

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

DISSERTATION

"Motorisches kortikales Mapping mittels navigierter
transkranieller Magnetstimulation (nTMS) in der
prächirurgischen Diagnostik bei Hirntumorpatienten: Validität,
Einfluss auf die Operationsstrategie und prognostische
Aussagekraft“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Schulz

aus Koblenz

DATUM DER PROMOTION: 04.09.2015

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONEN | 3 |
| 1. ABSTRAKT..... | 3 |
| 1.1 Einleitung | 3 |
| 1.2 Methoden | 3 |
| 1.3 Ergebnisse | 3 |
| 1.4 Schlussfolgerungen | 4 |
| 1. ABSTRACT..... | 4 |
| 1.1 Introduction | 4 |
| 1.2 Methods | 4 |
| 1.3 Results | 5 |
| 1.4 Conclusions | 5 |
| 2. EINLEITUNG | 5 |
| 3. ZIELSETZUNG | 6 |
| 4. METHODEN..... | 6 |
| 5. ERGEBNISSE..... | 9 |
| 5.1 AUSWERTUNG DER DATENBANK HINSICHTLICH DES EINFLUSSES VON NTMS AUF DIE BEHANDLUNGSSTRATEGIE..... | 10 |
| 5.2 STUDIE ZUR EVALUIERUNG DER PROGNOTISCHEN RELEVANZ, VON DURCH NTMS GEMESSENEN NEUROPHYSIOLOGISCHEN WERTEN. | 11 |
| 5.3 STUDIE ZUR ÜBERPRÜFUNG DER VERLÄSSLICHKEIT VON NTMS ALS NEUE DIAGNOSTISCHE METHODE ... | 20 |
| 5.4 UNTERSUCHUNG DER AUSWIRKUNG DES NTMS MAPPING AUF DIE BEHANDLUNGSSTRATEGIE FÜR PATIENTEN MIT NIEDRIGGRADIGEN GLIOMEN IN MOTORISCH ELOQUENTER LAGE | 14 |
| 6. DISKUSSION | 17 |
| 7. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK..... | 20 |
| 8. LITERATUR | 21 |
| 9. ANTEILSERKLÄRUNG..... | 24 |
| 10.AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN..... | 27 |
| 11.LEBENS LAUF..... | 28 |
| 12.PUBLIKATIONS LISTE..... | 31 |
| 13.SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG..... | 32 |
| 14.DANKSAGUNG..... | 33 |
| 15.ANHANG..... | 34 |

The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex
Acta Neurochir 2013 Oktober;155(10):1813-21

The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients
Acta Neurochir 2013 Juli;155(7):1309-17

Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation
Acta Neurochir 2012 November;154(11):2075-2081

Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex
Neurosurgery. 2012 May;70(5):1248-57

ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONEN ZUM THEMA :

"Motorisches kortikales Mapping mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) in der prächirurgischen Diagnostik bei Hirntumorpatienten: Validität, Einfluss auf die Operationsstrategie und prognostische Aussagekraft"

1. ABSTRAKT

1.1 EINLEITUNG

Die Resektion eines Hirntumors, der sich innerhalb oder in der Nähe von funktionell wichtigen Strukturen befindet, ist eine hochsensible Prozedur. Bei der Operationsplanung muss eine Balance zwischen dem Erhalt funktioneller Strukturen und möglichst kompletter Tumorresektion gefunden werden. Die präoperative Kenntnis der exakten funktionellen Topographie ist Voraussetzung für die Beratung des Patienten über Nutzen und Risiken der Operation. Ziel der vorliegenden Arbeiten ist es, die navigierte transkranielle Magnetstimulation hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit, ihres Einflusses auf die Behandlungsstrategie bei Patienten mit Tumoren im Bereich motorischer Areale und der Korrelation neurophysiologischer Messwerte zum prä- und postoperativen Status der Patienten zu untersuchen.

1.2 METHODEN

Bei der nTMS werden über eine elektromagnetische Spule räumlich sehr präzise fokussierte Stimulationsimpulse transkraniell auf den Kortex übertragen. Seit Oktober 2007 führten wir das nTMS Mapping jeweils auf der Tumor tragenden und der gesunden Hemisphäre durch. Die Patientendaten, klinische Daten, nTMS Messergebnisse sowie der Einfluss der nTMS Daten auf die Behandlungsstrategie wurden unmittelbar nach jeder Messung in die laboreigene Datenbank eingegeben.

Wir führten eine Konsistenzstudie, eine Analyse der neurophysiologischen Messwerte sowie Studien zum Einfluss der nTMS auf Operationsplanung und Behandlungsergebnis durch.

1.3 ERGEBNISSE

Wir konnten zeigen, dass nTMS in über 25% der Fälle einen signifikanten Einfluss auf die Behandlungsstrategie bei Hirntumoroperationen hat. Zudem beschrieben die Operateure in weiteren 50% der Fälle einen subjektiven Nutzen für die Operationsplanung. Es wurde erstmalig dokumentiert, dass sich die Resting Motor Threshold (RMT) Werte und die Motorisch evozierten Potentiale (MEP) bei Tumorpatienten im Gegensatz zu gesunden Probanden signifikant zwischen beiden

Hemisphären unterscheiden. Die durchschnittliche Distanz der Center of Gravity (CoG) bei der nTMS Messung zu verschiedenen Zeitpunkten und bei unterschiedlichen Untersuchern war sehr gering. Bei den hirneigenen Tumoren führte die exakte Abgrenzung von motorischer Funktion tragendem Gewebe zu Tumor durch nTMS in 6 von 11 Fällen zu einer früheren und vollständigeren Tumorresektionen.

1.4 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das nTMS Motormapping für diagnostische Zwecke eine hohe Reliabilität aufweist. Weiterhin erscheint Aufgrund der beobachteten Korrelationen zwischen den neurophysiologischen Messwerten und klinischen Parametern die Etablierung eines auf diesen Messwerten basierenden prognostischen Modells in der Zukunft möglich. Im klinischen Alltag führen die nTMS Ergebnisse in über der Hälfte der Fälle zu einer Modifikation des allein auf den anatomischen MRTs basierend festgelegten Behandlungsplans. Dieser deutliche Einfluss der nTMS auf die Therapie bestätigte sich insbesondere bei Patienten mit langsam-invasiv wachsenden Tumoren – hier zeigen unsere Ergebnisse, dass die präoperative nTMS Untersuchung das Behandlungsergebnis signifikant verbessert.

1. ABSTRACT

1.1 INTRODUCTION

The resection of a brain tumor, located near or within functional structures is a very delicate procedure. It is necessary to find a balance between the preservation of functional tissue and complete tumor resection. The exact knowledge of the functional cortical topography preoperatively is a prerequisite to give the patient good counsel about the risks and chances of the surgery. It is the aim of this dissertation to evaluate the reliability, influence on the treatment strategy and correlation of neurophysiological parameters with pre- and postsurgical motor status of the patients, of navigated transcranial Brain stimulation (NBS).

1.2 METHODS

With NBS spatially very precise stimulation impulses are transmitted transcranially by an electromagnetic coil onto the cortex. Since October 2007 the tumor hemisphere and healthy hemisphere were mapped of all patients with brain tumors in or near the motor cortex. Patient characteristics, clinical data, NBS results and the influence of NBS on the treatment strategy were collected prospectively in a database. A consistency study, an

analysis of neurophysiological data and studies about the influence of NBS on surgical planning and treatment outcome were based on this data.

1.3 RESULTS

The study showed in over 25% of the cases a significant influence of NBS on the treatment strategy of brain tumor operations. Additionally, surgeons described in 50% of the cases a subjective benefit for the surgical planning. For the first time a significant difference of RMT and MEP data between both hemispheres of tumor patients in contrast to healthy subjects could be documented. There was no significant distance of CoGs of the NBS examination at different times or by different examiners.

The exact distinction between functional brain tissue and tumor by NBS facilitated in the treatment of lowgrade gliomas in 6 of 11 cases the early and complete tumor resection.

1.4 CONCLUSIONS

This dissertation shows that the NBS Motormapping is highly reliable for preoperative diagnostics. The correlations between neuropsychological data and clinical outcome which were found make a prognostic Model based on this Data feasible.

In clinical practice in half of the cases NBS results lead to a change of the treatment plan which was solely based on MRTs before. The influence of NBS on the therapy was especially confirmed for patients with lowgrade gliomas – here the results showed a significantly better treatment outcome if NBS was used preoperatively.

2. EINLEITUNG

Zur besseren Einschätzung des Operationsrisikos bei der Resektion von Gehirntumoren in motorisch eloquenter Lokalisation gibt es einen Bedarf für eine zuverlässige nicht-invasive Funktionsdiagnostik.

