

Aus dem  
CharitéCentrum15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurochirurgie  
Direktor: Professor Dr. med. P. Vajkoczy

## **Habilitationsschrift**

### **Die navigierte transkranielle Magnetstimulation zur Planung neurochirurgischer Eingriffe im Bereich motorisch eloquenter Hirnareale**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Thomas Picht**  
**aus Bonn**

**Eingereicht:** 05/2015  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
**1. Gutachter/in:** Prof. Dr. med. C. Strauss  
**2. Gutachter/in:** Prof. Dr. med. U. Sure

# Inhaltsverzeichnis

## *Verzeichnis der Abkürzungen*

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Allgemeine Einleitung	5
1.2 Eloquente und resektable Hirnareale	7
1.3 Indikationen für präoperatives funktionelles Mapping	10
1.4 Funktionelle Bildgebung	11
1.5 Goldstandard: Intraoperatives motorisches Mapping	13
<b>2. Transkranielle Magnetstimulation (TMS)</b>	<b>17</b>
2.1 TMS in der Neurochirurgie	17
2.2 TMS Motormapping	22
2.3 TMS-basierte DTI Faserbahndarstellung	24
2.4 TMS Sicherheit	26
<b>3. TMS Motormapping: Eigene Arbeiten</b>	<b>27</b>
3.1 Genauigkeit des ersten navigierten TMS Systems ("line-of-sight Navigation")	27
3.2 Genauigkeit des weiterentwickelten TMS Systems ("e-field Navigation")	36
3.3 Reproduzierbarkeit der TMS Motormapping Ergebnisse	47
3.4 TMS-basierte DTI Faserbahndarstellung	58
3.5 Einfluss von TMS auf das Behandlungsergebnis	71

<b>4. Diskussion</b>	<b>82</b>
4.1 Hin zu einer individualisierten Hirntumorbehandlung	82
4.2 Der Einfluss präoperativer Studien auf intraoperative Entscheidungen	83
4.2.1 Theoretische Überlegungen	83
4.2.2 Der Einfluss von TMS auf den Behandlungsplan	85
4.3 Intraoperative Anwendung der TMS Daten	87
4.4 Funktionelle Bildgebung versus TMS	88
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>90</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>
Danksagung	101
Erklärung	102

## *Verzeichnis der Abkürzungen*

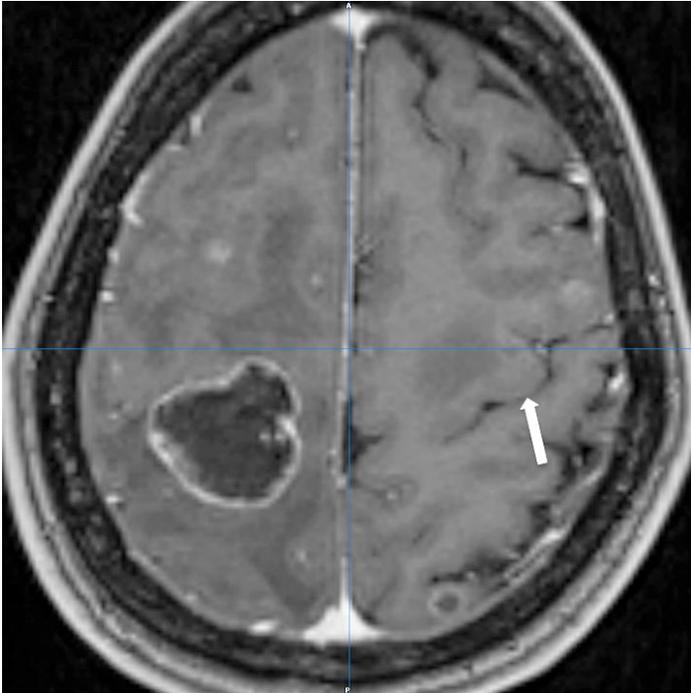
e-field	<i>elektrisches Feld</i>
FDA	<i>Food-and-Drug Administration</i>
ms	<i>Millisekunden</i>
nTMS	<i>navigierte transkranielle Magnetstimulation</i>
SMA	<i>supplementär motorischer Kortex</i>
TMS	<i>transkranielle Magnetstimulation</i>
fMRT	<i>funktionelle Kernspintomographie</i>
MEG	<i>Magnetenzephalographie</i>
PET	<i>Positronen-Emissionstomographie</i>
EEG	<i>Elektroenzephalographie</i>
D-Welle	<i>direkte Welle</i>
I-Welle	<i>indirekte Welle</i>
SEP	<i>sensibel evoziertes Potential</i>
MEP	<i>motorisch evoziertes Potential</i>
Hz	<i>Hertz</i>
mA	<i>Milliampere</i>
msec	<i>Millisekunden</i>
PMC	<i>Gyrus präzentralis</i>
PFC	<i>Prämotorischer Kortex</i>
etc.	<i>et cetera</i>
EMG	<i>Elektromyogramm</i>
ml	<i>Milliliter</i>
FU Berlin	<i>Freie Universität Berlin</i>
ISIN	<i>Society of Intraoperative Neurophysiology</i>
RMT	<i>resting-motor-threshold</i>
V/m	<i>Volt pro Meter</i>
DTI	<i>diffusion-tensor-imaging</i>
mm	<i>Millimeter</i>
SD	<i>standard deviation</i>
IOM	<i>intraoperative mapping</i>
cm	<i>Zentimeter</i>
BMRC	<i>British Medical Research Council</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Scale</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
CT	<i>Computertomographie</i>

# 1 EINLEITUNG

## **1.1 Allgemeine Einleitung**

Intrakranielle Neoplasien führen aus zwei anatomischen Gegebenheiten zu klinischen Beschwerden. Erstens bedingt die starre Hülle des knöchernen Schädels, dass Neoplasien nach Ausschöpfung der geringen Reserveräume zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks führen. Die resultierenden Symptome reichen von Kopfschmerzen und Übelkeit zu Koma und Tod. Zweitens führt die kompressive oder infiltrative Schädigung von Hirngewebe zu Störungen neurologischer Funktionen. Die intrakranielle Neoplasie bedroht demnach Lebenserwartung und Lebensqualität des erkrankten Patienten. Die Entscheidung zur operativen Therapie wird in der Neurochirurgie unter der Prämisse des neurologischen Funktionserhalts getroffen. Dem Gebot des Funktionserhalts steht die Tatsache gegenüber, dass bei den häufigsten hirneigenen Tumoren, den Astrozytomen, die Menge des postoperativ verbliebenen Resttumorvolumens umgekehrt proportional mit der Lebenserwartung korreliert<sup>1-3</sup>. In Folge dieses Zusammenhangs hat bei der Planung und Durchführung einer Hirntumoroperation die Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen maximaler Resektion auf der einen und größtmöglicher Sicherheit auf der anderen Seite, entscheidende Bedeutung.

Die präoperative Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgt üblicherweise anhand der anatomischen Bildgebung mittels Kontrastmittel-gestützter Kernspintomographie. Während die Identifikation des primär motorischen Kortex beim gesunden Gehirn normalerweise anhand anatomischer Landmarken, insbesondere des sogenannten „Handknaufs“ (einer Verdickung des Gyrus präzentralis im Bereich der motorischen Handrepräsentation) möglich ist, führt das Vorhandensein eines Tumors zu Veränderungen, welche die Identifikation des primär motorischen Kortex unmöglich machen können<sup>4</sup> (Abbildung 1). Zusätzlich zu dem Einfluss des Tumors auf die strukturelle Anatomie, kann die Zuordnung von Funktion zu Anatomie noch durch tumor-induzierte Plastizität erschwert sein<sup>5-8</sup>. Die anatomische Bildgebung bietet in solchen Fällen keine ausreichende Sicherheit für die Planung einer Hirntumoroperation.



© Picht

### **Abb. 1 Unklare funktionelle Anatomie**

*Im Bereich der rechten Hirnhälfte sind der primär motorische Kortex und der "Handknauf" (Ort der kortikalen Handmuskelrepräsentation) gut zu erkennen (weißer Pfeil). Auf der Gegenseite hat der zystische Tumor dazu geführt, dass keine anatomischen Landmarken mehr zu erkennen sind: die Lokalisation des primär motorischen Kortex bleibt anhand der anatomischen Bildgebung unklar.*

Der Goldstandard für die Klärung der individuellen funktionellen Anatomie ist die direkte elektrische Stimulation des neuralen Gewebes nach Eröffnung des Schädels<sup>9</sup>. Die gewonnenen Erkenntnisse stehen somit nicht für die Operationsplanung sondern erst während des Eingriffs zur Verfügung. Die gemeinsame Festlegung des Operationsziels im Konsens zwischen Arzt und Patient beruht auf der präoperativen Risikoanalyse und Diskussion des Risikoprofils. Hierbei beobachten wir einen Wechsel weg von der traditionellen Behandlungsplanung anhand anatomischer Atlasse und Landmarken hinzu einer individualisierten Behandlungsstrategie basierend auf präoperativ gewonnenen Erkenntnissen. Aus diesem Grund haben in der modernen Neurochirurgie die präoperativen funktionell-bildgebenden Verfahren zunehmend an

Bedeutung gewonnen. Patienten mit Läsionen innerhalb oder angrenzend an vermeintlich funktionell wichtige Areale sollten nur anhand einer individuellen funktionellen Kartographie beraten und behandelt werden.

Die vorliegende Habilitationsschrift fasst die klinischen Erfahrungen mit einem neuen Verfahren zur nicht-invasiven Funktionsdiagnostik, der navigierten transkraniellen Magnetstimulation (nTMS), von der ersten Validierungsstudie bis hin zur ersten Outcome-Studie zusammen. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist die einzige nicht-invasive Methode, die eine Untersuchung mittels elektrischer Stimulation analog zum Goldstandard der intraoperativen Stimulation erlaubt<sup>10</sup>. Zum Zeitpunkt der ersten im Rahmen dieser Habilitationsschrift erstellten Publikation zu TMS und präoperativen Mapping gab es in der Literatur lediglich zwei Fallbeschreibungen zu dem Thema<sup>11</sup>. Die in der vorliegenden Habilitationsschrift beschriebenen Arbeiten umfassen die Validierung der Methodik sowie die Evaluation ihrer klinischen Relevanz. Die Arbeiten haben zu einer Aufnahme des präoperativen TMS-Mappings in den Prozeduren-Katalog des deutschen Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) sowie zur Annerkennung der Methodik durch die amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) geführt. Die Methodik wird mittlerweile von Kliniken weltweit in der präoperativen Routinediagnostik eingesetzt.

## **1.2 Eloquente versus resektable Hirnareale**

Die Planung einer Hirntumoroperation umfasst zum einen den Zugangsweg zum Tumor und zum andern die Resektion des Tumors selbst. Bei sogenannten extrinsischen Tumoren, wie etwa einer Metastase, ist der sichere Zugangsweg unter Vermeidung jeglicher Schädigung sensitiver Strukturen der entscheidende Schritt – bei der Entfernung weisen solche Tumore in der Regel eine Grenzsicht zum umgebenden Hirngewebe auf. Anders ist es bei der Operation intrinsischer, hirneigener Tumore. Bei der Resektion dieser Tumore ist zu berücksichtigen, dass diese keine klare Grenze zum gesunden Gewebe aufweisen, sondern infiltrativ wachsen, und

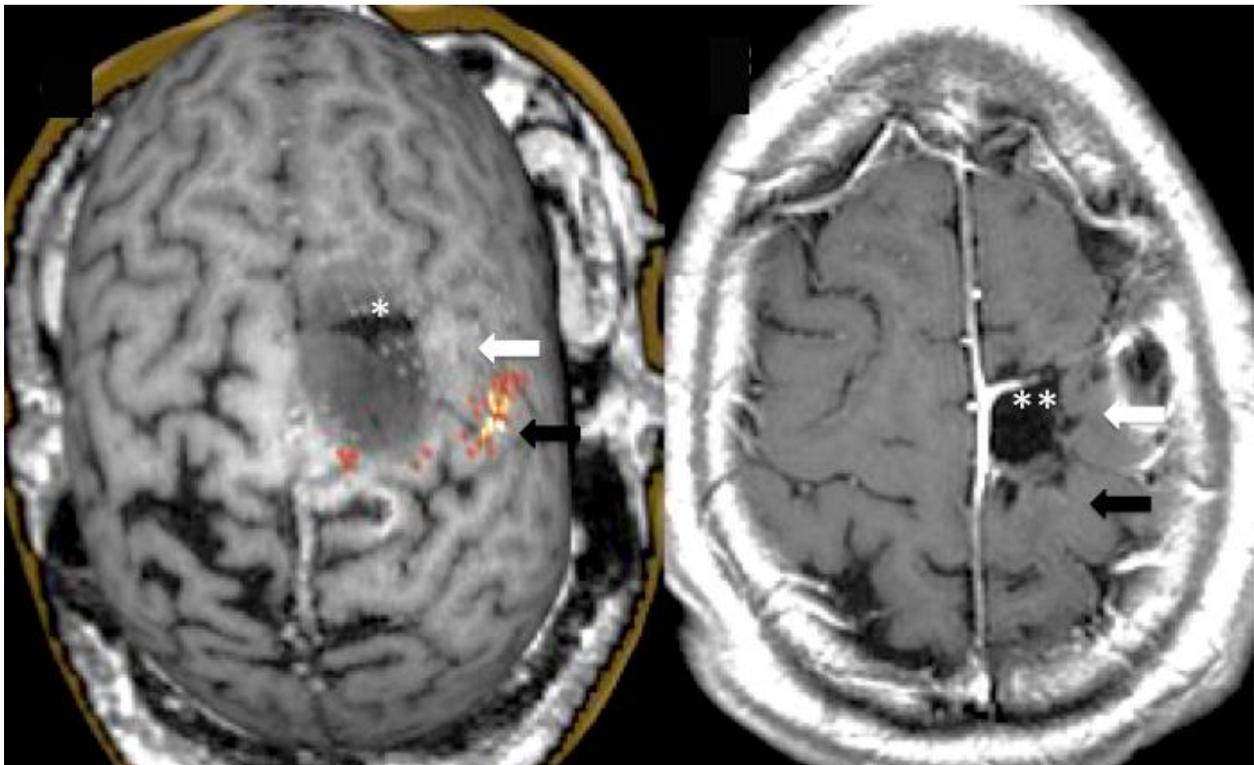
dass diese Infiltrationszone funktionell intaktes Gewebe enthalten kann.

Im Rahmen der Operationsplanung muss der Operateur beurteilen, ob die Schädigung von Hirngewebe im Bereich der geplanten Operation zu einer bleibenden neurologischen Beeinträchtigung führen kann oder nicht. In diesem Zusammenhang ist auf die für Laien zumeist überraschende Tatsache hinzuweisen, dass im Gegensatz zu phylogenetisch älteren Anteilen des Gehirns (Hirnstamm, Mittelhirn, Zwischenhirn), deren Schädigungen beinahe immer zu neurologischen Funktionsstörungen führt, im Bereich des Großhirns ausgedehnte Resektionen von gesunden Gewebe erfolgen können, ohne dass hierdurch Beeinträchtigungen bedingt würden. Jedoch existieren auch im Bereich der Großhirnrinde Areale, deren Schädigung immer eine bleibende neurologische Funktionsbeeinträchtigung nach sich zieht. Diese werden in der Literatur als "eloquent" bezeichnet. Dieser Begriff wird auch in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Es liegt in der Natur der Komplexität des menschlichen Organismus im allgemeinen und des zentralen Nervensystems im besonderen, dass die dichotome Unterscheidung in eloquentes- und nicht-eloquentes Gewebe nicht in jedem Fall der klinischen Realität entspricht. Die Prognose ob die chirurgische Schädigung eines Hirnareals zu einem bleibenden, die Lebensqualität dauerhaft einschränkenden Defizit führt, unterliegt häufig auch nach bestmöglicher Analyse noch einer Restunsicherheit. Der Arzt muss als der Experte zur Erfüllung seiner Aufgabe über möglichst detaillierte fallspezifische Informationen verfügen. Nur nach ausführlicher Aufklärung kann der Patient entscheiden, inwiefern er bereit ist, ein Risiko in Kauf zu nehmen, dass bei dem Versuch, seinen Tumor bestmöglich zu entfernen, ein neurologisches Defizit entsteht. Diese anspruchsvolle Entscheidungsfindung bedingt die Forderung nach objektiven Informationen bezüglich der individuellen funktionellen Anatomie, die auch schon während der Operationsplanung zur Verfügung stehen.

Eine neurologische Funktion, deren mögliche Verschlechterung häufig vor neurochirurgischen Tumoroperationen diskutiert werden muss, ist die Motorik. Während beim Gesunden die Zentralwindung (Gyrus präzentralis) als Träger des primär motorischen Kortex in aller Regel anhand anatomischer Landmarken identifizierbar ist, kann ein Tumor im Bereich der Zentralregion die Orientierung anhand anatomischer Landmarken unmöglich machen<sup>4</sup>. Neben

der durch Tumorwachstum bedingten Massenverschiebung wurde auch für den Gyrus präzentralis gezeigt, dass durch Aktivierung redundanter Netzwerke und pathologie-induzierte funktionelle Reorganisation Anteile des Gyrus präzentralis ihre Funktion verlieren können. Die Kenntnis solcher Vorgänge ist Voraussetzung für eine bestmögliche, patientenspezifische Entscheidungsfindung.



