstörung, Neologismus, Umschreibung sowie phonologische und semantische Paraphasie) zugeordnet werden.

Zur Durchführung der intraoperativen Sprachtestung wird die Neuronavigation (BrainLAB Vectorvision, Brainlab AG, Feldkirchen, Deutschland) mithilfe des zur Voruntersuchung identischen MRT-Datensatzes registriert. Nach Schädelöffnung in Analgosedierung wird unter kontinuierlichem Elektroencephalogramm (EEG) zur Frühdetektion epileptischer Anfälle sowie Überwachung der Sedierungstiefe ein Wachheitsgrad von 2 Punkten auf der Ramsay-Sedierungsskala (wach, kooperativ, adäquat) angestrebt. Der präoperativ verwendete Objektbenennungstest wird um die Einleitungsmatrix „Das ist...“ erweitert. Hiermit erfolgt nun die corticale Kartierung der periläsionalen Areale durch bipolare Stimulation (Viasys Healthcare, Madison, Wisconsin, USA in Berlin und Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland in München) mit 0 – 20mA und einer Stimulationsdauer von 4s. Jedes Areal wird mindestens 3-mal stimuliert und ein Sprachfehler als echt gewertet, wenn eine Replizierbarkeit von mindestens 2 von 3 Falschantworten bestand. Hieraus entsteht ein mit Buchstaben für den jeweilig ausgelösten Spracheffekt gekennzeichnetes Raster, welches abschließend mithilfe des Referenzierungs-Pointers exportiert und von der Navigationssoftware auf das CPS-Modell [19] übertragen wird.

4.5.3 Datenanalyse und Statistik

Die Zusammenfassung der Patientencharakteristika sowie der TMS-induzierten Fehlerverteilung erfolgt mithilfe der deskriptiven Statistik. Für die Erstellung einer Wahrheitsmatrix mit Richtig- und Falsch-Klassifikation sowie die Berechnung der Sensitivität und Spezifität werden die DCS-positiven (induzierte Sprachstörung) und –negativen (keine Sprachbeeinträchtigung) Stimulationspunkte als Referenz zugrunde gelegt. Diese werden nun mit den gewonnenen TMS-

Daten korreliert und als absolute Häufigkeiten in den Kategorien falsch positiv, falsch negativ, richtig positiv und richtig negativ wiedergegeben. Hieraus erfolgt die prozentuale Berechnung der Sensitivität und Spezifität sowie des positiven und negativen prädiktiven Werts (PPW und NPW).

4.6 Studie III: Navigierte TMS zur präoperativen Planung und Risikoanalyse bei motor-eloquenten Meningeomen

4.6.1 Studiengruppe

Für den Zeitraum 2016 – 2018 erfolgte die bizenrische (Universität von Messina und Charité Universitätsmedizin Berlin), retrospektive Auswertung von 47 Patienten (30 Frauen und 17 Männer mit einem Durchschnittsalter von 61,9 Jahren (+/- 13,3)) mit operativ adressierten WHO Grad I (26) und II (21) Meningeomen im Bereich der Zentralregion, wovon 24 eine durale Ansatzstelle an der Konvexität, 7 an der Falx und 16 parasagittal aufwiesen. Inkludiert wurden volljährige, aufklärungsfähige Patienten. Ausschlusskriterien umfassten eine bestehende antikonvulsive Medikation. Schriftliche Einverständniserklärungen zur Datenerhebung und wissenschaftlichen Auswertung lagen vor. Das Studienmodell wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durch die jeweiligen Ethikkommissionen genehmigt.

4.6.2 Studienablauf

Das Vorhandensein eines präoperativen Furchenzeichens (Cleft Sign) [20], als bildmorphologisches Korrelat einer Liquor-isodensen Grenzschicht zwischen Tumorkapsel und Parenchym, wurde anhand einer additiven T2-Sequenz bewertet. Alle Patienten durchliefen das institutionsübergreifende Planungsprotokoll analog 4.2. Die hierfür verwendete MRT-Sequenz wurde um einen DWI (Diffusion-Weighted Imaging) und einen DTI (Diffusion Tensor Imaging) –Datensatz zur Traktographie corticospinaler Faserbahnen [21] ergänzt, für deren Erstellung in Messina die StealthViz (Medtronic, Dublin, Irland) Software und in Berlin iPlan Net 3.0 (Brainlab AG, München, Deutschland) verwendet wurde. Diese Daten werden intraoperativ in die Neuronavigationssoftware integriert. Ein zusätzliches neurophysiologisches Monitoring (IONM), bestehend aus einer MEP-Ableitung sowie einer monopolaren, subcorticalen Stimulation [22], wird im Falle einer fehlenden arachnoidalen Trennschicht etabliert. Für die anschließende Tumorresektion wird der distalste Einstiegspunkt in Bezug auf die Zentralregion gewählt. Das

Resektionsausmaß wird gemäß der Simpson-Graduierung (Grad 1 mit vollständiger Resektion bis Grad 4 mit Tumorteilresektion) [23] klassifiziert.

Abschließend erfolgt die individuelle Bewertung der TMS-basierten Planung anhand folgender Kriterien: 1) nicht nützlich 2) nützlich, aber ohne direkten Einfluss auf die Operationsplanung 3) nützlich mit Modifikation der initial geplanten Vorgehensweise. Der motorische Status wird in Anlehnung an das Medical Research Council (MRC) von 0 (Plegie) – 5 (volle Kraftentfaltung der Extremitätenmuskulatur) erhoben.

4.6.3 Datenanalyse und Statistik

Die Beurteilung der Präzision der präoperativ anatomisch und TMS-definierten Lokalisation des Motorcortex, im Vergleich zu den intraoperativen Ergebnissen des Neuromonitorings, erfolgt mithilfe des Exakt Fisher-Tests. Zur Identifikation prädiktiver Faktoren für den postoperativen Motorstatus werden folgende Variablen mittels multivariater Regressionsanalyse auf statistische Signifikanz geprüft: präoperativer Motorstatus, RMT-Intensität, Ödembildung, Bestehen eines T2-Cleft Signs, Präsenz einer arachnoidalen Trennschicht, Tumolvolumen und das Muster der Kontrastmittelaufnahme (homogen oder inhomogen). Zur Analyse prädiktiver Faktoren für das Vorhandensein einer arachnoidalen Trennschicht wird eine 5-Variablen Regression folgender Parameter durchgeführt: RMT-Intensität, Ödematisierung, Furchenzeichen, Kontrastmittel-Signalverhalten und Tumorgröße. Die Grenzwerte mit dem höchsten Vorhersagewert werden zusätzlich mit der ROC-Methode (Receiver Operating Characteristic) auf ihre diagnostische Güte hin überprüft. Die statistische Analyse erfolgt mithilfe von GraphPad Prism Version 6.0 (GraphPad Software) und StatCalc Version 8.2.2 (AcaStat Software).