In den vier hier zusammengefassten Studien werden Fälle von Patienten mit verschiedenen Gehirntumoren untersucht. Gliome sind Gehirntumore die von den Gliazellen, welche in erster Linie Struktur und Homöostase des zentralen Nervensystems aufrechterhalten, ausgehen. Sie werden in die WHO Grade I – IV eingeteilt, entsprechend der zunehmenden Malignität [34, 35]. Niedriggradige Gliome (Grad I und II) wurden bis vor kurzem als gutartig angesehen. Zur Behandlung wurde daher ein „abwarten und beobachten“ Ansatz angewendet [36, 37, 38]. Grad II Gliome müssen jedoch als bösartig angesehen werden, da sie unbehandelt unvermeidlich anaplastisch werden und zum Tod des Patienten führen [39, 40]. Es wurde gezeigt, dass eine frühe Resektion niedriggradiger Gliome die Überlebenszeit der Patienten im Vergleich zur konservativen

Behandlung verlängert [41]. Die empfohlene Therapie für Grad II Gliome muss also eine möglichst frühzeitige und vollständige Resektion sein, um das Überleben des Patienten zu verlängern [42, 41, 43, 11]. Im Laufe der Zeit wurden viele technische Verfahren zur Minimierung des Operationsrisikos und der Morbidität entwickelt. Hier sind die bildgebenden Verfahren wie MRT, die die anatomischen Strukturen darstellen und die intraoperative Elektrophysiologie, welche die funktionellen Strukturen darstellt zu nennen. Eine neue Entwicklung ist die nTMS. Sie vereint die Darstellung anatomischer und funktioneller Strukturen und ist präoperativ anwendbar. Wie der Goldstandard DCS (direct cortical stimulation) stellt nTMS den kausalen Zusammenhang von kortikaler Stimulation und motorischer Reaktion dar. Peritumorale Ödeme und anatomische Verzerrungen stören die räumliche Darstellung bildgebender Verfahren. Erste Studien zeigten eine gute Korrelation von nTMS Stimulation mit DCS, wobei der Vorteil von nTMS ist, dass es nicht-invasiv ist [48]. Wir beabsichtigen mit den vorliegenden Studien die Validität, den Einfluss auf die Therapie und eine mögliche prognostische Bedeutung der neurophysiologischen Messwerte zu überprüfen.

3. ZIELSETZUNG

Ziele der Studien sind die Beantwortung folgender Fragen:

1. Welchen Einfluss hat nTMS auf die Behandlungsstrategie und das Behandlungsergebnis, insbesondere bei Patienten mit niedriggradigen Gliomen in eloquenter Lokalisation?
2. Wie beeinflusst nTMS das Denken des Chirurgen und den Behandlungsplan?
3. Welchen Einfluss hatte nTMS auf das Resektionsausmaß?
4. Sind nTMS Messergebnisse unabhängig von Untersucher, Erfahrungsgrad des Untersuchers und Untersuchungszeitpunkt reproduzierbar?
5. Ist das topographische nTMS Mapping zuverlässig?
6. Besteht eine Korrelation von neurophysiologischen Messwerten mit dem prä- und postoperativen Status der Patienten?

4. METHODEN

Bei der nTMS handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, bei dem mittels eines kurzen, starken Stromflusses innerhalb der konzentrischen Kupferspulen der Stimulationsspule ein Magnetfeld emittiert wird. Bei der transkraniellen Stimulation erzeugt das Magnetfeld ein elektrisches Feld innerhalb des Schädels, welches wiederum einen elektrischen Stromfluss im leitfähigen Medium (Kortex) erzeugt. Durch die

Konfiguration moderner TMS Spulen und den rapiden Abfall der Stärke des evozierten elektrischen Feldes mit größer werdendem Abstand zur Spule ist eine hohe räumliche Präzision möglich. Bei überschwelliger Stimulation eines motorischen Kortexareals, resultiert ein kortikospinales Signal, welches zu einer Antwort des entsprechenden kortikal repräsentierten Muskels führt. Die Muskelantwort wird mittels Elektromyogramm aufgezeichnet. So können funktionstragende Areale genau kartographiert werden.

Abbildungen 1a) – f) zeigen das eXimia nTMS System (Nextim; Helsinki, Finnland).

a) Das Hauptgerät zur Erzeugung der elektromagnetischen Stimulation. b) Bei einer Untersuchung zeigt der linke Monitor das Bild des Gehirns und die Stimulationspunkte, der rechte Monitor das EMG. c) Der Untersuchungssitz für die Patienten. d) Die Positionierungsbrille für das Tracken des Patientenkopfes e) Die Stimulationsspule. f) Die Kameras zum Positionstracking.

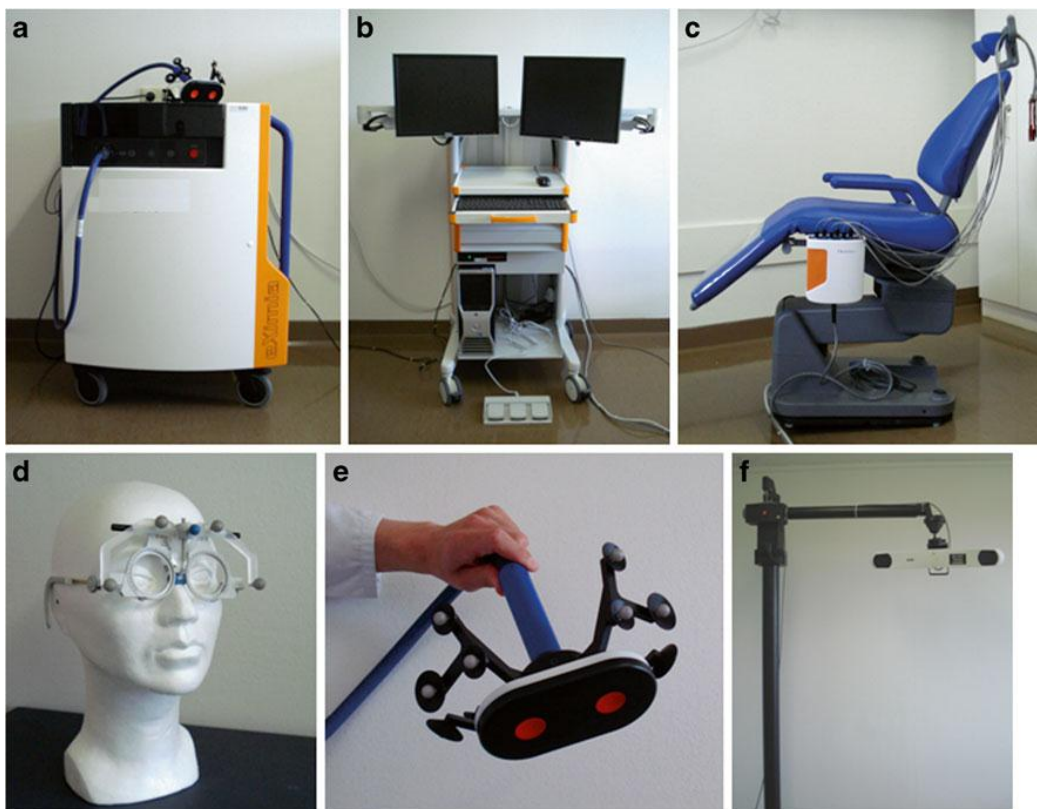


Abb. 1a)-f) eXimia nTMS System (Nextim; Helsinki, Finnland)

Das topographische Mapping wurde immer in 3 Phasen durchgeführt: (1) ein grobes Mapping zur Identifizierung des primärmotorischen Kortex und des anatomischen Handknaufts. (2) Der Resting Motor Threshold wurde nach einem festen Protokoll ermittelt. Hierfür wurde zuerst der „Hotspot“ des abductor pollicis brevis Muskels

bestimmt. Dort wurde der RMT bestimmt, nach der Definition, dass der RMT die niedrigste Reizintensität ist, welche MEPs von mindestens 50µV in wenigstens 5 aus 10 Stimulationen auslöst. (3) Das anschließende peritumorale Mapping wurde mit 110% des motor threshold durchgeführt.

Als Grundlage für unsere Studien dienten seit 2007 prospektiv gesammelte Daten von allen Patienten die ein präoperatives nTMS Mapping erhalten haben. Die Analyse dieser Datenbank, wurde mit experimentellen Studienanteilen und beobachtenden, vergleichenden Effektivitätsstudienanteilen kombiniert.

| | Subjekte | Mapping Protokoll | Die wichtigsten gesammelten Daten |
|--|--------------------------------------|---|--|
| 1. Studie zum Einfluss von nTMS auf die OP-Planung | 73 Patienten | Topographisches Mapping nach Standard Prozedur | 7-Stufige Klassifizierung durch Operateure |
| 2. Studie zu neurophysiologischen Messwerten | 100 Patienten | Topographisches Mapping nach Standard Prozedur | RMT, MEP, Latenz |
| 3. Studie zur inter und intra Untersucher Varianz | 10 Patienten/ 10 Probanden | Mapping durch erfahrenen und unerfahrenen Untersucher | Distanz CoGs Distanz Hotspots |
| 4. Studie zum Einfluss von nTMS auf die Behandlungsstrategie von niedriggradigen Gliomen | Patienten (11) / Kontrollgruppe (11) | Topographisches Mapping nach Standard Prozedur | Vergleich: Pre/Post OP Tumolvolumen, neurologischer Status und Histologie |

Tabelle 1

Die Ergebnisse der nTMS Untersuchung wurden dem Operateur vor der Operation präsentiert, nachdem er die anatomischen MRT Bilder beurteilt und einen chirurgischen Plan aufgestellt hatte. Danach hatte der Operateur die Möglichkeit seinen Plan zu revidieren und wurde gebeten, den Einfluss, den nTMS auf seine Entscheidungen zur chirurgischen Planung hatte, zu bewerten.