© Picht

### **Abb. 2: Funktionelle Reorganisation**

*Bild links) Nur ein kleiner Anteil des Tumors im Bereich des Gyrus präzentralis konnte bei der ersten OP entfernt werden (\*), da der übrige Tumoranteil motorische Funktion trug. Das hier gezeigte TMS Motormapping Ergebnis 18 Monate später zeigt, dass die motorische Funktion nun im Bereich des Gyrus postzentralis (schwarzer Pfeil) lokalisiert ist (bunte Pins). Der Gyrus präzentralis (weißer Pfeil) hat seine Funktion "verloren" (graue Pins).*

*Bild rechts) Das postoperative Bild zeigt, dass der Tumor, und somit ein großer Teil des Gyrus präzentralis, entfernt wurde (\*\*). Der Patient hatte postoperativ kein neues motorisches Defizit.*

### **1.3 Indikationen für präoperatives funktionelles Mapping**

Die klassische Indikation für eine präoperative Funktionsdiagnostik ist die Unklarheit bezüglich des topographischen Verhältnisses zwischen Tumor und vermeintlich eloquente Funktion tragenden kortikalen Strukturen oder der Nähe zu wichtigen subkortikalen Faserbahnen. Diese Indikation hat in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung gewonnen vor dem Hintergrund, dass das Konzept eines modularen weitgehend statischen Systems, in welchem Funktion hinterlegt ist, derzeit einem Paradigmenwechsel unterliegt. Abgelöst wird es durch ein Konzept, in welchem Funktion in parallelen Netzwerken dynamischer kortiko-subkortikaler Netzwerke repräsentiert ist. Dieses Konzept wird üblicherweise als hodotopisches Konzept bezeichnet<sup>12</sup>. Dieser Paradigmenwechsel impliziert, dass bei der Therapieplanung für Hirntumore einerseits die klassische Sicht, dass bestimmte Lokalisationen a-priori als inoperabel einzustufen sind in Frage gestellt werden muss und andererseits, dass die Verletzung strategisch wichtiger „Knotenpunkte“ auch außerhalb klassischer Lokalisationen unvorhergesehene Defizite verursachen kann. Das menschliche Gehirn verfügt über großes Potential ein durch Tumorwachstum drohendes Defizit mittels funktioneller Reorganisation durch Aktivierung alternativer oder latenter Areale zu verhindern. Hierbei konnte gezeigt werden, dass diese funktionelle Reorganisation nicht nur durch chronische Prozesse, sondern auch akut induziert werden kann<sup>13</sup>. Die funktionelle Relevanz von Gewebe im Bereich eines Tumors ist daher beinahe unmöglich anhand anatomischer Bildgebung vorhersagbar. Im Bereich des Kortex kann außerhalb weniger Schlüssellokalisierungen prinzipiell jedes Areal im Einzelfall ohne bleibendes neurologisches Defizit resektabel sein<sup>8</sup>. Die Nichtbeachtung plastizitätsbedingter Änderungen der funktionellen Anatomie kann somit einerseits zu unerwarteten neurologischen Defiziten nach Routineeingriffen führen, und andererseits kann die fehlende Kenntnis von plastischen Veränderungen dazu führen, dass Patienten eine mögliche Tumorresektion aufgrund des vermeintlichen Morbiditätsrisikos grundlos vorenthalten wird.

In Konsequenz aus dem oben gesagten ergibt sich für eine optimale Therapieplanung bei Tumoren in vermeintlich eloquenter Lokalisation oder bei Vorliegen einer Diskrepanz zwischen Bildgebung und klinischen Status, die Forderung nach nicht-invasiver Funktionsdiagnostik. Die nicht-invasive Technik muss hierbei ebenso genau wie der Goldstandard der intraoperativen elektrischen Stimulation sein und zudem breit verfügbar und leicht durchführbar sein, um in der

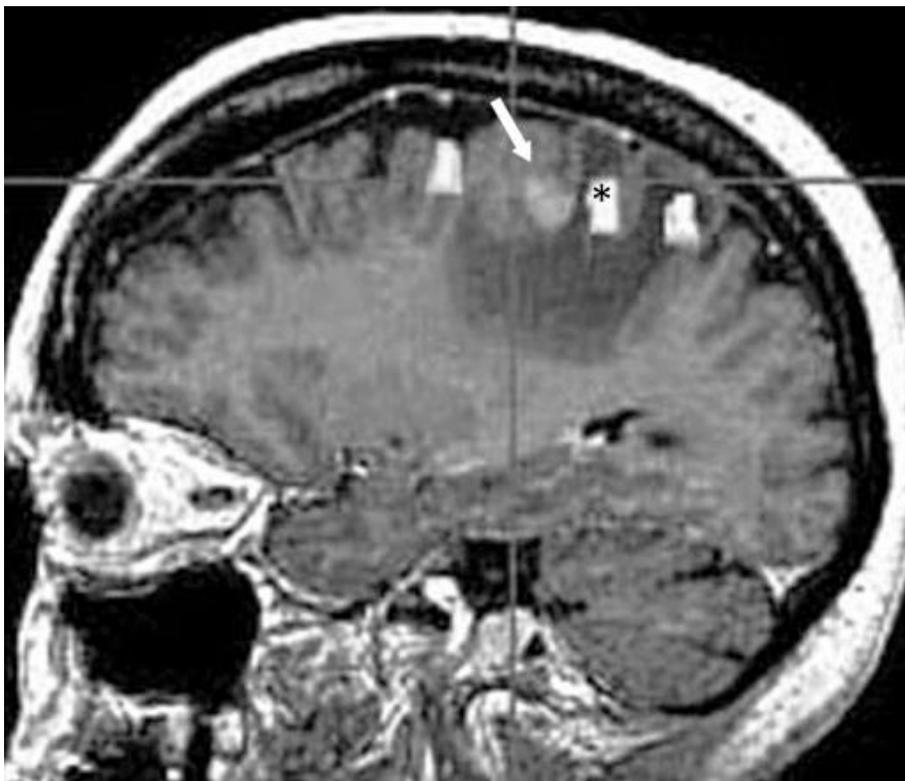
klinischen Routine sinnvoll eingesetzt werden zu können.

#### **1.4 Funktionelle Bildgebung**

Während die intraoperative elektrische Stimulation bis zu den Anfängen der klinischen Neurochirurgie zurückreicht (siehe Kapitel 1.6), ist die nicht-invasive Funktionsdiagnostik, also die Zuordnung von Funktion zu Anatomie, eine neuere, durch technische Fortschritte ermöglichte Entwicklung. Aufgrund der beschriebenen individuellen Variation der funktionellen Anatomie sollte die Risikoabschätzung bei Patienten mit Läsionen innerhalb oder angrenzend an vermeintlich eloquente Areale nur in Kenntnis der individuellen funktionellen Kartographie erfolgen. Vor diesem Hintergrund haben die funktionell bildgebenden Verfahren (insbesondere die funktionelle Kernspintomographie (fMRT), weniger die Magnetenzephalographie (MEG) sowie die Positronenemissionstomographie (PET)) in den letzten zwei Jahrzehnten starke Aufmerksamkeit erfahren. Den verschiedenen funktionell bildgebenden Verfahren liegt das gleiche Prinzip zu Grunde: Der Patient führt willentlich eine bestimmte Aktivität durch, die Teil der zu lokalisierenden Funktion ist, z.B. Faustschließen, um den motorischen Kortex zu lokalisieren. Die Aktivitätsphasen wechseln sich regelmäßig mit Ruhephasen oder einer anderen Aktivität ab. Während der Aktiv- und Ruhephasen wird die globale Hirnaktivität durch den jeweiligen Scanner aufgezeichnet. Über lokale Veränderungen der metabolischen- (PET) oder elektrischen Aktivität (MEG) oder über Veränderungen des Blutfluss, bzw. der Sauerstoffausschöpfung (fMRT), zwischen Aktivitäts- und Ruhemessung werden Rückschlüsse über die an der jeweiligen Funktion beteiligten Hirnareale getroffen. Während diese Methodik exzellente Einblicke in die an bestimmten Funktionen beteiligten Netzwerke zulässt, hat sich gezeigt, dass die funktionell bildgebenden Methoden nicht immer eine ausreichende Genauigkeit zur neurochirurgischen Operationsplanung gewährleisten<sup>14-16</sup>.

Dies bezieht sich insbesondere auf die Frage, ob ein sich in der funktionellen Bildgebung „aktiv“ darstellendes Hirnareal an der untersuchten Funktion nur beteiligt ist (co-aktiviert) oder ob es eloquente Funktion trägt. Während co-aktivierte Areale chirurgisch entfernt werden können, müssen eloquente Areale geschont werden, d.h. im Zweifelsfall Tumor in situ belassen

werden. Die Unterscheidung „eloquente Funktion“ versus „co-Aktivierung“ ist dementsprechend von größter Bedeutung für das chirurgische Ergebnis und somit für die Lebensqualität und die Überlebenszeit des Patienten. Hier haben die funktionell bildgebenden Methoden die Schwierigkeit, dass mit einer willkürlich ausgeführten Handlung keine selektive Aktivierung bestimmter kortikaler Areale (z.B. des primär motorischen Kortex) möglich ist. So führt eine motorische Tätigkeit wie z.B. der Faustschluss, neben der Aktivierung des primär motorischen Kortex immer auch zu Aktivierungen sekundär motorischer Areale sowie des somatosensorischen Kortex .



© Picht

**Abb. 3: Typische co-Aktivierungen bei einer funktionellen Kernspintomographie mit einem motorischen Task**

*Die Standardauswertung der funktionellen Kernspintomographie mit finger-tapping task zeigt Aktivierungen (weiße Flecken) im Bereich des Gyrus präzentralis (\*), jedoch auch dahinter (primär sensorischer Kortex) und davor (prämotorischer Kortex). Die Lage des Tumors (Pfeil) lässt sich so nicht eindeutig der funktionellen Anatomie zuordnen.*

Die Unterscheidung eloquenter Areale von co-aktivierten Arealen erfordert die Einbeziehung der anatomischen Vorkenntnisse des Untersuchers, wobei deren Nutzen bei raumfordernden Tumoren eingeschränkt sein kann. Ein Charakteristikum aller funktionell abbildenden Verfahren ist es, dass die Datennachbearbeitung entscheidend für die Qualität des Endergebnisses ist. Bei der statistischen Auswertung der Scanner-Rohdaten besteht je nach gewähltem Analyseschwellenwert ein Risiko für falsch positive Ergebnisse mit unzureichender Tumorresektion ebenso wie für falsch negative Ergebnisse mit erhöhter Morbidität.

Die Stärke der funktionell bildgebenden Methoden ist die Abbildung funktioneller Netzwerke. Zusätzlich zur Darstellung der Netzwerk Topographie ermöglicht insbesondere die MEG Technik, die zeitliche Abfolge einzelner Aktivierungen zu untersuchen<sup>17</sup>. Weiterhin ist es im Rahmen von Verlaufsstudien möglich, globale Änderungen der funktionellen Anatomie im Rahmen von tumor- oder operationsbedingter funktioneller Reorganisation longitudinal zu verfolgen<sup>5</sup>. Für die exakte Abgrenzung eloquenten Gewebes von resektablem Gewebe sind die stimulierenden Verfahren jedoch gegenüber den passiven, funktionell bildgebenden Verfahren im Vorteil (siehe Kapitel 1.5 und 2.2).

## **1.5 Goldstandard: Intraoperatives motorisches Mapping**

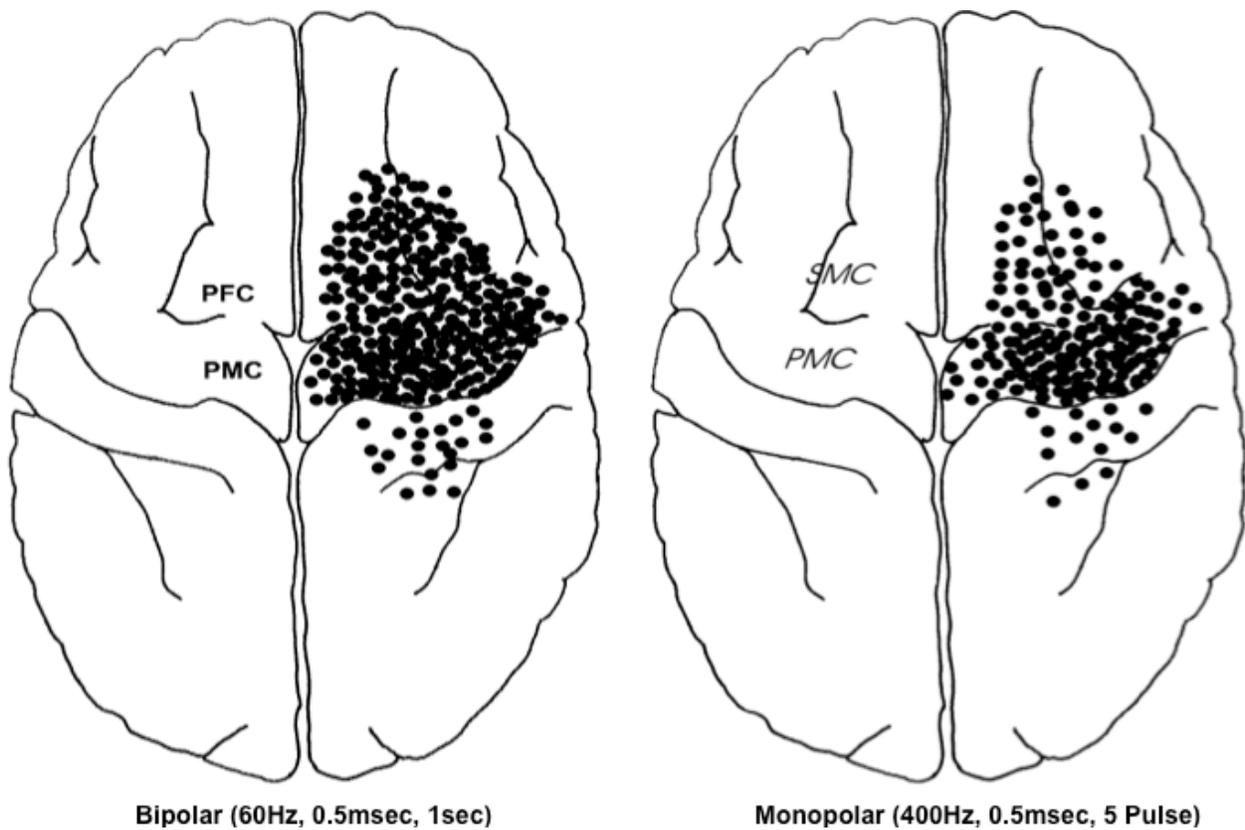
Es waren die grundlegenden Arbeiten von Penfield Mitte des 20. Jahrhunderts, welche die intraoperative Kortexstimulation als routinemäßige neurophysiologische Untersuchungsmethode etablierten<sup>18</sup>. Neben der von Penfield verwendeten bipolaren Kortexstimulation sind einige weitere Methoden in die klinische Routine eingeführt und etabliert worden, die uns eine intraoperative Lokalisation und Überwachung der motorischen Funktion erlauben<sup>19-21</sup>. Für die Identifikation des Sulcus centralis (die hinter dem Gyrus präcentralis liegende Hirnfurche), wird das Phänomen der Phasenumkehr somatosensorisch evozierter Potentiale genutzt. Diese Methode basiert auf dem Prinzip der Erregung gegensätzlich gerichteter Dipole in der Vorder- und Hinterwand des Sulcus centralis<sup>22</sup>. Nach elektrischer Reizung eines peripheren Nerven kann über dem sensorischen Kortex des Gyrus postcentralis ein sensibel evoziertes Potential (SEP) mit Hilfe von Oberflächenelektroden

abgeleitet werden. Da im motorischen Gyrus präzentralis kein Potential induziert wird, entsteht über dem Sulcus zentral eine entgegengesetzte Polarität, die sich in der Ableitung als „Phasenumkehr“ darstellt. Mit Hilfe der SEP-Phasenumkehr ist eine anatomische Lokalisation des Sulcus zentralis möglich. Die Erfolgsrate der Lokalisation des Sulcus zentralis durch die SEP-Phasenumkehr wird in der Literatur mit über 95 % angegeben<sup>21</sup>.

Da aus der SEP-Phasenumkehr keine Informationen über die Verteilung der verschiedenen motorischen Kortexareale erhältlich sind, ist für die funktionelle Lokalisation motorischer Kortexareale eine direkte elektrische Kortexstimulation notwendig. Hierbei ist zwischen der bipolaren, von Penfield verwendeten, sowie der monopolen Stimulation zu unterscheiden. Bei der bipolaren Kortexstimulation wird über zwei Elektroden im Abstand von 5 mm ein niederfrequenter Reiz (40-60 Hz) über eine Dauer von 2-4 Sekunden auf den Kortex appliziert. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung des Kortex direkt unterhalb der Elektroden, wodurch es je nach Stimulationsort zu einer entsprechenden Bewegung in der Extremität kommt<sup>20</sup>. Durch den bipolaren kortikalen Reiz werden durch Aktivierung mehrerer Muskelgruppen Massenbewegungen induziert, die den Operationsablauf behindern können. Darüber hinaus ist durch den niederfrequenten Stimulationsreiz die Auslösung epileptischer Anfälle möglich. In der Literatur wird diese Gefahr mit 5-11% angegeben<sup>20, 22</sup>.