5 Ergebnisse

5.1 Studie I: Repetitive navigierte TMS zur Darstellung der corticalen Repräsentation sprach-eloquenter Areale bei gesunden Probanden und Hirntumorpatienten

5 Patienten mit schwerer Aphasie (Grad 3B) wiesen eine überdurchschnittlich hohe Fehlerrate (51 – 69%) in der Baseline auf, sodass diese von der weiteren Analyse ausgenommen wurden. Die übrigen 45 Patienten zeigten eine mediane Referenz-Fehlerquote von 18% (Spannbreite 1 – 55%), wohingegen die Rate der 15 gesunden Probanden mit 5% (0 – 11%) statistisch signifikant ($p < 0,005$) niedriger lag. Die Ruhemotorschwelle betrug 36% (26 – 51%) in der Patienten- sowie 37% (27 – 46%) in der Freiwilligengruppe. Die Stimulationsintensität belief sich im Mittel auf 41% (32 – 49%) gegenüber 42% (33 – 48%) und zeigte somit ebenso wenig statistische Signifikanz wie der Zeitabstand zwischen der Präsentation zweier Bilder mit 2650ms (2500 – 3500ms) bei Patienten, im Vergleich zu 2500ms (2200 – 2700ms) bei Probanden. Hinsichtlich der medianen Anzahl an Stimulationen bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Patienten (linke Hemisphäre: 189 (150 – 357)) und rechte Hemisphäre: 146 (60 – 270)) und Probanden (linksseitig: 244 (222 – 260) und rechtsseitig: 232 (210 – 246)). Die relative Stimulationsanzahl pro Ort zeigte jedoch eine gleichmäßige Verteilung. Die mediane Schmerzbelastung wurde anhand der numerischen Bewertungsskala (NRS 0 – 10) mit 2,3 (0 – 8) Punkten beziffert. Als Nebenwirkungen der Stimulation traten in wenigen Fällen schmerzhafte Kontraktionen des Temporalmuskels oder eine Beteiligung trigeminaler Äste auf. Trotz Einschluss von Patienten mit symptomatischer Epilepsie traten keine Stimulations-assoziierten Anfallsereignisse auf.

Fehlerverteilung

Die mediane Gesamtrate aller Stimulations-induzierter Fehler betrug 11% (1 – 53%) in der Patienten- sowie 3% (0 – 10%) in der Probandenkohorte ($p < 0,0005$); für die linke Hemisphäre analog 12% (2 – 53%) im Vergleich zu 5% (1 – 10%) mit $p < 0,05$ und für die rechte Hemisphäre 10% (1 – 34%) respektive 0,5% (0 – 4%) mit $p < 0,005$. Die linke Hemisphäre zeigte in der Probandengruppe eine höhere Vulnerabilität für Stimulationseffekte als die kontralaterale Seite ($p < 0,005$), wohingegen in der Patientengruppe keine signifikante Differenz bestand. Bei Probanden ließen sich Sprachfehler insbesondere im frontalen Operculum sowie im ventralen Gyrus praecentralis provozieren, wobei es sich primär um Spracharreste oder Dysarthrien handelte. Bei Patienten wurden hingegen in weitläufigeren Arealen beider Hemisphären Sprachstörungen mit Häufung semantischer Fehler registriert ($p < 0,0005$).

Die Anzahl der TMS-induzierten Sprachfehler wurde durch den Aphasiegrad sowie die Baseline-Fehlerquote statistisch signifikant (jeweils $p < 0,005$) beeinflusst. Weiterhin bestand ein nicht-signifikanter Trend zur Steigerung der Fehlerrate durch Erhöhung der Stimulationsintensität. Ein Effekt der Tumormalignität auf die Fehleranfälligkeit der rechten Hemisphäre oder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der lobären Tumorverteilung konnte nicht demonstriert werden.

5.2 Studie II: Ein Vergleich der Sprachkartierung zwischen präoperativer navigierter TMS und Direkter Corticaler Stimulation

Die präoperative Referenz-Fehlerrate betrug 0,7 – 76,3%. Linkshemisphärisch wurden im Mittel 452,5 (Spannbreite 166 – 683) rTMS-Stimuli appliziert, die sich auf 15 (9 – 27) CPS-Regionen verteilten. Der Median der absolut induzierten Sprachfehler betrug 61,5 (3 – 177), wobei Artikulationsstörungen mit 24,5 (2 – 121) am häufigsten vertreten waren. Das mediane Schmerzniveau wurde anhand der visuellen Analogskala (VRS) mit 2,7 (0 – 8) Punkten bemessen. Bei einem Patienten musste die Stimulationsintensität aufgrund von Unverträglichkeit auf 52% der RMT reduziert werden, wohingegen alle übrigen Patienten mit einer Intensität von 80 – 120% untersucht wurden, sodass diese Daten von der nachfolgenden Analyse ausgenommen wurden.

Die Direkte Corticale Stimulation konnte intraoperativ bei allen Patienten komplettiert werden, wobei ein Patient das Sprachmapping gänzlich ohne Sprachfehler absolvierte. Bei den übrigen Patienten variierte die Fehlerzahl zwischen 1 und 8, wobei im Median 9 (1 – 19) CPS-Areale stimuliert wurden.

In 2 Fällen wurden Stimulations-assoziierte epileptische Anfallsereignisse EEG-gestützt detektiert, die nach der Applikation von Eiswasser selbstständig limitierten.

Wahrheitsmatrix

Für den Vergleich der prä- und intraoperativ gewonnenen Daten stand eine Gesamtzahl von 326 (TMS) bzw. 189 (DCS) Regionen des corticalen Fehlerverteilungs-Schemas mit insgesamt 160 Übereinstimmungen dieser Areale für beide Modalitäten zur Verfügung.