Die Distanzen zwischen 2 CoGs oder 2 Hotspots wurden mit dieser geometrischen Formel zur Berechnung des Euklidischen Abstands berechnet: $D^2 = (x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2$, wobei D die Distanz zwischen zwei Punkten im dreidimensionalen Raum ist und dem nTMS Navigationssystem zufolge (x_1, y_1, z_1) die Koordinaten des einen Punktes und (x_2, y_2, z_2) die Koordinaten des anderen Punktes sind.

Als Kontrollgruppe diente in der 4. Studie eine bzgl. ihrer biometrischen Daten und der Tumoreigenschaften mit der nTMS Gruppe übereinstimmende Kontrollgruppe, die vor der Einführung von nTMS behandelt wurde. Aufgrund der geringeren Nachbeobachtungszeit in der nTMS Gruppe limitierten wir unsere Betrachtung auf das erste Jahr der Behandlung nach der Initialen Vorstellung der Patienten. Die Erhobenen klinischen und Demographischen Daten: Alter, Geschlecht, Tumolvolumen, Lokalisation, Histologie, Antiepileptische Medikation, Art der Operation, Kraftgrad (BMRC) Präoperativ, Postoperativ nach 1Tag, 7 Tagen und 3 Monaten.

An statistischen Verfahren kam zur Anwendung die lineare Regressionsanalyse, um den Bezug zwischen einer abhängigen Variablen (z.B. RMT) und einer oder mehrerer unabhängigen Variablen, z.B. Patientenmerkmale herzustellen. Ebenfalls angewendet wurde der Intraklassen-Korrelations-Koeffizient, zum Vergleich, bzw. Bestimmung der Varianz verschiedener Untersucher oder unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte, in Bezug auf einen Messwert (z.B. CoG).

5. ERGEBNISSE

| | Auswirkung auf Operationsplanung | Objektiver Nutzen | Subjektiver Nutzen |
|--|--|---|---|
| Beurteilung nTMS durch Operateure | in 54,8% der Fälle | in 27,4% der Fälle | In 50,7% der Fälle |
| | MEP Tumorhemisphäre (TH) / MEP gesunde Hemisphäre = niedriger Wert | RMT TH / RMT gesunde Hemisphäre = hoher Wert | RMT TH / RMT gesunde Hemisphäre = niedriger Wert |
| Studie2: Neurophysiologische Messwerte | Anzahl Patienten mit Parese : 4 von 6 | Infiltration primärmotorischer Kortex : 6 von 6 Patienten | Infiltration sekundaermotorischer Kortex: 3 von 3 Patienten |
| | verschiedene Zeitpunkte erfahrener Untersucher (eU) | verschiedene Zeitpunkte unerfahrener Untersucher (uU) | Alle Messungen eU vs. uU |
| nTMS Verlässlichkeit; Distanz CoG's | 4,4 mm | 5,89 mm | 4,89 mm |
| | nTMS Gruppe | Kontrollgruppe | |
| komplette Resektion | 10 von 11 | 0 von 11 | |

| | | | |
|--------------------------|------|------|--|
| Tumorvolumen nach 1 Jahr | -83% | +12% | |
|--------------------------|------|------|--|

Tabelle 2

5.1 AUSWERTUNG DER DATENBANK HINSICHTLICH DES EINFLUSSES VON nTMS AUF DIE BEHANDLUNGSSTRATEGIE

Abbildung 2 zeigt im Einzelnen die Hauptergebnisse dieser Studie.

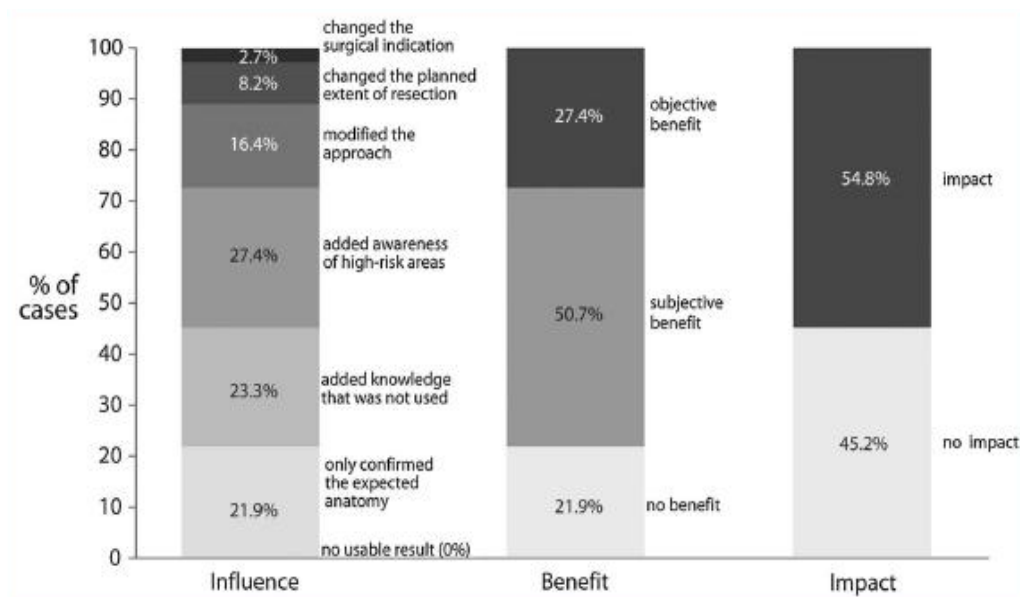


Abb.2: Einfluss, Nutzen und Auswirkung von nTMS auf die chirurgische Planung

In über einem Viertel der Fälle wurde aufgrund der nTMS Messergebnisse die Operationsstrategie hinsichtlich des geplanten operativen Zugangswegs, des Resektionsausmaßs oder der Indikation geändert. Dies beschrieben die Operateure als objektiven Nutzen. Zudem brachte die nTMS Messung für die Operateure in weiteren 50% der Fälle einen subjektiven Nutzen für die Operationsplanung.

Klinischer Outcome

Die meisten Patienten hatten prä-, und postoperativ einen BMRC Grad von 4 oder 5, also keine höhergradigen motorischen Defizite. Im Allgemeinen zeigte sich am ersten postoperativen Tag ein leicht verschlechterter motorischer Status, welcher sich dann bis zum 7. postoperativen Tag im Durchschnitt leicht über das Ausgangsniveau verbesserte. Bei 11% der Patienten verschlechterte sich der motorische Status, bei 67% blieb er unverändert, in 22% der Fälle trat eine Verbesserung ein.

5.2 STUDIE ZUR EVALUIERUNG DER PROGNOTISCHEN RELEVANZ, VON DURCH NTMS GEMESSENEN NEUROPHYSIOLOGISCHEN WERTEN

Neurophysiologische Messwerte

Das Verhältnis der Werte zwischen den beiden Hemisphären zeigte für den RMT eine statistische Normalverteilung (Abbildung 3a). Bei 90% der Patienten lag das Verhältnis der Latenz von der tumorösen Hemisphäre zur gesunden Hemisphäre bei 90 bis 110 %. (Abbildung 3b) und zeigte eine sehr breite Schwankung der MEP Amplitude (Abbildung 3c).

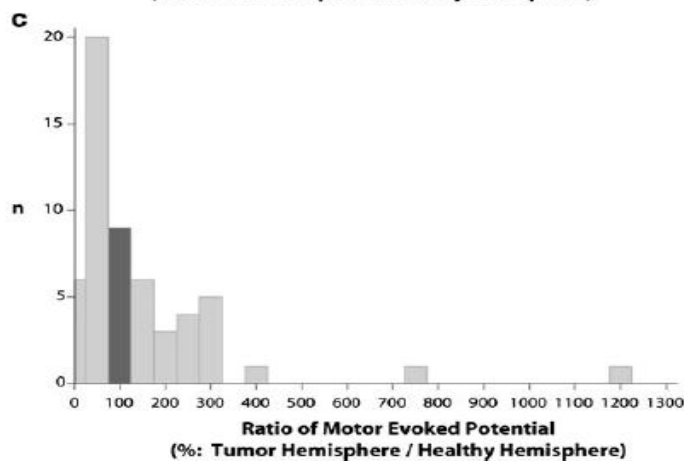
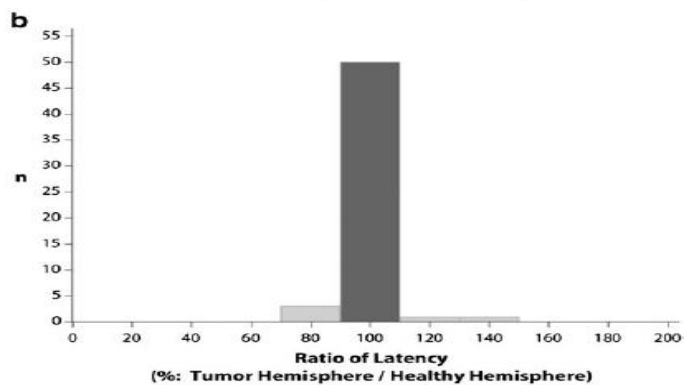
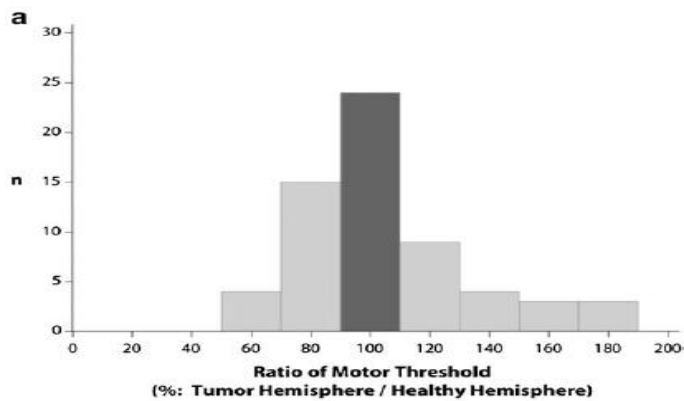