Das Prinzip der monopolen Kortexstimulation ist es, über eine einzelne Elektrode den Kortex zu stimulieren, wobei die zweite Elektrode in großem Abstand auf dem Kortex oder auf dem Schädel angebracht ist. Hierbei führt die anodale Stimulation zu einer direkten Erregung der Axone der Pyramidenzellen. Durch Verwendung eines hochfrequenten (300-500 Hz) anodalen Rechteckimpulses können Aktionspotentiale in der kontralateralen Muskulatur mit Hilfe von subdermalen Nadelelektroden auch während Operationen in Vollnarkose abgeleitet werden<sup>23, 24, 25</sup>. Durch den hochfrequenten Reiz wird die Gefahr eines epileptischen Anfalles minimiert. Die notwendige Stimulationsstärke von <20 mA liegt deutlich unter jener der niederfrequenten bipolaren Reizung. Weiterhin ist die zur Auslösung eines MAP notwendige Impulszahl von 3-5 Impulsen um den Faktor 50 bis 100 niedriger als bei der bipolaren Stimulation. Der Vergleich monopolarer zu bipolarer Kortexstimulation veranschaulicht exemplarisch, dass verschiedene elektrophysiologische Techniken zu unterschiedlichen physiologischen Phänomenen führen. So ist die Wahrscheinlichkeit, Muskelantworten

ausserhalb des primär motorischen Kortex zu induzieren, die bipolare Stimulation signifikant größer als für die monopolare Stimulation<sup>20</sup>.



© Kombos

#### **Abb. 4: Mono- und bipolare Stimulation des Motorkortex**

*Das Stimulationsergebnis von 35 Patienten, die intraoperativ mit bipolarer (Bild links) und monopolarer (Bild rechts) Stimulationstechnik untersucht wurden. Muskelantwortpotentiale wurden von Hand- und Beinmuskel abgeleitet. Es zeigt sich, dass beide Stimulationstechniken gehäuft zu Muskelantworten bei Stimulation des Gyrus präzentralis führten (PMC), die bipolare Technik führte jedoch signifikant häufiger zu Antworten auch bei Stimulation des prämotorischen Kortex (PFC).*

Da es bei der monopolaren Stimulation nicht zu Massenbewegungen kommt, ist eine quantitative und qualitative Analyse im Sinne einer kontinuierlichen Überwachung des kortikospinalen Systems („Monitoring“) möglich. Jedoch unterliegen die zur Überwachung

abgeleiteten Potentiale einer signifikanten physiologischen Fluktuation und sind zudem anfällig für externe Störfaktoren (Narkosemittel, Temperatur, Elektrodenmontage, etc.). Die Definition, welche elektrophysiologischen Phänomene als Warnkriterium für eine postoperative Lähmung zu werten sind, ist somit kontrovers und nicht im Konsens standardisiert<sup>21, 22, 26</sup>.

Bei Prozessen, die subkortikal gelegen sind, ist neben der Überwachung der motorischen Funktion mittels Monitoring die Lokalisierung der vulnerablen Pyramidenbahn von entscheidender Bedeutung, um den Funktionserhalt zu gewährleisten. In diesem Fall werden die oben beschriebenen Stimulationsmethoden (bipolare und monopolare Stimulation) in abgewandelter Form benutzt<sup>27, 28</sup>. Mit Hilfe der mono- und der bipolaren Stimulation kann bei erheblich reduzierter Stimulationsintensität die weiße Substanz gereizt werden. Ziel der subkortikalen Stimulation ist es, die Tumorsektion möglichst nah an die Pyramidenbahn heranzuführen, ohne eine erhöhte Morbidität in Kauf zu nehmen. Auch hier unterliegt die Interpretation der beobachteten Stimulationsphänomene dem Problem, dass keine gesicherte Korrelation zwischen Stimulationsparametern und Entfernung der Pyramidenbahn bzw. deren funktioneller Intaktheit besteht. Die Interpretation ist dementsprechend immer auch von der individuellen Expertise des Operationsteams abhängig<sup>28, 29</sup>.

Die direkte elektrische Stimulation des neuralen Gewebes ist auch beinahe 100 Jahre nach ihrer Einführung in die klinische Routine der Goldstandard für die Unterscheidung von eloquentem gegenüber resektablem Gewebe. Ihr Nutzen zur Verbesserung der Behandlungsqualität im Sinne vollständigerer Resektionen bei gleichzeitig verringerter Morbidität wurde zwar in keiner randomisierten Studie nachgewiesen, jedoch liefert eine umfassende Metaanalyse robuste Daten, die für den Einsatz der intraoperativen elektrischen Stimulation bei Tumoren in vermeintlich eloquenter Lokalisation sprechen<sup>9</sup>. Die Idee, die direkte elektrische Stimulation nicht erst während der Operation, sondern auch schon nicht-invasiv vor der Operation zur Klärung der funktionellen Anatomie einsetzen zu können, ist die Grundlage der vorliegenden Habilitationsschrift.

## 2 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (TMS)

### 2.1 TMS in der Neurochirurgie

Nach Einführung der TMS in die klinische Neurologie 1985<sup>10</sup> zeigte sich in mehreren Studien schnell das Potenzial der Methodik, einzelne Muskeln ihrer kortikalen Repräsentation zuzuordnen<sup>30</sup>.



*Barker et al. 1985*

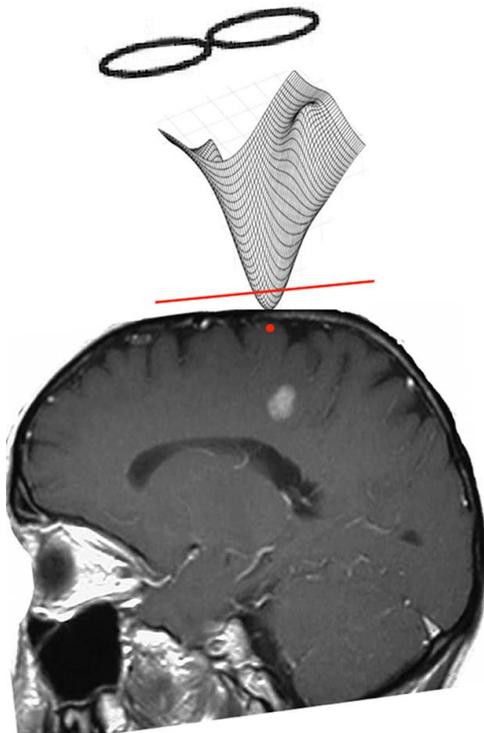
#### **Abb. 5: TMS als klinisches Routinetool**

*Das Foto zeigt das erste TMS System, das für den Routine-Einsatz in der neurologischen Funktionsdiagnostik entwickelt wurde: Mit einer handgehaltenen Ringspule wird der rechte Motorkortex der Probandin unspezifisch gereizt.*

Zu Grunde liegt der TMS das Gesetz der Induktion, welches besagt das ein sich zeitlich veränderndes Magnetfeld einen elektrischen Strom in einem elektrisch-leitfähigen Medium induziert. Bei der TMS wird das Magnetfeld durch einen starken, rasch ansteigenden Strom in einer Spule induziert<sup>31</sup>. Das entstehende Magnetfeld nimmt hierbei mit zunehmender

Entfernung von der Spule exponentiell ab<sup>32</sup>. Die im Körper induzierte Stromstärke hängt unmittelbar von der Leitfähigkeit des Mediums ab. Dies hat zur Folge, dass das primäre Magnetfeld den Kortex beinahe vollkommen ungedämpft erreicht, da Haut, Haare und Knochen einen hohen spezifischen Widerstand, d.h. eine schlechte elektrische Leitfähigkeit haben. Dies erklärt auch die Schmerzlosigkeit der Methode, da der TMS Impuls nur einen sehr geringen Effekt auf das Gewebe zwischen Spule und Kortex hat<sup>33</sup>.

Für eine sinnvolle Anwendung innerhalb der Neurochirurgie waren zwei technische Neuerungen notwendig. Erstens war die Entwicklung der sogenannten Doppelring- oder Achterspulen Voraussetzung, um ein motorisches Mapping zu ermöglichen. Bei diesem Magnetspulentypp entsteht im Schnittpunkt zweier Rundspulen ein konisch konfigurierteres Magnetfeld, das eine fokussierte Stimulation ermöglicht<sup>34</sup>. Eine fokussierte Stimulation ist insbesondere dann möglich, wenn mit niedrigen Stimulationsintensitäten gearbeitet wird, so dass nur die Spitze des konischen Magnetfeldes den Kortex überschwellig stimuliert. Die räumliche Auflösung liegt hierbei im Millimeterbereich<sup>35-36</sup>.



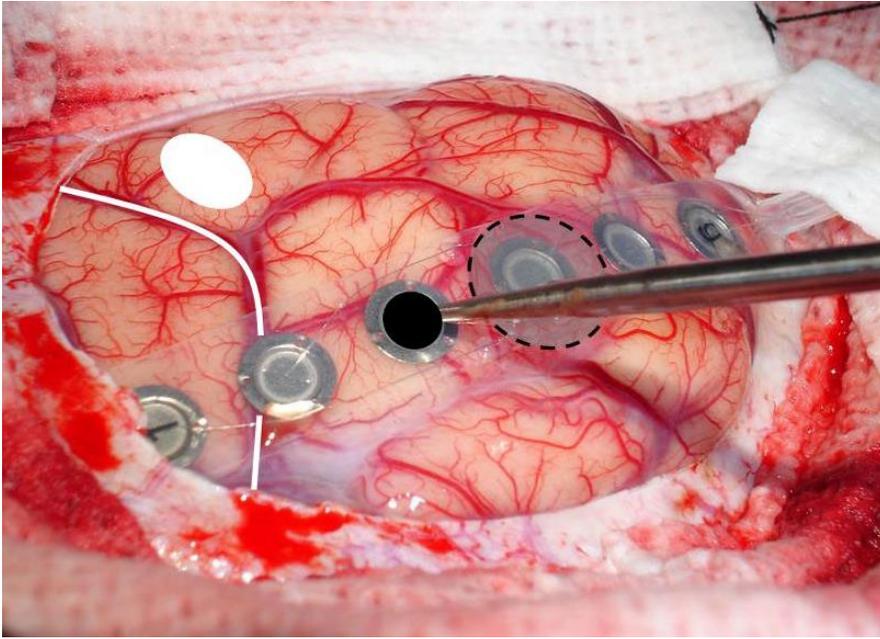
© Picht

**Abb. 6: Fokussierte TMS**

*Schematisch dargestellt ist das Magnetfeld, wie es von einer Doppelringspule emittiert wird. Bei gering überschwelliger Stimulationsintensität wird nur ein geringes Kortextvolumen (ca. 2ml; roter Punkt) elektrisch gereizt.*

Weiterhin war die Zusammenführung der TMS Stimulation und der räumlichen Bildinformation notwendig, um das Mapping der kortikalen Repräsentation der Extremitätenmuskulatur auch sichtbar zu machen, also der anatomischen Lokalisation zuordnen zu können. Dies konnte erstmalig zum Ende der 1990er Jahre gewährleistet werden. In einer ersten Pilotstudie wurde das Potential der TMS in Kombination mit einem bildgesteuerten Roboterarm an zwei Patienten evaluiert. Das Mapping Ergebnis stimmte mit dem Ergebnis des intraoperativen Mappings überein und die Autoren schlussfolgerten, dass das bildgeführte TMS-Mapping aufgrund seiner Genauigkeit und seiner Analogie zum Goldstandard der intraoperativen direkten elektrischen Stimulation eine vielversprechende Methodik sei<sup>11, 37</sup>.

Nach dieser Pilotstudie vergingen acht Jahre bis zur ersten Validierungsstudie an einem größeren, neurochirurgischen Patientenkollektiv. Hierfür sind in erster Linie zwei Gründe zu nennen. Ende der 1990er Jahre erfuhr die funktionelle Kernspintomografie innerhalb der Neurowissenschaften rasante Verbreitung. Im neurochirurgischen Kontext bestand die Hoffnung, mit der fMRT erstmalig eine breit verfügbare Methodik für nicht-invasives funktionelles Mapping zur Operationsplanung zu haben<sup>38-46</sup>. Im weiteren Verlauf wurden jedoch Studien durchgeführt, welche die fMRT Ergebnisse mit dem Goldstandard der intraoperativen elektrischen Stimulation verglichen. Hier zeigten sich gemischte Ergebnisse mit nur eingeschränkter Korrelation der beiden Methoden<sup>15, 47-50</sup> und einer schlechten Test-Retest Reliabilität<sup>51, 52</sup>. Die Gründe hierfür sind in den Kapitel 1.4 und 4.4 ausgeführt. Die Unzuverlässigkeit der fMRT als klinisches Routinetool für präoperative Mapping führte auch in der neurochirurgischen Klinik der Charité dazu, die Methodik wieder zu verlassen<sup>16</sup>.



© Picht

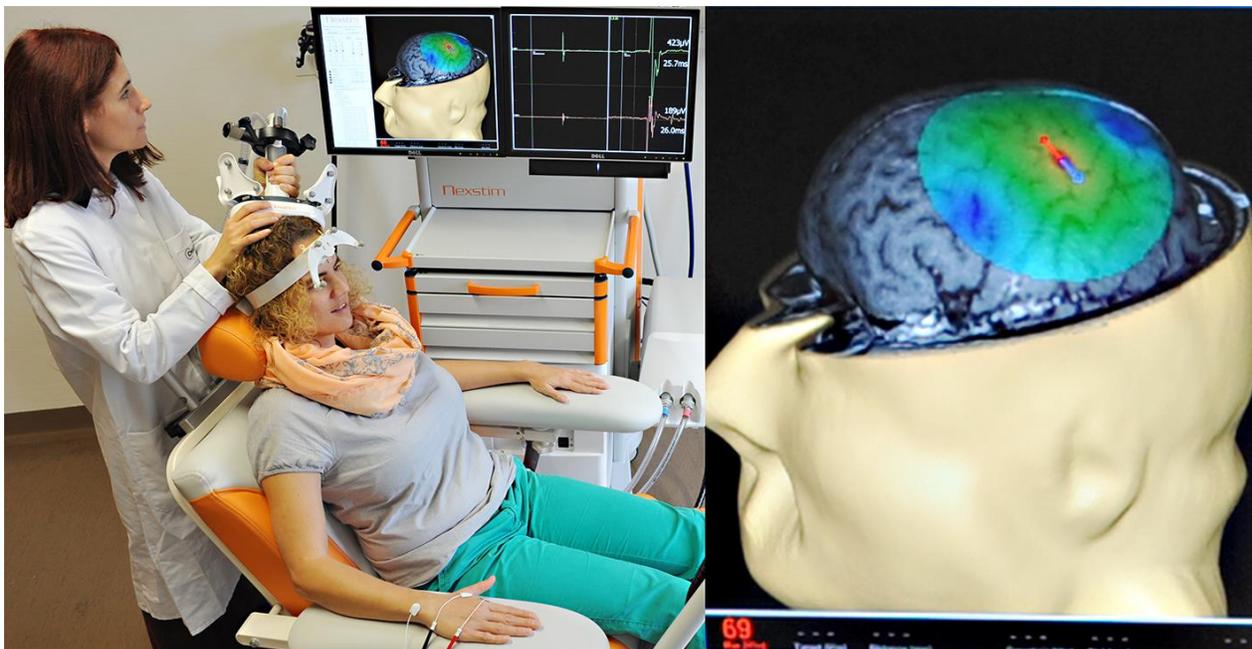
**Abb. 7: Eingeschränkter Nutzen der funktionellen Kernspintomographie für die Operationsplanung**

*Intraoperatives Foto nach Eröffnung der Dura bei einem präzentralen Gliom (schwarz gestrichelte Linie). Die weiße Linie markiert den Sulcus centralis. Der schwarze Kontakt der in anterior-posteriorer Orientierung aufgelegten Streifenelektrode markiert den hotspot des M. abductor pollicis brevis. Der weiße Punkt markiert den fMRT hotspot für den M. abductor pollicis brevis. Es zeigt sich eine typische Verschiebung des Muskel-hotspots Richtung Mittellinie in der fMRT, bedingt durch Artefakte der kaliberstarken Mittellinienvene (Sinus sagittae superior).*

Auf der Suche nach einer alternativen Methodik für nicht-invasives funktionelles Mapping begann unsere Arbeitsgruppe im Jahr 2006 mit navigierter TMS zu experimentieren. Im Rahmen des "First Congress of the International Society of Intraoperative Neurophysiology (ISIN)" in Luzern, Schweiz, 15-17.11.2007, wurden erstmalig die Ergebnisse der ersten Pilotstudie an 15 Patienten einem internationalen Fachpublikum vorgestellt.

Die erste Studie, welche die Genauigkeit der navigierten TMS im Vergleich zum Goldstandard der direkten intraoperativen elektrischen Kortexstimulation an einer größeren

Patientenpopulation zum Gegenstand hatte, wurde im Jahr 2009 publiziert<sup>53</sup>. In dieser Studie war eine einfache "line-of-sight" Navigation der TMS-Spule verwendet worden (siehe Kapitel 3.1). Die Verbesserung der Lokalisierungssysteme und der Modellierung des TMS Effekts auf Kortexebene ("e-field navigierte TMS", Abb. 8) ermöglichte im weiteren Verlauf eine kontinuierliche Optimierung der Genauigkeit der rahmenlos navigierten TMS<sup>54</sup> (siehe Kapitel 3.2). Beginnend mit diesen beiden Studien geben die in der vorliegenden Habilitationsschrift beschriebenen Projekte chronologisch den Verlauf der Einführung der nTMS in die klinische Neurochirurgie von ersten Genauigkeitsstudien, über Analysen des Einflusses der nTMS auf die Behandlungsstrategie bis zu Untersuchungen des Behandlungserfolgs nach Einführung des nTMS-Mappings in die prächirurgische Routinediagnostik wieder.



