

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

DISSERTATION

Integration von Motor- und Sprachmapping mittels navigierter
transkranieller Magnetstimulation (nTMS) in die präoperative
Funktionsdiagnostik sowie in die radiochirurgische
Behandlungsplanung bei Patienten mit Raumforderungen in
eloquenten Hirnarealen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Courtois, geb. Schilt

aus Trier

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstrakt, Abstract	3
I. EINLEITUNG	5
II. METHODEN	7
2.1. nTMS Motormapping	7
2.2. rnTMS Sprachmapping	8
2.3. Radiochirurgische Behandlungsplanung und Integration der (r)nTMS Daten	9
III. ERGEBNISSE	10
3.1. Einfluss des nTMS Motormappings auf das Behandlungsergebnis bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen	10
3.2. Hinweise auf funktionelle Reorganisation bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen	12
3.3. Integration und Einfluss der (r)nTMS Daten auf den radiochirurgischen Planungs- und Behandlungsprozess	13
IV. DISKUSSION	14
4.1. Potenzial und Grenzen des nTMS Motormappings in der Hirntumorchirurgie	15
4.2. Potenzial und Grenzen des rnTMS Sprachmappings in der Hirntumorchirurgie	17
4.2.1 Tumorinduzierte funktionelle Plastizität	18
4.3. Potenzial und Grenzen des (r)nTMS Mappings in der Radiochirurgie	19
V. SCHLUSSFOLGERUNGEN	19
VI. LITERATURVERZEICHNIS	20
Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	23
Ausgewählte Publikationen	25
Lebenslauf	54
Komplette Publikationsliste	55
Danksagung	56

Zusammenfassung

Abstrakt

Einleitung Die neuro- bzw. radiochirurgische Behandlung von Tumoren in vermuteten eloquenten Arealen setzt eine gründliche Planung voraus. Um die optimale Balance zwischen maximaler Tumolvolumenreduktion und gleichzeitig minimaler Morbidität zu erreichen, ist es wichtig, bereits in der präoperativen Phase, resektables von nicht resektablem, eloquentem Gewebe abgrenzen zu können. Ziel dieser Arbeit war es Motor- und Sprachmapping mittels (repetitiver) navigierter transkranieller Magnetstimulation ((r)nTMS) in die präoperative neuro- und radiochirurgische Planung zu integrieren, deren Einfluss auf das Behandlungsergebnis zu evaluieren und mögliche funktionelle Reorganisation bei Tumoren in eloquenten Regionen zu untersuchen.

Methoden Die Behandlungsergebnisse von 250 Patienten mit Tumoren in vermuteter motorisch eloquenter Lokalisation, bei denen präoperativ ein nTMS Motormapping durchgeführt wurde, wurden mit denen einer historischen Kontrollgruppe ohne präoperative TMS Diagnostik verglichen. Die Sprachmappingergebnisse von 45 Patienten mit Tumoren in vermuteter sprach eloquenter Lokalisation und 15 Gesunden, wurden bzgl. der unter rnTMS ausgelösten Fehlerraten und der topographischen Fehlerverteilung miteinander verglichen. Bei 11 radiochirurgischen Patienten mit vermuteten eloquent gelegenen Hirnläsionen, wurde die TMS Daten Integration und der Einfluss von TMS Motor- bzw. Sprachmapping auf den Planungsprozess evaluiert.

Ergebnisse Die präoperative nTMS Analyse führte zu 16,8% mehr Totalresektionen, Indikationsänderungen in 17,2% der Fälle und bei niedriggradigen Gliompatienten zu signifikant längerem Rezidiv freiem Überleben von 7 Monaten ($p < 0,05$) bei Patienten mit Tumoren in motorisch eloquenter Lokalisation. Die, durch rnTMS induzierte Fehlerrate war in der Tumorgruppe insgesamt signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,0005$), insbesondere über der rechten Hemisphäre mit 9.5% mehr Fehlern ($p < 0,005$) (links 7% mehr, $p < 0,05$). Die (r)nTMS Daten ließen sich problemlos in den radiochirurgischen Planungsprozess integrieren und beeinflussten die Risiko-Nutzen-Abwägung sowie die Patientenberatung in allen Fällen positiv. Die TMS Daten führten in 81,9% der Fälle zu einer Änderung der Dosisverteilung und in 72,7 % der Fälle zu einer Reduzierung der Bestrahlungsdosis.

Schlussfolgerungen Die nTMS Daten ermöglichen mehr Patienten mit motorisch eloquenten Tumoren eine ausgedehntere chirurgische Behandlung und können somit potentiell Outcome und Überlebenszeit verbessern. nTMS Motormapping ist somit eine empfehlenswerte neue Modalität

für die präoperative Diagnostik. Zur Validierung des präoperativen rTMS Sprachmappings sind noch weitere Studien notwendig. Die signifikant höhere rTMS Sensibilität der rechten Hemisphäre bei Patienten mit linkshemisphärischen Tumoren weist auf eine Reorganisation der Sprachfunktion hin. Die Studienergebnisse erlauben jedoch keinen Rückschluss darauf, ob es sich bei den rechtshemisphärischen Arealen um funktionswichtige Areale oder Epiphänomene handelt. Die Integration von (r)nTMS Daten in die radiochirurgische Planung ist durchführbar und hat Potenzial die Sicherheit des radiochirurgischen Planungsprozesses bei vermuteten eloquent gelegenen Läsionen zu verbessern.

Abstract

Introduction Neuro- and radiosurgical treatment of brain tumors in presumed eloquent areas requires careful planning to achieve optimum balance between maximal effective treatment and minimal morbidity. Hence it is crucial to already distinguish resectable from nonresectable, eloquent tissue in the preoperative phase. The aim of this paper was to integrate (repetitive) navigated transcranial magnetic stimulation ((r)nTMS) speech- and motormapping into preoperative neuro- and radiosurgical planning to evaluate the impact on outcome and to study potential functional plasticity in patients with tumors in presumed speech eloquent areas.

Methods Postoperative results of 250 patients with presumed motor eloquent lesions who underwent preoperative nTMS motormapping were compared to the results of 115 patients of a historical pre-nTMS control group. Speechmapping results of 45 patients with presumed speech eloquent lesions and 15 healthy individuals were compared regarding rTMS induced speech error rates and error distribution. The impact of (r)nTMS data on the radiosurgical planning procedure was examined in 11 radiosurgical patients with presumed eloquently located brain lesions.

Results nTMS Data lead to 16,8% more gross total resections, a change of indication in 17,2% of cases and to a significant longer progress free survival ($p < 0,05$) in the subgroup of low grade glioma patients of 7 months. The rTMS induced error rate was overall significantly higher in patients ($p < 0,0005$), especially over the right hemisphere with 9,5% more errors ($p < 0,005$). (r)nTMS Data integration into the radiosurgical workflow was flawless and improved risk-benefit balancing in all cases. TMS Data led to dose plan modification in 81,9% of cases and reduction of radiation dosage in 72,7% of cases.

Conclusions nTMS data can potentially lead to more patients being offered more extensive surgery without compromising function and thus improving progression free survival. nTMS can therefore be recommended for preoperative diagnostics in patients with presumed motor eloquent tumors. To validate rTMS speechmapping further studies have to be conducted. The significant higher

rnTMS sensitivity of the right hemisphere indicates speech reorganization in tumor patients. At this point it is not possible to conclude whether these areas are functionally essential or epiphenomenal. (r)nTMS Data integration into radiosurgical planing is feasible and has the potential to improve radiosurgical safety for eloquently located lesions.

I. EINLEITUNG

Die gemeinsame Herausforderung der neurochirurgischen und radiochirurgischen Behandlung von Hirntumoren in vermuteten eloquenten Kortexarealen (Areale, die bei Beschädigung oder Entfernung zu neurologischem Funktionsverlust führen), ist das Erreichen der optimalen Balance zwischen maximaler Effektivität und minimaler Morbidität. Ziel ist es eine möglichst komplette Entfernung des Tumors unter Vermeidung neuer postoperativer neurologischer Defizite zu erreichen. Die eindeutige Identifizierung dieser essentiellen Areale ist ausschlaggebend, um eine sichere Abgrenzung des resektablen vom nicht resektablen Gewebe zu gewährleisten. Als Goldstandard dient hierzu in der Neurochirurgie das intraoperative Stimulationsmapping (ISM).¹ Hierbei werden durch direkte elektrische Reizung des Kortex motorisch evozierte Potenziale (MEPs) bei Stimulation des primärmotorischen Kortex (PMK), und Sprachstörungen bei Inhibierung eloquenter Sprachareale ausgelöst.¹