Abb. 3a-3c: Die Säulen in dunkelgrau zeigen die Patienten, deren RMT, Latenz oder MEP Verhältnis von tumorbefallener Hemisphäre zu gesunder Hemisphäre zwischen 90 und 110% liegt.

Klinischer Outcome

Unter den 94 Patienten die operiert wurden zeigte der motorische Status 7 Tage nach der Operation im Vergleich zu vor der Operation bei 51 Patienten (54%) keine Änderung, eine Verbesserung bei 27 Patienten (29%), eine Verschlechterung bei 14 Patienten (15%) und wurde bei 2 Patienten nicht erfasst.

5.3 STUDIE ZUR ÜBERPRÜFUNG DER VERLÄSSLICHKEIT VON NTMS ALS NEUE DIAGNOSTISCHE METHODE

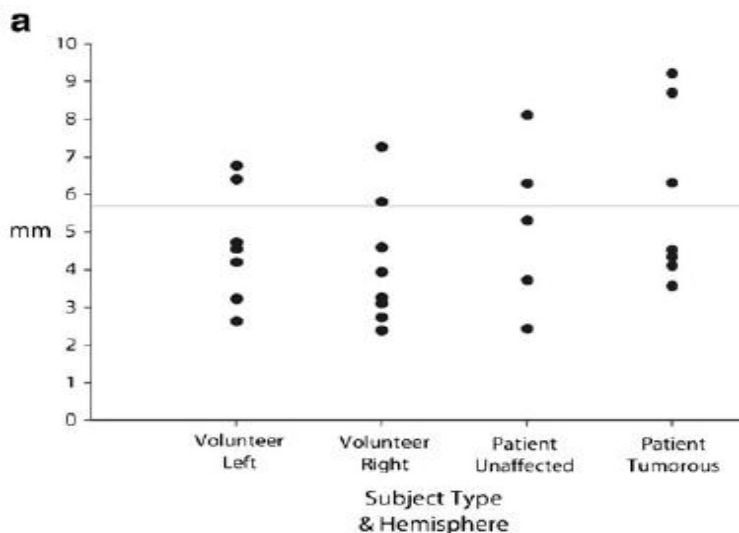
Resting motor treshold

Der durchschnittliche Unterschied der beiden RMT zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten des erfahrenen Untersuchers war 0 % (Maximum Stimulator Output) MSO. Der durchschnittliche Unterschied der RMT zwischen den beiden Untersuchern bei der Enduntersuchung war 0,5 % MSO. Der Mittelwert (Verteilung) des Unterschiedes des RMT zwischen beiden Untersuchern war -1 (-9 bis 6) % MSO beider gesunden Hemisphäre und -2 (-4 to 0) % MSO in der Tumor befallenen Hemisphäre.

Test-retest („intra-Untersucher Zuverlässigkeit“)

Die test-retest Distanz der COGs liegt meistens unter dem mittleren Gesamt-Fehler der System-Genauigkeit von 5,7 mm. Abbildung 4b zeigt diese Differenz bei der Untersuchung eines Probanden durch den erfahrenen Untersucher.

Erfahrener vs. unerfahrener Untersucher („interuntersucher Verlässlichkeit/ Lernkurve“)



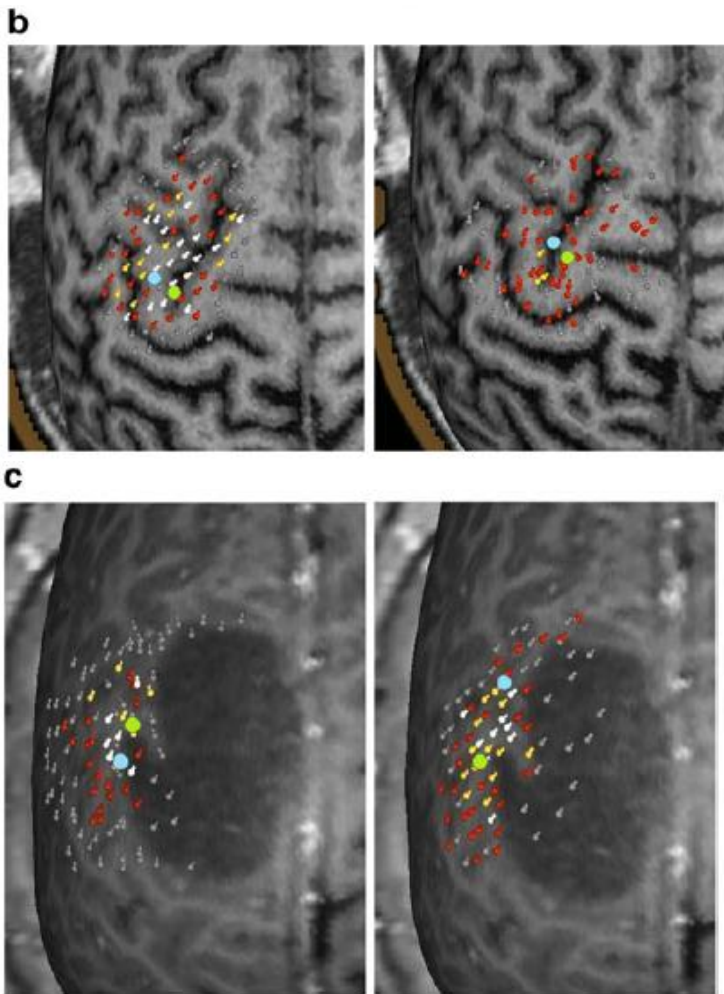


Abb. 4a-c: Die Verteilung der Rohdaten ist in Abbildung 3a zu sehen. Die Abbildungen 3b und c illustrieren diese Differenz bei repräsentativen Probanden.

Die durchschnittliche Differenz der interuntersucher Distanz der COGs zwischen gesunden Probanden und Tumorpatienten (1,18 mm größer für Tumorpatienten) erreichte keine statistische Signifikanz ($p=0,21$). Ebenso erreichte diese Differenz bei den gesunden Probanden ($p=0,17$) und den Tumorpatienten ($p=0,72$) keine statistische Signifikanz. Die Distanz zwischen den CoGs, ermittelt von dem erfahrenen Untersucher vs. unerfahrenen Untersucher, ist bei Tumorpatienten 1,58 mm größer ist als bei gesunden Probanden.

Spulenorientierung: orthogonal vs. variabel

Für alle Hemisphären der Probanden war die durchschnittliche Distanz zwischen den CoGs bei orthogonaler vs. variabler Spulenorientierung bei der zweiten Untersuchung des erfahrenen Untersuchers 3,87 mm; die Verteilung war 0,0-9,23 mm.

5.4 UNTERSUCHUNG DER AUSWIRKUNG DES nTMS MAPPING AUF DIE BEHANDLUNGSSTRATEGIE FÜR PATIENTEN MIT NIEDRIGGRADIGEN GLIOMEN IN MOTORISCH ELOQUENTER LAGE

Bei der Festlegung der Behandlungsstrategie für Patienten mit niedriggradigen Gliomen in motorisch eloquenter Lage wurde in der nTMS Gruppe eine Änderung der Behandlungsstrategie in 6 von 11 Fällen dokumentierten, hin zu einer früheren und weit reichenderen Resektion.

Studiengruppen

Die beiden Studiengruppen hatten sehr ähnliche Eigenschaften (Tabelle 4). Basierend auf den anatomischen MRT Ergebnissen bestand bei allen Tumoren der Verdacht auf eine Infiltration des präzentralen Gyrus. Alle Tumoren hatten gut definierte Hirn-Tumor Grenzen mit einem veränderten FLAIR Signal, das nur leicht das T1 hyperintense Areal überschreitet.