© Grafikabteilung Charité

### **Abb. 8: e-field navigierte TMS**

*Bild links) nTMS Untersuchung: Die Position des Kopfes der Patientin und der TMS-Spule im Raum wird mittels der an Spule und Kopf fixierten Reflektoren durch eine Kamera (nicht im Bild) kontinuierlich bestimmt. Die TMS-Spule wird während der Untersuchung frei Hand geführt. Visualisiert wird die Position der Spule in Bezug zum Patientenkopf (MRT 3D-Rekonstruktion) auf*

*dem linken Bildschirm in Echtzeit. Stimulationspulse werden durch die Untersucherin mittels eines Fußpedals ausgelöst (nicht im Bild). Trifft die Stimulation ein motorisches Areal, wird der Stimulationseffekt durch EMG-Elektroden aufgezeichnet (Oberflächen-Elektroden; hier: linke Hand der Patientin) und das resultierende Muskelaktionspotential auf dem rechten Bildschirm dargestellt und aufgezeichnet.*

*Bild rechts) Ausschnittvergrößerung des linken Bildschirms: der Pfeil stellt die Richtung des durch den Magnetimpuls induzierten biphasischen elektrischen Feldes dar. Die zentrale rote Fläche entspricht dem Kortexareal, welches überschwellig stimuliert wird. Im grünen und blauen Bereich wirkt das exponentiell abfallende elektrische Feld nicht mehr exzitatorisch.*

## **2.2 TMS Motormapping**

Wie in Kapitel 2.1 ausgeführt, ist für ein fokales Motormapping mittels TMS die Verwendung eines navigierten TMS Systems mit einer Doppelring-Spule Voraussetzung. Zudem wurde erläutert, dass bei Stimulation mit niedriger, grade überschwelliger Reizintensität, die höchste Fokalität erzielt wird, da in diesem Fall nur die Spitze des konischen Magnetfeldes den Kortex stimuliert. Um dies in der Praxis umzusetzen, ist es notwendig vor jeder Messung die individuelle motorische Erregbarkeitsschwelle (RMT = resting motor threshold) zu bestimmen. Üblicherweise wird für die Bestimmung des individuellen RMT empfohlen, den Ort der größten Muskelantworten nach TMS Stimulation (= hotspot) aufzusuchen und dort mit einer "moderat überschwelligen Stimulationsintensität" zu beginnen, um diese dann schrittweise zu reduzieren, bis die EMG-Ableitung im Zielmuskel in 5 von 10 Stimulationen Antwortpotentiale von 50-100 microvolt bei entspanntem Muskel anzeigt. Die verwendete Stimulationsintensität wird als RMT definiert<sup>30, 55</sup>.

Aus Sicht der Wahrscheinlichkeitsrechnung weist dieser Ansatz jedoch methodologische Schwächen auf und ist nur als Schätzwert zu verstehen. Effizienter und nach mathematischen Kriterien genauer ist das Vorgehen gemäß der "Maximum-Likelihood-Schwellenjagd". Hierbei wird der RMT durch sich zunehmend annähernde über- und unterschwellige Reizintensitäten

schrittweise eingegrenzt. Je mehr Stimulationen verwendet werden, je genauer ist die RMT Bestimmung. Während für die klinische Routine 10 Stimulationen ausreichend sind, sollten für Forschungsfragen 15 oder mehr Stimulationen verwendet werden<sup>56</sup>. Neben dieser mathematisch theoretisch verbesserten Schwellenwertbestimmung ermöglicht die navigierte TMS zudem, den hotspot exakt zu bestimmen und den Stimulationsort über den Zeitraum der Schwellenwertbestimmung konstant zu halten. Weiterhin sollten unter Konstanthaltung des Stimulationsortes verschiedene Spulenausrichtungen bezüglich ihrer Effektivität der MEP-Auslösung überprüft werden, um die Axone der Pyramidenzellen in optimaler Ausrichtung zu depolarisieren. Moderne Systeme ermöglichen es zudem, die Spulenkippung Software gesteuert zu optimieren, um auch hinsichtlich dieses Parameters das induzierte elektrische Feld optimal auszurichten<sup>57</sup>. Zudem sollte die motorische Reizschwelle nicht gemäß dem klassischem Vorgehen in Prozent der maximalen Stimulatorleistung angegeben werden, sondern in der Stärke (V/m) des induzierten elektrischen Feldes auf Kortexniveau. Nur so können die individuellen Unterschiede im Abstand zwischen Spule und Kortex berücksichtigt werden<sup>57,58</sup>.

Das anschließende Mapping des relevanten, peritumoralen Kortexareals wird dann überschwellig, üblicherweise mit 105-110% des RMT durchgeführt. Zum Mapping von Muskeln der unteren Extremität sind aufgrund der Somatotopie des Gyrus präzentralis (die Bein- und Fußmuskeln sind im Bereich der Mantelkante nicht direkt oberflächlich lokalisiert) 10-20% höhere Stimulationsintensitäten als für die kleine Handmuskulatur notwendig. Während des Mappings ist weiterhin darauf zu achten, dass der induzierte Stromfluss immer senkrecht zum nächstgelegenen Sulcus erfolgt. Hintergrund ist die Tatsache, dass die Axone der Pyramidenzellen senkrecht zur Gyrus Oberfläche angeordnet sind und Axone bei einem parallelen Stromfluss am leichtesten depolarisieren<sup>35, 59-63</sup>. Ein weiterer Faktor, der die Reliabilität der Untersuchung wesentlich beeinflusst, ist die Qualität des EMG-Signals. In allen bisher veröffentlichten Studien über präoperatives motorisches Mapping wurde die Untersuchung in Ruhe, also ohne Muskelvorspannung durchgeführt, da dieses Vorgehen eine hohe Fokalität sowie eine automatische EMG-Auswertung erlaubt. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass unwillkürliche Muskelaktivität die Untersuchung negativ beeinflusst. Zum einen führt die ungewollte Vorspannung zu einer Erniedrigung der motorischen Reizschwelle und somit zu unverhältnismäßig großen Muskelantworten (EMG Amplituden), zum anderen kann die

Spontanaktivität dazu führen, dass stimulationsbedingte EMG Ausschläge in der Spontanaktivität untergehen. Es ist somit während der Untersuchung auf eine ausreichend gute EMG Qualität zu achten, bei welcher die Ruheaktivität (spontane EMG Ausschläge) immer unter dem Schwellenwert für positive MEP-Antworten (üblicherweise 50 mV) liegt. Bei angespannten Patienten sind gegebenenfalls Pausen einzulegen oder es wird durch Umlagerung der untersuchten Extremität die EMG-Qualität verbessert.

Werden die aufgeführten Punkte berücksichtigt, ist ein hochauflösendes motorisches Mapping der Zielmuskulatur möglich. Die Auswahl der Muskeln und Platzierung der EMG-Elektroden richtet sich hierbei nach der Lokalisation des jeweiligen Tumors<sup>22</sup>.

### **2.3 TMS-basierte DTI Faserbahndarstellung**

Die TMS Untersuchung ist auf den Kortex begrenzt. Mit hohen Stimulationsintensitäten ist zwar in bis zu 4 cm Tiefe die Induktion eines elektrischen Stroms möglich, jedoch geht hierbei die Fokalität verloren, so dass eine gezielte Stimulation im Sinne eines Mappings subkortikaler Strukturen nicht möglich ist. Das hodotopische Konzept von Hirnfunktion, d.h. ihre Organisation in dynamischen Netzwerken, betont die Rolle der langen Assoziationsfasern zur Aufrechterhaltung der funktionellen Integrität<sup>64, 65</sup>. Es gibt zunehmend Hinweise, dass eine Beeinträchtigung der Konnektivität zwischen zwei kortikalen Knotenpunkten noch schwerwiegendere Folgen hat, also schlechtere Aussichten für funktionelle Wiederherstellung, als kortikale Schäden<sup>66</sup>. Der Erhalt der subkortikalen Konnektivität ist dementsprechend zumindest ebenso wichtig wie der Erhalt der kortikalen Integrität, um den neurologischen Funktionserhalt zu gewährleisten.

Die DTI Faserbahndarstellung ermöglicht erstmalig die nicht-invasive Visualisierung von Faserbahnsystemen und hat in den letzten Jahren eine schnelle Verbreitung in den Neurowissenschaften gefunden und wird zunehmend auch in der prächirurgischen Diagnostik eingesetzt.<sup>67-72</sup> Der intraoperative Einsatz der DTI Informationen ist zur Zeit noch eingeschränkt, da die Validierung der Technik nicht abgeschlossen ist<sup>73-76</sup>. Die DTI Faserbahndarstellung basiert

auf einer speziellen Analyse der MR Diffusionswichtung, welche die ungerichtete Diffusion von Wassermolekülen misst. Die Faserbahndarstellung macht sich zu Nutze, dass die Diffusion entlang von Faserbahnen erleichtert ist – dieser Effekt wird auch „Diffusions Anisotropie“ genannt. Die Faserbahn Bilder entstehen durch eine Voxel für Voxel Berechnung der Hauptdiffusionsrichtung der Wassermoleküle. Die Hauptdiffusionsrichtung wird farblich kodiert und der DTI Datensatz wird schließlich mit dem anatomischen Bilddatensatz fusioniert<sup>77</sup>. Bei der Bewertung von DTI Bildern ist zu bedenken, dass es sich um eine anatomische und nicht um eine funktionelle Bildgebung handelt. In der präoperativen Diagnostik erlaubt die DTI Bildgebung den Verlauf von Faserbündeln in Relation zum Tumor darzustellen. Ihre Interpretation muss jedoch mit dem Wissen erfolgen, dass sie bis dato nicht klinisch validiert ist und die Diffusion störanfällig gegenüber Tumoreffekten wie etwa perifokalem Ödem ist<sup>78</sup>. Die bisher publizierten Vergleichsstudien zwischen der Faserbahnidentifikation mittels DTI Bildgebung und dem Goldstandard der intraoperativen subkortikalen elektrischen Stimulation zeigen eine akzeptable Korrelation<sup>79</sup>.

Das Resultat der DTI-Bildgebung ist maßgeblich von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers sowie der verwendeten Software abhängig<sup>80</sup>. Insbesondere der gewählte Analyseschwellenwert sowie die Auswahl der Startpunkte für den DTI Algorithmus beeinflussen die Konfiguration der resultierenden Faserbahnen. Die navigierte TMS bietet die Chance, die DTI Faserbahndarstellung unabhängig von der Expertise des jeweiligen Untersuchers durchzuführen. Wie in Kapitel 2.2 ausgeführt, ermöglicht das TMS Motormapping essentielle motorische Areale auf kortikalem Niveau mit hoher Genauigkeit zu identifizieren. Es kann daher geschlussfolgert werden, dass Faserbahnen, die von TMS positiven kortikalen Punkten ausgehen, ebenso funktionell unersetzbar sind. Dieser Ansatz hat gegenüber dem herkömmlichen Verfahren der Platzierung der DTI Startpunkte anhand anatomischer Landmarken den Vorteil, dass er eine Standardisierung des Verfahrens erlaubt und so den Vergleich der DTI Faserbahndarstellungen zwischen verschiedenen Untersuchern ermöglicht<sup>81-83</sup> (siehe Kapitel 3.4). In Kombination mit der kortikalen Funktionsanalyse ermöglicht die TMS-basierte DTI Faserbahndarstellung eine sinnvolle, prächirurgische Darstellung des kortikospinalen Systems.

## 2.4 TMS Sicherheit

Die TMS Einzelpulsstimulation motorischer Hirnareale hat sich über die Jahre als äußerst sicher und nebenwirkungsarm erwiesen<sup>84-86</sup>. Die Leitlinienempfehlungen für Obergrenzen hinsichtlich Anzahl, Frequenz, Intensität und Dauer der Stimulation beziehen sich in erster Linie auf das Risiko einen epileptischen Krampfanfall auszulösen<sup>87, 88</sup>.

Die einzigen absoluten Ausschlusskriterien für die Durchführung eines motorischen TMS-Mappings sind intrakranielle Metallimplantate, wobei auch hier schon Studien zu TMS bei Patienten etwas mit implantierten Tiefenhirnstimulationselektroden veröffentlicht wurden<sup>89</sup>. Aneurysma-Clips, Knochendeckel-Fixationssysteme, Herzschrittmacher oder sonstige metallische Objekte sind relative Kontraindikationen<sup>90</sup>. Die Inzidenz TMS-induzierter klinischer Krampfanfälle ist niedrig und wird in der Literatur mit 0.01-0.1% angegeben. Nur anekdotisch wurde bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen des Gehirns eine akzidentielle Induktion von epileptischen Anfällen durch Einzelpuls TMS beschrieben<sup>91-95</sup>. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Synkopen oder Schmerzen, deren Inzidenz in der Literatur ebenso sehr niedrig ist<sup>94, 95</sup>.

In allen bisher publizierten Studien zu Einzelpuls-TMS Untersuchungen des motorischen Systems bei Patienten mit Hirntumoren wurden bei über 250 Patienten keine relevanten unerwünschten Nebenwirkungen beschrieben, insbesondere keine epileptischen Anfälle<sup>96</sup>. Die Einzelpuls-TMS, wie sie beim motorischen Mapping verwendet wird, kann somit als sichere Technik zur Untersuchung von Patienten und Probanden angesehen werden.

### 3. TMS MOTORMAPPING: EIGENE ARBEITEN

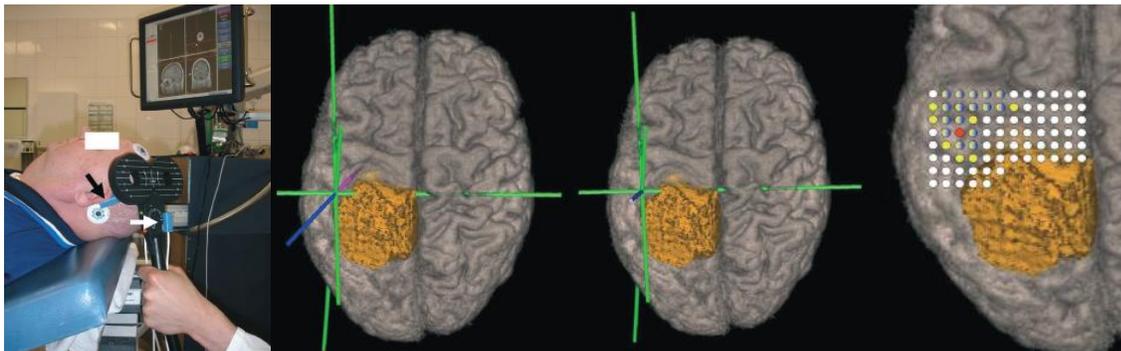
#### **3.1. Genauigkeit des ersten navigierten TMS Systems ("line-of-sight Navigation")**

*Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. Neurosurgery. 2009 Dec;65(6 Suppl):93-8*

Diese Studie wurde konzipiert, um erstmalig die Genauigkeit der nTMS an einer klinischen Patientenkohorte zu überprüfen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung 2006 waren keine navigierten TMS Systeme kommerziell erhältlich. Im ersten Schritt kombinierten wir somit eine handelsübliche Doppelring TMS Spule mit dem zu diesem Zeitpunkt in unserer Klinik verwendeten elektromagnetischen Navigationssystem. Die Tatsache, dass das Navigationssystem in unserer Klinik entwickelt worden war, erlaubte es uns die notwendigen Änderungen an der Software vorzunehmen<sup>96</sup>. Nach Anbringen eines Navigationssensors am Spulengriff erfolgte die Rekalibrierung der Software, so dass die Projektion des Spulenzentrums auf die Kortexoberfläche ermöglicht wurde. Die Genauigkeit wurde unter Laborbedingungen überprüft (1.2 mm (range, 0.4–1.63 mm; standard deviation (SD), 0.34 mm)). Die Software ermöglichte es zudem, bei der Patientenuntersuchung sicherzustellen, dass der TMS Impuls Senkrecht auf der Kortexoberfläche auftraf.

Bei 10 Patienten mit Tumoren in vermutet motorisch eloquenter Lokalisation wurde ein kortikales nTMS-Mapping präoperativ durchgeführt. Das Mapping erfolgte hierbei in einem 5mm Raster, das durch die Navigationssoftware auf den Kortex projiziert wurde. Intraoperativ erfolgte die direkte Kortexstimulation in dem selben Raster und mit dem gleichen Navigationssystem. Zum Vergleich der beiden Methoden wurde jeweils der Punkt, dessen Stimulation die stärkste Muskelantwort (größter MEP Ausschlag im EMG) auslöste, als „hotspot“ definiert. In 4 Fällen waren die hotspots am gleichen Stimulationspunkt lokalisiert, in den übrigen 6 Fällen waren die hotspots benachbart (mean distance, 3.4 mm; range, 0–7 mm; SD, 3.0 mm). In allen 10 Fällen wurde der gleiche Gyrus als Gyrus präzentralis identifiziert. Die Studie wies erstmalig die Genauigkeit der rahmenlos navigierten TMS im Vergleich zur direkten

Kortexstimulation nach. Die Genauigkeit der nTMS erwies sich als ausreichend für die klinische Anwendung. Es kam zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen. Kritisch anzumerken war, dass die Erfahrung mit dem eigenen nTMS System zeigte, dass die alleinige Projektion des Spulenmittelpunktes auf die Kortexoberfläche, ohne Berücksichtigung des Stimulationsvektors in Relation zur lokalen Anatomie, nicht immer zwangsläufig den Ort der neuronalen Aktivierung widerspiegelt.