Nicht alle Patienten sind jedoch für das invasive ISM und die damit, im Falle des Sprachmapping, verbundene Wachoperation geeignet. Der intraoperative Zeitdruck sowie die durch die Größe der Kraniotomie bedingte räumliche Einschränkung während des ISM, lassen nur eine zeitlich und räumlich begrenzte Testung der funktionellen Strukturen und Netzwerke zu. Bei Gliompatienten wurde gezeigt, dass die vermutete eloquente Tumorage präoperativ großen Einfluss auf die Behandlungsstrategie hat^{2,3} und das Behandlungsergebnis beeinflusst, unabhängig von der Durchführung des ISM.^{1,4} Daher ist es von Vorteil, die eloquenten Kortexareale bereits in der präoperativen Phase zu lokalisieren, um oben beschriebene Balance optimal zu erreichen.⁵

Bei der Identifizierung eloquenter Areale müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: 1) es bestehen interindividuelle anatomische und funktionell-anatomische Unterschiede, 2) durch raumfordernde und infiltrierende Prozesse können wichtige anatomische Leitstrukturen unkenntlich werden (z.B. Gyrus pre- und postcentralis) und 3) können diese Prozesse eine funktionelle Reorganisation induzieren.⁶⁻⁸ Rein anatomische bildgebende Verfahren, wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Computertomographie (CT), erlauben keine Aussage hinsichtlich der Funktion des Gewebes und sind auf Grund der oben genannte Faktoren im Einzelfall nicht ausreichend präzise für die Operationsplanung.⁹ Weit verbreitete funktionell-

bildgebende Methoden, wie das funktionelle MRT (fMRT), bestimmen Funktionalität indirekt, indem sie über Änderungen der lokalen Hirnaktivität bei Ausführung von bestimmten Aufgaben, Rückschlüsse auf die funktionelle Anatomie ziehen.¹⁰ Hierbei werden jedoch komplexe, vernetzte Hirnregionen aktiviert und nicht ausschließlich umschriebene eloquente Areale.¹⁰ Diese Methoden sind daher in ihrer Genauigkeit zur Identifizierung von essentiellen Kortexarealen nicht mit dem Goldstandard ISM vergleichbar.¹⁰⁻¹⁷ Folglich bieten sie keine ausreichende Sicherheit zur Festlegung von Resektionsrändern bzw. Bestrahlungsfeldern.^{11, 16} Ihr Stellenwert ist die Risiko-Nutzen-Abwägung und das bessere Verständnis der funktionellen Netzwerke.^{13, 15}

Die bislang einzige nichtinvasive Methode, die analog zum Goldstandard ISM eine Untersuchung durch Stimulation erlaubt, ist die (repetitive) navigierte transkranielle Magnetstimulation ((r)nTMS).¹⁴⁻¹⁹ In vorherigen Studien konnte die Genauigkeit der nTMS bei der Identifizierung des PMK gezeigt werden.^{14, 19-23} Für das Sprachmapping mittels rnTMS ist die Evidenzlage aktuell noch limitiert. Erste Vergleichsstudien zeigten, insbesondere in frontalen Arealen, eine gute Korrelation zwischen rnTMS und ISM beim Mapping von sprachassoziierten Arealen.²⁴⁻²⁶ Da in der Radiochirurgie keine invasiven funktionellen Methoden in Frage kommen, stellt das (r)nTMS die einzige Möglichkeit dar, stimulationsbasierte funktionelle Informationen in die stereotaktische Radiochirurgie zu integrieren.²⁷⁻²⁹

Ziel dieser Arbeit war es, folgende Hypothesen zu überprüfen:

1. Studie: „Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations“
 - Die Integration von nTMS Daten beeinflusst die Behandlungsstrategie bei Patienten mit Hirnläsionen in motorisch eloquenten Arealen.
 - Die nTMS Daten beeinflussen das Behandlungsergebnis.
2. Studie: „Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor induced plasticity“
 - rnTMS Sprachmapping ist bei Hirntumorpatienten durchführbar.
 - rnTMS Sprachmapping kann tumorinduzierte Plastizität nachweisen.
3. Studie „Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers“
 - Die Integration von (r)nTMS Daten in die radiochirurgische Behandlungsplanung ist technisch möglich.
 - Die (r)nTMS Daten beeinflussen den radiochirurgischen Planungsprozess und die Behandlung.

II. METHODEN

2.1. nTMS Motormapping

Ein präoperatives Motormapping wurde bei 250 Patienten, mit Tumoren in vermuteten motorisch eloquenten Arealen durchgeführt. Zur navigierten transkraniellen Magnetstimulation wurde das Nextim NBS (navigated brain stimulation) System (Nextim, Helsinki, Finnland) benutzt. Dieses besteht aus einem mobilen Computersystem mit zwei Bildschirmen, einem Trackingsystem zur Navigation und einer fokalen, elektromagnetischen Achter-Stimulationsspule. Das nTMS Motormapping gliederte sich in folgende Schritte: 1) Die Vorbereitungsphase: Anhand eines kranialen Dünnschicht MRTs wurde eine 3D Darstellung des Kopfes generiert. Diese ermöglichte die Darstellung des Gehirns in jeder gewünschten Position und Schnitttiefe auf dem Nextim Computer. 2) Oberflächenelektroden wurden über Hand- und Beinmuskeln platziert. Der eingebaute EMG (Elektromyograph) registrierte automatisch MEP Amplituden und Latenzen, die durch die elektromagnetische Stimulation ausgelöst wurden. 3) Registrierung des Patientenkopfes und Fusion mit der 3D Darstellung: Mittels Headtracker, Einlesestift und Navigationskamera wurden mehrere Punkte des Patientenkopfes vom NBS Computer eingelesen und registriert und mit der 3D Darstellung in Übereinstimmung gebracht. Lokalisation bzw. Bewegungen der nTMS Spule über dem Kopf, waren anschließend in Echtzeit auf der 3D Darstellung sichtbar und gewünschte Kortexpunkte konnten genau stimuliert werden. 4) Bestimmung des Resting Motor Thresholds (RMT): Die Bestimmung der geringsten Stimulationsintensität, bei der noch MEPs ausgelöst wurden, die individuelle motorische Reizschwelle, erlaubte ein Mapping mit niedriger Stimulationsintensität (110% der motorischen Reizschwelle) und somit eine hohe räumliche Auflösung. Zur Bestimmung des RMT wurde der sogenannte „hot spot“ eines kleinen Handmuskels (M. abductor pollicis brevis) aufgesucht, welcher dem Ort entspricht, an dem die größten MEP Amplituden beobachtet werden. An diesem Punkt wurde dann die motorische Schwelle durch die Software mittels der Maximum-Likelihood-Methode bestimmt. 5) Das eigentliche Motormapping: In einem dichten Raster wurde perilesional mittels elektromagnetischen Einzelpulsen der nTMS Spule stimuliert. Anhand der hierdurch ausgelösten und im EMG aufgezeichneten MEPs wurde die Erstellung einer detaillierten kortikalen Karte der motorischen Funktion ermöglicht.¹⁹ Zur zusätzlichen Risiko-Nutzen-Abwägung wurde bei Patienten mit Läsionen in vermuteter Nähe zur Pyramidenbahn (PB) neben dem nTMS Motormapping ein Diffusion Tensor Imaging (DTI) Fiber Tracking zur Visualisierung von subkortikalen Bahnen durchgeführt.³⁰⁻³³ Die im Motormapping ermittelten Punkte des PMK wurden hierzu als Ausgangspunkte genutzt.^{32, 34}

Der behandelnde Neurochirurg definierte jeweils anhand von Anamnese, neurologischem Status und MRT die Indikation, Strategie sowie Zugangsweg und das geplante Resektionsausmaß. Im Anschluss wurden die „Motor Karte“ und DTI Fiber Tracking Daten in das Navigations-programm (iplan, BrainLab) eingespielt und dem Chirurgen präsentiert. Dieser plante die Behandlung, unter Berücksichtigung der zusätzlichen funktionellen Informationen erneut und evaluierte deren Einfluss auf die chirurgische Planung an Hand eines deskriptiven kategorischen Fragebogens: (0) keine Änderung im chirurgischen Plan, (1) Änderung des Zugangsweges und, oder der Kraniotomiegröße, (2) Änderung des Resektionsausmaßes, (3) Änderung der chirurgischen Indikation (keine Operation/nur Biopsie hin zu Operation oder umgekehrt). Das Resektionsausmaß, welches durch den Vergleich prä- und postoperativer MRT Aufnahmen bestimmt wurde, wurde anhand eines geläufigen Klassifikationssystems in 4 Gruppen eingeteilt: 1. Totalresektion, 2. subtotale Resektion, 3. partielle Resektion, 4. Biopsie.³⁵ Funktioneller Outcome und Lebensqualität der Patienten wurden mit Hilfe der British Medical Research Council (BMRC) Skala, respektive dem Karnofsky Performance Score (KPS) präoperativ sowie postoperativ nach 7 Tagen und nach 3 Monaten ermittelt. Die Tumorprogression wurde in dreimonatigen Intervallen beurteilt. Deskriptive Statistik wurde zur Charakterisierung der Patientenkohorten sowie des Outcomes benutzt. Zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Variablen der nTMS- und prä-nTMS-Gruppe wurde der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet und der Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