Behandlungsablauf

Der Behandlungsablauf während des ersten Jahres ist in Abbildung 5 dargestellt. Fast alle nTMS Patienten wurden während des ersten Monats operiert, wohingegen nur drei Patienten der historischen Kontrollgruppe (# 3, 4, 10) innerhalb des ersten Jahres operiert wurden. Zwei Patienten in jeder Gruppe erhielten Chemotherapie, drei Patienten in der Kontrollgruppe und 1 Patient der nTMS Gruppe erhielten Strahlentherapie. Drei Patienten in der Kontrollgruppe (# 1, 5, 8) erhielten keine onkologische Behandlung während des ersten Jahres.

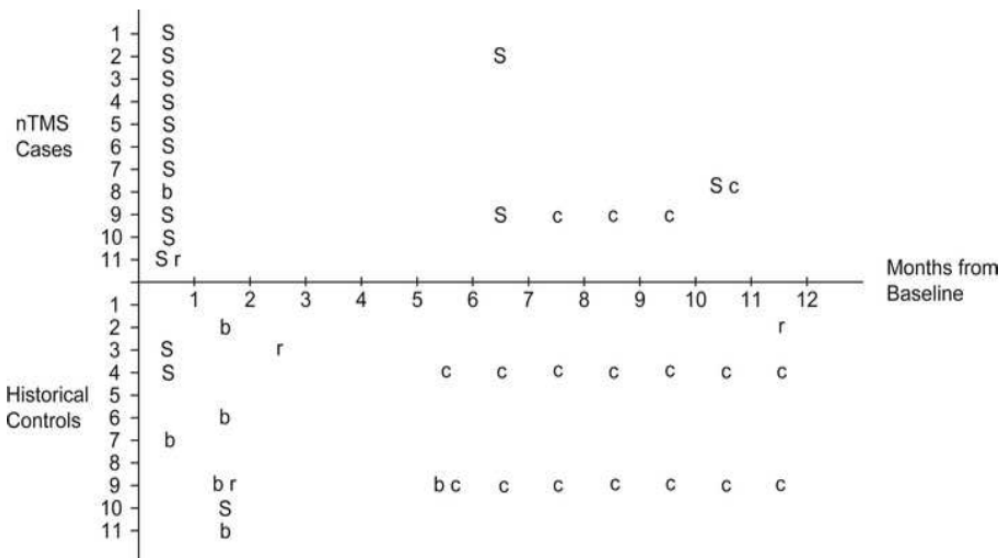


Abb. 5: Behandlungsablauf während des ersten Jahres

Die X-Achse zeigt den Zeitverlauf seit der initialen Vorstellung des Patienten. Die Y-Achse zeigt die Nummern der Probanden. „S“ = surgery (Operation), „b“ = biopsy (Biopsie), „r“ = Radiotherapie, „c“ = Chemotherapie.

Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)

nTMS zeigte, dass es in keinem Fall motorische Funktion in der kortikalen soliden Tumormasse (T1 hypointenses Areal) gab. In sechs Fällen (# 1, 2, 5, 8, 10, 11) war das MRT FLAIR Areal etwas größer als das hypointense T1 Areal, und nTMS identifizierte motorisch funktionelles Gewebe in diesem überschreitenden FLAIR Areal in allen 5 Fällen in denen das FLAIR Areal mittels nTMS untersucht wurde.

Einfluss auf die chirurgische Planung

Die zusätzlichen Informationen aus den nTMS Daten änderten die Herangehensweise des Chirurgen in 4 Fällen in Richtung einer ausgedehnteren Resektion (#3, 4, 5, 11) und in zwei Fällen wurde die chirurgische Indikation geändert (#3, 6). In diesen beiden Fällen hätte der Chirurg sich sonst für ein beobachtendes Abwarten entschieden, was kein ungewöhnlicher Ansatz bei langsam wachsenden Tumoren ist, deren überwiegender Teil in einer normalerweise funktionstragenden Region lokalisiert ist [46, 15].

Operation

Der solide Tumor wurde in 10 von 11 nTMS Fällen komplett reseziert. Bei den sechs Fällen, bei denen das MRT FLAIR Areal das T1 hypointense Areal merklich überschritt (# 1, 2, 5, 8, 10, 11) wurde die Resektion meistens über die solide Tumormasse hinaus

erweitert, bis in die angenommene Tumordinfiltrationszone, außer an den Stellen, an denen nTMS und DCS funktionelles Gewebe bestätigt hatten. Drei Patienten der Kontrollgruppe (#3, 4, 10) wurden operiert, aber nur Teilresektionen konnten erreicht werden: 5% des T1 Areals bei #3, 70% bei #4, und 60% bei #10.

Pathologie

Von allen Patienten beider Gruppen wurde anfangs angenommen, dass sie niedriggradige Gliome haben, da sich keine Kontrastmittel Aufnahme im MRT zeigte. Die Histologie bestätigte dies in der Mehrheit der Fälle (Tabelle 4). Allerdings wurden bei 4 der 10 nTMS Fälle, die frühzeitig operiert wurden und bei 1 der 3 Kontrollfälle, die operiert wurden, bei der histologischen Untersuchung Grad III Gliome festgestellt, obwohl in der MRT Bildgebung keine Kontrastmittel Aufnahme gesehen wurde. Der nTMS Patient der erst nach 11 Monaten operiert wurde hatte zu diesem Zeitpunkt bereits ein Gliom Grad III, obwohl eine frühere Biopsie ein Gliom Grad II ergeben hatte.

Neurologische Outcomes

Nur einer von 6 nTMS Patienten (der Patient mit der verzögerten Operation), mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen, hatte weitere Anfälle. Von den Kontrollfällen hatten 6 von 9 mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte weiterhin Anfälle. Das Verhältnis der Patienten mit neurologischen Defiziten war anfangs ähnlich in beiden Gruppen, hatte jedoch bessere Outcomes in der nTMS Gruppe. Postoperativ hatte keiner der Patienten der nTMS Gruppe eine Verschlechterung des neurologischen Status und bei einem von 4 Patienten mit präoperativen Defiziten besserten sich diese Defizite. Im Vergleich hatten 5 der 8 Kontrollpatienten ohne Operation zunehmende neurologische Defizite. Bei den 3 Kontrollpatienten mit Teilresektion zeigte sich keine Veränderung.

Onkologische Ergebnisse

Der Mittelwert (Verteilung) der Änderung des Tumolvolumens von der Ausgangsmessung bis zu einem Jahr nach der initialen Vorstellung des Patienten war bei den 11 nTMS Fällen -83% (-67% bis -100%). Im Vergleich war der Mittelwert (Verteilung) der Änderung des Tumolvolumens von der Ausgangsmessung bis zu einem Jahr nach der initialen Vorstellung bei den 11 Kontrollfällen +12% (+40% bis -56%). Trotz der geringen Stichprobengröße war diese Differenz zwischen den beiden Gruppen so erheblich, dass sie auch statistisch hoch signifikant war ($p < 0.001$ Mann-Whitney-U-Test).

Zusätzlich hatte ein Kontrollpatient einen Tumorprogress von Grad II zu Grad III, während keiner der nTMS Patienten einen Tumorprogress hatte.

6. DISKUSSION

Um festzulegen, wie viel von einem hirneigenen Tumor reseziert werden kann, ohne danach ein motorisches Defizit zu riskieren, muss die exakte räumliche Beziehung zwischen Tumor und essentiellen motorischen Arealen bekannt sein. An diesem Punkt stößt die traditionelle chirurgische Planung an ihre Grenzen. Seit kurzem ermöglicht die in der präoperativen Diagnostik neu eingeführte nTMS, neurochirurgischen Teams ein präzises Mapping des motorischen Kortex und eine Visualisierung seiner räumlichen Beziehung zum Tumor [4,5]. Es ist die einzige präoperative Methode, die nach demselben Prinzip wie DCS eine elektrische Stimulation des Kortex erlaubt [48]. So ermöglicht nTMS den Chirurgen präoperativ zu planen, wie weit sie die Resektion ausdehnen können. In Fällen, in denen der chirurgische Zugang verändert wurde geschah dies fast immer, weil nTMS zeigte, dass sich der Tumor in Relation zum Sulcus Centralis in einer anderen Lokalisation befand als das anatomische MRT vermuten ließ. nTMS hatte einen Einfluss auf die Operation selbst, wenn der chirurgische Plan geändert wurde oder die DCS in vorher durch nTMS als Hochrisikoareale identifizierte Bereiche gelenkt wurde. Auch durch den Operateur subjektiv empfundene, durch nTMS gewonnene Vorteile sind von Nutzen für den chirurgischen Eingriff, auch wenn sie nicht klar abgrenzbar zu einer Änderung des präoperativen chirurgischen Planes führen. nTMS erweiterte präoperativ das Wissen des Chirurgen, was einen unterbewussten Einfluss auf das Denken und Handeln des Chirurgen während der Operation haben kann. Auch die reine Bestätigung der vermuteten Anatomie durch die objektive nTMS Untersuchung wird als vorteilhaft angesehen. Die nTMS Informationen sind ebenfalls nützlich, um Patienten präoperativ fallspezifisch zu beraten. Das MRT zeigt wo der Tumor sich in Relation zu den umgebenden anatomischen Strukturen befindet, aber es liefert keine präzise, patientenspezifische Information darüber, wo sich die essentiellen motorischen Areale des Patienten in Relation zum Tumor befinden. nTMS ermöglicht die Grenzen des motorischen Kortex genau festzustellen [4,5] und definiert die Lage des Tumors in Relation zu eloquentem Gewebe.