**Abb. 9: Motormapping mit elektromagnetisch navigierter TMS**

© Picht

*Bild links) Am Patientenkopf (schwarzer Pfeil) sowie an der TMS-Spule (weißer Pfeil) ist jeweils ein Sensor der für die elektromagnetische Navigation fixiert. Im Hintergrund der Bildschirm für die Echtzeit-Navigationskontrolle.*

*Bilder Mitte) 3D-Ansicht des MRTs auf dem Navigations-Bildschirm (orange = Tumor). Der TMS Impuls ist mittels der line-of-sight Navigation auf die Kortexoberfläche projiziert. Im linken Bild trifft der Impuls schräg auf den Kortex auf (blau und violett sichtbar), im rechten Bild orthogonal (nur blau sichtbar).*

*Bild rechts) Ergebnis des TMS- und intraoperativen Motormappings (IOM) eines Beispielpatienten. Beide Verfahren wurden im selben 5mm Raster durchgeführt. Weißer Punkt: Mapping Raster; gelber Punkt: TMS-positiver Stimulationspunkt; blauer Punkt: IOM- positiver Stimulationspunkt; gelb/blauer Punkt: positiver Stimulationspunkt für TMS und IOM; roter Punkt: center-of-gravity für M. abductor pollicis brevis (gleicher Punkt für TMS und IOM).*

**Seiten 30-36:**

„Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. Neurosurgery. 2009 Dec;65(6 Suppl):93-8; discussion 98-9.“

<http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935007>













### 3.2 Genauigkeit des weiterentwickelten TMS Systems ("e-field Navigation")

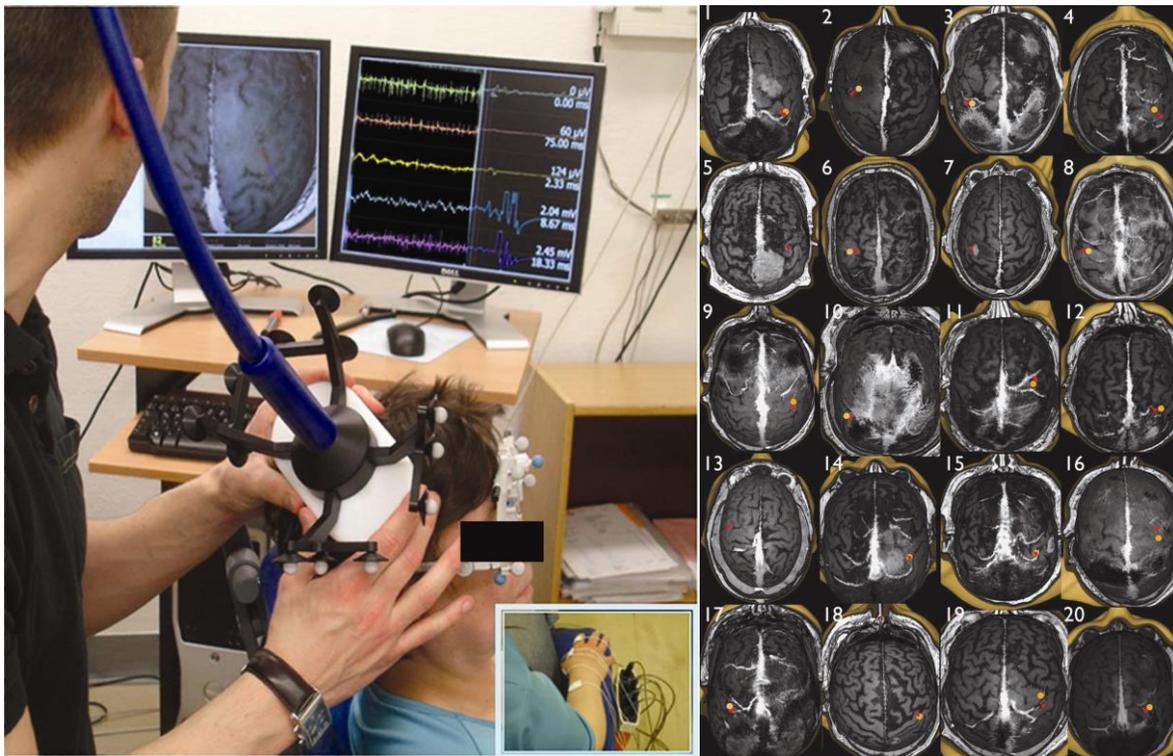
*Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, Karhu J, Vajkoczy P, Suess O. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. Neurosurgery. 2011 Sep;69(3):581-8*

In der vorausgegangenen Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass die navigierte TMS ausreichend genau ist, um ihren klinischen Einsatz in der neurochirurgischen Operationsplanung zu rechtfertigen (Kapitel 3.1). Bei dieser Arbeit war eine „line-of-sight“ Navigation der TMS Spule angewendet worden, d.h., der Spulenmittelpunkt wurde orthogonal auf den Kortex projiziert, um die Stimulus-Lokalisation zu bestimmen. Diese Technik berücksichtigt jedoch nicht die komplexe Interaktion zwischen dem induziertem elektrischen Feld und der ortsspezifischen Kortexanatomie. Je nach Ausrichtung und Kippung der Spule und der lokalen Anatomie kann das maximale elektrische Feld mehrere Millimeter entfernt vom mittels „line of sight“ Verfahren projizierten Punkt liegen und somit zu einer signifikanten Ungenauigkeit führen<sup>57</sup>.

Als Weiterentwicklung wurde ein integriertes System entwickelt, welches in Kenntnis der genauen Spulengeometrie, des evozierten Magnetfeldes sowie der Position der Spule über dem Kortex unter Berücksichtigung aller 6 Freiheitsgrade die Verteilung des induzierten elektrischen Feldes sowie die Richtung des induzierten Stromflusses auf der Kortexoberfläche darstellt („e-field navigation“) <sup>57</sup>. In der vorliegenden Studie wurde erstmalig untersucht, wie genau die mit dem neuartigen System erhobenen Untersuchungsergebnisse mit dem Goldstandard der intraoperativen Kortexstimulation korrelieren.

Bei 20 Patienten mit Tumoren im Bereich des motorischen Kortex wurden sowohl ein präoperatives Motormapping mittels „e-field navigated“ TMS als auch eine intraoperative Analyse mit direkter Kortexstimulation durchgeführt. Die Stimulationspunkte wurden hierbei entsprechend der klinischen Fragestellung frei Hand aufgesucht, ohne ein Raster wie in der vorangegangenen Studie. Der Vergleich der nTMS mit dem Goldstandard der direkten Kortexstimulation zeigte, dass das nTMS-Mapping in jedem Fall den richtigen Gyrus als Ort des primär motorischen Kortex identifizierte und dass die mittlere Distanz zwischen den nTMS und

IOM positiven Stimulationspunkten  $7.83 \pm 1.18 \text{ mm}$  betrug. Es konnte somit eine sehr gute Korrelation der nTMS Ergebnisse mit den IOM Ergebnissen gezeigt werden. Die Daten dieser Studie, insbesondere die zuverlässige Identifikation des Gyrus präzentralis auch bei tumorbedingt veränderter Anatomie, war die Grundlage für die Zulassung des präoperativen motorischen Mappings mittels nTMS in den USA durch die FDA.



**Abb 10: Motormapping mit e-field navigierter TMS**

© Picht

*Bild links) Die optisch navigierte Stimulationsspule ist über dem Motorkortex der Patientin platziert. Auf dem linken Bildschirm ist die e-field Navigation des induzierten Stromimpulses dargestellt (siehe auch Abb. 8), auf dem rechten Bildschirm die EMG-Signale der fünf konnektierten Zielmuskeln.*

*Bild rechts) Ergebnis des TMS- und intraoperativen Motormappings (IOM) für alles 20 Patienten. Beide Verfahren wurden frei Hand durchgeführt. Die roten Punkte markieren jeweils den TMS hotspot, die orangenen Punkte den IOM hotspot für den M. abductor pollicis brevis. Bei den Patienten 5 (intraoperative Blutung), 7 (Biopsie) und 13 (keine OP) ist nur die TMS Messung durchgeführt worden.*

**Seiten 39-47:**

„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. 2011 Sep;69(3):581-8; discussion 588.“

<http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182181b89>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21430587>















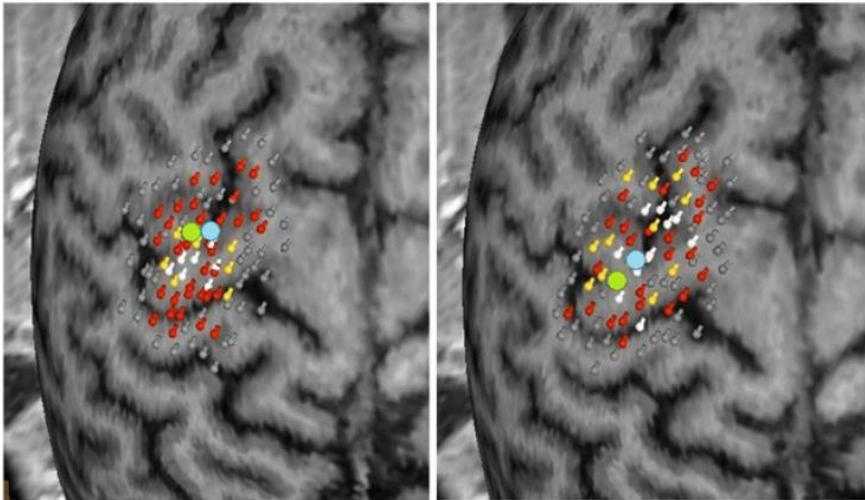


### 3.3 Reproduzierbarkeit der TMS Motormapping Ergebnisse

*Zdunczyk A, Fleischmann R, Schulz J, Vajkoczy P, Picht T. The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients. Acta Neurochir [Wien]. 2013 Jul;155[7]:1309-17.*

Ein kritischer Punkt bei der Etablierung einer diagnostischen Methode für die klinische Routine ist die Frage, inwiefern ihre Ergebnisse über die Zeit und zwischen verschiedenen Untersuchern reproduzierbar sind. Um zu analysieren, ob die in der vorhergehenden Studie (Kapitel 3.2) nachgewiesene Genauigkeit des nTMS Motormappings reproduzierbar ist, führten wir bei 10 gesunden Probanden sowie bei 10 Patienten mit Hirntumoren in motorischen Arealen eine „Test-Retest“ Untersuchung durch. In allen Fällen wurde das Motormapping am gleichen Tag durch einen erfahrenen Untersucher und einen Anfänger durchgeführt. Weiterhin wurde bei den Probanden die Untersuchung nach zwei Wochen wiederholt; hierbei wurden beide Messungen durch den gleichen, erfahrenen Untersucher durchgeführt.

Als Vergleichsparameter wurden jeweils der gewichtete Schwerpunkt (center-of-gravity) sowie der Ort der stärksten Muskelantwort (hotspot) verwendet. Es zeigte sich, dass die Distanz zwischen den Schwerpunkten für alle Messungen im Durchschnitt unter 5mm lag. Diese Studie bewies demnach, dass die nTMS Motormappings sowohl über die Zeit als auch zwischen Untersuchern verschiedenen Erfahrungsgrades eine sehr hohe Ergebnisstabilität aufweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Reproduzierbarkeit zwischen Probanden und Tumorpatienten keine signifikante Differenz aufwies. Die Tatsache, dass die intrakranielle Pathologie die Verlässlichkeit der Methodik nicht verschlechtert ist naturgemäß von größter Wichtigkeit für die prächirurgische klinische Routine. Als größter Einflussfaktor für Messungenauigkeiten konnte die Qualität der Muskelableitung im EMG identifiziert werden. Je größer die Spontanaktivität im EMG, also je „unruhiger“ das EMG bei entspanntem Muskel, je größer waren die Abweichungen zwischen den Messungen. Die Schlussfolgerung für die klinische Implementation der nTMS war, dass bei der Untersuchung sehr genau auf die Einhaltung der bestmöglichen EMG Qualität zu achten ist (siehe auch Kapitel 2.2).



**Abb. 10: Reproduzierbarkeit des TMS Motormapping Ergebnisses**

© Picht

*Bild links) TMS Motormapping Ergebnis Untersuchungszeitpunkt 1: graue Pins = keine MEP-Antwort nach TMS Stimulation, rote Pins = MEP > 50 microvolt, gelbe Pins = MEP > 500 microvolt, weiße Pins = MEP > 1000 microvolt; grüner Punkt = center-of-gravity, blauer Punkt = hotspot (M. abductor pollicis brevis)*

*Bild rechts) TMS Motormapping Ergebnis Untersuchungszeitpunkt 2 nach 14 Tagen: der Abstand zwischen den centers-of-gravity beträgt 4,51 mm, zwischen den hotspots 7,15 mm*

**Seiten 50-58:**

„Zdunczyk A, Fleischmann R, Schulz J, Vajkoczy P, Picht T. The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients. Acta Neurochir (Wien). 2013 Jul;155(7):1309-17.“

<http://dx.doi.org/10.1007/s00701-013-1665-5>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23479092>

















### 3.4. TMS-basierte DTI Faserbahndarstellung

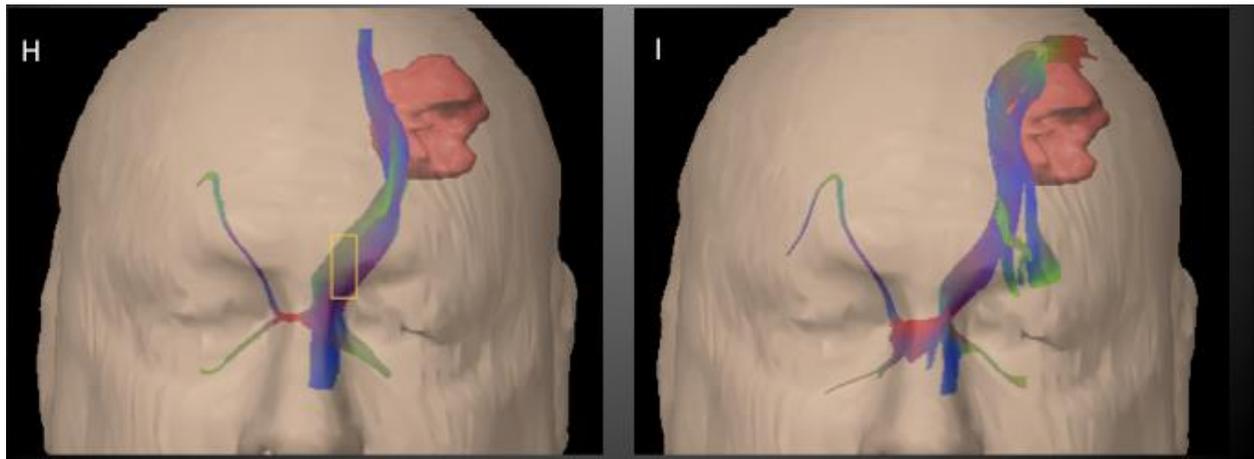
*Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. Neuroimage. 2012 Sep;62[3]:1600-9.*

Theoretisch ist zwar mit hohen Stimulationsintensitäten die Induktion eines elektrischen Feldes bis ca. 4.5 cm unterhalb der Spule möglich, jedoch wird hierbei das gesamte Gewebe zwischen Spule und Apex des Magnetfeldes elektrisch induziert, so dass eine Funktionsanalyse im Sinne eines Mappings nicht möglich ist<sup>54, 57</sup>. Die prächirurgische nTMS Analyse ist somit auf den Kortex begrenzt. Die Identifikation der langen Assoziationsbahnen, die kortikale Funktionszentren untereinander oder mit peripheren Effektororganen verbinden, war bis zur Einführung des „Diffusion-tensor-imaging“ (DTI) nur durch direkte subkortikale elektrische Stimulation intraoperativ möglich. Die DTI Bildgebung ist eine noch neue Methode, die auf der gerichteten Diffusion von Wassermolekülen entlang von Faserbahnen beruht. Diese gerichtete Diffusion wird als „fraktionale Anisotropie“ innerhalb des „isotropen“ Gesamtsystems Gehirn bezeichnet und kann durch eine spezielle Auswertung diffusionsgewichteter MRT Datensätze visualisiert werden. Die Genauigkeit der Methodik bzgl. ihrer anatomisch-funktionellen Zuordnung kann potentiell durch intrakranielle Pathologien wie Hirntumore gestört werden. Auffällig ist in der Literatur weiterhin die Verwendung diverser statistischer Methoden zur Berechnung der Diffusionstensoren, was bei der Verwendung verschiedener Softwares beim gleichen Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen führt<sup>80</sup>.