2.2. rnTMS Sprachmapping

Das Sprachmapping wurde mittels inhibitorischer rnTMS bei 45 Patienten mit Tumoren in vermuteten sprach eloquenten Arealen und 15 gesunden Probanden durchgeführt. Zum rnTMS Sprachmapping wurde das Nextim NBS System mit dem NexSpeech-Modul (Nextim, Helsinki, Finnland) benutzt, welches in aktuellen Publikationen erstmalig beschrieben wurde.^{25-26, 36-37} Das Systemsetup war dasselbe, wie unter 2.1. beschrieben mit einem zusätzlichen Patientenmonitor. Das rnTMS Sprachmapping gliederte sich in folgende Schritte: 1) Ermittlung der Baseline: Patienten und Probanden mussten während zwei Durchläufen jeweils 150 schwarz-weiß Bilder benennen, die auf einem 1 m entfernten Monitor gezeigt wurden. Das Intervall zwischen zwei Bildern (interpicture interval, IPI) wurde an die individuellen Fähigkeiten angepasst, um gleichzeitig herausfordernd aber nicht zu schwierig zu sein. Falsch benannte, nicht benannte oder, während der zwei Durchläufe unterschiedlich benannte Bilder wurden aussortiert. Die verbliebenen Bilder und deren Benennung wurden als Standard für das Sprachmapping festgelegt. Jede Abweichung von dieser Baseline wurde als Fehler gewertet. 2) Vorbereitungen für das

eigentliche Sprachmapping: Es erfolgte die RMT Bestimmung wie unter 2.1. beschrieben. Zur Bestimmung der optimalen rTMS Stimulationsfrequenz wurden die Subjekte, unter Stimulation über dem ventralen präzentralen Gyrus (VPrG), aufgefordert die Bilder zu benennen. Die Stimulation erfolgte mit 100 % des RMT und unterschiedlichen Reizfrequenzen (5 Hz, 7 Hz, 10 Hz, mit jeweils 20 Stimulationsserien). Durch temporäre Inhibierung umschriebener Kortexareale wurden Sprachfunktionsstörungen induziert. Die disruptivste Reizfrequenz wurde zur weiteren Untersuchung benutzt. Konnten so jedoch keine Sprachstörungen ausgelöst werden, bzw. wurde über Schmerzen geklagt, wurde die Stimulationsintensität in 10% Schritten des RMTs erhöht bzw. reduziert und die optimale Frequenz ermittelt. 3) Das eigentliche rTMS Sprachmapping: 300 ms nach Bildanzeige³⁸ wurden rTMS Reizserien, für jeweils 1000 ms, in 5-10 mm Schritten über dem perisylvischen Kortex appliziert. Dieselbe Stelle wurde nicht mehrmals hintereinander stimuliert, um Summationseffekte und resultierende falsch positive Beobachtungen zu vermeiden. Nach ca. 80 Stimulationen wurde die Hemisphäre gewechselt. 4) Videoanalyse: Die gesamte Mappingsession wurde gefilmt. In der Videoanalyse wurden die Fehler - jede Abweichung von der Baseline - identifiziert und einer von 4 Kategorien zugeordnet: 1) Dysarthrie (undeutliche Aussprache, einschließlich Stottern und verschwommene Sprache), 2) Spracharrests (keinerlei Sprachproduktion vor Ende der Reizserie), 3) phonologische Fehler (richtiges Wort, aber mindestens eine falsche Silbe) und 4) semantische Fehler (falsches Wort). Dann erfolgte die Zuordnung der Stimulationsorte bzw. Fehler zu ihren respektiven anatomischen Arealen, gemäß einem kürzlich beschriebenen kortikalen Parzellierungssystem.³⁹

Die Untersuchten wurden nach dem Mapping gebeten, den maximalen Schmerzlevel unter Stimulation zu benennen (0 bis 10; 0: keine Schmerzen, 10: schlimmste vorstellbare Schmerzen). Händigkeit wurde mittels Edinburgh Handedness Inventory ermittelt und der Aphasiegrad mittels Aachener Aphasie Test bestimmt. Deskriptive Statistik wurde zur Charakterisierung des Studiensamples, der Stimulationsparameter und der Fehlerraten benutzt. Der Einfluss der klinischen Patienten Variablen (Geschlecht, Gliomgrad, Tumorlokalisierung, Aphasiegrad) sowie der Stimulationsparameter auf die Fehlerrate wurde mittels Shapiro-Wilk, parametrischem t Test, Varianz- und Multivarianzregressionsanalyse ermittelt. Die Benennungsfehler zwischen beiden Gruppen wurden mittels Shapiro- Wilk und parametrischem t Test verglichen.

2.3. Radiochirurgische Behandlungsplanung und Integration der (r)nTMS Daten

Bei 11 Patienten mit Hirntumoren in vermuteten eloquenten Arealen fand die, unter 2.1. bzw. 2.2. beschriebene (r)nTMS Untersuchung jeweils vor der radiochirurgischen Behandlungsplanung statt. Die erhobenen funktionellen (r)nTMS Daten wurden als DICOM (Digital Imaging and

Communications in Medicine) Daten Set exportiert und via USB Stick vom nTMS System in die radiochirurgische Planungssoftware (MultiPlanR, Vers. 4,5, Accuray, Sunnyvale, CA, USA) übertragen. Neben der Navigations-MRT wurde zur bildgestützten Radiochirurgie eine Dünnschicht-CT benötigt. Die radiochirurgische Behandlungsplanung verlief in folgenden Schritten: 1) Einspielen der CT und MRT Daten: CT und MRT Datensätze wurden in die Planungssoftware geladen und miteinander fusioniert. 2) Konturierung: Die Läsion sowie kritische anatomische Strukturen (Hirnstamm, Augäpfel, Chiasma opticum, Nn. optici, Hypophyse) wurden segmentiert und das geplante Zielvolumen (plant target volume, PTV) bestimmt. 3) Erstellung des Behandlungsplans: Der Behandlungsplan wurde unter Berücksichtigung des PTVs und der eingezeichneten kritischen Strukturen durch Evaluation von Isodosen Verteilung und Analyse von Dosierungs-Volumen-Histogrammen erstellt und die verschriebene Bestrahlungsdosis durch den Radiochirurgen festgelegt. 4) Einspielen der (r)nTMS Daten und Reevaluierung des Behandlungsplans: Nach Fertigstellung des Behandlungsplans, basierend nur auf den fusionierten CT und MRT Daten wurden die nTMS Daten in die Software eingelesen. Der DICOM Datensatz wurde hierzu mit den MRT Daten co-registriert. Die nTMS Daten wurden über das CT Bild gelegt. Mittels „Crossfade“ konnte zwischen CT Darstellung und CT+(r)nTMS Daten gewechselt und so alle relevanten Strukturen (Läsion, kritische Strukturen, nTMS Punkte) sichtbar gemacht werden. Neben den TMS Daten, wurden dem Radiochirurgen wie unter 2.1. und 3.1. beschrieben, semiquantitative DTI Daten zur Risiko-Nutzen-Abwägung präsentiert („hohes Risiko“ (Abstand Läsion zu PB < 11mm) vs. „niedriges Risiko“ (Abstand Läsion zu PB >= 11mm)).

Der Behandlungsplan wurde, entsprechend dieser zusätzlichen funktionellen Daten durch den Radiochirurgen überarbeitet und angepasst. Im Anschluss bewertete der Radiochirurg, noch vor der Behandlung, den Einfluss der (r)nTMS Daten auf den Behandlungsprozess anhand eines von uns erstellten Fragebogens von 1 bis 4 (1:überhaupt nicht, 2:wenig, 3:moderat, 4:sehr):

1) Wie leicht waren Datenimport und -integration? Hatten die TMS Daten Einfluss auf die 2) Risiko-Nutzen-Abwägung und die Patientenberatung, 3) Konturierung, 4) Dosisverteilung, 5) Bestrahlungsdosis des PTV, 6) Behandlungsindikation?

III. ERGEBNISSE

3.1. Einfluss des nTMS Motormappings auf das Behandlungsergebnis bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen

Bei 250 Patienten (nTMS-Gruppe), mit Tumoren in vermuteten motorisch eloquenten Arealen, wurde prospektiv ein präoperatives nTMS Motormapping durchgeführt. Für die prä-nTMS-Kontrollgruppe wurden retrospektiv 115 Patienten identifiziert, die die gleichen Ein- und

Tabelle 1. Einfluss der nTMS Daten auf die neurochirurgische Planung

	TMS Gruppe	Nettoänderung
(0) Keine Änderung (%)	32,4	
(1) Änderung des operativen Zugangsweges oder des Kraniotomieausmaßes (%)	21,2	
(2) Änderung des Resektionsausmaßes		Nettoausweitung des Resektionsausmaßes von 22,0%
Ausdehnung (%)	25,6	
Reduzierung (%)	3,6	
(3) Änderung der chirurgischen Indikation		
Wechsel von „keine Operation“ bzw. Biopsie hin zur resektiven Chirurgie (%)	16,0	Nettoausweitung der chirurgischen Indikation von 14,8 %
Wechsel von resektiver Chirurgie zu „keine Operation“ bzw. nur Biopsie (%)	1,2	

Tabelle 2. Einfluss von nTMS auf Operation und Outcome: Vergleich der Mittelwerte zwischen nTMS- und prä-nTMS Gruppe

	nTMS Gruppe 250 Patienten	prä-nTMS Gruppe 115 Patienten	Differenz	Signifikanz
Resektionsausmaß (Gliompatienten)				
Totalresektionen (%)	58,6	41,8	16,8	ja (p < 0,05)
Subtotale Resektionen (%)	9,4	10,9	1,5	
Partielle Resektionen (%)	18,0	21,2	3,2	
Biopsien (%)	14,1	25,4	11,3	ja (p < 0,05)
Rezidiv freies Intervall bei Gliompatienten (Monate)	15,5	12,4	3,1	nein
Subgruppe der niedriggradigen Gliome (Monate)	22,4	15,4	7,0	ja (p < 0,05)
Funktioneller Outcome				
BMRC bei Eintritt	4,1	4,2	0,1	
BMRC bei 3-Monats follow up	4,3	4,0	0,3	nein
Lebensqualität				
KPS bei Eintritt	91,0	92,0	1,0	
KPS 3 Monate postoperativ	92,0	91,0	1,0	nein
Motorischer Outcome				
Motordefizite bei Eintritt (%)	59,0	55,0	4,0	
neue Motordefizite 3 Monate postoperativ (%)	6,1	8,5	2,4	nein

BMRC: British medical research council, KPS: Karnofsky performance score

Ausschlusskriterien erfüllten. Das nTMS wurde insgesamt gut toleriert, insbesondere kam es zu keinen Krampfanfällen. Lediglich transiente Kopfschmerzen wurden von 2 % der Patienten angegeben. In der nTMS Gruppe wurde bei 165 Patienten ein ISM durchgeführt, welches die präoperative Identifizierung des PMK durch nTMS in allen Fällen bestätigte. Zudem wurde bei 205 Patienten ein nTMS basiertes Fiber Tracking durchgeführt. Der Einfluss von nTMS auf die neurochirurgische Behandlungsplanung ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Das nTMS Mapping

fürte zu signifikant mehr Totalresektionen (16,8%, $p < 0,05$) sowie zu signifikant längeren Rezidiv freien Intervallen (7 Monate, $p < 0,05$) bei niedriggradigen Gliompatienten. Hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Die nTMS Informationen widerlegten eine vermutete Beteiligung des PMK in 25,1% der Fälle und erleichterten die Identifikation des PMK in allen 165 ISM Fällen. Das DTI Fiber Tracking wurde in 58 % der Fälle als hilfreich bewertet und es zeigte sich, dass bei einem Mindestabstand von 11 mm, zwischen Tumor und PB keine subkortikal verursachte chirurgische Morbidität auftrat. Der Einfluss der nTMS Daten auf Resektionsausmaß und das Behandlungsergebnis ist zusammenfassend in Tabelle 2 dargestellt.

3.2. Hinweise auf funktionelle Reorganisation bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen

Das rnTMS Sprachmapping wurde prospektiv bei 50 Patienten mit Gliomen in vermuteten sprach eloquenten Arealen, sowie bei 15 gesunden Probanden durchgeführt und verglichen. Alle Patienten und Probanden waren Rechtshänder und deutsche Muttersprachler. Auf Grund einer zu hohen Baselinefehlerrate (51-69%), wurden 5 Patienten mit Grad 3 Aphasie und deren rnTMS Ergebnisse aus den Analysen ausgeschlossen. Die rnTMS wurde ebenfalls gut toleriert.

Tabelle 3. Vergleich der Mittelwerte der rnTMS Parameter zwischen Tumor- und Kontrollgruppe

	Tumorgruppe 45 Patienten	Kontrollgruppe 15 Gesunde	Differenz	Signifikanz
Baselinefehlerrate (%)	18,0	5,0	13,0	ja ($p < 0,005$)
RMT (%)	36,0	37,0	1,0	nein
IPI (ms)	2650,0	2500,0	150,0	nein
Stimulationsanzahl linke Hemisphäre	189,0	244,0	55,0	ja ($p < 0,05$)
Stimulationsanzahl rechte Hemisphäre	146,0	232,0	86,0	ja ($p < 0,05$)
Fehlerrate unter rnTMS				
Gesamtfehlerzahl für beide Hemisphären (%)	11,0	3,0	8,0	ja ($p < 0,0005$)
Linke Hemisphäre (%)	12,0	5,0	7,0	ja ($p < 0,05$)
Rechte Hemisphäre (%)	10,0	0,5	9,5	ja ($p < 0,005$)
Hauptsächliche Lokalisation, der durch rnTMS induzierten Fehler	über beide Hemisphären verteilt	ventraler präzentraler Gyrus und operkulärer Teil des inferioren Lobus frontalis		
Häufigste Fehlerart	Semantische Fehler	Dysarthrie und Spracharrest		

RMT: resting motor threshold, IPI: interpicture interval

Die Patienten gaben ein durchschnittliches maximales Schmerzlevel von 2,3/10. Sonstige Nebenwirkungen, insbesondere Krampfanfälle, wurden nicht beobachtet. Die Tumorpatienten zeigten insgesamt eine signifikant höhere Fehlerrate, sowohl bei der Baselinebestimmung (18% vs. 5%, $p < 0,005$), als auch beim eigentlichen Sprachmapping (11% vs. 3%, $p < 0,0005$).

Besonders über der rechten Hemisphäre war eine signifikant höhere Fehlerinzidenz (10% vs. 0,5%, $p < 0,005$) zu beobachten. Die rTMS Parameter und Ergebnisse aus Patienten- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 zusammengefasst. In der Multivarianzregressionsanalyse wurde eine unabhängige starke Korrelation zwischen Aphasiegrad und rTMS induzierter Fehlerinzidenz sowie zwischen Baselinefehlerrate und rTMS induzierter Fehlerinzidenz gefunden. Um letztere zu berücksichtigen, wurde eine Subgruppenanalyse mit „gematcheden“ Baselinefehlerzahlen durchgeführt, siehe Tabelle 4. Auch hier zeigte sich in der Tumorgruppe, sowohl über der linken

Tabelle 4. Vergleich der, für die Baselinefehlerrate stratifizierten Gruppen

	Tumorgruppe 15 Patienten	Kontrollgruppe 15 Probanden	Differenz	Signifikanz
durchschnittliche Baselinefehlerrate (%)	4,7	4,6	0,1	
durchschnittliche Fehlerrate der linken Hemisphäre (%)	9,0	5,0	4,0	ja ($p < 0,05$)
durchschnittliche Fehlerrate der rechten Hemisphäre (%)	7,0	0,5	6,5	ja ($p < 0,05$)

und insbesondere über der rechten Hemisphäre eine signifikant höhere Fehlerrate, 6,5 % mehr als bei den Probanden (links 9% vs. 5%, $p < 0,05$; rechts 7% vs. 0,5, $p < 0,05$). Des Weiteren wurde ein nicht signifikanter Anstieg der rTMS induzierten Fehlerinzidenz bei steigender Stimulationsintensität beobachtet. Alle übrigen Variablen (Geschlecht, Histologie, Tumorlokalisation, Stimulationsfrequenz) haben das rTMS Outcome nicht signifikant beeinflusst. Insbesondere wurde zwischen niedrig- und hochgradigen Gliomen kein signifikanter Unterschied in der rTMS Empfindlichkeit der rechten Hemisphäre festgestellt.

3.3. Integration und Einfluss der (r)nTMS Daten auf den radiochirurgischen Planungs- und Behandlungsprozess

11 Patienten wurden prospektiv vor der radiochirurgischen Behandlung mit (r)nTMS untersucht. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit Hirnläsionen in vermuteten motorisch- oder spracheloquenten Arealen, die sich für eine radiochirurgische Behandlung qualifizierten und mindestens 18 Jahre alt waren. Ausschlusskriterien waren: 1) kleinzelliges Lungenkarzinom, Keimzelltumoren, Lymphome, Leukämien, multiples Myelom, maligne Gliome, 2) geplantes Target Volumen $> 3,0$ cm Durchmesser, 3) leptomeningeale Erkrankung, 4) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Klasse 3 recursive partitioning analysis (RPA) Prozess (US Verband, der sich mit Forschung und klinischer Anwendung von Radiotherapie befasst. Klasse 3 steht für eine Patientenkohorte mit einem KPS <70).

Bei allen neun Patienten mit Läsionen in vermuteten motorisch eloquenten Arealen konnte mittels nTMS eine eindeutige motorisch kortikale Kartographie erstellt werden. Acht der Läsionen waren

Tabelle 5. Bewertung des Einfluss der TMS Daten auf den radiochirurgischen Planungs- und Behandlungsprozess durch den Radiochirurgen

	Einfluss / Maßnahmen
1) TMS Daten Integration	problemlos durchführbar in allen Fällen
2) Risiko-Nutzen-Abwägung	Verbesserung in allen Fällen
3) Target Konturierung	keine Veränderungen in allen Fällen
4) Dosierungsplan	Änderungen in 81,9 % der Fälle
5) Bestrahlungsdosis	Änderungen in 72,7 % der Fälle
6) Behandlungsindikation	Beeinflussung in 63,7 % der Fälle

innerhalb des oder direkt angrenzend an den PMK lokalisiert. In einem Fall konnte die vermutete eloquente Lage widerlegt werden. Die zusätzlichen DTI Fiber Tracking Daten führten zur Kategorisierung in 5 „niedrig Risiko“ und 4 „hoch Risiko“ Fälle. In zwei Fällen wurde eine nTMS Sprachmapping durchgeführt. Die sprach eloquente Lage konnte jeweils bestätigt werden. In einem der Fälle zeigte sich zudem eine rechtsseitige Dominanz der Sprachfunktion. Insgesamt wurde der TMS Datenimport sowie die Integration der nTMS Daten in den radiochirurgischen Workflow als leicht durchführbar bewertet. Insbesondere kam es zu keinen anatomischen Ungenauigkeiten bei der Fusion von TMS, CT und MRT Daten. Die Visualisierung von funktionellen Daten, anatomischen Bildern und Isodosenlinien war in allen Fällen möglich. Eine Zusammenfassung der, durch die (r)nTMS Daten beeinflussten Faktoren ist in Tabelle 5 dargestellt.

IV. DISKUSSION

Das Abwägen zwischen potenziellem Schaden durch eine Tumorerkrankung und potenziellem Risiko durch eine operative Behandlung bestimmt die Indikationsstellung in jeder chirurgischen Disziplin. In der Neurochirurgie ist dies insbesondere schwierig, da die funktionelle Anatomie des Großhirns nicht mit ausreichender Sicherheit anhand anatomischer Landmarken bestimmbar ist.⁹ Dies trifft vor allem bei Vorliegen einer Hirntumorerkrankung zu, welche plastische Reorganisation induzieren kann.⁶⁻⁸ Rein anatomische Bildgebungen, wie die MRT sind daher nicht ausreichend präzise und können, einerseits zu falsch positiven Ergebnissen, mit unzureichend behandelten Läsionen und andererseits zu falsch negativen Ergebnissen führen, die neurologische Ausfälle verursachen können.¹⁰⁻¹⁵ Funktionell bildgebende Methoden wie das fMRT, die lediglich indirekt Funktionalität durch Ausübung von bestimmten Handlungen untersuchen^{15, 16}, sind zur

Identifikation von ausschließlich eloquenten Arealen nicht geeignet^{13, 20}, da sie zur Aktivierung komplexer Netzwerke führen. Auch das Fiber Tracking darf nur als indirekte Methode zur Erfassung der Faseranatomie, in unserem Fall der Pyramidenbahn, angesehen werden und kann nicht zu verlässlichen Konklusionen über exakte Dimensionen und potenzielle Eloquenz eines gegebenen Fasertrakts führen.^{30, 31, 33}

In der klassischen Theorie der Sprachorganisation gibt es eine klare Aufteilung in die dominante (meist linke) Hemisphäre mit Broca- (Sprachproduktion) und Wernicke-Areal (Sprachverständnis) und in die nicht-dominante (meist rechte) Hemisphäre. Im Gegensatz zu diesem klassischen Model, wurde in neueren Studien jedoch berichtet, dass ein, über den gesamten Kortex diffus vernetztes System die Sprachfunktion steuert.^{39, 41, 42} Auf Grund der Unvorhersehbarkeit dieser kortikalen Funktionsverteilung, ist die rein anatomische Bildgebung und Orientierung an anatomischen Landmarken, wie oben beschrieben, unzureichend zur operativen Indikationsstellung bei Patienten mit Tumoren in vermuteten sprach eloquenten Regionen geeignet.⁹

In neueren Studien wird daher ein präoperatives funktionelles nTMS Motormapping bei Patienten mit Tumoren in vermuteten motorisch eloquent gelegenen Hirnarealen vorgeschlagen.¹⁹⁻²¹ Ebenso wird ein mTMS Sprachmapping bei vermuteten sprach eloquent gelegenen Hirnläsionen empfohlen, um Patienten zu identifizieren, die einer Wachoperation mit ISM zugeführt werden sollten.^{25, 26}

Analog zu den Neurochirurgen, steht der Radiochirurg bei der Therapieplanung eines intrakraniellen Prozesses vor der gleichen Herausforderung: Wie weit kann die Bestrahlungsdosis ausgedehnt werden, um eine möglichst maximale Tumorentfernung, bei jedoch minimaler Morbidität zu erreichen? In der Radiochirurgie ist die Möglichkeit des invasiven funktionellen Mappings während der Behandlung nicht gegeben. Die radiochirurgische Behandlungsqualität hängt somit ausschließlich von der vorausgehenden Planung ab. Analog zur Neurochirurgie, sind auch in der Neuroradiochirurgie die Ergebnisse der, oben beschriebenen indirekten funktionellen Bildgebungsverfahren mit Vorsicht zu betrachten und neue funktionelle Methoden gilt es zu untersuchen.²⁷⁻²⁹

4.1. Potenzial und Grenzen des nTMS Motormappings in der Hirntumorchirurgie

Bei den meisten Hirntumoren, insbesondere bei Gliomen, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und Rezidiv freiem Überleben.^{35, 43-45} Eine vermutete eloquente Tumorlage führt jedoch häufig zu einer defensiveren, konservativeren Behandlungsplanung und beeinflusst das chirurgische Behandlungsergebnis bereits in der präoperativen Phase.^{2, 3} In einer

kürzlich veröffentlichten Studie berichteten die Autoren, dass der Einschluss von nTMS Motormapping in die präoperative Diagnostik bei Hirntumoren mit Bezug zum motorischen System, im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe ohne nTMS, zu einem besseren chirurgischen und funktionellen Outcome führte.⁴⁰ Ziel unserer Studie war es dieser Feststellung an Hand einer größeren Patientenkohorte nachzugehen und zu analysieren, ob die zusätzlichen nTMS Daten bei Gliompatienten zu einem Überlebensbenefit führen.

Das nTMS Motormapping ist insgesamt ein sicheres, objektives Verfahren.¹⁹ Im Vergleich zu anderen funktionellen Methoden wie dem fMRT, ist es dem Goldstandard, IMS, in Art der Messung - durch Stimulation des Kortex - sowie in der Präzision am nächsten.^{14, 22} Die Validität des nTMS Motormappings zur präzisen Lokalisation des PMK, konnte in mehreren Studien gezeigt werden.^{14, 17, 19, 21, 22, 46} Auch in unserer Studie wurden die präoperativen nTMS Resultate durch die ISM Ergebnisse bestätigt und es konnte gezeigt werden, dass das präoperative nTMS Mapping verlässlich die Grenzen zwischen resektablem und nicht resektablem essentiell motorischen Kortexgewebe darstellen kann.⁴⁷⁻⁴⁹ Auch wenn die Fiber Tracking Daten momentan, mangels Validität, lediglich zur Verbesserung der Risiko-Nutzen-Abwägung herangezogen werden können, so konnte durch Implementation der nTMS Daten, als standardisierte Ausgangspunkte, jedoch eine Verbesserung der Tracking Qualität gezeigt werden.^{32, 34} Keine neuen neurologischen Defizite traten auf, wenn der PMK gemäß nTMS Mapping nicht involviert war und ein Mindestabstand von 11 mm zwischen Tumor und der, durch DTI Fiber Tracking dargestellten PB lag, was die Validität der nTMS zusätzlich bestätigte. In unserer Studie konnten die nTMS Ergebnisse die vermutete Beteiligung des PMK bei einem Viertel der Fälle widerlegen, und führten bei mehr als einem Zehntel der Patienten zu einem Indikationswechsel von geplanter Biopsie bzw. "keiner Operation" hin zu einer resektiven Operation. Umgekehrt, konnte die Mitbeteiligung des PMK in einigen wenigen Fällen, entgegen der Annahme einer Nichtbeteiligung, gezeigt werden und führte zu einem Indikationswechsel von geplanter Operation hin zur Biopsie bzw. zu keiner Operation. Insgesamt führten die zusätzlichen nTMS Daten zu signifikant häufigeren Totalresektionen, bei niedriggradigen Gliomen zudem zu signifikant längeren Rezidiv freien Intervallen, bei gleicher Morbiditätsrate wie in der Kontrollgruppe. Der funktionelle Outcome war ebenfalls, wenn auch nicht signifikant, besser. In der Subgruppe der niedriggradigen Gliomen führte das nTMS Mapping zu frühzeitigeren, vollständigeren Resektionen ebenfalls ohne die Morbiditätsrate zu steigern. Die Korrelation zwischen Rezidiv freiem Überleben und Resektionsumfang bei Gliompatienten⁴³⁻⁴⁵ wurde somit auch in unserer Studie bestätigt. In der Gesamtüberlebensrate konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Als größte Einschränkung der Studie muss das Fehlen einer konkurrenten randomisierten Kontrollgruppe angesehen werden. Weitere, TMS-unabhängige Faktoren, die die Evaluierung des Einflusses von rTMS auf die Entscheidungsfindung und die, dadurch verursachten Änderungen in der chirurgischen Planung beeinflussen, können in einem Fragebogen-Studiendesign nicht ausgeschlossen werden.

4.2. Potenzial und Grenzen des rTMS Sprachmappings in der Hirntumorchirurgie

Beim rTMS Sprachmapping kommt es, analog zum Goldstandard, durch Applikation kortikaler Reizserien zur transienten Inhibierung der Sprachfunktion und ermöglicht somit die Identifikation von Spracharealen.^{50, 51} Insgesamt wurde das rTMS von unserer Patientenkohorte gut toleriert, insbesondere kam es zu keinen Krampfanfällen. Bei hohen Stimulationsfrequenzen kann es zu schmerzhaften Kontraktionen des M. temporalis sowie zu einer schmerzhaften Reizung N. trigeminus kommen. Bei Art und Verteilung der unter rTMS ausgelösten Fehler gab es zwischen Patienten und Gesunden eindeutige Unterschiede. In der Patientengruppe kam es insgesamt häufiger zu Fehlern als bei den Gesunden. Die Benennungsfehler in der Patientengruppe wurden durch Applikation der rTMS über beiden Hemisphären und im gesamten perisylvischen Kortex ausgelöst. Bei Gesunden war fast ausschließlich die dominante Hemisphäre rTMS sensibel. Diese Feststellung suggeriert, dass Patienten mit linksseitigen (dominanten) Hirntumoren beim Benennen von Objekten ein viel ausgedehnteres, bilaterales Sprachnetzwerk gebrauchen, als dies bei gesunden Probanden der Fall ist. Bei gesunden Probanden wurden hauptsächlich Störungen der Sprachproduktion (Dysarthrie) und dies bei rTMS Mapping über dem Lobus frontalis (Broca-Areal) der linken Hemisphäre ausgelöst. Dies suggeriert, dass bei Gesunden das rTMS-Benennungs-Paradigma hauptsächlich den Sprachoutput stört und weniger effektiv mit der Sprachwahrnehmung und -verarbeitung interferiert. In der Patientengruppe wurden am häufigsten semantische Fehler und dies bei Stimulation über beiden Hemisphären ausgelöst. Dies suggeriert, dass das rTMS-Benennungs-Paradigma bei Patienten nicht nur mit dem Sprachoutput interferiert. Dysarthrie und Spracharrestfehler wurden ebenfalls bilateral ausgelöst. Phonologische Fehler waren selten, besonders bei rechtshemisphärischer Stimulation

Bei rTMS Stimulation kann es jedoch auch zu falsch positiven induzierten Sprachfehlern kommen. Dies könnte einerseits durch eine Mitreizung subkortikaler Strukturen erklärt werden, da bei einer Stimulationsreichweite, ab Spulenoberfläche, von bis zu 4,5 cm auch subkortikale Fasern gereizt werden könnten. Andererseits könnte es bei rTMS des Kortex auf Grund der komplexen neuronalen Verschaltungen^{52, 53} zu einem „transsynaptischen Ausbreitungseffekt“ mit Aktivierung oder Inhibition entfernt liegender neuronaler Strukturen kommen.^{54, 55} Dies könnte

dazu führen, dass die ausgelösten Fehler überhaupt nicht in der direkten rTMS Zielregion, sondern in einer entfernten, aber funktionell verbundenen Region entstanden sind. Bei Tumorpatienten könnte dieser „Ausbreitungseffekt“ zusätzlich gesteigert sein. Des Weiteren ist ein möglicher Zusammenhang zwischen Baselinefehlerrate und Fehlerrate unter rTMS zu beachten. Die insgesamt signifikant erhöhte rTMS Sensibilität kann jedoch nicht alleine durch kognitive Einschränkungen der Tumorpatienten erklärt werden. Denn, im Vergleich von Patienten und Gesunden mit gleicher, niedriger Baselinefehlerrate, haben die Patienten immer noch höhere Fehlerraten unter rTMS gezeigt. Die erhöhte Fehlerrate kann somit nur teilweise der insgesamt schlechteren Sprachfunktion der Patienten zugeschrieben werden. Eine weitere Einschränkung unserer Studie ist die geringe Spezifität unseres Setups.^{25 26} Benennungsaufgaben stellen nur einen Teil der Sprachfunktion dar, der hauptsächlich in der anterioren temporalen Region gelegen ist.⁵⁶ Weitere Sprachfunktionsaufgaben, spezifisch für andere Regionen, könnten die Qualität des rTMS Sprachmappings verbessern. Wir führten jeweils nur 2 „Baselines“ durch und nahmen somit an, dass in einem potentiellen dritten Durchlauf keine weiteren Fehler gemacht werden würden, was so im Einzelfall nicht garantiert werden konnte. Auf Grund der Praktikabilität im klinischen Alltag halten wir dieses Setup jedoch für sinnvoll.

4.2.1. Tumorinduzierte funktionelle Plastizität

Insgesamt decken die Ergebnisse der Patientengruppe sich nicht mit der klassischen anatomischen Einteilung in Broca- und Wernicke-Areal. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine kompensatorisch gesteigerte funktionelle Verschaltung sein. Bei niedriggradigen Gliompatienten spiegelt sich dies magnetenzephalographisch als über weite Entfernung gesteigerte Synchronisation von Delta- und Thetawellen wider.⁵⁷ Da rhythmische rTMS natürliche Schwingungen auslöst⁵⁸ und zudem hauptsächlich im Thetafrequenzbereich stimuliert, könnte dies zur Aktivierung der oben erwähnten funktionellen Netzwerken führen, was mit einer Beeinträchtigung neurokognitiver Leistung assoziiert ist.⁵⁷ Unsere Ergebnisse, mit ähnlicher Fehlerratenverteilung über beiden Hemisphären, suggerieren, dass die rechte Hemisphäre eine substantielle Beteiligung an der Sprachfunktionen haben könnte und unterstützen somit die Aussagen anderer Autoren.⁵⁹⁻⁶⁴ Bei Gesunden kommt es durch rTMS über der rechten Hemisphäre jedoch kaum zu Benennungsfehlern, was ebenfalls in einer vorherigen Studie beschrieben wurde.³⁷ Unsere Untersuchungsergebnisse sind somit am ehesten Ausdruck einer plastischen Kompensation mit Aktivierung latenter rechtshemisphärischer Netzwerke, die bei linksseitigen Prozessen Sprachfunktion übernehmen, und nicht Ausdruck einer prämorbidem kortikalen Organisation. Nichtsdestotrotz könnte das Plastizitätspotenzial der rechten Hemisphäre

von präorbider Sprachlateralisierung abhängen.⁶³⁻⁶⁶ Insgesamt konnte die Beteiligung der rechten Hemisphäre bei Sprachfunktionen in unserer Studie deutlich gezeigt werden. Ob es sich hierbei allerdings um, für den Erhalt der Sprachfunktion essentielle, d.h. eloquente Areale handelt, kann zu diesem Zeitpunkt nicht sicher geklärt werden.

4.3. Potenzial und Grenzen des (r)nTMS Mappings in der Radiochirurgie

Auch wenn die Effektivität der Radiochirurgie^{67, 68} und die geringe Inzidenz von radiochirurgisch verursachter Morbidität^{28, 29, 69} gezeigt werden konnte, so muss doch auf Grund des sich immer erweiternden Indikationsspektrums und den somit steigenden Behandlungszahlen in der Radiochirurgie, ein möglicher Anstieg der Morbidität bedacht werden. Da schon wenige Millimeter zu Dosisänderungen von 10-20 % führen können, sollten nur Verfahren, die verlässlich essentielle Areale identifizieren können zu Veränderung von Konturierung oder Dosierungen im radiochirurgischen Behandlungsplan führen. Das (r)nTMS stellt hierbei die einzige nicht invasive Methode dar, die analog zum neurochirurgischen Goldstandard, dem ISM, eine Untersuchung durch Stimulation erlaubt.^{14, 19} Kortexpunkte an denen (r)nTMS motorisch evozierte Potenziale (MEPs) bzw. reproduzierbare motorische Sprachfehler auslöst, können mit der gleichen Reliabilität wie beim ISM, als „essentiell“ angesehen werden.^{14, 17, 19, 20, 23, 25, 26, 44}

Insgesamt war die Implementation der (r)nTMS Daten in den radiochirurgischen Behandlungsworkflow in allen Fällen gut durchführbar. Die funktionellen (r)nTMS Daten hatten in allen Fällen einen positiven Einfluss auf die Risiko-Nutzen-Abwägung und folglich auf die Patientenberatung. Die zusätzlichen funktionellen Informationen führten in über der Hälfte der Fälle zu einer Änderung des Behandlungsplans und zu einer Reduktion der Bestrahlungsdosis. Die technische Durchführbarkeit der nTMS Integration in die Radiochirurgie sowie der Einfluss auf die radiochirurgische Planung konnten somit gezeigt werden. Auf Grund der aktuell noch sehr limitierten Datenlage bezüglich der Gammastrahlentoleranz von essentiellen Kortexarealen und weißer Substanz²⁸, ist die Entscheidung für eine Änderung des Behandlungsplans bzw. für eine Dosisreduzierung auf Basis der TMS Daten eine subjektive und ist, von Fall zu Fall vom behandelnden Radiochirurgen mit Vorsicht zu treffen. Weitere Studien, mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig um Aussagen zum Einfluss der nTMS Daten auf das radiochirurgische Outcome treffen zu können.

V. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die (r)n TMS Methode ist ein sicheres Verfahren zur präoperativen Funktionsdiagnostik. Das nTMS Motormapping kann als bereits etabliertes Verfahren in der präoperativen funktionellen

Diagnostik von eloquent gelegenen Hirntumoren angesehen werden. Es ermöglicht potenziell mehr Patienten eine operative Behandlung, durch bessere präoperative Risiko-Nutzen-Abwägung, die ihnen sonst verwehrt bleiben würde. Durch frühzeitigere und umfangreichere Resektionen optimiert das nTMS Motormapping den neurochirurgischen Outcome und führt zu längeren Rezidiv freien Perioden bei niedriggradigen Gliompatienten. Die Untersuchung mittels nTMS Sprachmapping gibt eindeutige Hinweise auf eine Reorganisation der Sprachfunktion bei Patienten mit Hirntumoren der dominanten Hemisphäre. Ob diese “neuen”/demaskierten Sprachareale jedoch essentiell sind, kann zurzeit noch nicht sicher gesagt werden. Zur Validierung des Sprachmappings in der präoperativen Diagnostik müssen noch weitere Studien im Vergleich mit der direkten ISM folgen. Die Integration des (r)nTMS in die Radiochirurgie ist im klinischen Alltag durchführbar. Die Implementation des (r)nTMS Motor- und Sprachmappings beeinflusst die radiochirurgische Behandlungsplanung bei Läsionen in eloquenten Arealen. Weitere Studien zur Untersuchung des Impacts der (r)nTMS-Daten auf die radiochirurgische Behandlungseffektivität und den neurologischen Outcome sind erforderlich.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. DeWitt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2559–2565.
2. Jakola AS, Unsgerd G, Myrnes KS, Kloster R, Torp SH, Sigurd Lindal S, Solheim O. Low grade gliomas in eloquent locations - implications for surgical strategy, survival and long term quality of life. *PLoS One*. 2012;7(12):e51450.
3. Seiz M, Freyschlag CF, Schenkel S, Weiss C, Thomé C, Schmieder K, Stummer W, Tuettenberg J. Management of patients with low-grade gliomas - a survey among German neurosurgical departments. *Cen Eur Neurosurg*. 2011;72(4):186–191.
4. Sanai N, Berger MS. Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus* 2010;28(2):E1.
5. Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg*. 2011;114(3):566–573.
6. Robles SG, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg* 2008;109: 615–624.
7. Takahashi S, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. Plastic relocation of motor cortex in a patient with LGG (low grade glioma) confirmed by NBS (navigated brain stimulation). *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154: 2003–2008.
8. Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. 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*. 2011;56(3):992–1000.
9. Pouratian N, Bookheimer SY, Rex DE, Martin NA, Toga AW. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. *Neurosurg Focus* 2012;28(2):E3.
10. Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 2010;66:113–120.
11. Juenger H, Ressel V, Braun C, Eremann U, Schuhmann M, Krägeloh-Mann I, Staudt M. Misleading functional magnetic resonance imaging mapping of the cortical hand representation in a 4-year-old boy with an arteriovenous malformation of the central region. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4:333–338.
12. Korvenoja A, Kirveskari E, Aronen HJ, Avikainen S, Brander A, Huttunen J, Ilmoniemi RJ, Jääskeläinen JE, Kovala T, Mäkelä JP, Salli E, Seppä M. Sensorimotor cortex localization: comparison of magnetoencephalography, functional MR imaging, and intraoperative cortical mapping. *Radiology* 2006;241:213–222.
13. Rutten GJ, Ramsey NF. The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery. *Neurosurg Focus* 2010;28(2):E4.
14. Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS. Preoperative multimodal motormapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012;117:354–362.
15. Tharin S, Golby A. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery. *Neurosurgery* 2007;60(4 Suppl 2):185–202.
16. Wurnig MC, Rath J, Klinger N, Höllinger I, Geissler A, Fischmeister FP, Aichhorn M, Foki T, Kronbichler M, Nickel J, Siedentopf C, Staffen W, Verius M, Golaszewski S, Koppelstätter F, Knosp E, Auff E, Felber S, Seitz RJ, Beisteiner R. Variability of clinical functional MR imaging results: a multicenter study. *Radiology* 2013;268(2): 521–531.

17. Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery* 2011;68:1317–1325.
18. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for lowgrade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005;4:476–486.
19. 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;69:581–589.
20. Coburger J, Musahl C, Henkes H, Horvath-Rizea D, Bittl M, Weissbach C, Hopf N. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev* 2013;36: 65–76.
21. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Meyer B, Ringel F. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol* 2013;24: 522–527.
22. 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.
23. Takahashi S, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. *Neurosurg Focus* 2013;34(5):E3.
24. Kawashima A, Krieg SM, Faust K, Schneider H, Vajkoczy P, Picht T. Plastic reshaping of cortical language areas evaluated by navigated transcranial magnetic stimulation in a surgical case of glioblastoma multiforme. *ClinNeuroNeurosurg* 2013;115(10):2226–9.
25. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rösler J, Niraula B, Neuvonen T, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä JP, Deletis V, Meyer B, Vajkoczy P, Ringel F. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery* 2013;72(808–819):2013.
26. Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Houde JF, Berger MS, Nagarajan SS. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage* 2013;20:260–272.
27. Conti A, Pontoriero A, Ricciardi GK, Granata F, Vinci S, Angileri FF, Pergolizzi S, Alafaci C, Rizzo V, Quartarone A, Germanò A, Foroni RI, De Renzis C, Tomasello F. Integration of functional neuroimaging in CyberKnife radiosurgery: feasibility and dosimetric results. *Neurosurg Focus* 2013;34(4):E5.
28. Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:129–133.
29. Maruyama K, Kondziolka D, Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: factors affecting outcome. *J Neurosurg* 2004;100:407–413.
30. Duffau H. The Dangers of Magnetic Resonance Imaging Diffusion Tensor Tractography in Brain Surgery. *World Neurosurg* 2013;1. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.116.
31. Feigl GC, Hiergeist W, Fellner C, Schebesch KMM, Doenitz C, Finkenzeller T, Brawanski A, Schlaier J. MRI diffusion tensor tractography: evaluation of anatomical accuracy of different fiber tracking software packages. *World Neurosurg* 2013;4. doi:10.1016/j.wneu.2013.01.004.
32. Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. *Neuroimage* 2012;62:1600–1609.
33. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T, Maruno M, Nishimura T, Yoshimine T. Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage* 2005;25:424–429.
34. Krieg SM, Buchmann NH, Gempt J, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation—a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:555–563.
35. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins JD, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994;74(6):1784–1791.
36. Sollmann N, Picht T, Mäkelä JP, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative language mapping in a patient with a left fronto-opercular glioblastoma. *J Neurosurg* 2013;118:175–179.
37. Lioumis P, Zhdanov A, Mäkelä N, Lehtinen H, Wilenius J, Neuvonen T, Hannula H, Deletis V, Picht T, Mäkelä JP. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2012;204:349–354.
38. Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, Freund HJ. Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain* 2000;123:1184–202.
39. Corina DP, Loudermilk BC, Detwiler L, Martin RF, Brinkley JF, Ojemann G. Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: Implications for models of language representation. *Brain Lang* 2010;115:101–12.
40. Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol*. 2014; [Epub ahead of print].
41. Kano T, Kobayashi M, Ohira T, Yoshida K. Speech-induced modulation of interhemispheric inhibition. *Neurosci Lett* 2012;531:86–90.
42. Mottaghy FM, Gangitano M, Krause BJ, Pascual-Leone A. Chronometry of parietal and prefrontal activations in verbal working memory revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2003;18:565–75.
43. Lee CH, Kim DG, Kim JW, Han JH, Kim YH, Park CK, Kim CY, Paek SH, Jung HW. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(3):389–397.
44. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oettel F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564–576.
45. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1338–1345.
46. Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Cabrera HN, Teixeira MJ. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8(1):197–201.
47. Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery* 2012;70:1248–1257.

48. Picht T, Schulz J, Vajkoczy P. The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(10):1813–21.
49. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg* 2012;116:994–1001.
50. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010;40:7–17.
51. Vitikainen AM, Salli E, Lioumis P, Mäkelä JP, Metsähonkala L. Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:507–518.
52. Teki S, Barnes GR, Penny WD, Iverson P, Woodhead ZV, Griffiths TD, Leff AP. The right hemisphere supports but does not replace left hemisphere auditory function in patients with persisting aphasia. *Brain* 2013;136:1901–12.
53. Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2000.
54. Bestmann S. The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. *Trends Cogn Sci* 2008;12:81–3.
55. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17:3178–84.
56. Lubrano V, Filleron T, Démonet JF, Roux FE. Anatomical correlates for category-specific naming of objects and actions: a brain stimulation mapping study. *Hum Brain Mapp* 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22189>.
57. Bosma I, Douw L, Bartolomei F, Heimans JJ, van Dijk BW, Postma TJ, Stam CJ, Reijneveld JC, Klein M. Synchronized brain activity and neurocognitive function in patients with lowgrade glioma: a magnetoencephalography study. *Neuro Oncol* 2008;10:734–44.
58. Thut G, Veniero D, Romei V, Miniussi C, Schyns P, Gross J. Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr Biol* 2011;21:1176–85.
59. Harpaz Y, Levkovitz Y, Lavidor M. Lexical ambiguity resolution in Wernicke's area and its right homologue. *Cortex* 2009;45:1097–103.
60. Hartwigsen G, Price CJ, Baumgaertner A, Geiss G, Koehnke M, Ulmer S, Siebner HR. The right posterior inferior frontal gyrus contributes to phonological word decisions in the healthy brain: evidence from dual-site TMS. *Neuropsychologia* 2010;48:3155–63.
61. Knecht S, Flöel A, Dräger B, Breitenstein C, Sommer J, Henningsen H, Ringelstein EB, Pascual-Leone A. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat Neurosci* 2002;5:695–9.
62. Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Koepp MJ, Duncan JS. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2007;15(36):209–21.
63. Thiel A, Habedank B, Herholz K, Kessler J, Winhuisen L, Haupt WF, Heiss WD. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function. *Brain Lang* 2006;98:57–65.
64. Thiel A, Schumacher B, Wienhard K, Gairing S, Kracht LW, Wagner R, Haupt WF, Heiss WD. Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:1122–7.
65. Devlin JT, Watkins KE. Stimulating language: insights from TMS. *Brain* 2007;130:610–22.
66. Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 2006;13:885–97.
67. Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, Zanotti B, Tomazzoli L, Miscusi M, Alessandrini F, Bricolo A. Gamma knife radiosurgery for brain metastases: a primary therapeutic option. *J Neurosurg* 2002;97(5 Suppl): 515–524.
68. Muacevic A, Kufeld M, Wowra B, Kreth FW, Tonn JC. Feasibility, safety, and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol* 2010;97:267–274.
69. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Ramani M, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule, and thalamus arteriovenous malformation: clinical outcome. *Neurosurgery* 2005;56:56–64.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Courtois, geb. Schilt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Integration von Motor- und Sprachmapping mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) in die präoperative Funktionsdiagnostik sowie in die radiochirurgische Behandlungsplanung bei Patienten mit Raumforderungen in eloquenten Hirnarealen“ 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 Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Sarah Courtois, geb. Schilt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

D Frey , S Schilt, V Strack, A Zdunczyk, J Rösler, B Niraula, P Vajkoczy, T Picht,

„Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations“, Neuro-Oncology, 2014

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche zur Erlangung des Grundlagenwissens, des aktuellen wissenschaftlichen Standes sowie zur Quellensuche; Mitarbeit an der Studiendesignausarbeitung; selbstständige Patientenaufklärung, klinische Untersuchung sowie Durchführung der nTMS Untersuchungen und des DTI fiber trackings auf Basis der TMS-Daten; Mitarbeit an der Ausarbeitung des Mappingprotokolls; TMS- sowie fiber tracking-Daten Übermittlung an die Neurochirurgen; Erhebung, Sammlung und Auswertung der elektrophysiologischen sowie klinischen Patientendaten; Sammlung und Auswertung der klinischen Follow-up Daten; Mitarbeit bei Erstellung, Ausarbeitung und Verwaltung einer Datenbank; Erstellen von Tabellen sowie schriftliche Mitarbeit an der Manuskriptanfertigung.

Publikation 2:

J Rösler, B Niraula, V Strack, A Zdunczyk, S Schilt, P Savolainen, P Lioumis, J Mäkelä, P Vajkoczy, D Frey, T Picht, „Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity“, Clinical Neurophysiology, 2014

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche zur Erlangung des Grundlagenwissens, des aktuellen wissenschaftlichen Standes und zur Quellensuche; Patientenaufklärung, Assistenz bei, sowie selbstständige Durchführung der (r)nTMS Untersuchung und der klinischen Untersuchung der Patienten; TMS-Datenübermittlung an die Neurochirurgen; Mitarbeit an der Videoanalyse zur Fehlerauswertung; Erhebung, Sammlung und Auswertung der elektrophysiologischen sowie klinischen Patientendaten; Mitarbeit bei der Datenbankpflege; schriftliche Mitarbeit an Manuskriptanfertigung.

Publikation 3:

T Picht*, S Schilt*, D Frey, P Vajkoczy, M Kufeld, „Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers“, Acta Neurochirurgica, 2014

*Thomas Picht und Sarah Courtois, geb. Schilt contributed equally to this paper.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche zur Erlangung des Grundlagenwissens, des aktuellen wissenschaftlichen Standes und zur Quellensuche; Mitarbeit an der Studiendesignausarbeitung, am Aufstellen von Ein- und Ausschlusskriterien und Formulierung der Fragestellung; Erstellen des Fragebogens zum Einfluss der TMS Daten auf die radiochirurgische Planung; selbstständige Patientenaufklärung und Durchführung der (r)nTMS Untersuchung sowie der klinische Untersuchung der Patienten; TMS-Daten Übermittlung an den Radiochirurgen; Assistenz bei radiochirurgischem Planungsprozess; Erstellung, Ausarbeitung und Verwaltung einer Datenbank; Erhebung, Sammlung und Auswertung der elektrophysiologischen und klinischen Patientendaten sowie Sammlung und Auswertung der ausgefüllten Fragebögen; Erstellen von Tabellen sowie schriftliche Mitarbeit an der Manuskriptanfertigung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Ausgewählte Publikationen

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. DOI:10.1093/neuonc/nou110

Impact Factor: 5,56

Rösler J, Niraula B, Strack V, Zdunczyk A, Schilt S, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä J, Vajkoczy P, Frey D, Picht T. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 09/2013; 125(3). DOI:10.1016/j.clinph.2013.08.015

Impact Factor: 3,10

Picht T*, Schilt S*, Frey D, Vajkoczy P, Kufeld M. Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers. *Acta Neurochirurgica.* 04/2014; 156(6). DOI:10.1007/s00701-014-2079-8

*Thomas Picht und Sarah Schilt contributed equally to this paper.

Impact Factor: 1,77

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>

Rösler J, Niraula B, Strack V, Zdunczyk A, Schilt S, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä J, Vajkoczy P, Frey D, Picht T. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 09/2013; 125(3).

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

Picht T*, Schilt S*, Frey D, Vajkoczy P, Kufeld M. Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers. *Acta Neurochirurgica*. 04/2014; 156(6).

*Thomas Picht und Sarah Schilt contributed equally to this paper.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00701-014-2079-8>

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

Komplette Publikationsliste

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. DOI:10.1093/neuonc/nou110

Impact Factor: 5,56

Rösler J, Niraula B, Strack V, Zdunczyk A, Schilt S, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä J, Vajkoczy P, Frey D, Picht T. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: Evidence of tumor-induced plasticity. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 09/2013; 125(3). DOI:10.1016/j.clinph.2013.08.015

Impact Factor: 3,10

Picht T*, Schilt S*, Frey D, Vajkoczy P, Kufeld M. Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers. *Acta Neurochirurgica.* 04/2014; 156(6). DOI:10.1007/s00701-014-2079-8

*Thomas Picht und Sarah Schilt contributed equally to this paper.

Impact Factor: 1,77

Kato N, Schilt S, Schneider H, Frey D, Kufeld M, Vajkoczy P, Picht T. Functional brain mapping of patients with arteriovenous malformations using navigated transcranial magnetic stimulation: first experience in ten patients. *Acta Neurochirurgica* 03/2014;156(5). DOI:10.1007/s00701-014-2043-7

Impact Factor: 1,77

Danksagung

Ich möchte den Mitgliedern der nTMS Arbeitsgruppe, ganz besonders Dr. Thomas Picht, sowie Valérie, Birat, Heike, Daniel und Dietmar für die tolle Zusammenarbeit danken. Zudem bedanke ich mich bei Herrn Dr. Markus Kufeld für die Ermöglichung des CyberKnife Projektse. Ich danke Herrn Prof. Dr. Peter Vajkoczy, der mir als Doktorvater, die Arbeit an diesem Projekt ermöglicht hat.

Ein herzliches Dankeschön gebührt meiner Familie und Serge.