Beim Erstellen eines Mapping des motorischen Kortex liefert nTMS numerische neurophysiologische Messwerte, welche von zusätzlichem Interesse für den Kliniker sind.

Säisänen und Kollegen haben schon früher Referenzwerte dieser nTMS Daten bei gesunden Probanden publiziert [16]. Mit der vorliegenden Studie haben wir erstmalig Referenzwerte dieser neurophysiologischen Messwerte bei Patienten mit Tumoren in oder nahe dem motorischen Kortex erstellt. Diese Art numerischer neurophysiologischer Daten kann Klinikern nützliche Informationen über den funktionellen Status des motorischen Systems der Patienten liefern, welche die bildgebenden und klinischen Befunde ergänzen. Wir fanden, dass soziodemografische und klinische Variablen keinen Einfluss auf die neurophysiologischen Parameter der Patienten haben, was mit den Ergebnissen von Säisänen bei gesunden Probanden übereinstimmt [16]. Daher haben die neurophysiologischen Referenzwerte für alle Patienten mit Tumoren mit Bezug zum motorischen Kortex Gültigkeit, ungeachtet der soziodemografischen und klinischen Variablen. Bei gesunden Probanden bestehen erhebliche interindividuelle Schwankungen der absoluten Werte [16] - unsere Daten von der gesunden Hemisphäre der Patienten bestätigten dies. Diese Tatsache macht es schwierig aus dem Vergleich der absoluten Werte Schlüsse zu ziehen. Das Verhältnis der neurophysiologischen Werte zwischen beiden Hemisphären ist aussagekräftiger als die absoluten Werte, für die Tumorhemisphäre allein, da die gesunde Hemisphäre als „interne Kontrolle“ genutzt wird. Vorherige Studien zeigten bei Probanden keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede [16]. Niedrigere MEP Antworten bei Stimulation der Tumor- als der gesunden Hemisphäre (niedriges MEP Verhältnis) sind ungewöhnlich bei Patienten ohne Parese, und können als Indikator drohender, klinisch manifester, motorischer Defizite interpretiert werden. Die 3 Patienten in unserem Kollektiv mit einem erhöhten MEP Verhältnis hatten langsam wachsende Tumore ohne oder nur mit geringer Parese. Eine mögliche Erklärung ist eine verringerte intrakortikale Inhibition innerhalb des durch den wachsenden Tumor beeinflussten primär motorischen Kortex, was zu stärkeren kortikospinalen Signalen und resultierenden MEPs führen kann. Der RMT ist die Schlüsselvariable um den funktionellen Status des motorischen Systems zu beurteilen. Ein erhöhtes RMT Verhältnis weist auf eine bevorstehende Verschlechterung des motorischen Systems hin. 6 Patienten mit einem erhöhten RMT Verhältnis hatten einen Tumor der den primär motorischen Kortex infiltriert. Es sind erhöhte Stimulationsintensitäten nötig, um in der Tumor tragenden Hemisphäre eine motorische Antwort auszulösen. Bei 3 Patienten mit erniedrigtem RMT Verhältnis infiltrierte der Tumor den sekundär motorischen Kortex. Dies reflektierte die Disinhibition des primär motorischen Kortex. Weitere Forschung ist notwendig um nach erweiterter

Datensammlung und Analyse ein prognostisches Modell zu erstellen, welches die Prädiktion des wahrscheinlichen motorischen Outcomes basierend auf den neurophysiologischen Messwerten erlaubt.

Die durchgeführte Studie zur Test- Retest und Interuntersucher Verlässlichkeit hat gewisse methodische Limitationen. Die Studiengruppe ist nicht groß, aber ausreichend für eine angemessene statistische Analyse. Das Ziel war nicht die Feststellung der Genauigkeit relativ zu den Kortikalen Lokalisationen der motorischen Funktion, sondern die Übereinstimmung zweier nTMS Untersuchungen, entweder zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten oder zwischen 2 unterschiedlichen Untersuchern. Bei dem Vergleich eines erfahrenen mit einem unerfahrenen Untersucher erfolgte die gleichzeitige Beurteilung des interuntersucher Unterschieds und des Erfahrungsunterschieds. Trotzdem bietet diese Studie eine solide Einschätzung der topographischen Verlässlichkeit von nTMS. Erstens waren die Standardfehler alle unter 0,5 mm was zeigt, dass die Messungen hochpräzise waren. Zweitens betrug die durchschnittliche Differenz weniger als die vom Hersteller angegebene Grenze der Genauigkeit von 5,7 mm bei klinischer Nutzung [22]. Weiterhin fanden wir keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen Probanden und Patienten oder zwischen gesunder und tumorbefallener Hemisphäre. Somit ist nTMS auch bei durch einen Tumor veränderter Anatomie verlässlich.

Bei der Diskussion ob nTMS die frühe Resektion von niedriggradigen Gliomen im primär motorischen Kortex erleichtert ist zu bedenken, dass niedriggradige Gliome zwar langsam wachsen, jedoch unvermeidlich anaplastisch und somit tödlich für den Patienten werden. Niedriggradige Gliome können zu epileptischen Anfällen, zur Verschlechterung der motorischen Funktion und anderen neurologischen Defiziten führen. Deshalb ist nun allgemein anerkannt, dass niedriggradige Gliome frühzeitig reseziert werden sollten [42, 41, 43, 11], besonders da auch Kontrastmittel negative Tumore schon hochgradig sein können [49, 50, 40, 12, 51]. Allerdings ergaben Untersuchungen, dass 50% der Neurochirurgen nicht Kontrastmittel anreichernde Tumore nicht operieren, besonders wenn diese in einer eloquenten Lokalisation liegen [15], und die Resektion ein motorisches Defizit erzeugen könnte [46]. nTMS kann dabei helfen die dem Stand der Wissenschaft entsprechende Behandlungsmethode, d.h. die frühe und aggressive Resektion von niedriggradigen Gliomen anzunehmen, indem es präoperativ zeigt, welche kortikalen Areale funktionstragend sind.

7. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

Die Resektion von intrakraniellen Tumoren erfordert eine sorgfältige Planung, um das Resektionsausmaß zu maximieren und den Funktionsverlust zu minimieren. nTMS hat einen signifikanten Einfluss auf die Behandlungsstrategie bei Hirntumoroperationen, insbesondere bei niedriggradigen Gliomen in motorisch eloquenter Lage. Die wichtigste Information der nTMS Untersuchung ist die Feststellung, ob der Tumor in Kontakt mit dem primärmotorischen Kortex oder der Pyramidenbahn steht. Diese Information hat eine signifikante Relevanz für die chirurgische Planung. Die chirurgische Planung wird verbessert durch die Kartierung der genauen räumlichen Beziehung der funktionellen motorischen Areale zum Tumor. Eine bessere Planung ist essentiell für ein besseres chirurgisches Outcome [58].

Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede der neurophysiologischen Messwerte zwischen den Hemisphären. Um den funktionellen Status des motorischen Systems zu bewerten sollten Kliniker immer das interhemisphärische Verhältnis der neurophysiologischen Variablen von der nTMS Untersuchung nutzen, und nicht nur die Messwerte der tumorbefallenen Hemisphäre allein. Ein niedriges MEP Verhältnis ist der Vorbote oder die subklinische Manifestation eines motorischen Defizites. Ein erhöhtes MEP Verhältnis zeigt wahrscheinlich Kompensationsmechanismen des Gehirns bei einem benignen Tumor. Weitere Forschung ist nötig um besser zu verstehen wie die durch nTMS gewonnenen neurophysiologischen Parameter eine funktionelle Bewertung des motorischen Systems von Patienten ermöglichen. Es besteht ein hohes Potential, die gewonnenen neurophysiologischen Daten in Zukunft zu nutzen, um präoperativ prognostische Aussagen bzgl. des motorischen Systems der Patienten zu treffen.

Die mittels nTMS erstellte motorische Kartographie hat sich als zuverlässig reproduzierbar erwiesen, unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers und zu verschiedenen Zeitpunkten. nTMS ist eine zuverlässige neue diagnostische Methode.

Aus der vierten Studie folgerten wir, dass die funktionelle nTMS Kartographie mit der exakten Abgrenzung von resezierbarem und nicht resezierbarem kortikalem Gewebe, auch im Areal des veränderten FLAIR Signals, einen signifikanten Effekt auf Die Therapieentscheidungen hatte, was zu früheren und extensiveren Resektionen führte.

Dies bestätigt vorherige Beobachtungen über den Einfluss von nTMS auf die chirurgische Strategie [59, 32]. Randomisierte klinische Studien wären notwendig, um zu verifizieren, wie viel des positiven Behandlungseffektes der an unserer Klinik beobachtet wurde, tatsächlich auf den präoperativen Einsatz von nTMS zurückzuführen ist.