Ein kritischer Punkt bei der Durchführung der DTI Bildgebung ist die Definition sogenannter „Seedpoints“ (Startpunkte), an denen der Software-Algorithmus beginnt nach Faserbahnen „zu suchen“. Diese Seedpoints werden üblicherweise „knowledge based“ platziert, also abhängig von der Erfahrung und Meinung des jeweiligen Untersuchers. Weiterhin ist das Endresultat von weiteren Softwareeinstellungen abhängig, die üblicherweise ebenso individuell durch den Untersucher gewählt werden müssen<sup>80, 97</sup>. Der Ansatz unserer DTI Studie war es nun, das Vorgehen für die von uns verwendete, und weit verbreitete, Software zu standardisieren. Hierfür benutzen wir ausschließlich die MEP positiven kortikalen nTMS Punkte als Seedpoints. Hierdurch konnten wir sicherstellen, dass alle dargestellten Faserbahnen von Punkten

ausgehen, die essentielle motorische Funktion tragen. Bezüglich der weiteren Parameter, die bei einer DTI Untersuchung definiert werden müssen, ist der verwendete statistische Schwellenwert, der über die Darstellung der Anzahl und Dicke der dargestellten Fasern entscheidet, der wichtigste. Dieser wird üblicherweise individuell nach dem Gutdünken des Untersuchers eingestellt, bis das Ergebnis dem entspricht, was a-priori erwartet wurde. Um eine Standardisierung des Vorgehens zu etablieren, bestimmten wir bei 50 Patienten mit Tumoren im Bereich der Pyramidenbahn den höchsten statistischen Schwellenwert, der noch zur Darstellung von Fasern führte und haben dann die DTI Darstellung mit 75% und 50% dieses Wertes durchgeführt. Das resultierende Ergebnis wurde von den behandelnden Neurochirurgen bzgl. seiner Plausibilität und Nützlichkeit für die Operationsplanung bewertet. Zudem wurde eine Faserbahndarstellung nach dem üblichen Vorgehen durch eine unabhängige Person angefertigt und ebenso den behandelnden Ärzten vorgelegt.

Bei allen 50 Patienten war die Darstellung der Faserbahnen erfolgreich und durch die Standardisierung des Verfahrens untersucherunabhängig. Die Faserbahndarstellung mit einem statistischen Schwellenwert von 75% wurde von den Operateuren als am hilfreichsten für die Operationsplanung eingeschätzt. Zudem wurde die nTMS-basierte Faserbahndarstellung in jedem Fall dem klassischen Verfahren vorgezogen. Der beschriebene Ansatz für die Faserbahndarstellung verbessert somit die Operationsplanung. Zudem ist es durch die Standardisierung erstmalig möglich, Ergebnisse verschiedener Untersucher miteinander zu vergleichen.



**Abb. 11: TMS-basierte Faserbahndarstellung**

© Picht

*Bild links) Tumor (rot) mit motorischer Faserbahn (blau-grün), dargestellt basierend auf klassischer Platzierung mittels Startpunkt im Bereich des Hirnstamms (gelber Kasten). Die Faserbahn endet kortikal ca. 3 cm medial des oberflächlichen Tumoraspekts*

*Bild rechts) Anterograde Faserbahndarstellung ausgehend von dem TMS positiven kortikalen hotspot (gelber Ball). Die Faserbahn befindet sich in direktem Kontakt mit dem medialen Aspekt des Tumors. Diese Erkenntnis bestätigte sich intraoperativ.*

**Seiten 62-71:**

„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 Sep;62(3):1600-9.

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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22659445>

















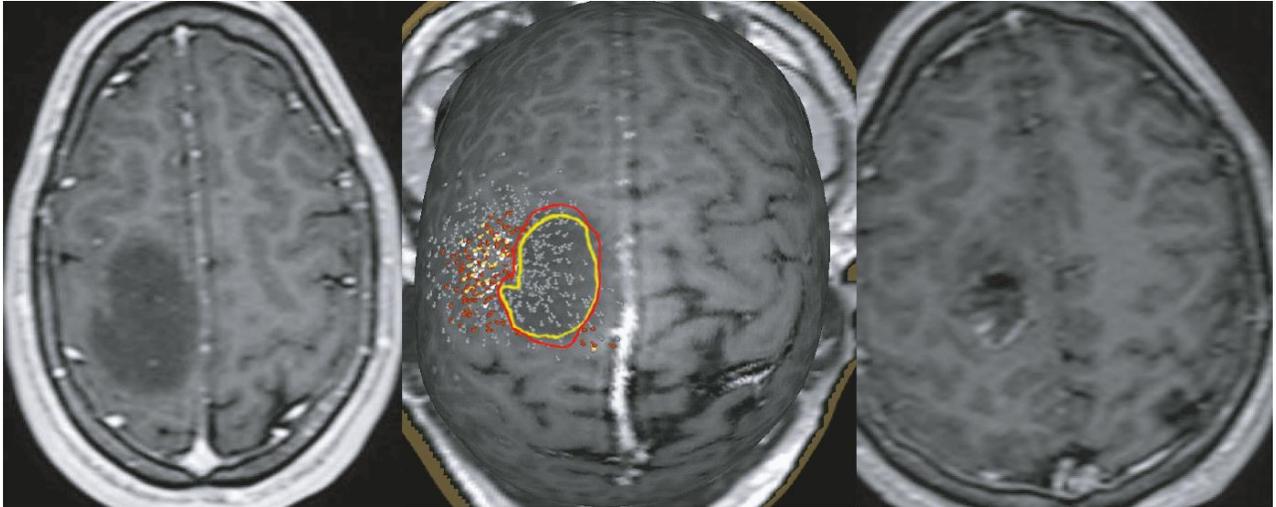


### 3.5 Einfluss von nTMS Motormapping auf das Behandlungsergebnis

*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.*

Ziel dieser Studie war es, in einer umfassenden Analyse die ersten 250 Patienten, die seit Einführung der „e-field navigated“ TMS in unserer Klinik im Jahr 2007 präoperativ mit nTMS untersucht wurden, mit einer historischen Kontrollgruppe vor Einführung der nTMS zu vergleichen. Hierfür wurden die Daten der ersten 250 konsekutiven nTMS Patienten (2007-2013) mit den Daten von 115 Kontrollpatienten verglichen (2004-2007). In beiden Gruppen waren überwiegend Patienten mit Gliomen und Metastasen vertreten. Beide Gruppen waren bezüglich aller bildgebenden, klinischen sowie soziodemografischen Variablen sehr genau gematched. Die klinischen Behandlungsalgorithmen, sowohl prä- als auch intraoperativ unterschieden sich ebenso nicht in beiden Gruppen.

Es zeigte sich, dass in der nTMS Gruppe in 25% der Fälle die anhand der anatomischen MRT Bildgebung vermutete Invasion des primär motorischen Kortex durch die nTMS Ergebnisse widerlegt wurde. Dies führte im Vergleich zu der historischen Kontrollgruppe zu einem Anstieg der Rate an vollständigen Resektionen von 42% auf 59% ( $p < 0.05$ ). Der progressionsfreie Intervall war in der Subgruppe der niedriggradigen Gliome mit 22.4 Monaten signifikant länger als in der Kontrollgruppe mit 15.4 Monaten ( $p < 0.05$ ). Hierbei wurde das verbesserte Resektionsergebnis nicht durch ein mehr an Morbidität erkauft – im Vergleich zu der Kontrollgruppe (8.5% neue bleibende Paresen postoperativ) war die Morbidität in der nTMS Gruppe sogar signifikant niedriger (6.1%). Die Daten zeigten eine deutliche Verbesserung der Behandlungsqualität nach Einführung der nTMS als präoperative Untersuchungsmodalität.



**Abb. 12: Das TMS Motormapping ermöglicht frühzeitige Resektionen von niedriggradigen Gliomen in eloquenter Lokalisation** © Picht

*Bild links) ein nicht-Kontrastmittel-aufnehmendes Gliom (Grad II) der linken Hemisphäre bei einem jungen Patienten (28J) ohne neurologisches Defizit (einmaliger Krampfanfall). Der Tumor umfasst den primär motorischen Kortex. Angesichts der eloquenten Lage ist die Empfehlung zur operativen Therapie kontrovers.*

*Bild Mitte) Das TMS Motormapping zeigt eindeutig, dass im Bereich des Tumors keine motorische Funktion ist (graue Pins). Hieraufhin wurde dem Patienten die operative Entfernung des Tumors empfohlen.*

*Bild rechts) Das postoperative Ergebnis mit der Resektionshöhle. Der Patient hatte ein transientes motorisches Defizit, das sich komplett zurückbildete.*

nTMS	n	Sex and age (range)	Functional outcome all histologies		Motor outcome all histologies (glioma only)		Extent of resection glioma only No. (%)	Progression-free survival glioma only All glioma/ low grade glioma
			On admission	3 mths. postop	On admission	3 mths. postop		
No	115	67 Men 48 Woman 53 years (23-81)	BMRC 4.2 (1-5) KPS 92 (50-100)	BMRC 4.0 (2-5) KPS 91 (60-100)	Motor deficit 55% (47%)	New deficits 8.5% (9.5%)	Gross total 23/55 (41.8%)* Subtotal 6/55 (10.9%) Partial 12/55 (21.2%) Biopsy 14/55 (25.4%)*	12.4 (3-38) / 15.4 (6-42)*
Yes	250	139 Men 111 Woman 54 years (19-82)	BMRC 4.1 (1-5) KPS 91 (50-100)	BMRC 4.3 (2-5) KPS 92 (60-100)	Motor deficit 59% (51%)	New deficits 6.1% (7.5%)	Gross total 75/128 (58.6%)* Subtotal 12/128 (9.4%) Partial 23/128 (18.0%) Biopsy 18/128(14.1%)*	15.5 (3-51) / 22.4 (11-50)*

**Abb. 16: TMS Motormapping verbessert das Behandlungsergebnis**

© Picht

*Im Vergleich zwischen dem Behandlungsergebnis von Patienten, die präoperativ einen TMS Untersuchung erhielten und Patienten, die ohne TMS Analyse operiert wurden, zeigt sich, dass der Anteil an vollständigen Resektionen in der Population der Gliome in der TMS-Gruppe signifikant höher war bei gleichzeitig nicht verschlechterten funktionellen Ergebnis. In der Population der niedriggradigen Gliome führt das verbesserte Resektionsergebnis zu einem verlängerten progressionsfreien Intervall in der TMS-Gruppe.*

**Seite 75-82:**

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.“

<http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nou110>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24923875>















## 4. DISKUSSION

TMS ist die einzige präoperativ anwendbare Methode, die eine Untersuchung mittels elektrischer Stimulation analog zum Goldstandard der intraoperativen Stimulation ermöglicht. Der transkraniell applizierte Magnetimpuls und das hierdurch entstehende elektrische Feld erzeugen innerhalb des Kortex einen Induktionsstrom. Dieser führt über eine Depolarisation sowohl von Pyramidenzellen als auch Interneuronen zu einem kortikospinalen Impuls. Die dargestellten Arbeiten haben gezeigt, dass bei Verwendung einer fokussierenden Doppelringpule in Kombination mit der Navigation des elektrischen Feldes die kortikalen Areale, deren Stimulation zu einer Muskelantwort führt, mit derselben Reliabilität als eloquent angesehen werden können, wie bei der invasiven Untersuchung mit dem Goldstandard der direkten elektrischen Stimulation des Kortex<sup>53, 58</sup>. Ebenso zeigte sich, dass die nTMS untersucherunabhängig zu kongruenten Ergebnissen führt – eine wichtige Voraussetzung für ein klinisches Routineinstrument<sup>98</sup>. Der Einsatz der TMS in der präoperativen Diagnostik bei Patienten mit Tumoren in vermeintlich eloquenter Lokalisation führt zu einer Verbesserung des Behandlungsergebnisses, insbesondere hinsichtlich des Resektionsausmaßes<sup>99, 100</sup>.

### **4.1 Hin zu einer individualisierten Hirntumorbehandlung**

Die Abschätzung des behandelnden Arztes, wie risikoreich eine Hirntumoroperation für das Auftreten eines neurologischen Defizits ist, stützt sich traditionellerweise auf die Erfahrung des Arztes bei der Interpretation der anatomischen Bildgebung in Zusammenschau mit dem klinischen Befund. Die Empfehlung bezüglich einer möglichen chirurgischen Therapie - von einer Biopsie bis zu einer vollständigen Resektion reichend – wird häufig maßgeblich von dem zu erwartenden Risiko für das Auftreten eines neurologischen Defizits beeinflusst. So sind etwa niedriggradige Gliome in ca. zwei Dritteln der Fälle in vermeintlich funktionell kritischen Arealen lokalisiert<sup>101</sup>. Die Beurteilung der räumlichen Beziehung zwischen der operierenden Läsion und diesen vermeintlich funktionswichtigen Arealen hat somit größten Einfluss auf die

Behandlungsempfehlung und beruht üblicherweise auf der subjektiven Meinung des jeweiligen Arztes. Bei der Therapieempfehlung wird bei der Abwägung zwischen maximaler Tumorresektion und Risiko eines persistierenden neurologischen Defizits bei Tumoren in vermeintlich kritischer Lokalisation, d.h. Tumoren in räumlichen Bezug zu üblicherweise Funktion tragenden Arealen, unter der Prämisse des Funktionserhalts und in Rücksprache mit dem Patienten und seiner Bereitschaft, dieses Risiko mitzutragen, üblicherweise eher ein konservatives Vorgehen empfohlen, was zu einem geringeren Resektionsausmaß und somit bei Gliomen zu einem kürzeren Überleben führt<sup>1, 3, 102, 103</sup>. Die zuverlässige Unterscheidung eloquenter von resektablen Arealen ist somit entscheidend, um den bestmöglichen chirurgischen Behandlungserfolg für den individuellen Patienten zu gewährleisten<sup>4</sup>.

## **4.2 Der Einfluss präoperativer Studien auf intraoperative Entscheidungen**

### **4.2.1 Theoretische Überlegungen**

Die Medizin, und so auch die Hirntumorchirurgie, ist zunehmend um die Etablierung allgemeingültiger Behandlungsstandards bemüht (Evidenz basierte Medizin). Bei der Therapie von Gliomen ist die Evidenzlage klar – die Menge des residualen Tumolvolumens korreliert umgekehrt proportional mit dem Überleben<sup>2, 3</sup>. Die Konsequenz für die Behandlungsplanung ist dementsprechend, das größtmögliche Resektionsausmaß anzustreben. Unter der Prämisse, ein neues neurologisches Defizit unbedingt zu vermeiden, ist die Therapiestrategie bei Tumoren, die anhand der MRT als vermeintlich eloquent gelegen eingestuft werden, jedoch in der Regel eher konservativ. In der Tat zeigen die publizierten Daten, dass der einzige unabhängige Prädiktor für das erreichte Resektionsausmaß neben dem Alter der Patienten die Vermutung des jeweiligen Chirurgen ist, dass der Tumor eloquente, also funktionswichtige Areale involviere. Lokalisation eines Tumors in vermutet eloquenter Lage führt zu schlechteren Resektionsergebnissen<sup>3</sup>. Dies ist zwangsläufig der Fall, wenn eloquente Areale durch den Tumor infiltriert sind und dieser Tumoranteil somit inoperabel ist. Darüberhinaus wurde jedoch gezeigt, dass die präoperative Einschätzung, ein Tumor involviere eloquente Areale, selbst dann zu einem kürzeren progressionsfreien Intervall führte, wenn diese Annahme intraoperativ widerlegt wurde<sup>101</sup>.

Die Tatsache, dass die vermutete eloquente Lokalisation eines Glioms ein unabhängiger Prediktor für ein kürzeres progressionsfreies Überleben ist - auch bei Patienten, die unter zu Hilfenahme von IOM operiert werden - rechtfertigt per se die Forderung nach einem präoperativen funktionellen Mapping. Bei Patienten, bei denen die vermutete eloquente Lokalisation des Tumors durch das präoperative Mapping widerlegt werden kann, wird ein besseres Behandlungsergebnis erzielt als bei Patienten mit Tumoren in vermeintlich eloquenter Lokalisation ohne präoperatives Mapping. In einer der Studien dieser Habilitationsschrift wurde gezeigt, dass in 25% der Fälle die vermutete motorisch eloquente Lokalisation durch das nTMS-Mapping widerlegt wurde<sup>99</sup>. Warum die präoperative Klärung der funktionellen Anatomie zu einem besseren Operationsergebnis führt als die alleinige intraoperative Analyse ist einer objektiven Analyse nur schwer zugänglich.

Folgende Erkenntnisse ergeben sich aus dem Studienkontext:

A) der präoperativ zwischen Arzt und Patient gemeinsam festgelegte Plan über das angestrebte Resektionsausmaß und die Bereitschaft des Patienten ein bestimmtes Maß an Risiko für das Auftreten eines neuen neurologischen Defizits auf sich zu nehmen, basiert üblicherweise auf den anatomischen MRT Bildern. Wird intraoperativ festgestellt, dass die Areale, die essentielle Funktion tragen, weiter vom Tumor entfernt sind als angenommen, wirkt sich der präoperative Konsens mit dem Patienten trotzdem weiter aus und beeinflusst intraoperative Entscheidungen. Das präoperative TMS-Mapping führt in 25-40% der Fälle zu einer Änderung des präoperativen Plans im Sinne von „mehr Resektion“ und nur in 1-5% der Fälle zu „weniger Resektion“<sup>104</sup>. Der präoperative Konsens wird also basierend auf den exakten TMS-Mapping Daten in der Regel in Richtung einer vollständigeren Resektion beeinflusst. Dies wirkt sich insbesondere zum Ende der Resektion hin dahingehend aus, die Tumorsektion weiter bis an die funktionellen Grenzen heran zu führen.