Richtig-positive Antworten, bei denen sowohl die transkranielle wie auch die direkte corticale Stimulation zu einer Sprachbeeinträchtigung führten, wurden in 46 Arealen bei 18 Patienten verzeichnet, wobei die häufigsten hiervon (26 bei 15 Patienten) in den klassischen Broca-Arealen zu finden waren. Richtig-negative Antworten, bei denen weder durch TMS noch durch DCS ein

Sprachfehler provoziert werden konnte, bestanden in 26 Regionen mit gleichmäßiger Verteilung bei 12 Patienten, wobei im Broca-Areal lediglich 3 richtig-negative Antworten bei 2 Patienten beobachtet wurden. Falsch-positive Resonanzen, bei denen TMS, nicht jedoch DCS, einen Fehler hervorrief, fanden sich gleichmäßig verteilt in 83 Bereichen bei 18 Patienten. Broca-spezifisch wurden 20 falsch-positive Reaktionen bei 18 Untersuchten aufgezeichnet. Bei 10 Patienten erfolgte die Resektion TMS-positiver Bereiche des Tumors, wonach lediglich ein Patient eine temporäre Sprachverschlechterung zeigte.

Falsch-negative Antworten mit DCS-induzierter Sprachstörung, ohne ein entsprechend positives TMS-Mapping, waren mit einer Gesamtzahl von 5 Fehlern (5 Regionen bei 3 Patienten) selten. Keiner dieser Benennungsfehler entstand über Broca, sondern insbesondere in den posterioren Sprachintegrationszentren des Gyrus angularis, supramarginalis und temporalis superior.

Zusammenfassend zeigen die TMS-Ergebnisse, die DCS-Resultate als Referenz zugrunde gelegt, eine Sensitivität von 90,2% und Spezifität von 23,8%. Der PPW beträgt 35,6% und der NPW 83,9%. Broca-spezifisch besteht eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 13% und ein PPW von 56,5%, sowie ein NPW von 100%.

Funktionelles Outcome

Bei 7 von 20 Patienten bestand eine aggravierte Aphasie über einen Zeitraum von 7 Tagen nach der Operation. In der 3-Monatsverlaufskontrolle persistierte die Aphasie bei 3 Patienten, bei weiteren 3 war sie regredient und bei einem Patienten bestand eine vollständige Remission. Eine subtotale Resektion konnte in 18 Fällen erreicht werden, in 2 Fällen wurde bei infiltrativer, spracheloquenter Tumurlage eine Teilresektion durchgeführt.

5.3 Studie III: Navigierte TMS zur präoperativen Planung und Risikoanalyse bei motor-eloquenten Meningeomen

Baseline Charakteristika

20 der 47 Patienten wiesen bereits präoperativ ein motorisches Defizit auf. Ein perifokales Ödem bestand in 27 (57,4%) Fällen, in 28 (59,5%) eine homogene Kontrastmittelaufnahme. Bei 30 Patienten (63,8%) ließ sich ein T2-Cleft Sign identifizieren. Die durchschnittliche präoperative Ruhemotorschwelle betrug 34,1% (+/- 8,1%).

Eine Grad I-Resektion nach Simpson konnte in 31 Fällen erzielt werden. Bei 10 Patienten wurde ein Grad II, bei 3 Patienten ein Grad III und weiteren 3 ein Grad IV erreicht.

Präoperative TMS-basierte Planung

Bei 82,9% der Tumoren konnte anhand der TMS-Kartierung eine Beteiligung motor-eloquenter Bahnen gezeigt werden. Diese wurde intraoperativ mithilfe des Monitorings in 29 von 35 Fällen (82,8%) verifiziert, sodass eine Übereinstimmung zwischen nTMS und IONM in nahezu allen Fällen (2 Abweichungen in 5,7%) bestand. Bei diesen beiden Patienten konnte die TMS-Messung jeweils keine direkte Nähe zu den motorischen Bahnen darstellen, wohingegen sich anhand des IONM eine unmittelbare Lagebeziehung demonstrieren ließ. Hieraus ergibt sich eine Präzision der nTMS zur Identifikation des motorischen Cortex von 94,2%. Die Sensitivität beträgt 93,5%, die Spezifität 100%. Der PPW lag bei 100% und der NPW bei 66,6%.

In 89,3% Fällen (42 von 47) wurde die TMS-Planung als nützlich erachtet und führte bei 42,5% zu einer Änderung der zuvor MRT-basiert getroffenen Operationsstrategie. Bei 5 Patienten (10,7%) wurde die TMS als nicht nützlich eingestuft. Eine Beeinflussung des Resektionsausmaßes durch die ergänzende TMS-Diagnostik wurde in keinem Fall verzeichnet.

Funktionelles Outcome

Ein neues postoperatives motorisches Defizit bestand bei Entlassung bei 13 von 47 Patienten (27,7%), wobei sich nach 3 Monaten bei 9 Patienten eine vollständige Remission einstellte und somit noch bei 4 Patienten (8,5%) eine permanente motorische Einschränkung bestand.

Die multivariate Regressionsanalyse identifizierte das Vorhandensein bzw. Fehlen einer arachnoidalen Trennschicht (p 0,02) sowie die Intensität der Ruhemotorschwelle ($p < 0,04$) als einzige unabhängige Prädiktoren für das funktionelle motorische Outcome nach 3 Monaten. Bei den 5 übrigen getesteten Variablen zeigte nur das T2-Furchenzeichen eine nahezu Signifikanz ($p = 0,05$). Die Präsenz einer arachnoidalen Trennschicht fungierte protektiv gegenüber einer neu auftretenden motorischen Lähmung (Odds Ratio (OR) 0,01), wohingegen ein Anstieg der Ruhemotorschwelle ein leicht erhöhtes Risiko für ein neues Defizit bedeutete (OR 1,1). Zur dezidierten Beurteilung des Stellenwertes der RMT wurde das klinische Resultat in „gut“ (Kraftgrad ≥ 4) und „schlecht“ (MRC Punkte ≤ 3) gegeneinander dichotomisiert, sodass, ab einem Trennungswert von 38,5% der RMT, die Schwere des postoperativen Motorstatus mit einer Präzision von 80,8%, einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 82% vorhergesagt werden konnte. Der PPW betrug 46,1% und der NPW 94,1%.

In der zweiten Regressionsanalyse zur Identifikation von Einflussfaktoren auf das Vorhandensein einer arachnoidalen Trennschicht ging eine niedrige RMT ($p = 0,01$, OR 0,8) und das Fehlen eines perifokalen Ödems ($p = 0,03$, OR 8,0) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Präsenz einer intraoperativen Trennschicht einher. Ab einem RMT-Grenzwert von 31,5% lag die Genauigkeit der Vorhersage bei 70,2%, die Sensitivität bei 75% und Spezifität bei 66,6%. Der PPW betrug 62,5% und der NPW 78,2% (jeweils mit $p = 0,001$).

6 Diskussion

6.1 Studie I: Repetitive navigierte TMS zur Darstellung der corticalen Repräsentation sprach-eloquenter Areale bei gesunden Probanden und Hirntumorpatienten

Netzwerk der Sprache

Jüngere Studien demonstrieren zunehmend eine Erweiterung der klassischen Theorie einer linkshemisphärischen Sprachrepräsentation nach Broca und Wernicke, um ein deutlich weitflächigeres und wandelbareres Netzwerk aus corticalen und subcorticalen Faserbahnen, die intra- und interhemisphärisch miteinander interagieren [19,24]. Untermuert wird dies durch unterschiedliche diagnostische Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) [25] und die Magnetoencephalographie (MEG).

Interpretation der Fehlerhäufigkeit und -verteilung

In der Patientengruppe traten Benennungsfehler signifikant häufiger auf als bei Probanden. Diese äußerten sich insbesondere als semantische Fehler, die sich in unterschiedlichen Bereichen beider Hemisphären provozieren ließen. Hieraus lässt sich ableiten, dass Patienten mit linkshemisphärischen Tumoren während der Verarbeitung von Sprache ein ausgedehntes neuronales Netzwerk beanspruchen. Ähnliche Kompensationsmechanismen zur Aufrechterhaltung von Sprachfunktionen durch Verbreiterung ihrer involvierten Areale konnten in vorherigen Studien gezeigt werden [26]. Eine mögliche neurophysiologische Erklärung hierfür bietet eine Zunahme funktioneller Verbindungen, die anhand von MEG-Studien als Synchronisation von Delta und Theta-Bändern dargestellt werden konnten [27]. Die repetitive TMS wird insbesondere über Theta-Frequenzen vermittelt, was die beobachteten Netzwerkeffekte mit bedingen könnte [27].

Hinsichtlich der Sprachdominanz der linken Hemisphäre gibt es zunehmend Evidenzen für eine kontralaterale Beteiligung von Sprachfunktionen, welche anhand von langsam wachsenden Pathologien der linken Hemisphäre bzw. bei Linkshändern demonstriert werden konnten [28,29]. Unsere Ergebnisse stützen diese Annahme und lassen, passend zu vorherigen Erkenntnissen, auf Hinweise für eine Plastizität des Gehirns bei Bestehen einer linksseitigen Läsion schließen [6,26].

In der Gruppe der gesunden Probanden ließen sich nahezu ausschließlich linkshemisphärische motorische Sprachfehler in der Broca-Region verzeichnen, welche die Kategorie der vollständigen Artikulationsstörung, im Sinne einer Unfähigkeit einen Wortlaut zu bilden (Anarthrie), oder eine unverständliche Lautproduktion durch Stottern oder verwaschene Sprache (Dysarthrie),

umfassten. Dies weist auf eine bei Gesunden vorrangig auf der Ebene der motorischen Sprachproduktion befindliche Störungskapazität des Sprachprozesses durch TMS hin.

Interpretation der Weitläufigkeit TMS-positiver Areale

Unsere Ergebnisse zeigen eine Tendenz zur Effekstreuung TMS-positiver Regionen, mit einem bilateralen Verlauf entlang der gesamten Sylvischen Fissur. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die achtförmige Spulenkonfiguration, die zur Erzeugung eines kegelförmigen Magnetfeldes führt, welches einerseits breitere Neuronengruppen an der corticalen Oberfläche und andererseits tiefer gelegene subcorticale Bahnen des Marklagers aktiviert.

Weiterhin zeigten vorherige Studien eine transsynaptische Erregbarkeit neuronal verknüpfter Einheiten durch den repetitiven Stimulationsmechanismus, welcher zu einer Ausbreitung entlang präexistenter Netzwerke [29] durch, distal des eigentlichen Stimulus gelegene, Aktivität führt.

Die enge Korrelation zwischen der Fehlerquote der Referenzbenennung und der Stimulationsphase bei Tumorpatienten könnte auf eine Prädisposition durch eine reduzierte neurocognitive Leistungsfähigkeit zurückzuführen sein. Eine Subgruppenanalyse zwischen gesunden Teilnehmern und Patienten, mit deren gleichwertiger Zuordnung anhand Aphasieausprägung und erbrachten Baseline-Leistungen, ergibt insbesondere für die nicht bzw. mild aphasischen Patienten, eine Persistenz der signifikant erhöhten Fehlerrate für die rechte Hemisphäre in der Patientenkohorte, sodass die reduzierte Sprachkapazität nur einen Teil dieses Effektes erklärt.

Weiterhin resultiert durch die Versuchsannahme, dass Objekte, die während der Referenzaufnahme korrekt benannt wurden, auch im Folgenden spontan richtig identifiziert werden, ein Potential für falsch positive Ergebnisse.

Des Weiteren impliziert der gewählte Stimulationszeitraum von 1000ms, dass ein Teil der Stimulation während der Sprachartikulationsphase übermittelt wird. Ein kürzeres Intervall könnte jedoch, bei präexistenten Aufmerksamkeitsdefiziten bei Tumorpatienten, zu einer Stimulationsübermittlung vor Beginn der eigentlichen Sprachverarbeitung führen und resultierend hieraus falsch negative Ergebnisse liefern.

Abschließend bietet unsere Wahl des Sprachtests als Objektbenennung-Paradigma eine mögliche Erklärung für die geringe Spezifität in posterioren Spracharealen [4,12], da die Eigenschaft der Objektbenennung (Substantive) vorrangig dem anterioren Temporallappen zugesprochen wird [30]. Die posterioren Sprachregionen scheinen hingegen überwiegend an semantischen Sprachprozessen beteiligt zu sein. Alternative Paradigmen, wie die Beschreibung von Handlungen

(Verben), hatten jedoch keine signifikant abweichende Sprachkartographierung zeigen können [30], was den zukünftigen Bedarf an weiteren Regionen-spezifischen Sprachtests verdeutlicht.

Zusammenfassend stellt sich die Frage, ob die rechtshemisphärielle Involvierung in Sprachprozesse auf eine essentielle Grundfunktion oder auf reflektorische Kompensationsmechanismen des strukturell vorgeschädigten Gehirns zurückzuführen ist.

6.2 Studie II: Ein Vergleich der Sprachkartierung zwischen präoperativer navigierter TMS und Direkter Corticaler Stimulation

Funktionelle MRT und ihre Limitationen

Zur präoperativen Darstellung der an Sprache beteiligten Regionen findet die fMRT klinische Anwendung [25,31]. Hierbei wird eine Änderung der Durchblutungsverhältnisse im Gehirn anhand eines Kernspintomogramms farblich dargestellt, wodurch eine Abbildung aller an der Verarbeitung von Sprache involvierter Strukturen erfolgt. Die Reliabilität der fMRT im Vergleich zu der als Goldstandard geltenden Sprachkartierung mittels direkter elektrischer Stimulation des Cortex fällt jedoch gering aus [32], was insbesondere auf den methodischen Unterschied der beiden Untersuchungsmodalitäten zurückzuführen sein dürfte: Die DCS führt zu einer lokalen, axonalen Reizung eines Neurons, wodurch eine Depolarisation induziert wird [16], die im Falle eines motorischen Mappings ein Aktionspotential und im Rahmen der Sprachdiagnostik eine Alternierung der geplanten Sprachantwort hervorruft. Diese DCS-induzierte Sprachstörung kann anhand eines direkten anatomischen Bezugspunktes abgebildet werden, wohingegen die Auswertung der fMRT auf einer regionalen, statistischen Analyse, ohne eindeutige anatomische Korrelation, beruht. Die fMRT-Auswertung kann zusätzlich Einflussfaktoren, wie dem Vorhandensein eines perifokalen Ödems und neoplastischer Hypervaskularisation unterliegen [32].

Neurophysiologische Unterschiede zwischen TMS und DCS

Die transkranielle Magnetstimulation induziert ein elektrisches Feld, welches zu einer lokalen Reizung neuronaler Einheiten führt [13]. Etablierte Motorcortex-Studien implizieren, dass die TMS zu einer unspezifischen Neuronenaktivierung führt und hiermit einen indirekten, intracorticalen Signalweg in Gang setzt [33], der auch zur Involvierung nicht essentieller Sprachareale beitragen könnte. Wohingegen das bei der DCS, zwischen den Schenkeln der bipolaren Sonde, entstehende corticale Stromfeld durch eine direkte axonale Reizung vermittelt

wird und somit ein örtlich begrenztes Stimulationsareal entsteht. Dies könnte eine der möglichen Erklärungen für die Überinterpretation TMS-assoziierter, sprachpositiver Areale darstellen. Jedoch hatten auch intraoperative DCS-Studien gezeigt, dass die Resektion eines DCS-positiven Bereiches im Falle mehrerer positiver Stimulationspunkte, postoperativ ohne neurologische Einschränkung toleriert werden kann [34], sodass auch bei der DCS selbst ein Überinterpretationspotential bestehen könnte.

Weitere Überinterpretationserklärungen

Eine andere Ursache für das Auftreten falsch positiver Ergebnisse könnte die Erweiterung des präoperativ verwendeten Sprachtests um das Einleitungsgerüst „Das ist...“ darstellen. Diese Auswahl liegt in der deutlich kürzeren transkraniellen Stimulationszeit von einer Sekunde, im Vergleich zu 4 Sekunden während der corticalen Stimulation, begründet.

6.3 Studie III: Navigierte TMS zur präoperativen Planung und Risikoanalyse bei motor-eloquenten Meningeomen

Präoperative Diagnostika und ein Vergleich ihrer Präzision

Unsere Ergebnisse unterstreichen die Reliabilität der Motorcortex-Kartierung mittels TMS im Vergleich zum intraoperativen Neuromonitoring, welches als Goldstandard für die Prävention eines fokalneurologischen Defizits angesehen, jedoch bis zuletzt nur in einer Studie, auch für motor-eloquente extraaxiale Prozesse, verwendet wurde [35], mit einer niedrigen falsch-negativen Rate von 5,7%. Ebenso zeigt der Vergleich zwischen der TMS-basierten Identifikation des zentralmotorischen Cortex und der Bestimmung anhand anatomischer MRT-Landmarken eine Überlegenheit der TMS-Analyse.

In vorherigen Studien zeigte auch die fMRT-basierte Identifikation des primären Bewegungsareals eine unzureichende Exaktheit [36], sodass lediglich ein supportiver Einsatz als präoperatives Diagnostikum sinnvoll erscheint.

Stellenwert der TMS-Diagnostik

Die TMS-basierte präoperative Identifikation des M1-Areals wie auch des Faserverlaufs der Pyramidenbahn und deren intraoperative Visualisierung wurde bei nahezu allen Patienten (90%) als hilfreich bewertet und führte in knapp der Hälfte der Fälle zu einer Modifikation der Operationsstrategie. Weiterhin erlaubte die verbesserte Kenntnis über die anatomischen

Lagebeziehungen eine raschere und gerichtete intraoperative Untersuchung motorischer Zielstrukturen mithilfe des Neuromonitorings. Durch die Integration der TMS in den klinischen Arbeitsablauf, mit teils additiver Nutzung des intraoperativen Monitorings, lag die Rate eines permanenten motorischen Defizits in unserem Studienkollektiv bei 8,5% und rangiert somit im unteren Bereich der in der Literatur zu findenden Spannweite von 7,1 – 24,7% [35,37].

Der prognostische Vorhersagewert der TMS

Der Erkenntnisgewinn unserer Daten ergibt sich aus der Eigenschaft der prädiktiven Rolle der TMS für die Vorhersage der Entstehungswahrscheinlichkeit eines motorischen Defizits. Im Detail liegt diesem Resultat der prädiktive Wert der Ruhemotorschwelle zugrunde, deren Intensität sich, anders als bei weiteren Einflussfaktoren wie der Ödembildung oder dem Vorhandensein einer Tumortrennschicht, gleichsam quantitativ ausdrücken lässt, wodurch die zukünftige Etablierung eines Schwellenwertes zur exakten Risikostratifizierung möglich werden könnte. Die Intensität des Trennwertes der Ruhemotorschwelle von 38,5% fällt in unseren Ergebnissen verhältnismäßig niedriger aus als der in gesunden Gehirnen [38], was auf eine anfängliche Irritation des Cortex durch langsam wachsende Meningeome und somit eine initiale Erhöhung der corticalen Erregbarkeit zurückzuführen sein könnte. Ein progredientes Wachstum mit konsekutiver Infiltration der motorischen Nervenbahnen ließe im Umkehrschluss auf eine abnehmende Erregbarkeit und somit höhere Ruhemotorschwelle schließen.

Der zweite statistisch signifikante und unabhängige Faktor für die Entstehung einer postoperativen Extremitätenparese ist das Fehlen einer arachnoidalen Trennschicht, deren Abwesenheit wiederum mit einer höheren RMT oder einer zunehmenden Ödematisierung wahrscheinlicher wird. Das Fehlen einer Grenzsicht stellt weiterhin einen Indikator für eine zunehmende parenchymatöse Infiltration des Motorcortex dar und geht mit einem ungünstigeren postoperativen Ergebnis einher [39]. Ein perifokales Ödem entsteht auf dem Boden einer progredienten Parenchyminfiltration durch vasogene Effekte [20] und bedingt hierdurch einen Verlust der Abgrenzbarkeit des Tumorgewebes, wobei der Mechanismus der Ödementstehung auch von einer direkten Kompression venöser Strukturen, einer höhergradigen Histologie oder der Produktion endothelialer Wachstumsfaktoren abhängig sein könnte [40]. Neben der Ruhemotorschwelle und Ödembildung wurden weitere Einflussvariablen für das Vorhandensein einer arachnoidalen Trennschicht postuliert, von denen anhand unserer Daten lediglich das T2-Cleft Sign [20,39] und das Tumolvolumen nahezu statistische Signifikanz erreichten. Das Tumolvolumen selbst wurde in der Vergangenheit ebenfalls als prognostischer Vorhersagewert für das postoperative klinische

Ergebnis diskutiert, wobei eine zunehmende Größe mit einer Steigerung der Ödematisierung und hiermit wiederum Rückläufigkeit einer arachnoidalen Trennschicht in Verbindung gebracht wurde [20].

Studienlimitationen

Limitationen der Studie stellen das retrospektive Design sowie eine mögliche Erfahrungs-Bias der Operateure aufgrund der Datenerhebung an zwei unterschiedlichen neurochirurgischen Zentren dar. Weiterhin kann es methodisch bedingt zu einer Kompromittierung der TMS-Messung durch eine Tiefenverdrängung des M1-Areals und hieraus resultierender Unerreichbarkeit für die Magnetstimulation kommen. Ebenso besteht eine insgesamt eingeschränkte Durchführbarkeit bei bereits hochgradig motorisch beeinträchtigten Patienten.

6.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend unterstützen unsere Studienergebnisse die sichere und praktikable Anwendung der TMS-basierten Diagnostik im Rahmen klinischer Arbeitsabläufe, mit Bestätigung der überlegenen Präzision zur Detektion sprach- und motoreloquenter Areale, im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Methoden der Funktionsdiagnostik. Im Gegensatz zu direkten corticalen Stimulationsverfahren steht die TMS bereits präoperativ zur Operationsplanung und Risikostratifizierung zur Verfügung; ebenso wie für die Determinierung eloquenter Areale und hieraus ableitbarer Entwicklung einer operativen Strategie für eine der DCS nicht zugänglichen Patientenkohorte. Schwachstellen im Rahmen der Sprachkartierung wurden insbesondere in posterior gelegenen Arealen identifiziert, was die zukünftige Notwendigkeit einer dezidierten Analyse und Weiterentwicklung der zur Verfügung stehenden Paradigmen, im Hinblick auf die vielfältig beteiligten und funktionell heterogenen Sprachregionen, impliziert. Weiterhin gilt es in konsekutiven Studien zu evaluieren, auf welchem zugrundeliegenden Mechanismus die demonstrierte Beteiligung rechtshemisphärischer Sprachareale beruht. Abschließend besteht die Notwendigkeit einer prospektiven Bestätigung des Stellenwertes der TMS für die Antizipation eines motorischen Defizits und dessen Schweregrades.

7 Referenzen

- 1) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8
- 2) Rösler J, Niraula B, Strack V, Zdunczyk A, Schilt S, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä J, Vajkoczy P, Frey D, Picht T. Language Mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. *Clin Neurophysiol.* 2014 Mar;125(3):526-36
- 3) Raffa G, Picht T, Scibilia A, Rösler J, Rein J, Conti A, Ricciardo G, Cardali SM, Vajkoczy P, Germanò A. Surgical treatment of meningiomas located in the rolandic area: the role of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative planning, surgical strategy, and prediction of arachnoidal cleavage and motor outcome. *J Neurosurg.* 2019 Jun;14:1-12
- 4) Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rösler J, Niraula B, Neuvonen T, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä JP, Deletis V, Meyer B, Vajkoczy P, Ringel F. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery.* 2013 May;72(5):808-19
- 5) Raffa G, Scibilia A, Conti A, Ricciardo G, Rizzo V, Morelli A, Angileri FF, Cardali SM, Germanò A. The role of navigated transcranial magnetic stimulation for surgery of motor-eloquent brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 May;180:7-17
- 6) Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Functional language shift to the right hemisphere in patients with language-eloquent brain tumors. *PLoS One.* 2013 Sep;17;8(9):e75403
- 7) Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rösler J, Niraula B, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol.* 2014 Oct;16(10):1365-72
- 8) Takahashi S1, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. *Neurosurg Focus.* 2013 Apr;34(4)

- 9) Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, Karhu J, Vajkoczy P, Suess O. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011Sep;69(3):581-588
- 10) Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Meyer B, Ringel F. Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy. *BMC Neurosci*. 2014 Jan;30:15:20
- 11) Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: New insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex*. 2014 Sep;58:325-37
- 12) Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Houde JF, Berger MS, Nagarajan SS. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage*. 2013 Nov;15;82:260-72
- 13) Krieg S. *Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Neurosurgery*. Springer AG 2017, ISBN 978-3-319-54917-0
- 14) Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2010 Mar;40(1):7-17
- 15) Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in motor areas. *J Neurosurg*. 2012 May;116(5):994–1001
- 16) Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg*. 2012 Aug;117(2):354–62
- 17) Salmelin R, Helenius P, Service E. Neurophysiology of fluent and impaired reading: a magnetoencephalographic approach. *J Clin Neurophysiol*. 2000 Mar;17(2):163-74
- 18) Huber W, Poeck K, Willmes K. The Aachen Aphasia Test. *Adv Neurol*. 1984;42:291-303
- 19) Corina DP, Loudermilk BC, Detwiler L, Martin RF, Brinkley JF, Ojemann G. Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: Analysis of naming errors during

- cortical stimulation mapping: implications for models of language representation. *Brain Lang.* 2010 Nov;115(2):101-12
- 20) Thenier-Villa JL, Alejandro Galárraga Campoverde R, Ramón De La Lama Zaragoza A, Conde Alonso C. Predictors of Morbidity and Cleavage Plane in Surgical Resection of Pure Convexity Meningiomas Using Cerebrospinal Fluid Sensitive Image Subtraction Magnetic Resonance Imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017 Jan;15;57(1):35-43
 - 21) Raffa G, Conti A, Scibilia A, Cardali SM, Esposito F, Angileri FF, La Torre D, Sindorio C, Abbritti RV, Germanò A, Tomasello F. The impact of diffusion tensor imaging fiber tracking of the corticospinal tract based on navigated transcranial magnetic stimulation on surgery of motor-eloquent brain lesions. *Neurosurgery* 2018 Oct;83:768–782
 - 22) Conti A, Raffa G, Granata F, Rizzo V, Germanò A, Tomasello F: Navigated transcranial magnetic stimulation for “somatotopic” tractography of the corticospinal tract. *Neurosurgery* 2014 Dec;10 Suppl 4:542–54
 - 23) Quddusi A, Shamim MS. Simpson grading as predictor of meningioma recurrence. *J Pak Med Assoc.* 2018 May;68(5):819-821
 - 24) Kano T, Kobayashi M, Ohira T, Yoshida K. Speech-induced modulation of interhemispheric inhibition. *Neurosci Lett* 2012 Dec 7;531(2):86–90
 - 25) 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 Jan;66(1):113–20
 - 26) Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, Ghaemi M, Kracht LW, Habedank B, Heiss WD. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann of Neurol* 2001 Nov;50(5):620–9
 - 27) Bosma I, Douw L, Bartolomei F, Heimans JJ, van Dijk BW, Postma TJ, Stam CJ, Reijneveld JC, Klein M. Synchronized brain activity and neurocognitive function in patients with low-grade glioma: a magnetoencephalography study. *Neuro Oncol* 2008 Oct;10:734–44
 - 28) Harpaz Y, Levkovitz Y, Lavidor M. Lexical ambiguity resolution in Wernicke’s area and its right homologue. *Cortex* 2009 Oct;45(9):1097–103

- 29) Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Koepp MJ, Duncan JS. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2007 May;15;36(1):209–21
- 30) Lubrano V, Filleron T, Démonet JF, Roux FE. Anatomical correlates for category-specific naming of objects and actions: a brain stimulation mapping study. *Hum Brain Mapp* 2014 Feb;35(2):429-43
- 31) Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, Pekala JS, Voyvodic JT. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology*. 2006 Sept;240(3): 793-802
- 32) Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2003 Jun;52(6):1335- 1345
- 33) Kombos T, Picht T, Derdilogopoulos A, Suess O. Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas. *J Clin Neurophysiol*. 2009 Dec;26(6):422-425
- 34) Robles SG, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg*. 2008 Oct;109(4):615-24
- 35) Ostrý S, Netuka D, Beneš V: Rolandic area meningioma resection controlled and guided by intraoperative cortical mapping. *Acta Neurochir (Wien)* 2012 May;154(5):843–53
- 36) Mangraviti A, Casali C, Cordella R, Legnani FG, Mattei L, Prada F, Saladino A, Contarino VE, Perin A, DiMeco F. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* 2013 Sept;34(9):1551-7. (Erratum in *Neurol Sci* 2014 Mar;35(3):501
- 37) Elzarief AA, Ibrahim MF. Long-term follow-up of motor function deterioration following microsurgical resection of middle third parasagittal and falx meningioma. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg* 2018 April;54(1):9

- 38) Oliviero A, Profice P, Tonali PA, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Ranieri F, Di Lazzaro V. Effects of aging on motor cortex excitability. *Neurosci Res* 2006 May;55(1):74–7
- 39) Alvernia JE, Sindou MP: Preoperative neuroimaging findings as a predictor of the surgical plane of cleavage: prospective study of 100 consecutive cases of intracranial meningioma. *J Neurosurg* 2004 Mar;100(3):422–30
- 40) Osawa T, Tosaka M, Nagaishi M, Yoshimoto Y. Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema. *J Neurooncol* Jan 2013;111(1):49–57

8 Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Judith Rösler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Perioperative Funktionsdiagnostik der Sprache und Motorik mittels transkranieller Magnetstimulation“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur „Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis“ verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift der Doktorandin

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Frau Judith Rösler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Publikation:

Rösler J*, Niraula B*, Strack V, Zdunczyk A, Schilt S, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä J, Vajkoczy P, Frey D, Picht T. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. Clin Neurophysiol. 2014 Mar; 125(3):526-36. (*Equal contribution, arbitrary order)

Beitrag der Doktorandin:

Literaturrecherche zur Studienlage der TMS-gestützten Sprachdiagnostik und Entwicklung der Studienidee. Konzeption des Studiendesigns mit Testung und Auswahl verschiedener Sprachparadigmen sowie Stimulationsparameter. Selbstständiger Einschluss geeigneter Patienten und Probanden sowie Bestätigung der Händigkeit (4.4.1). Beurteilung des prä- und postoperativen Aphasie-Schweregrades (4.4.1) in der Patientengruppe. Durchführung der Baseline-Bestimmung und rTMS-Messung (wie in 4.3 und 4.4.2 geschildert). Analyse der videodokumentierten Untersuchungen, Fehlerkategorisierung und Zuordnung zu den anatomischen Arealen. Analyse der statistischen Grundausswertung (4.4.3, Regressionsanalyse durch Statistik-Service Schlumprecht) und Interpretation dieser. Diskussion der erhobenen Daten im Vergleich zu bestehenden Publikationen. Manuskriptentwurf in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren.

2. Publikation:

Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rösler J, Niraula B, Neuvonen T, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä JP, Deletis V, Meyer B, Vajkoczy P, Ringel F. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. Neurosurgery. 2013 May; 72(5):808-19

Beitrag der Doktorandin:

Etablierung der rTMS Sprachdiagnostik, nach dem in 4.3 dargestellten Protokoll, an der Technischen Universität München (bizentrische Studie). Einschluss der Patienten des Universitätsklinikums Berlin, Aufklärung dieser und Determinierung der Händigkeit sowie des

prä- und postoperativen Aphasiegrades (Aachener Aphasie-Test, 4.5.1). Durchführung der präoperativen rTMS-Messung sowie des intraoperativen Sprachtests während der Wachoperation mittels DCS (4.5.2). Datenauswertung und Abbildung anhand der deskriptiven Statistik (4.5.3).
Revision des Manuskriptes.

3. Publikation:

Raffa G, Picht T, Scibilia A, Rösler J, Rein J, Conti A, Ricciardo G, Cardali SM, Vajkoczy P, Germanò A. Surgical treatment of meningiomas located in the rolandic area: the role of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative planning, surgical strategy, and prediction of arachnoidal cleavage and motor outcome. J Neurosurg. 2019 Jun; 14:1-12

Beitrag der Doktorandin:

Literaturrecherche zur Anwendung der nTMS für motor-eloquente Prozesse mit besonderem Schwerpunkt auf extrinsische Tumore sowie zur Verfügung stehende präoperative Diagnostikmöglichkeiten. Bestimmung der Ruhemotorschwelle anhand des nTMS-Motormappings (4.2) bei eingeschlossenen Patienten des Universitätsklinikums Berlin (bizentrische Studie) sowie Beurteilung des prä- und postoperativen Motorstatus (MRC-Score). Retrospektive Datenauswertung der inkludierten Patienten des Universitätsklinikums Berlin hinsichtlich Tumolvolumen, Anfallsfreiheit, Intensität der Ruhemotorschwelle, intraoperative Grenzsicht, perifokale Ödematisierung, Kontrastmittel-Signalverhalten, Histologie und Motor-Score. Beurteilung der exakten Tumorkalisation und des Vorhandenseins eines T2-Furchenzeichens anhand der MRT-Bildgebung (wie jeweils in 4.6.3 geschildert). Dateninterpretation und -analyse. Revision des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

9 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

9.1 Publikation I

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.08.015>

9.2 Publikation II

<https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3182889e01>

9.3 Publikation III

<https://doi.org/10.3171/2019.3.jns183411>

10 Lebenslauf

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

11 Komplette Publikationsliste

- 1) Rösler J*, Niraula B*, Strack V, Zdunczyk A, Schilt S, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä J, Vajkoczy P, Frey D, Picht T. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: evidence of tumor-induced plasticity. Clin Neurophysiol. 2014 Mar; 125(3):526-36 (*Equal contribution, arbitrary order)
Impact factor: 2,979
- 2) Raffa G, Picht T, Scibilia A, Rösler J, Rein J, Conti A, Ricciardo G, Cardali SM, Vajkoczy P, Germanò A. Surgical treatment of meningiomas located in the rolandic area: the role of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative planning, surgical strategy, and prediction of arachnoidal cleavage and motor outcome. J Neurosurg. 2019 Jun 14:1-12
Impact factor: 4,318
- 3) Fekonja L, Wang Z, Bährend I, Rosenstock T, Rösler J, Wallmeroth L, Vajkoczy P, Picht T. Manual for clinical language tractography. Acta Neurochirurgica. 2019 Jun; 161(6):1125-1137
Impact factor: 1,929
- 4) Jussen D*, Zdunczyk A*, Schmidt S, Rösler J, Buchert R, Julkunen P, Karhu J, Brandt S, Picht T, Vajkoczy P. Motor plasticity after extra-intracranial bypass surgery in occlusive cerebrovascular disease. Neurology. 2016 Jul 5;87(1):27-35 (*Equal contribution, arbitrary order)
Impact factor: 8,286
- 5) Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rösler J, Niraula B, Neuvonen T, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä JP, Deletis V, Meyer B, Vajkoczy P, Ringel F. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. Neurosurgery. 2013 May; 72(5):808-19
Impact factor: 4,475
- 6) Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rösler J, Niraula B, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. Neuro Oncol. 2014 Oct; 16(10):1365-72
Impact factor: 7,371

12 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Peter Vajkoczy für die kontinuierliche Unterstützung, Schärfung meines neurochirurgischen Geistes und Förderung meiner beruflichen und wissenschaftlichen Laufbahn mit all seiner Erfahrung bedanken.

Nicht minder danke ich meinem Betreuer und Mentor PD Dr. Thomas Picht für die jahrelange Motivation und die immerwährenden Denk- und Verbesserungsanstöße, die mir eine stetige Weiterentwicklung meiner wissenschaftlichen Arbeit ermöglichten.

Ganz herzlich möchte ich all meinen Kollegen der „Arbeitsgruppe TMS“ für die stets produktive Zusammenarbeit und den fundierten wissenschaftlichen Austausch danken. Im Besonderen gilt mein Dank Dr. Daniel Jussen, der mich von Anfang an betreut und gefördert hat, wie auch Birat, Anna, Heike, Juliane und Dietmar.

Unabhängig hiervon danke ich meiner Kollegin Ran von Herzen dafür, beruflich und privat immer für mich da zu sein.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die mich von klein auf bedingungslos unterstützten und mir so schon früh die Sicherheit gaben, meine persönlichen und beruflichen Ziele frei zu entfalten und unabhängig zu verfolgen.

Zu guter Letzt danke ich Gerlind dafür, mich besonders in den letzten Zügen dieser Arbeit zu jedem Zeitpunkt motiviert und begleitet zu haben.