8. LITERATUR

- [1] Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*. 1991;11(2):88-94.
- [2] Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *CMAJ*. 1986;134(6):587-594.
- [3] Pearl WS. A hierarchical outcomes approach to test assessment. *Ann Emerg Med*. 1991;33(1):77-84.
- [4] Picht T, Schmidt S, Brandt S, et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011;69(3):581-589.
- [5] Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelényi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning and central region tumors. *Neurosurgery*. 2011;68(5):1317-1325.
- [6] Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, et al. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(8):1511-1519.
- [7] Petrella JR, Shah LM, Harris KM, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology*. 2006;240(3):793-802.
- [8] Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley M-Y, 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. *J Neurosurg* 114:566–573
- [9] Duffau H (2012) The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir* 154:569–574
- [10] Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, Wildrick DM, Sawaya R (2001) Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol* 3:193–200
- [11] Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Fréney M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 17:1124–1133
- [12] Pouratian N, Asthagiri A, Jagannathan J, Shaffey ME, Schiff D (2007) Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas. *Nat Clin Pract Neurol* 3:628–639
- [13] Warnke PC (2010) A 31-Year-Old Woman With a Transformed Low-grade Glioma. *JAMA* 303:967–976
- [14] Whittle IR (2004) The Dilemma of Low Grade Glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(Suppl II):ii31–ii36
- [15] Seiz M, Freyschlag CF, Schenkel S, Weiss C, Thomé C, Schmieder K, Stummer W, Tuettenberg J (2011) Management of Patients With Low-Grade Gliomas – A Survey Among German Neurosurgical Departments. *Cent Eur Neurosurg* 72:186–191
- [16] Säisänen L, Julkunen P, Niskanen E, Danner N, Hukkanen T, Lohioja T, Nurkkala J, Mervaala E, Karhu J, Könönen M (2008) Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *J Clin Neurophysiol* 25:367–372
- [17] Wedekind C, Klug N (2000) Assessment of Facial nerve function in acoustic tumor disease by nasal muscle f waves and transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 23:58–62
- [18] Wedekind C, Vahl J, Ernestus R-I, Klug N (2000) Prognostic Significance of Electrophysiologic Investigation for Facial Nerve Outcome in Acoustic Neuroma Surgery. *Muscle Nerve* 23:1868–1871
- [19] Nakamae T, Tanaka N, Nakanishi K, Fujimoto Y, Sasaki H, Kamei N, Hamasaki T, Yamada K, Yamamoto R, Izumi B, Ochi M (2010) Quantitative assessment of myelopathy patients using motor evoked potentials produced by transcranial magnetic stimulation. *Eur Spine J* 19:685–690
- [20] Schippling S, Schneider SA, Bhatia KP, Münchau A, Rothwell JC, Tabrizi SJ, Orth M (2009) Abnormal motor cortex excitability in preclinical and very early Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 65:959–965

- [21] Perretti A, De Rosa A, Marcantonio L, Iodice V, Estraneo A, Manganelli F, Garavaglia B, Filla A, Santoro L, De Michele G (2011) Neurophysiological evaluation of motor corticospinal pathways by TMS in idiopathic early-onset Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 122:546–549
- [22] Ruohonen J, Karhu J (2010) Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 40:7–17
- [23] Gugino LD, Romero JR, Aglio L, Titone D, Ramirez M, Pascual-Leone A, Grimson E, Weisenfeld N, Kikinis R, Shenton M-E (2001) Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effects on evoked compound muscle action potentials. *Clin Neurophysiol* 112:1781–1792
- [24] Julkunen P, Säisänen L, Danner N, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, Könönen M (2009) Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *NeuroImage* 44:790–795
- [25] Jung NH, Delvendahl I, Kuhnke NG, Hauschke D, Stolle S, Mall V (2010) Navigated transcranial magnetic stimulation does not decrease the variability of motor-evoked potentials. *Brain Stimul* 3:87–94
- [26] Koski L, Schrader LM, Wu AD, Stern JM (2005) Normative data on changes in transcranial magnetic stimulation measures over a ten hour period. *Clin Neurophysiol* 116:2099–2109
- [27] Livingston SC, Ingersoll CD (2008) Intra-rater reliability of a transcranial magnetic stimulation technique to obtain motor evoked potentials. *Int J Neurosci* 118:239–256
- [28] Sparing R, Buelte D, Meister IG, Pauš T, Fink GR (2008) Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. *Hum Brain Mapp* 29:82–96
- [29] Mortifee P, Stewart H, Schulzer M, Eisen A (1994) Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93:131–137
- [30] Uy J, Ridding MC, Miles TS (2002) Stability of maps of human motor cortex made with transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 14:293–297
- [31] Wolf SL, Butler AJ, Campana GI, Parris TA, Struys DM, Weinstein SR, Weiss P (2004) Intra-subject reliability of parameters contributing to maps generated by transcranial magnetic stimulation in able-bodied adults. *Clin Neurophysiol* 115:1740–1747
- [32] 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* 70:1248–1257
- [33] Awiszus F (2003) TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol* 56:13–23
- [34] Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK (2002) The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *J Neuropathol Exp Neurol* 61:215–225
- [35] Kros JM (2011) Grading of Gliomas: The Road from Eminence to Evidence. *J Neuropathol Exp Neurol* 70:101–109
- [36] Cairncross JG, Laperriere NJ (1989) Low-Grade Glioma: To Treat or Not to Treat? *Arch Neurol* 46:1238–1239
- [37] Grier JT, Batchelor T (2006) Low-Grade Gliomas In Adults. *Oncologist* 11:681–692
- [38] Recht LD, Lew R, Smith TW (1992) Suspected Low-grade Glioma: Is Deferring Treatment Safe? *Ann Neurol* 31:431–436
- [39] Cavaliere R, Lopers MBS, Schiff D (2005) Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol* 4:760–770
- [40] Lang FF, Gilbert MR (2006) Diffusely Infiltrative Low-Grade Gliomas in Adults. *J Clin Oncol* 24:1236–1245
- [41] Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, Solheim O (2012) Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. *JAMA* 308:1881–1888
- [42] Ashby LS (2010) Low-grade glioma: no longer to treat or not to treat, but why to treat. *World Neurosurg* 73:e5
- [43] Piepmeier JM (2009) Current concepts in the evaluation and management of WHO grade II gliomas. *J Neurooncol* 92:253–259
- [44] Miranda PC, de Carvalho M, Conceição I, Sales Luis ML, Ducla-Soares E (1997) A new method for reproducible coil positioning in transcranial magnetic stimulation mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105:116–123
- [45] 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* 2:20
- [46] Jakola AS, Unsgård G, Myrmet KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Solheim O (2012) Low grade gliomas in eloquent locations – implications for surgical strategy, survival and long term quality of life. *PLoS One* 7:e51450

- [47] Weinstein N. Perceived probability, perceived severity, and health-protective behavior. *Health Psychol.* 2000;19(1):65-74
- [48] 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;65(6 suppl):93-99.
- [49] Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, Leeds NE, Schomer DF (1998) The Significance of Lack of MR Contrast Enhancement of Supratentorial Brain Tumors in Adults: Histopathological Evaluation of a Series. *Surg Neurol* 49:436–440
- [50] Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ (1993) Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* 79:533–536
- [51] Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA (2002) How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 59:947–949
- [52] 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* 95:608–614
- [53] Kombos T, Kopetsch O, Suess O, Brock M (2003) Does Preoperative Paresis Influence Intraoperative Monitoring of the Motor Cortex? *J Clin Neurophysiol* 20:129–134
- [54] Kombos T, Picht T, Suess O (2008) Electrical Excitability of the Angular Gyrus. *J Clin Neurophysiol* 25:340–345
- [55] Kombos T, Picht T, Derdilopoulos A, Suess O (2009) Impact of Intraoperative Neurophysiological Monitoring on Surgery of High-Grade Gliomas. *J Clin Neurophysiol* 26:422–425
- [56] 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* 69:1–6
- [57] Sanai N, Berger MS (2008) Glioma Extent of Resection and Its Impact on Patient Outcome. *Neurosurgery* 62:753–762
- [58] Gawande A. *Better: A Surgeon's Notes on Performance.* New York, NY: Metropolitan Books; 2007.
- [59] Krieg SM, Shiban 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* 116:994–1001

9. ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Juliane Schulz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Publikation

Thomas Picht, MD, Juliane Schulz, MFA, Michael Hanna, PhD, Sein Schmidt, MD, Olaf Suess, MD, Peter Vajkoczy, MD

Thomas Picht and Juliane Schulz contributed equally to this paper

Assessment of the Influence of nTMS on surgical Planning for Tumors in or near the Motor Cortex

Neurosurgery. 2012 May;70(5):1248-57

Beitrag im Einzelnen:

- Literaturrecherche zum Stand der Wissenschaft und Hintergründe
- Ausarbeitung der Ziele der Studie
- Konzeption von Aufbau und Methoden der Studie
- Daten Recherche in den archivierten Krankenakten der 73 Studienpatienten
- Extraktion der relevanten Daten (Soziodemografische-, Medizinische- und Mappingdaten) aus den Patientenakten und aus dem Eximia System.
- Sammlung, Erhebung und Auswertung der Daten
- Erstellen und Verwalten einer Datenbank
- Formulierung der Thesen
- schriftliche Mitarbeit am Manuskript
- Aufstellen der Einschlusskriterien für die Studie, rekrutieren der Patienten
- Assistenz bei-, und Durchführung der nTMS Untersuchungen, Entwicklung des Mappingprotokolles
- Recherche des Ablaufes der chirurgischen Prozesse und Planung in der Klinik
- Entwurf der Fragebögen für die postoperative Befragung der Neurochirurgen zur Änderung der chirurgischen Strategie , Datenerhebung, Auswertung der Fragebögen
- Erstellen der Grafiken und Tabellen
- Erhebung des postoperativen klinischen outcome der meisten Studienpatienten
- Mitarbeit an der Hintergrundrecherche und Ausformulierung der Diskussion
- Aussuchen der Quellen aus Metadatenbanken
- Ausformulierung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

2. Publikation:

Thomas Picht, Valerie Strack, Juliane Schulz, Anna Zdunczyk, Dietmar Frey, Sein Schmidt & Peter Vajkoczy

Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation

Acta Neurochir 2012 November;154(11):2075-2081

Beitrag im einzelnen:

- Literaturrecherche ueber die wissenschaftlichen Hintergruende bzw. Stand der Wissenschaft
- Mitarbeit an der Formulierung der Studienziele und Einschlusskriterien für die Studie
- Mitarbeit bei der Erstellung des nTMS Messungsprotokolls
- Mitarbeit bei-, und Durchführung der TMS Messungen
- Mitarbeit bei der Datensammlung von 100 Studienpatienten und Datenkodierung
- Mitarbeit an der Erstellung und Verwaltung einer Datenbank
- Berechnung MEP Latenz und Amplituden Mittelwert aus den Daten des Eximia Systems

- Mitarbeit an der Extraktion der Daten aus der Datenbank für den Interhemisphaeriellen Vergleich von RMT und MEPs
- Mitarbeit bei der Erstellung der Grafiken und Tabellen
- Mitarbeit bei der Strukturierung und Zusammenfassung der Ergebnisse
- Mitarbeit an der Hintergrundrecherche und Ausformulierung der Diskussion
- Aussuchen der Quellen aus Metadatenbanken
- Ausformulierung der Schlussfolgerungen

3. Publikation:

Anna Zdunczyk , Robert Fleischmann, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy , Thomas Picht

The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients

Acta Neurochir 2013 Juli;155(7):1309-17

Beitrag im Einzelnen:

- Literaturrecherche zum Stand der Wissenschaft und Hintergründe
- Mitarbeit an der Ausarbeitung der Ziele der Studie
- Mitarbeit bei der Rekrutierung der gesunden Freiwilligen
- Assistenz bei den nTMS Messungen
- Aufarbeitung der gesammelten Daten
- Datenbereinigung von Artefakten und Preinnervation
- Sammlung soziodemografischer und medizinischer Daten beider Gruppen
- Erstellung und Verwaltung einer Datenbank
- Mitarbeit an der Erstellung der Grafiken und Tabellen
- Mitarbeit an der Hintergrundrecherche und Ausformulierung der Diskussion
- Aussuchen von Quellen aus Metadatenbanken
- Mitarbeit an der Ausformulierung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

4. Publikation:

Thomas Picht, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy

Thomas Picht and Juliane Schulz contributed equally to this paper

The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex

Acta Neurochir 2013 Oktober;155(10):1813-21

Beitrag im Einzelnen:

- Literaturrecherche zum Stand der Wissenschaft und Hintergründe
- Mitarbeit an der Ausarbeitung der Ziele der Studie
- Konzeption von Aufbau und Methoden der Studie
- Aufstellen der Einschlusskriterien für die Studie, rekrutieren der Patienten
- Auswahl der 11 TMS Patienten
- Auswahl der 11 Patienten für die Kontrollgruppe
- Daten Recherche in den archivierten Krankenakten der 22 Studienpatienten
- Extraktion der relevanten Daten (Soziodemografische-, Medizinische- und Mappingdaten) aus den Patientenakten und aus dem Eximia System.
- Assistenz bei-, und Durchführung der letzten nTMS Untersuchungen, Entwicklung des Mappingprotokolles
- Aufarbeitung der gesammelten Daten
- Datenbereinigung von Artefakten
- Sammlung soziodemografischer und medizinischer Daten beider Gruppen

- Sammlung, Erhebung und Auswertung der Daten
- Exakte Nachverfolgung des Behandlungsverlaufs in den ersten 12 Monaten nach der ersten Vorstellung der Patienten
- Erstellen und Verwalten einer Datenbank
- Formulierung der Thesen
- schriftliche Arbeit am Manuskript
- Erstellung der Grafiken und Tabellen, insbesondere die Grafiken über Tumorausbreitung in T1 und Flair MRT Bildgebung und Resektionsausmaß.
- Hintergrundrecherche und Ausformulierung der Diskussion
- Ausschauen von Quellen aus Metadatenbanken
- Ausformulierung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

PUBLIKATION 1

Thomas Picht, MD*, Juliane Schulz, MFA*, Michael Hanna, PhD, Sein Schmidt, MD, Olaf Suess, MD, Peter Vajkoczy, MD

Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex

*contributed equally to the present study

Neurosurgery. 2012 May;70(5):1248-57
Impact factor: 2.532

PUBLIKATION 2

Thomas Picht, Valerie Strack, Juliane Schulz, Anna Zdunczyk, Dietmar Frey, Sein Schmidt & Peter Vajkoczy

Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation

Acta Neurochir 2012 November;154(11):2075-2081
Impact factor: 1.546

PUBLIKATION 3

Anna Zdunczyk , Robert Fleischmann, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy , Thomas Picht

The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients

Acta Neurochir 2013 Juli;155(7):1309-17
Impact factor: 1.788

PUBLIKATION 4

Thomas Picht, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy

The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex

Thomas Picht and Juliane Schulz contributed equally to this paper

Acta Neurochir 2013 Oktober;155(10):1813-21
Impact factor: 1.788

11. LEBENSLAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

1. Thomas Picht, MD, Juliane Schulz, MFA, Michael Hanna, PhD, Sein Schmidt, MD, Olaf Suess, MD, Peter Vajkoczy, MD

Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex

Neurosurgery. 2012 May;70(5):1248-57
2. Thomas Picht, Valerie Strack, Juliane Schulz, Anna Zdunczyk, Dietmar Frey, Sein Schmidt & Peter Vajkoczy

Assessing the functional status of the motorsystem in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation

Acta Neurochir 2012 November; 154(11):2075-2081
3. Anna Zdunczyk , Robert Fleischmann, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy , Thomas Picht

The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients

Acta Neurochir 2013 Juli;155(7):1309-17
4. Thomas Picht, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy

The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex

Acta Neurochir 2013 Oktober; 155(10):1813-21

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Schulz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Motorisches kortikales Mapping mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) in der prächirurgischen Diagnostik bei Hirntumorpatienten: Validität, Einfluss auf die Operationsstrategie und prognostische Aussagekraft“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich bei Allen bedanken durch deren Hilfe diese Arbeit Entstehen konnte. Insbesondere bei meinem Doktorvater Herr PD Dr. med. O. Süss und bei dem Betreuer meiner Doktorarbeit Herrn Dr. med. T. Picht. Ich bedanke mich bei Anna Zdunczyk, Birat Niraula, Valerie Strack, Dr. Michael Hanna, Dr. med. Sein Schmidt, Robert Fleischmann, Dr. med. Daniel Jussen, Dr. med. Dietmar Frey und der ganzen Arbeitsgruppe der transkraniellen Magnetstimulation, bei der Klinik für Neurochirurgie der Charité und Herrn Prof. Dr. med. P. Vajkoczy und bei der Firma Nextim für die Unterstützung.

Ich danke meiner Familie, meinen Eltern, Grzegorz Cholda und meiner Tochter für die moralische Unterstützung und für ihre Geduld.

ANHANG

Thomas Picht, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy

The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex

Acta Neurochir 2013 Oktober;155(10):1813-21

<http://dx.doi.org/10.1007/s00701-013-1839-1>

Anna Zdunczyk , Robert Fleischmann, Juliane Schulz, Peter Vajkoczy , Thomas Picht

The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients

Acta Neurochir 2013 Juli;155(7):1309-17

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

Thomas Picht, Valerie Strack, Juliane Schulz, Anna Zdunczyk, Dietmar Frey, Sein Schmidt & Peter Vajkoczy

Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation

Acta Neurochir 2012 November;154(11):2075-2081

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

Thomas Picht, MD, Juliane Schulz, MFA, Michael Hanna, PhD, Sein Schmidt, MD, Olaf Suess, MD, Peter Vajkoczy, MD

Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex

Neurosurgery. 2012 May;70(5):1248-57

<http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318243881e>