B) die intraoperative elektrische Stimulation ist auch über 100 Jahre nach ihrer Einführung in die klinische Neurochirurgie und ihrer weitgehend unveränderten Durchführung der Goldstandard für die Identifikation funktionswichtiger kortikaler und subkortikaler Strukturen. Ihr positiver Einfluss auf das chirurgische Ergebnis bei Gliomen in kritischer Lokalisation ist belegt, wenn auch in keiner randomisierten Studie<sup>9</sup>. Die Interpretation der

intraoperativen Stimulationsergebnisse ist jedoch nicht standardisiert. In Abhängigkeit der verwendeten Stimulationshardware und ihrer Spezifikationen, der Narkoseführung sowie individueller Faktoren wie etwa dem neurologischen Status und insbesondere der Erfahrungen des Operationsteams werden unterschiedliche Algorithmen verwendet bezüglich der Frage, welche Stimulationsergebnisse als Warnkriterium und welche als „Stopp-Signal“ für die Resektion verwendet werden. So existieren etwa für das Mapping und das ggf. gleichzeitig durchgeführte motorische Monitoring während der subkortikalen Resektion von intrinsischen Tumoren in der Nähe der Pyramidenbahn verschiedene Protokolle<sup>29, 105</sup>. Es besteht kein Konsens bezüglich der Frage, welche IOM Phänomene als „sichere“ Zeichen eines drohenden postoperativen Defizits angesehen werden müssen und somit als "Stopp-Signal" dienen könnten. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass entgegen früheren Empfehlungen heutzutage Konsens besteht, die Resektion ohne Sicherheitssaum bis möglichst nah an die funktionellen Strukturen, z.B. die Pyramidenbahn, heranzutragen<sup>106, 107</sup>.

Zusammengefasst lässt sich aus den Punkten A und B schlussfolgern, dass der präoperative Konsens über das angestrebte Resektionsausmaß die intraoperativen Entscheidungen beeinflusst. Nähert sich die Resektion etwa einem funktionswichtigen motorischen Areal, angezeigt durch Muskelantworten (MEPs) bei zunehmend niedrigen elektrischen Stimulationsstärken, wird die Resektion in der Regel früher beendet bei einem nicht konkret in Konsens mit dem Patienten präoperativ festgelegten Plan. Umgekehrt wird die Resektion eher fortgeführt, wenn ein konkretes Operationsziel vereinbart wurde, welches nach TMS-Mapping in Kenntnis der exakten räumlichen Beziehung zwischen Tumor und funktionellen Arealen auf einer objektiven Nutzen-Risiko-Analyse basierend in Konsens mit dem Patienten festgelegt wurde.

#### **4.2.2 Der Einfluss von TMS auf den Behandlungsplan**

Damit das präoperative funktionelle Mapping sich derart auf die Behandlungsplanung und Durchführung auswirken kann, wie unter 4.2.1 beschrieben, muss die verwendete Technologie höchsten Ansprüchen bezüglich ihrer Genauigkeit und Zuverlässigkeit genügen und zudem leicht verfügbar sein. Die TMS ermöglicht als einzige nicht-invasive Technologie die

gezielte, schmerzfreie elektrische Stimulation umschriebener Kortexareale analog zum Goldstandard der intraoperativen elektrischen Stimulation. Der behaviorale Effekt wird am Effektor-Organ mittels auf die Extremitätenmuskulatur aufgebrachten EMG Elektroden gemessen. Es besteht also ein klarer kausaler Zusammenhang zwischen Stimulation und Stimulationsort sowie dem beobachteten Effekt. Seit Einführung der navigierten TMS in die klinische Neurochirurgie<sup>53</sup>, haben diverse Studien die Genauigkeit der nTMS im Vergleich zum Goldstandard der direkten Kortexstimulation überprüft und belegt<sup>99, 108-114</sup>. Ebenso wurde die Beobachtung, dass das TMS Motormapping unabhängig von Untersucher und Untersuchungszeitpunkt kongruente Ergebnisse erzielt<sup>98</sup>, durch weitere Arbeitsgruppen bestätigt<sup>115-117</sup>.

Die Validierung der nTMS als zuverlässige Mapping Methode hat schnell zu ihrer Integration in die präoperative Routine-Diagnostik geführt. Dies ermöglichte es, bereits kurz nach Etablierung der nTMS in der Neurochirurgie Studien durchzuführen, welche den Vergleich des Behandlungsergebnisses von Patienten mit Tumoren in motorischen Arealen, die eine präoperative TMS Untersuchung erhielten, mit dem Ergebnis von Patienten vor Einführung der nTMS zum Gegenstand hatten. Es wurden insgesamt 350 Patienten in zwei unabhängige Studien eingeschlossen. Beide Studien belegten, dass in der TMS-Gruppe signifikant mehr vollständige Resektionen erreicht wurden bei gleichzeitig verringerter Inzidenz neuer postoperativer motorischer Defizite. In der Subpopulation der niedriggradigen Gliome konnte zudem ein verlängertes progressionsfreies Überleben als Folge des verbesserten Resektionsausmaßes gezeigt werden<sup>99, 118, 119</sup>.

Die klinische Routineanwendung der nTMS in der präoperativen Funktionsanalyse hat demnach die unter 4.2.1 aufgestellte Hypothese des möglichen Einflusses präoperativer Studien auf das Behandlungsergebnis bei vermeintlich eloquent lokalisierten Hirntumoren bestätigt.

### 4.3 Intraoperative Anwendung der TMS Daten

Die präoperativen Untersuchungsergebnisse werden routinemäßig in die OP-Saal Navigation eingespielt. Nachdem der MRT Datensatz mit den integrierten funktionellen Daten und der Patientenkopf mittels der sogenannten co-Registrierung in Übereinstimmung gebracht wurden sind die funktionellen TMS Informationen während der Operation jederzeit für den Chirurgen verfügbar<sup>110, 120</sup>. Hierfür werden entweder spezielle navigierte Zeigeinstrumente in das OP-Feld gehalten, deren Position dann auf dem Navigationsbildschirm angezeigt wird oder die funktionellen Daten werden direkt in das Mikroskop eingespielt und in das Sichtfeld des Chirurgen überlagert.

Während der Operation ist ein unkritisches Verlassen auf den präoperativen Plan zur Festlegung der Resektionsgrenzen aus mehreren Gründen nicht möglich. Die funktionelle Information wird präoperativ Clustern von Voxeln des dünn-schichtigen MRT Datensatzes zugeschrieben. Der intraoperative Zugriff auf diese im präoperativen MRT hinterlegten Informationen unterliegt einer Reihe möglicher Ungenauigkeiten. Neben einer der kraniellen Navigation systemimmanenten Ungenauigkeit von ca. 2 mm bei der Überlagerung des Navigations-MRTs mit dem Patientenkopf ist in diesem Zusammenhang insbesondere der sogenannte „brainshift“ zu erwähnen: Durch die chirurgische Manipulation kann es zu Massenverschiebungen kommen, so dass der präoperativ gewonnene MRT Datensatz nicht mehr mit der aktuellen intraoperativen Situation übereinstimmt. Dieser brainshift ist bei malignen Tumoren besonders ausgeprägt und kann leicht über 5mm betragen<sup>121, 122</sup>. Eine Anpassung des präoperativen Datensatzes an die aktuelle Operationssituation ist theoretisch durch intraoperative Bildgebung möglich (Ultraschall, MRT, CT). Eine verlässliche automatisierte Aktualisierung des präoperativen Plans mit intraoperativer Bildgebung ist jedoch mit den zur Zeit verfügbaren Methoden noch nicht möglich. Die nTMS Daten müssen entsprechend immer unter Berücksichtigung der makroskopischen Anatomie angewendet werden. Während nach Eröffnung der Dura und vor Beginn der Tumorsektion noch kein, oder wenig brainshift aufgetreten ist und die nTMS Daten somit zuverlässig sind, muss mit zunehmender Tumorsektion die mögliche Massenverschiebung berücksichtigt werden.

Zur Schonung eloquenter Areale ist neben der Lokalisation dieser Bereiche die kontinuierliche Funktionsüberwachung ein weiteres Instrument, um das Morbiditätsrisiko zu senken. Die Überwachung von Funktion ist naturgemäß nur intraoperativ möglich. Dies wird entweder im Rahmen einer Wachoperation durchgeführt, bei welcher der Patient repetitive Bewegungen ausführt die kontinuierlich beurteilt werden oder durch die Ableitung von über den gesamten Operationsverlauf elektrisch ausgelöst (entweder transkraniellen oder direkt kortikalen) Muskel MEPs<sup>24</sup>. Ein weiterer Grund, intraoperative Elektrostimulation zusätzlich zur präoperativen Funktionsdiagnostik anzuwenden ist die theoretische Möglichkeit, dass die operative Manipulation akute Plastizität, also funktionelle Reorganisation induziert<sup>13, 123</sup>. Die mögliche funktionelle Relevanz dieser sporadischen Beobachtung ist jedoch ungewiss, so dass diese eher hypothetische Möglichkeit nicht den routinemäßigen Einsatz intraoperativer neurophysiologischer Methoden rechtfertigt.

#### **4.4 Funktionelle Bildgebung versus TMS**

Unter dem Oberbegriff funktionelle Bildgebung lassen sich alle Verfahren subsumieren, bei denen der Patient willentlich eine Aktivität durchführt und hierdurch bedingte Veränderungen der zerebralen Aktivität mittels eines Scanners gemessen werden. Die veränderte Aktivität kann sich auf die neuronale elektrische Aktivität beziehen (EEG, MEG), die Durchblutung (fMRI) oder den Metabolismus (PET). Im Kontext mit der neurochirurgischen Anforderung eines exakten und zuverlässigen Mappings haben diese Methoden einen systematischen Nachteil: Willentlich durchgeführte Aktivitäten können nie spezifisch nur eine bestimmte Nervenzellpopulation aktivieren, da es immer zu co-Aktivierungen vergesellschafteter Systeme kommt (z.B. das sensorische Feedback bei jeder motorischen Aktion). Dies bedeutet, dass die gemessenen Aktivitätsveränderungen immer eine komplexe Reaktion mehrerer Netzwerke auf eine unspezifische Aktivierung abbilden. Zudem sind die messbaren Aktivitätsveränderungen gering, so dass eine Mittelung mehrerer Untersuchungsdurchläufe durchgeführt werden muss. Zusammengenommen führen beide Effekte dazu, dass bei der Auswertung statistische Signifikanzschwellen individuell festgelegt

werden müssen, die direkt die Ausdehnung des als „aktiv“ definierten Hirnareals beeinflussen<sup>124-127</sup>.

Hieraus ergeben sich zwei Schlussfolgerungen: Funktionell bildgebende Verfahren zeigen nur eine mäßige Übereinstimmung mit dem Goldstandard der direkten elektrischen Kortexstimulation und sind somit nur eingeschränkt für die Operationsplanung einsetzbar<sup>14-16</sup>. Auf der anderen Seite, kann ihre Eigenschaft Netzwerkaktivitäten abzubilden, ausgenutzt werden, um in longitudinalen Studien Veränderungen von funktionellen Netzwerken darzustellen<sup>6, 7, 123</sup>. Sie bilden hiermit eine wichtige komplementäre Funktion zu den funktionstestenden Verfahren.

Die Genauigkeit des Motormappings von TMS und funktionell bildgebenden Verfahren (fMRT, MEG) wurde in mehreren Studien mit dem Goldstandard der direkten intraoperativen Kortexstimulation verglichen. In allen Studien wiesen die TMS Ergebnisse eine signifikant bessere Korrelation mit dem Goldstandard auf, als die funktionell bildgebenden Verfahren<sup>108-112, 120</sup>. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass auch die Reproduzierbarkeit der fMRT Ergebnisse denen der TMS Ergebnisse unterlegen ist<sup>98, 115-117</sup>. Die funktionelle Kernspintomographie wies insbesondere bei der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchern Schwächen auf<sup>51, 52</sup>.

Ein Nachteil der TMS ist, dass der direkten Stimulation nur kortikale Areale, nicht aber subkortikale Faserbahnsysteme zugänglich sind. Um auch die für den Funktionserhalt so wichtige subkortikale Konnektivität mit in die Operationsplanung einbeziehen zu können, hat sich gezeigt, dass die standardisierte Durchführung der DTI Faserbahndarstellung unter Verwendung der kortikalen TMS positiven Punkte als Startpunkte für den DTI Algorithmus die klinische Wertigkeit der DTI Faserbahndarstellung signifikant erhöht<sup>81, 82</sup>. Hierbei ermöglicht die präoperative TMS-basierte DTI Faserbahndarstellung die Patienten, je nach Abstand zwischen den Faserbahnen und dem Tumor, in eine hoch- und eine niedrig-Risiko Gruppe (für das Auftreten postoperativer motorischer Defizite) einzuteilen<sup>99</sup>.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Patientenberatung ist der mögliche Gewinn an Überlebenszeit durch die Operation so exakt wie möglich gegen das Morbiditätsrisiko abzuschätzen. Risikoabschätzung anhand der anatomischen Bildgebung allein ist hierbei häufig unzureichend. Ziel jeder präoperativen Funktionsanalyse muss es sein, diejenigen Areale zu identifizieren, die essentielle Funktion tragen, d.h. funktionelle Areale, die nicht redundant sind und deren Schädigung ein bleibendes neurologisches Defizit verursachen würde.

Mit der navigierten TMS steht Klinikern nun erstmalig ein Verfahren zur Verfügung, welches es erlaubt, die motorischen Areale präoperativ mit ausreichender Genauigkeit und Zuverlässigkeit zu lokalisieren, um diese Information routinemäßig für die Risiko-Nutzen Abwägung im individuellen Fall zu nutzen. Im Rahmen der dieser Habilitationsschrift zugrunde liegenden Arbeiten hat sich ferner gezeigt, dass die TMS Analyse die Annahme, ein Tumor sei eloquent gelegen, in 25% der Fälle widerlegt und den Patienten somit eine Operation ermöglicht. Zudem führt die TMS Analyse zu erfolgreicheren Operationen (mehr vollständige Resektionen) und sichereren Operationen (weniger Defizite). Diese überzeugenden Daten haben bedingt, dass die navigierte TMS sich innerhalb der Neurochirurgie als präoperatives Routine-Instrument derzeit weltweit schnell verbreitet und von den entsprechenden Fachgesellschaften empfohlen wird. Durch die Erstellung eines individuellen Risikoprofils ermöglicht die navigierte TMS eine optimierte Risiko-Nutzen Abwägung im Rahmen der Patientenaufklärung, welche bei vermeintlich eloquent gelegenen Tumoren heutzutage nicht mehr ausschließlich anhand anatomischer Bildgebung erfolgen sollte.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Keles GE, Chang EF, Lamborn KR, Tihan T, Chang CJ, Chang SM, Berger MS (2006) Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J Neurosurg* Jul 105:34-40
- 2 Sanai N, Berger MS (2008) Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62:753-64
- 3 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology* 7:392-401
- 4 Pouratian N, Bookheimer SY (2010) The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. *Neurosurg Focus* 28(2):E3
- 5 Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H (2007) Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* Apr 130:898-914
- 6 Duffau H (2010) The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex* 58:325-37
- 7 Duffau H (2005) Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 4(8):476-86
- 8 Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H (2011) Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage* 56(3):992-1000
- 9 De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS (2012) Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 30(20):2559-65
- 10 Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 11(1):1106-7
- 11 Krings T, Chiappa KH, Foltys H, Reinges MH, Cosgrove GR, Thron A (2001) Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. *Neurosurg Rev* 24(4):171-9
- 12 De Benedictis A, Duffau H (2011) Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery* 68(6):1709-23
- 13 Duffau H (2001) Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(4):506-13
- 14 Hou BL, Bradbury M, Peck KK, Petrovich NM, Gutin PH, Holodny AI (2006) Effect

of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage* 32(2):498-97

15 Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, Auliac S, Clemenceau S, Sichez JP, Bitar A, Valery CA, Van Effenterre R, Faillot T, Srouf A, Fohanno D, Philippon J, Le Bihan D, Marsault C (2000) Correspondance between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 92:589-598

16 Picht T, Wachter D, Mularski S, Kuehn B, Brock M, Kombos T, Suess O (2008) Functional Magnetic Resonance Imaging and Cortical Mapping in Motor Cortex Tumor Surgery: Complementary Methods. *Zentralbl Neurochir* 69(1):1-6

17 Dalal SS, Guggisberg AG, Edwards E, Sekihara K, Findlay AM, Canolty RT, Berger MS, Knight RT, Barbaro NM, Kirsch HE, Nagarajan SS (2008) Five-dimensional neuroimaging: localization of the time-frequency dynamics of cortical activity. *Neuroimage* 40(4):1686-1700

18 Penfield W, Rasmussen T (1950) The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function. New York, Macmillan

19 Berger MS, Ojemann GA, Lettich E (1990) Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am* 1:65-80.

20 Kombos T, Suess O, Kern BC, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, Brock M (1999) Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 141:1295-1301

21 Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M (2001) Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95(4):608-614

22 Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J (2007) Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery* 61:337-346

22 Szelényi A, Deletis V (2004) Motor evoked potentials. *J Neurosurg* 101(3):563-4

23 Nuwer, MR, Schramm J, Mueller A (1991) Localization of motor cortex with median nerve somatosensory evoked potentials. *Intraoperative Neurophysiological Monitoring*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg

24 Suess O, Suess S, Brock M, Kombos T (2006) Intraoperative electrocortical stimulation of Brodmann area 4: a 10-year analysis of 255 cases. *Head Face Med* 3;2:20

25 Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J (1993) Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: Technical description. *Neurosurgery* 32:219-226

26 Szelényi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U (2010) Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 67(2):302-13

- 27 Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS (2004) Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 100(3):369-75
- 28 Szelényi A, Senft C, Jordan M, Forster MT, Franz K, Seifert V, Vatter H (2011) Intra-operative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods. *Clin Neurophysiol* 122(7):1470-5
- 29 Raabe A, Beck J, Schucht P, Seidel K (2014) Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: evaluation of a new method. *J Neurosurg* 120(5):1015-24
- 30 Rossini PM, Barker AT, Berardelli A (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application: report of an ICFN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79-91
- 31 Hess CW (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation. *J Physiol* 388: 397-419
- 32 Roth BJ, Saypol JM, Hallett M, Cohen LG (1991) A theoretical calculation of electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81:47-56
- 33 Barker AT, Freeston IL, Jalinous R (1987) Magnetic stimulation of the human brain and peripheral system: An introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20:100-109
- 34 Kammer T, Thielscher A (2003) Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 4:168-175
- 35 Brasil - Neto JP, Cohen LG, Panizza M (1992) Optimal focal transcranial magnetic activation of the human cortex: Effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulation intensity. *J Clin Neurophysiol* 9:132-136
- 36 Levy WJ, Amassian VE, Schmid UD, Jungreis C (1991) Mapping of motor cortex gyral sites non-invasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. *Encephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43: 51-75
- 37 Krings T, Buchbinder BR, Butler WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Rosen BR, Cosgrove GR (1997) Stereotactic transcranial magnetic stimulation: correlation with direct electrical cortical stimulation. *Neurosurgery* 41(6):1319-25
- 38 Atlas SW, Howard RS 2nd, Maldjian J, Alsop D, Detre JA, Listerud J, D'Esposito M, Judy KD, Zager E, Stecker M (1996) Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral gliomas: findings and implications for clinical management. *Neurosurgery* 38(2):329-38
- 39 Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, Labar DR, Krol G, Bilsky MH, Souweidane MM, DeAngelis LM, Gutin PH (2000) An integrated functional

magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 47(3):711-21

40 Krings T, Reinges MH, Erberich S, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Korinth M, Willmes K, Gilsbach JM, Thron A (2001) Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6):749-60

41 Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szelenyi A, Yahya H, Hermann E, Zimmermann M, Seifert V (2004) Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery* 55(4):904-14

42 Mueller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, Morris GL 3rd, Swanson SJ, Reichert K, Cox R, Haughton VM (1996) Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *Neurosurgery* 39(3):515-20

43 Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, Moller M, Ulmer S, Tomandl B, Fahlbusch R (1999) Integration of functional magnetic resonance imaging supported by magnetencephalography in functional neuronavigation. *Neurosurgery* 44:1249-1256

44 Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, Pekala JS, Voyvodic JT (2006) Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 240(3):793-802

45 Pujol J, Conesa G, Deus J, Lopez-Obarrio L, Isamat F, Capdevila A (1998) Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *J Neurosurg* 88(5):863-9

46 Schulder M, Maldjian JA, Liu WC, Holodny AI, Kalnin AT, Mun IK, Carmel PW (1998) Functional image-guided surgery of intracranial tumors located in or near the sensorimotor cortex. *J Neurosurg* 89(3):412-8

47 Hill DL, Smith AD, Simmons A, Maurer CR Jr, Cox TC, Elwes R, Brammer M, Hawkes DJ, Polkey CE (2000) Sources of error in comparing functional magnetic resonance imaging and invasive electrophysiological recordings. *J Neurosurg* 93(2):214-23

48 Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ (2000) The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 21(8):1415-22

49 Majos A, Tybor K, Stefanczyk L, Goraj B (2005) Cortical mapping by functional magnetic resonance imaging in patients with brain tumors. *Eur Radiol* 15(6):1148-58

50 Roux FE, Ibarrola D, Tremoulet M, Lazorthes Y, Henry P, Sol JC, Berry I (2001) Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system. *Neurosurgery* 49(5):1145-56

51 Fesl G, Braun B, Rau S, Wiesmann M, Ruge M, Bruhns P, Linn J, Stephan T, Ilmberger J, Tonn JC, Brückmann H (2008) Is the center of mass (COM) a reliable parameter for the localization of brain function in fMRI? *Eur Radiol* 18(5):1031-7

52 Havel P, Braun B, Rau S, Tonn JC, Fesl G, Brückmann H, Ilmberger J (2006)

- Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. *J Neurol* 253(4):471-6
- 53 Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O (2009) Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* 65(6):93-8
- 54 Ilmoniemi RJ, Ruuhonen J, Karhu J (1999) Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng* 27(3-5):241-84
- 55 Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76:159-200
- 56 Awiszus F (2003) TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* 56(2010):13-23
- 57 Ruuhonen J, Karhu J Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 40(1):7-17
- 58 Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, Karhu J, Vajkoczy P, Suess O (2011) Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 69(3):581-8
- 59 Day BL, Thompson PD, Dick JP, Nakashima K, Marsden CD (1989) Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neurosci Lett* 75:101-106
- 60 Mills KR (1991) Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *Trends Neurosci* 14: 401-405
- 61 Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y (1996) The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 478-482
- 62 Sakai K, Ugawa Y, Terao Y (1997) Preferential activation of different I-waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight shaped coil. *Exp Brain Res* 113: 24-32
- 63 Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999) Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol (Lond)* 517: 591-597
- 64 Mesulam M.M (2000) Principles of behavioral and cognitive Neurology. New York, Oxford University Press
- 65 Duffau H (2010) Introduction. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology. *Neurosurg Focus* 28(2)
- 66 Trinh VT, Fahim DK, Shah K, Tummala S, McCutcheon IE, Sawaya R, Suki D, Prabhu SS (2013) Subcortical injury is an independent predictor of worsening neurological deficits following awake craniotomy procedures. *Neurosurgery* 72(2):160-9
- 67 Barbieri S, Bauer MH, Klein J, Moltz J, Nimsky C, Hahn HK (2012) DTI segmentation via the combined analysis of connectivity maps and tensor distances. *Neuroimage* 60(2):1025-35

- 68 Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A (2000) In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44:625–632
- 69 Berman JI, Berger MS, Mukherjee P, Henry RG (2004) Diffusion tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg* 101:66–72
- 70 Lazar M, Alexander AL (2003) An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. *NeuroImage* 20:1140–1153
- 71 Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, Weigel M, Schnell S, Kiselev V (2010) Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage* 54(2):955-62
- 72 Staempfli P, Jaermann T, Crelier GR, Kollias S, Valavanis A, Boesiger P (2006) Resolving fiber crossing using advanced fast marching tractography based on diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 30:110–120
- 73 Mori S, Frederiksen K, van Zijl PC, Stieltjes B, Kraut MA, Solaiyappan M, Pomper MG (2002) Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. *Ann Neurol* 51:377–380
- 74 Nimsy C, Gansland O, Merhof D, Sorensen G, Fahlbusch R (2006) Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. *Neuroimage* 30(4):1219-29
- 75 Tournier JD, Calamante F, King MD, Gadian DG, Connelly A (2002) Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations. *Magn Reson Med* 47:701–708
- 76 Vassal F, Schneider F, Nuti C (2013) Intraoperative use of diffusion tensor imaging-based tractography for resection of gliomas located near the pyramidal tract: comparison with subcortical stimulation mapping and contribution to surgical outcomes. *Br J Neurosurg* 27(5):668-75
- 77 Leclercq D, Delmaire C, de Champfleury NM, Chiras J, Lehericy S (2011) Diffusion tractography: methods, validation and applications in patients with neurosurgical lesions. *Neurosurg Clin N Am* 22(2):253-68
- 78 Duffau H (2014) The dangers of magnetic resonance imaging diffusion tensor tractography in brain surgery. *World Neurosurg* 81(1):56-8
- 79 Spina G, Nava A, Cassini F, Pepoli A, Bruno M, D'Agata F, Cauda F, Sacco K, Duca S, Barletta L, Versari P (2010) Preoperative and intraoperative brain mapping for the resection of eloquent-area tumors. A prospective analysis of methodology, correlation, and usefulness based on clinical outcomes. *Acta Neurochir (Wien)* 152:1835-184
- 80 Bürgel U, Mädler B, Honey CR, Thron A, Gilsbach J, Coenen VA (2009) Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. *Cen Eur Neurosurg* 70(1):27-35
- 81 Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T (2012) A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. *Neuroimage* 62(3):1600-9

- 82 Krieg SM, Buchmann NH, Gempt J, Shiban E, Meyer B, Ringel F (2012) Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation--a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 154(3):555-63
- 83 Weiss C, Tursunova I, Neuschmelting V, Lockau H, Nettekoven C, Oros-Peusquens AM, Stoffels G, Rehme AK, Faymonville AM, Shah NJ, Langen KJ, Goldbrunner R, Grefkes C (2015) Improved nTMS- and DTI-derived CST tractography through anatomical ROI seeding on anterior pontine level compared to internal capsule. *Neuroimage Clin* 20(7):424-37
- 84 Anand S, Hotson J (2002) Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. *Brain and cognition* 50(3):366-86
- 85 Kandler R (1990) Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 335(8687):469-70
- 86 Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM (2001) A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 112(4):720
- 87 Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A (1991) Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 41(7):1067-71
- 88 Schrader LM, Stern JM, Koski L, Nuwer MR, Engel J Jr (2004) Seizure incidence during single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clin Neurophysiol* 115(12):2728-37
- 89 Kühn AA, Trottenberg T, Kupsch A, Meyer BU (2002) Pseudo-bilateral hand motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation in patients with deep brain stimulators. *Clin Neurophysiol* 113(3):341-5
- 90 Chokroverty S, Hening W, Wright D (1995) Magnetic brain stimulation: safety studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97:36-42
- 91 Classen J, Witte OW, Schlaug G (1995) Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:19-24
- 92 Fauth C, Meyer BU, Prosiegel M (1992) Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet* 339:362
- 93 Homberg V, Netz J (1989) Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet* 2:1223
- 94 Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009) Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120(12):2008-39
- 95 Wassermann EM (1996) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108(1):1-16
- 96 Suess O, Kombos T, Kurth R, Suess S, Mularski S, Hammersen S, Brock M (2001) Intracranial image-guided neurosurgery: experience with a new electromagnetic navigation system. *Acta Neurochir (Wien)* 143(9):927-34

- 96 Takahashi S, Vajkoczy P, Picht T (2013) Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. *Neurosurg Focus* 34(4):E3
- 97 Abdullah KG, Lubelski D, Nucifora PG, Brem S (2013) Use of diffusion tensor imaging in glioma resection. *Neurosurg Focus* 34(4):E1
- 98 Zdunczyk A, Fleischmann R, Schulz J, Vajkoczy P, Picht T (2013) The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients. *Acta Neurochir (Wien)* 155(7):1309-17
- 99 Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rösler J, Niraula B, Vajkoczy P, Picht T (2014) Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol* 16(10):1365-72
- 100 Picht T, Schulz J, Vajkoczy P (2013) The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 155(10):1813-21
- 101 Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS (2011) Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article. *J Neurosurg* 114(3):566-73
- 102 Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, Barbaro NM, Parsa AT, Berger MS, McDermott MM (2008) Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 109(5):817-824
- 103 Sanai N, Berger M (2012) Recent surgical management of gliomas. *Adv Exp Med Biol* 746:12-25
- 104 Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P (2012) Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery* 70(5):1248-56
- 105 Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M, Neuloh G, Signorelli F, Sala F (2010) Workgroup for Intraoperative Management in Low-Grade Glioma Surgery within the European Low-Grade Glioma Network. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus* 28(2):E7
- 106 Gil-Robles S, Duffau H (2010) Surgical management of World Health Organization Gradell gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurg Focus* 28(2):E8
- 107 Hervey-Jumper SL, Berger MS (2014) Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol* 16(4):284
- 108 Coburger J, Musahl C, Henkes H, Horvath-Rizea D, Bittl M, Weissbach C, Hopf N (2013) Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev* 36(1):65-75

- 109 Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A (2011) Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery* 68:1317-1324
- 110 Krieg SM, Shibani E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, Ringel F (2012) Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg* 116(5): 994-1001
- 111 Mangraviti A, Casali C, Cordella R, Legnani FG, Mattei L, Prada F, Saladino A, Contarino VE, Perin A, DiMeco F (2013) Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* 34(9):1551-7
- 112 Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Cabrera HN, Teixeira MJ (2012) Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat* 8:197-201
- 113 Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS (2012) Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 117(2):354-62
- 114 Vitikainen AM, Salli E, Lioumis P, Mäkelä JP, Metsähonkala L (2013) Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 155(3):507-18
- 115 Forster MT, Limbart M, Seifert V, Senft C (2014) Test-retest reliability of navigated transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosurgery* 10(Suppl 1):51-6
- 116 Sollmann N, Hauck T, Obermüller T, Hapfelmeier A, Meyer B, Ringel F, Krieg SM (2013) Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor pollicis brevis muscle. *BMC Neurosci* 5(14):94
- 117 Weiss C, Nettekoven C, Rehme AK, Neuschmelting V, Eisenbeis A, Goldbrunner R, Grefkes C (2013) Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex - retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage* 66:531-42
- 118 Krieg SM, Sabih J, Bulbasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, Shibani E, Meyer B, Ringel F (2014) Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol* 16(9):1274-82
- 119 Ottenhausen M, Krieg SM, Meyer B, Ringel F (2015) Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery. *Neurosurg Focus* 38(1):E3
- 120 Krieg SM, Shibani E, Buchmann N, Meyer B, Ringel F (2013) Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol* 124(3):522-7
- 121 Shahar T, Rozovski U, Marko NF, Tummala S, Ziu M, Weinberg JS, Rao G, Kumar

VA, Sawaya R, Prabhu SS (2014) Preoperative imaging to predict intraoperative changes in tumor-to-corticospinal tract distance: an analysis of 45 cases using high-field intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 75(1):23-30

122 Suess O, Kombos T, Suess S, Stendel R, Pietilae T, Brock M (2001) The influence of intra-operative brain shift on continuous cortical stimulation during surgery in the motor cortex--an illustrative case report. *Acta Neurochir (Wien)* 143(6):621-3

123 Robles SG, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H (2008). Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg* 109:615-624

124 Kim SG, Hendrich K, Hu X, Merkle H, Ugurbil K (1994) Potential pitfalls of functional MRI using conventional gradient-recalled echo techniques. *NMR Biomed* 7(1-2):69-74

125 Tieleman A, Deblaere K, Van Roost DV, Van Damme OV, Achten E (2009) Preoperative fMRI in tumour surgery. *Eur. Radiol* 19:2523-253

126 Trinh VT, Fahim DK, Maldaun MV, Shah K, McCutcheon IE, Rao G, Lang F, Weinberg J, Sawaya R, Suki D, Prabhu SS (2014) Impact of preoperative functional magnetic resonance imaging during awake craniotomy procedures for intraoperative guidance and complication avoidance. *Stereotact Funct Neurosurg* 92(5):315-22

127 Rutten GJ, Ramsey NF (2010) The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery. *Neurosurg Focus* 28(2):E4

## DANKSAGUNG

Meinen aufrichtiger Dank gilt meinen akademischen Lehrern Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Mario Brock und Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy für ihr mir entgegengebrachtes Vertrauen sowie ihre klinische und wissenschaftliche Förderung.

Besonderer Dank gilt meinen Kollegen und Freunden PD Dr. med. Olaf Süß und Prof. Dr. Theodoros Kombos, die meine wissenschaftliche Entwicklung von Beginn an maßgeblich beeinflusst haben. Bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Stephan Brandt und Dr. Sein Schmidt, die mit Ihrer Expertise und freundschaftlichen Kollegialität die Einführung der TMS in die Neurochirurgie mit initiiert haben.

Insbesondere möchte ich allen Mitgliedern und Doktoranden/innen der AG Perioperative Funktionsdiagnostik danken. Durch ihre engagierte Arbeit haben Heike Schneider, Noah Beuermann, Juliane Schulz, Anna Zdunczyk, Valerie Strack, Judith Rösler, Birat Niraula, Sarah Schilt, Nataliia Kulchytska, Tizian Rosenstock, Vera Schwarzer und Ina Bährend ein ebenso produktives wie freundschaftliches Arbeitsklima geschaffen. Bei den assoziierten Wissenschaftlern, insbesondere bei Henri Hannula, Jari Karhu und Michael Hanna möchte ich mich für die vielen fruchtbaren Diskussionen bedanken.

Des weiteren möchte ich mich herzlich bei allen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Neurochirurgischen Klinik der Charité für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Realisierung der einzelnen Projekte bedanken.

Vor allem aber danke ich meiner Ehefrau Irene Elena Suominen-Picht und meinen Kindern Lumi Camilla, Louna Loreley und Alvar Michael für ihre Zuneigung und Liebe, die mir die notwendige Kraft und Ruhe für meinen Beruf gegeben haben. Ebenso danke ich meinen Eltern Helga Luise Picht und Dr. med. Ulrich Picht für ihr uneingeschränktes Vertrauen in meine Entscheidungen und ihre vorbehaltlose Unterstützung. Meinem leider viel zu früh verstorbenen Bruder Michael danke ich für die gemeinsamen Jahre, aus denen ich trotz aller Trauer auch jederzeit Kraft und Zuversicht ziehen konnte.

## ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift