

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

DISSERTATION

Perioperative Funktionsanalyse mit navigierter transkranieller
Magnetstimulation bei Patienten mit Hirntumoren und
chronischer zerebrovaskulärer Insuffizienz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Karolina Zdunczyk

aus Wrocław (Polen)

Datum der Promotion: 16.06.2018

„In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern,
die am Rande des Wissens hie und da einen Kiesel
aufheben, während sich der weite Ozean des
Unbekannten vor unseren Augen erstreckt.“
Isaac Newton (1643-1727)

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt (Deutsch)	5
2	Abstract (English)	6
3	Einführung	8
4	Methodik	9
4.1.	Navigierte transkranielle Magnetstimulation	10
4.2.	Ruhemotorschwelle und Kartierung des Motorkortex	10
4.3.	Intrakortikale Erregbarkeit	10
4.4.	Studie I: Die Reliabilität topografischer Messungen des Motorkortex	10
	4.4.1. Studiengruppe	10
	4.4.2. Studiendesign	11
	4.4.3. Datenauswertung und Statistik	11
4.5.	Studie II: Repetitive nTMS zur Darstellung spracheloquenter Areale bei Probanden und Hirntumorpatienten	12
	4.5.1. Studiengruppe	12
	4.5.2. Studiendesign	12
	4.5.3. Datenauswertung und Statistik	13
4.6.	Studie III: Die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit des motorischen Systems bei Patienten mit chronischer hämodynamischer Insuffizienz	14
	4.6.1. Studiengruppe	14
	4.6.2. Studiendesign	14
	4.6.3. Datenauswertung und Statistik	15
5	Ergebnisse	15
5.1.	Studie I: Die Reliabilität topografischer Messungen	16
5.2.	Studie II: Repetitive nTMS zur Darstellung spracheloquenter Areale bei Probanden und Hirntumorpatienten	17
5.3.	Studie III: Die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit des motorischen Systems bei Patienten mit chronischer hämodynamischer Insuffizienz	18

6	Diskussion	19
6.1.	Intra- und Interuntersucher Reliabilität der navigierten transkraniellen Magnetstimulation bei Normalprobanden und Patienten mit perirolandischen Tumoren	19
6.2.	Präoperative Darstellung und tumorinduzierte Plastizität des Sprachkortex	19
6.3.	Die Plastizität des Motorischen Systems nach extra-/intra-kranieller Bypassoperation	21
6.4.	Zusammenfassung	22
7	Referenzen	23
8	Anteilerklärung	25
9	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	28
9.1.	Publikation I	28
9.2.	Publikation II	37
9.3.	Publikation III	48
10	Lebenslauf	58
11	Komplette Publikationsliste	60
12	Danksagung	62

1. Abstrakt (deutsch)

Hintergrund

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist die einzige Methode, die es auf nicht-invasive Weise erlaubt neurophysiologische Vorgänge des Neokortex mittels magnetisch induzierter elektrischer Stimulation analog dem Goldstandard der direkten Kortexstimulation zu untersuchen. Durch den zusätzlichen Einsatz der Neuronavigation (nTMS) sind topographische Messungen nunmehr mit einer hohen räumlichen Auflösung möglich. Hieraus ergibt sich für die nTMS ein hohes Potenzial als nicht invasives Messinstrument zur präoperativen Visualisierung eloquenter Kortexareale sowie Funktionsprüfung neuronaler Netzwerke.

Um eloquente Areale bei veränderten anatomischen Verhältnissen sicher detektieren und erkrankungsbedingte Veränderungen von physiologischer Fluktuation sicher unterscheiden zu können, ist eine hohe Ergebnisstabilität über die Zeit sowie zwischen den Untersuchern nötig. So wird in der ersten Publikation die Anwendbarkeit des Verfahrens wie auch Reproduzierbarkeit zwischen zwei Untersuchern und Untersuchungszeitpunkten für die Kartierung des Motorkortex bei Patienten mit perirolandischen Tumoren und gesunden Probanden geprüft. Ziel der zweiten Publikation war es mittels repetitiver nTMS für die Sprachfunktion relevante Kortexareale bei Patienten mit linkshemisphärischen Raumforderungen wie auch einer gesunden Kontrollgruppe zu detektieren und charakterisieren. Abschließend wurde in der letzten Publikation das plastische Potenzial des motorischen Systems am Beispiel von Patienten mit chronischer zerebrovaskulärer Insuffizienz vor und nach einer operativen Revaskularisierung dargestellt.

Methoden

Zunächst wurde die Inter- und Intra-Untersucher-Variabilität des Systems für die topografische Kartierung des Motorkortex bei gesunden Probanden wie auch Patienten mit perirolandischen Tumoren mittels nTMS Einzelpulsstimulation untersucht. Mittels repetitiver nTMS wurden spracheloquente Areale über beiden Hemisphären bei Probanden wie auch Patienten dargestellt und charakterisiert. In der letzten Studie wurde die Änderung der kortikospinalen Erregbarkeit, das Verhältnis von synaptischer Bahnung und Hemmung, wie auch die Reorganisation motorischer Repräsentation bei Patienten mit einer zerebrovaskulären Insuffizienz sowohl prä- wie auch postoperativ untersucht.

Ergebnisse

Mit der navigierten transkraniellen Magnetstimulation sind Untersuchungen zur Erregbarkeit sowie Repräsentation funktioneller Kortexareale, sowohl bei gesunden wie auch bei Hirntumorpatienten mit einer hohen Intra- und Interuntersucherreliabilität möglich. Mittels der repetitiven nTMS konnten in beiden Gruppen sprachrelevante Areale dargestellt und zudem bei Patienten eine kompensatorisch erhöhte Beteiligung der rechten Hemisphäre an der Sprachverarbeitung gezeigt werden. Nach Wiederherstellung einer suffizienten Hirnperfusion konnte bei Patienten mit hämodynamischer Insuffizienz eine Rekonstitution der kortikalen Erregbarkeit und der motorischen Repräsentationsfläche parallel zum Rückgang der klinischen Symptome beobachtet werden.

Diskussion und Zusammenfassung

Die navigierte transkranielle Magnetstimulation ist ein nicht-invasives Messinstrument zur Evaluation des kortikospinalen Erregbarkeitsniveaus und präoperativen Visualisierung eloquenter Kortexareale. Die Darstellung der kompensatorischen Reorganisation der funktionellen Kortexarchitektur, erlaubt nicht nur eine individualisierte Operationsplanung, sondern könnte auch als ein potenzieller Verlaufs- und Prognoseparameter dienen.

2. Abstract (english)

Background

Navigated transcranial magnetic stimulation is the only method to measure neurophysiological changes of the cortex through a magnetically induced stimulus analogous to the gold standard of direct electrical stimulation. Due to the additional use of neuronavigation high resolution topographic measurements can be performed. Therefore nTMS has a high value as a non-invasive tool to visualize eloquent cortical areas preoperatively and test the function of neuronal networks.

In order to detect eloquent areas in altered anatomy and distinguish between disease-induced changes and physiological fluctuations, stable results between investigators and timepoints are needed.

The first publication investigates the usefulness of this method as well as reproducibility of results across time and between different examiners for the motor mapping in healthy subjects and patients with brain tumors affecting the motor cortex. The goal of the second publication was to detect and characterize speech eloquent areas by means of repetitive nTMS in patients with left hemispheric brain tumors and healthy subjects. Finally, the last publication describes the plastic potential of the motor system exemplified by patients with occlusive cerebrovascular disease undergoing operative revascularization.

Methods

At first the system's intraexaminer and test-retest variability was tested for single pulse nTMS motor mapping in healthy subjects and patients with tumors in the vicinity of the primary motor cortex. By means of repetitive nTMS speech eloquent areas were detected and characterized on both hemispheres in subjects and patients. The last study evaluated the change in corticospinal excitability, the relation to inhibition and facilitation and reorganization of motor representation in patients with occlusive cerebrovascular disease pre- and postoperatively.

Results

Navigated transcranial magnetic stimulation allows for the evaluation of the excitability and representation of functional cortical areas in healthy subjects and brain tumor patients with a high intra-examiner and test-retest reliability. By means of repetitive nTMS a compensatory increased involvement of the left hemisphere in language processing was detected in patients suffering from a left hemispheric lesion. After reconstitution of the cerebral perfusion corticospinal excitability and motor representation recovered in patients with occlusive cerebrovascular disease parallel to the relieve of clinical symptoms.

Conclusion

Navigated transcranial magnetic stimulation is a reliable non-invasive tool to evaluate corticospinal excitability and visualize eloquent cortical areas preoperatively. Characterizing the compensatory reorganization of functional cortical architecture might not only enable individualized surgical planning but might also be a potential prognostic and follow-up parameter.

3 Einführung

In der neurochirurgischen Onkologie ist das Ziel jeder präoperativen Planung, ein größtmögliches Resektionsausmaß zu erreichen, unter der Prämisse des geringsten Risikos für ein neues neurologisches Defizit. So ist die topographische Zuordnung eloquenter Funktion im Bezug zum Tumor von entscheidender Bedeutung, sowohl für die Abwägung des resektionsbedingten Risikos, wie auch für die Planung der operativen Strategie. Bei Vorliegen einer veränderten Anatomie, etwa aufgrund des verdrängenden Tumorwachstums bzw. -ödems oder aber bereits stattgefundenener plastischer Reorganisation, ist diese Abwägung basierend auf anatomischer Bildgebung erschwert oder nicht möglich [1, 2]

Für das Verständnis kortikaler Repräsentation von Funktion erfolgte in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel, weg von der klassischen Theorie eines statisch modularen Systems hin zum Konzept eines dynamischen und adaptiven kortiko-subkortikalen Netzwerkes (Hodotopisches Konzept, [3]). Durch synaptische Plastizität, funktionelle Umwidmung, wie auch Aktivierung latenter Netzwerke wird eine funktionelle Reorganisation zur Kompensation oder Rehabilitation von neurologischen Defiziten ermöglicht [3]

Den Goldstandard zur intraoperativen Unterscheidung von funktionell relevanten (eloquenten) und nicht relevanten Arealen stellt die direkte elektrische Kortexstimulation (DCS) dar [1]. Einer sehr guten Reliabilität für die Darstellung funktionstragender Areale [1, 4] stehen eine verlängerte Operationszeit, eingeschränkte Beurteilbarkeit in Abhängigkeit der Narkosetiefe, wie auch hohe Anforderung an die Patientencompliance (Wachoperation) gegenüber [5]. Zudem stehen die Daten naturgemäß nicht zur präoperativen Nutzen-Risiko-Abwägung zur Verfügung.

Die transkranielle Magnetstimulation ist ein neurophysiologisches Verfahren bei dem eine Neokortexaktivierung oder auch -inhibition auf nicht invasive Weise über einen an der Schädeloberfläche applizierten Magnetimpuls erfolgt [6]. Durch die Weiterentwicklung des Verfahrens mit zusätzlichem Einsatz der Neuronavigation während der Stimulation, wurden auch topographische Messungen mit einer hohen räumlichen Auflösung möglich [6].

Im Gegensatz zum Goldstandard der DCS, liegt der maßgebliche Vorteil der nTMS in einer nicht-invasiven und individuellen Darstellung funktionstragender Areale und kortikalen wie auch kortikospinalen Erregbarkeit, welche bereits präoperativ möglich ist.

Eine hohe Übereinstimmung beider Verfahren wurde bereits in mehreren Studien belegt [1].

Die Darstellung spracheloquenter Areale erfolgt hingegen durch den Einsatz eines repetitiven nTMS Protokolls. Hierbei ist es möglich, mittels einer applizierten Stimulusserie eine transiente funktionelle Läsion aufgrund einer artifiziellen Synchronisation der Aktivität lokaler Neuronengruppen zu erzeugen [7]. Kommt es hierbei an einer bestimmten Lokalisation zu einer Sprachstörung, wird dieser im Umkehrschluss eine funktionelle Relevanz für die Sprachproduktion zugeschrieben [7].

Gegenstand dieser Dissertation war es den Einsatz der navigierten transkraniellen Magnetstimulation als perioperative Funktionsdiagnostik eloquenter Kortexareale zu untersuchen. Ziel der ersten Studie war es daher die Ergebnisstabilität zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten (Test-Retest Reliabilität) wie auch zwischen zwei Untersuchern (Interuntersucher Variabilität) bei gesunden Probanden, wie auch Hirntumorpatienten zu untersuchen, um somit die Grundlage für topographische Messungen des Motorkortex zu schaffen. Die zweite Studie beschäftigt sich mit der Darstellung und Charakterisierung spracheloquenter Areale mittels der repetitiven nTMS bei Patienten mit linkshemisphärisch gelegenen Tumoren wie auch Probanden. Ziel der letzten Studie war es, abschließend das plastische Potenzial des Motorkortex am Beispiel von Patienten mit chronischer zerebrovaskulärer Insuffizienz vor und nach einer operativen Revaskularisierung darzustellen.

4 Methodik

In den Abschnitten 4.1 - 4.3 sind die Methoden beschrieben, wie sie, sofern nicht explizit anders erwähnt, in allen Studien eingesetzt wurden.

4.1. Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Bei allen Probanden und Patienten wurde zunächst ein strukturelles MRT des Neurokraniums mit einem T1 gewichtetem Navigationsdatensatz angefertigt. Anhand von am Teilnehmerkopf befestigten Reflektoren wird über eine Infrarotkamera die dreidimensionale Oberflächenanatomie des Kopfes registriert und in der Folge mit jener der MRT Aufnahmen überlagert. Das hierbei eingesetzte biphasische nTMS System (eXimia, Nexstim Ltd, Helsinki, Finnland) verfügt zudem über eine navigierte Spule mit achtförmiger Konfiguration, welche sowohl die topografische Lage der Stimulation mit

hoher Auflösung darstellt, wie auch die maximale Stärke des induzierten elektrischen Feldes in Abhängigkeit der Spulenorientierung. Die durch den magnetisch induzierten Stromimpuls erzeugten Reizantworten werden mittels Oberflächenelektroden an den Handfinger Muskeln mit einem kontinuierlichen Elektromyogramm (EMG) abgeleitet.

4.2. Ruhemotorschwelle und Kartierung des Motorkortex

Zu Beginn jeder Messung wurde durch eine flächendeckende Stimulation über dem primär motorischen Areal (M1) mit variierender Spulendrehung, -kipfung und -lokalisation jener Ort bestimmt, über dem das größte motorisch evozierte Potenzial (MEP) im Musculus interosseus dorsalis I (FDI) bzw. Musculus abductor pollicis brevis (APB) ausgelöst werden konnte (Hotspot). Über diesem Koordinationspunkt wurden die weiteren Parameter zur kortikospinalen und intrakortikale Erregbarkeit erhoben [1].

Die individuelle Ruhemotorschwelle (RMT) wurde anhand einer etablierten Maximum-Likelihood-Methode [8] mit variierenden Stimulationsintensitäten bestimmt. Ziel ist es hierbei den kleinstmöglichen Schwellenwert zu ermitteln, der benötigt wird, um ein reproduzierbar großes MEP von $\geq 50 \mu\text{V}$ im Zielmuskel (FDI) auszulösen [8]. Für alle weiteren Protokolle wurde dieser Wert als Intensitätsvorgabe genutzt.

Mittels einer Serie von Einzelimpulsen mit einer Intensität von 110% RMT konnte in der Folge eine Kartierung des Motorkortex durchgeführt werden [1].

4.3. Intrakortikale Erregbarkeit

Während des Doppelpulsprotokolls wurde zunächst ein konditionierender Stimulus mit 80% RMT und dann ein überschwelliger Teststimulus mit 120% RMT im Abstand von 3 ms (short interval inhibition, SICI) bzw. 5 und 17 ms (intracortical facilitation, ICF) appliziert. Anhand eines Vergleichs der MEP Amplitude im Doppelpulsprotokoll mit der Referenzamplitude mit 100% RMT wird eine γ -Aminobuttersäure (GABA_A -) Rezeptor vermittelte intrakortikale Hemmung (SICI) und Glutamaterezeptor vermittelte Bahnung (ICF) abgebildet [9].

4.4. Studie I: Die Reliabilität topografischer Messungen des Motorkortex

4.4.1. Studiengruppe

In diese Studie wurden 10 gesunde Probanden (4 weiblich/ 6 männlich, durchschnittliches Alter 35 Jahre (Spanne 24-49)) sowie 10 Patienten (3 weiblich, 7

männlich, medianes Alter 50 (Spanne 21-69 Jahre)) mit einer tumorverdächtigen Raumforderung im Bereich des primären Motorkortex eingeschlossen. Die Untersuchung der Patienten erfolgte prächirurgisch im Rahmen der allgemeinen Operationsplanung. Alle Normalprobanden und Patienten wurden über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin genehmigt.

4.4.2. Studiendesign

Nach Erhebung der individuellen Ruhemotorschwelle (RMT) erfolgte sowohl bei Patienten wie auch bei Normalprobanden eine Kartierung des Motorkortex mit 100 +/- 10 Stimuli und einer Stimulationsintensität von 110% RMT. Zur Sicherstellung einer gleichmäßigen Stimulusverteilung wurde hierbei ein Gitternetz (5x5mm Raster) durch die Systemsoftware auf die Kortexoberfläche projiziert.

Das Untersuchungsprotokoll wurde bei Probanden zwei Mal, bei Tumorpatienten einmal in gleicher Weise durch eine unerfahrene Untersucherin (U1) wie auch einen sehr erfahrenen Untersucher (U2) durchgeführt. Hieraus erfolgte die Analyse zur Test-Retest Reliabilität bei Normalprobanden, wie auch Interuntersucher Variabilität bei Normalprobanden und Patienten. Weiterhin wurde die Kartierung nicht nur nach der klassischen Methode in orthogonaler Spulenorientierung zum Kortex durchgeführt, sondern auch in variabler 360° Position.

4.4.3. Datenauswertung und Statistik

Die Untersuchung der räumlichen Projektion des CoG und des Hotspots auf der Kortexoberfläche zwischen den zwei Untersuchern wie auch Untersuchungszeitpunkten, erfolgte über den Euklidischen Abstand $D^2 = (x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2$. Mittels der Inter Klassen Korrelation (ICC) wie auch dem Variationskoeffizienten (CV) wurde die Inter-Untersuchervariabilität abgebildet. Anhand einer schrittweisen linearen Regressionsanalyse konnte der Einfluss weiterer Faktoren (Geschlecht, Alter, Art des Probanden (gesund/ Tumor), motorischer Status, Hemisphärenseite (rechts/links), erkrankte/nicht erkrankte Hemisphäre) auf die Ergebnisvariabilität/Messwertabweichung untersucht werden. Die statistische Analyse der Messwertunterschiede erfolgte für den Vergleich zwischen Normalprobanden und Patienten mit ungepaarten t-Tests bzw., falls Daten nicht normalverteilt waren, Mann-Whitney-U- Tests. Der Messwertunterschied zwischen linker/ rechter Hemisphäre bei Normalprobanden sowie erkrankter/nicht

erkrankter Hemisphäre bei Patienten wurde mittels gepaarten t-Tests bzw., falls Daten nicht normalverteilt waren, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests abgebildet.

4.5. Studie II: Repetitive nTMS zur Darstellung spracheloquenter Areale bei Probanden und Hirntumorpatienten

4.5.1. Studiengruppe

Es konnten 50 Patienten (19 weiblich/ 31 männlich durchschnittliches Alter 49 (Spanne 20-75)) mit einem hirneigenen Tumor in oder benachbart zu sprachrelevanten Kortexarealen der linken Hemisphäre, eingeschätzt anhand des präoperativen MRT vor einer geplanten Tumorsektion, eingeschlossen werden. Das gesunde Kontrollkollektiv bestand aus 15 gesunden Probanden (9 männlich/ 6 weiblich, durchschnittliches Alter 39 Jahre (Spanne 27-49)). Alle Teilnehmer waren Rechtshänder und sprachen Deutsch als Muttersprache. Ausschlusskriterien waren neben den allgemeinen für eine TMS Untersuchung, Alter <18 Jahre sowie Depression oder Psychose. Alle Patienten und Probanden willigten in die Teilnahme schriftlich ein. Die Genehmigung erfolgte über die Ethikkommission der Charité -Universitätsmedizin Berlin.

4.5.2. Studiendesign

Bei allen Teilnehmern wurde die Rechtshändigkeit anhand dem Edinburgh Handedness Inventory bestätigt. Um eine bereits präoperativ bestehende Aphasie zu objektivieren, wurde zudem bei Patienten der Aachener Aphasietest mit einer Kategorisierung der Aphasie in 4 Gruppen (0=keine, 1= mild, 2=moderat, 3=schwer) mit Betonung von motorischer (m) oder sensorischer (s) Sprachkomponenten durchgeführt.

„Baseline“-Messung

Zu Beginn erfolgte eine „Baseline“-Messung bei der der/die Teilnehmer/-in 150 Wörter, welche auf einem Bildschirm mit einem Bildintervall von 2500 ms nacheinander projiziert wurden, benennen sollten. Das Intervall wurde graduell anhand der individuellen Fähigkeiten angepasst. Nach 2 Durchläufen wurden alle Bilder, die nicht korrekt benannt worden waren, für die weitere Untersuchung ausgeschlossen.

rnTMS Sprachmapping

Nachdem die individuelle Ruhemotorschwelle (RMT) für den M. abductor pollicis brevis (APB) bestimmt wurde, erfolgte eine Optimierung der Messeinstellung mittels einer Teststimulation im Bereich der orofazialen Repräsentationsfläche am latero-ventralen Anteils des Gyrus precentralis (ventral precentral gyrus (VPrG)) mit 100% RMT, während durch den Studienteilnehmer kontinuierlich Bildgegenstände benannt wurden. Unterschiedliche Stimulusraten und -frequenzen (5 Pulse mit 5 Hz, 7 mit 7 Hz, 10 mit 10 Hz) sowie Intensitäten (in % RMT) wurden untersucht und die jeweilige Einstellung mit der höchsten Sprachfehlerrate, wie auch Teilnehmertoleranz, für die weitere Untersuchung verwendet. In der Folge wurden mit einer Latenz von 300ms nach jedem neuen Bild entsprechende Reizserien in variabler Lokalisation über dem perisylvischen Kortex beider Hemisphären appliziert.

4.5.3. Datenauswertung und Statistik

Sowohl die Referenzmessung, wie auch die darauffolgende Stimulationsmessung, wurden per Video aufgezeichnet und im Nachgang von 3 unabhängigen, durch einen Sprachwissenschaftler geschulten, Untersuchern ausgewertet. Es wurden vier Fehlerkategorien unterschieden: Dysathrie, Spracharrest sowie phonologische und semantische Fehler. Die Kategorie Spracharrest unterschied hierbei nicht zwischen einer Unfähigkeit der Aussprache (Anarthie) oder des Benennens (Anomie). Wurde ein Fehler detektiert, so wurden die darauffolgenden drei Bildsequenzen nicht ausgewertet, um eine Persistenz des Stimulationseffektes auszuschließen. Die einzelnen Stimulationspunkte wurden anhand des kürzlich veröffentlichten Corina-Systems [10], welches eine Unterteilung der jeweiligen Gyri in mehrere Abschnitte erlaubt, zugeordnet.

Der Einfluss der dichotomen Variablen (Teilnehmertyp, Geschlecht, WHO Tumorgrad I, II, III, IV) auf die absolute Fehlerrate wurde mittels dem Shapiro-Wilk und Zweistichproben-t-Test, die der kategorialen Variablen (Tumorlage, Aphasiegrad) mittels univariater mehrfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Weiterhin wurde Anhand einer multiplen Regressionsanalyse (Methode vorwärts) der Einfluss der Prädiktoren Alter, Baseline-Fehlerrate, Stimulationsintensität, Bildintervall wie auch Gesamtanzahl der rnTMS Stimuli auf die Zielgröße „Fehlerrate“ untersucht.

4.6. Studie III: Die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit des motorischen Systems bei Patienten mit chronischer hämodynamischer Insuffizienz

4.6.1. Studiengruppe

In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden 39 Patienten (6 weiblich/ 33 männlich) mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren (Spanne 40-70 Jahre) eingeschlossen. Bei allen Patienten lag eine chronische zerebrovaskuläre Insuffizienz auf dem Boden einer unilateralen hämodynamisch relevanten Stenose bzw. Okklusion der Arteria carotis interna oder proximalen Arteria cerebri media vor. Weitere Einschlusskriterien waren rezidivierende transitorische Attacken, keine oder lediglich eine leichtgradige Parese (BMRC Grad \geq 4) sowie eine aufgehobene zerebrovaskuläre Reservekapazität in der Diamox-Testung. Die Messung erfolgte im Rahmen der präoperativen Diagnostik wie auch klinischen Verlaufskontrolle 3 Monate postoperativ. Die Patienten wurden über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin genehmigt.

4.6.2. Studiendesign

In der Patientengruppe wurden sowohl präoperativ als auch 3 Monate postoperativ Art und Frequenz passagerer Defizite (transitorische ischämische Attacke, TIA) dokumentiert und der aktuelle neurologische Status einschließlich der Kraftgrade (British medical research council scale) erfasst. Alle Patienten erhielten zu jedem Vorstellungszeitpunkt ein strukturelles MRT zur Beurteilung des Infarktausmaßes, sowie neu hinzugetretener Läsionen. Zur Beurteilung des Gefäßstenosegrades bereits bestehender Kollateralflüsse und zur Auswahl des Spendergefäßes wurde zudem eine digitale Subtraktionsangiografie durchgeführt. Zum Wiedervorstellungstermin erfolgte diese erneut mit der Frage nach der Bypassfunktion und resultierenden Perfusion des Medialstromgebietes.

Zur Einschätzung der zerebrovaskulären Reserve erhielten alle Patienten präoperativ eine Technetium-99m-L,L- ethylene-dicysteine diethylester (ECD) SPECT oder [15O]H₂O-PET mit Diamox Testung [11]. Auf Grundlage des Szintigraphieprinzips wird hierbei die Verteilung des Radionuklids registriert, welche den regionalen zerebralen Blutfluss reflektiert. Die Untersuchung erfolgt unter Ruhebedingungen (Baseline) wie auch nach intravenöser Applikation des vasodilatierenden Karboanhydrasehemmer

Acetazolamid (Diamox). Anhand eines Bildabgleichs beider Aufnahmen (Baseline/Diamox), sowie dem anschließenden Vergleich mit einem Normkollektiv, kann der relative Anstieg des Blutflusses nach Diamoxgabe berechnet werden (relative CVRC%) [11].

Das zu beiden Vorstellungszeitpunkten durchgeführte nTMS-Protokoll beinhaltete neben der Bestimmung des Hotspots für den FDI und der individuellen Reizschwelle (RMT) auch die Messung der intrakortikalen Hemmung (SICI) oder Bahnung (ICF) anhand des Doppelpulsprotokolls. Weiterhin erfolgte eine Kartierung mit 110% RMT zur Größenbestimmung des motorischen Areals des FDI. Die Verlaufsmessung erfolgte basierend auf dem Hotspot der präoperativen Untersuchung, jedoch mit einer Neuerhebung der restlichen Parameter. Die erkrankte (AH), wie auch die gesunde (UH) Hemisphäre wurden nach identischem Protokoll untersucht.

4.6.3. Datenauswertung und Statistik

Der statistische Unterschied der Mittelwerte zwischen erkrankter (AH) und gesunder (UH) Hemisphäre, wie auch der präoperativen Messung im Vergleich zur 3 Monats Verlaufskontrolle des RMT, der MEP Amplituden im Doppelpulsprotokoll und der Größe des motorischen Areals wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) bzw. Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte Daten dargestellt. Es erfolgte eine post-hoc Analyse der Mittelwerte auf statistisch signifikante Unterschiede nach einer Alpha-Fehler-Korrektur paarweise anhand der 95% Konfidenzintervalle durch die Student-Newman-Keuls-Methode. Anhand der Pearson-Korrelation konnte der Zusammenhang zwischen der Differenz (AH-UH) des RMT mit dem der CVRC berechnet werden. Matlab (MATLAB® 2008b, The MathWorks, Gatwick, USA) wurde zur Signalverarbeitung der Doppelpulsprotokolle, Kartierung wie auch für die Größenbestimmung des motorischen Areals mit dem Verfahren des Voronoi Diagrammes genutzt. Die statistische Auswertung erfolgte mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ mit SigmaPlot 11.0 (Systat Software).

5. Ergebnisse

5.1. Studie I: Die Reliabilität topografischer Messungen

Der durch den erfahrenen Untersucher (U2) ermittelte mediane RMT betrug bei Normalprobanden 38% der maximalen Stimulatorleistung (MSO; Spanne: 32-47). Es

zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Hemisphären ($p=0,02$). Zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten lag der mediane Unterschied des RMT bei 0% MSO (Spanne -9-5) und der ICC bei 0,63 und zwischen den beiden Untersuchern bei 0,5% MSO (Spanne -6-15), der ICC lag hier bei 0,69. Bei Patienten betrug der durch U2 ermittelte mediane RMT für die erkrankte Hemisphäre 37% MSO (Spanne: 22-50) und für die gesunde 37% MSO (Spanne: 21-47). Zwischen den beiden Untersuchern lag der mediane Unterschied bei 1% MSO (Spanne: -9-6) für die nicht erkrankte und 2% MSO (Spanne -4-0) für die erkrankte Hemisphäre. Der ICC zwischen den Untersuchern belief sich auf 0,93 für die nicht erkrankte und 0,96 für die erkrankte Hemisphäre.

In der Test-Retest Analyse lag der mittlere Abstand für den Hotspot bzw. CoG beider Untersuchungszeitpunkte für beide Untersucher im Bereich des systeminhärenten Fehlers von 5,7 mm. Die wiederholte Bestimmung des CoG zeigte hierbei eine höhere Ergebnisstabilität als für den Hotspot: mittlerer Unterschied CoG U1: 4,4mm (Spanne 1,86-7,68mm); U2: 5,89mm (1,79-9,63mm); Hotspot U1: 6,63mm (2,41-13,97mm); U2: 5,29mm (1,40-9,49mm), der Variationskoeffizienten (CV) unterschied sich hierbei nicht. Keine der unabhängigen Variablen (siehe 4.5.3.) zeigte sich in der Regressionsanalyse als signifikanter Prädiktor für den Messunterschied des CoG zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten. Darüber hinaus bestand kein signifikanter Unterschied in der Bestimmung des CoG zwischen beiden Hemisphären ($p=0.17$).

Der mittlere Unterschied des durch beide Untersucher ermittelten CoG für Normalprobanden bzw. Tumorpatienten erreichte keine statistische Signifikanz (1,18 mm größer bei Tumorpatienten, $p=0,21$). Weiterhin zeigte sich hierbei kein Unterschied zwischen linker und rechter Hemisphäre bei Normalprobanden bzw. gesunder und Tumorchemisphäre bei Patienten ($p = 0,17$ bzw. $p = 0,72$). Das multivariate Regressionsmodell ergab zwei unabhängige Prädiktoren für die Bestimmung des CoG: höhergradige Parese vom Kraftgrad 3 (im Vergleich zu Kraftgrad 5 der Skala des British Medical Research Council, Koeffizient = -2,44, $p = 0,042$) und das Vorliegen einer Raumforderung (Koeffizient = 1,58, $p = 0,093$). Hierdurch ist ein moderater Anteil der gesamten Datenvarianz ($R^2 = 0,39$) erklärbar.

Die Bestimmung des CoG mittels orthogonaler bzw. variabler Spulenorientierung beider Hemisphären aller Probanden ergab einen mittleren Abstand von 3,87 mm (SE: 0,38; Spanne: 0,00 – 9,23; CV: 0,59).

5.2. Studie II: Repetitive nTMS zur Darstellung spracheloquenter Areale bei Probanden und Hirntumorpatienten

In der Patientengruppe zeigte sich eine mediane Fehlerrate von 18% (Spanne 1-55) mit einem medianen RMT von 36% (Spanne 26–51) und einem Bildintervall von 2650 ms (Spanne 2500-3500). Fünf Patienten wurden aufgrund einer zu hohen Baseline-Fehlerrate (51-69%) bei schwerer Aphasie „3D“ von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Probanden hingegen zeigte eine signifikant geringere Fehlerrate in der Baseline-Untersuchung 5% (Spanne 0–11, $p < 0.005$). Das mediane Bildintervall von 2500 ms (Spanne 2200–2700) wie auch der mediane RMT 37% (Spanne 27–46) ergaben keinen statistischen Unterschied im Vergleich zur Patientengruppe. Die Analyse der gesamten Fehlerrate beider Hemisphären ergab signifikant höherer Werte bei Patienten (11%, Spanne 1-53) als bei Probanden (3%, Spanne 0-10) und zudem ein gehäuftes Auftreten von Sprachfehlern nach Stimulation der rechten Hemisphäre ($p < 0.005$). Während es in der gesunden Kontrollgruppe nach linkshemisphärieller Stimulation statistisch häufiger zu Sprachfehlern kann, zeigte sich kein Unterschied zwischen linker und rechter Hemisphäre bei Patienten. Hierbei traten Fehler bei Probanden vornehmlich im ventralen Anteil des Gyrus präzentralis und operkulären Anteil des Gyrus frontalis inferior auf, während diese bei Patienten über weiten Teilen beider Hemisphären ausgelöst werden konnten. Semantische Fehler traten statistisch häufiger bei Patienten auf, ein Bezug zu einer bestimmten neuroanatomischen Stimuluslokalisation oder Seite zeigte sich hierbei nicht.

Ein multivariates Regressionsmodell ergab eine positive Korrelation zwischen Aphasiegrad und Baseline-Fehlerrate mit der Inzidenz stimulationsassoziierter Sprachfehler ($p < 0.005$). Ein Zusammenhang mit einer aufsteigenden Stimulationsintensität zeigte sich lediglich als Trend, jedoch nicht für die weiteren Variablen: Geschlecht, Tumorgrad, Tumorlokalisation (Hemisphärenlappen/-seite) oder aber Stimulationsfrequenz.

Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse erfolgte eine Subgruppenanalyse mit Patienten die an keiner Aphasie litten ($n=15$), mit einer Baseline-Fehlerrate annähernd gleich der gesunden Kontrollgruppe (4,7% vs. 4,6%). Hierbei traten in der Patientengruppe Sprachfehler mit einer Rate von 9% (Spanne 2-14) nach Stimulation der linken wie auch 7% (Spanne 3-16) der rechten Hemisphäre bilateral im Vergleich zur Probandengruppe mit 5% links und 0,5 % rechts ohne Seitendifferenz auf ($p < 0.05$).

5.3. Studie III: Die kortikospinale und intrakortikale Erregbarkeit des motorischen Systems

Die Untersuchung der präoperativen kortikalen Erregbarkeitsschwelle (RMT) ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der erkrankten ($45,7\% \pm 2,2\%$) und gesunden ($39,2\% \pm 1,4\%$) Hemisphäre ($n=39$). Bei den Patienten, bei denen die Rohdaten der Reservekapazitätsmessung (CVRC) vorhanden waren, konnte eine negative Korrelation zwischen der Differenz des RMT und der Differenz der CVRC beider Hemisphären dargestellt werden ($R = -0,446$, $p = 0,038$, $n = 21$). Die Verlaufsuntersuchung ergab eine signifikante Abnahme des RMT der erkrankten Hemisphäre ($51\% \pm 2,6\% \rightarrow 45\% \pm 1,9\%$, $n = 21$), im Gegensatz zur gesunden Hemisphäre ($42,2\% \pm 2,3\% \rightarrow 40\% \pm 1\%$, $p = 0,954$). Parallel zur Änderung der elektrophysiologischen Parameter berichteten 86% (19 von 21) der Patienten postoperativ über eine reduzierte TIA Frequenz. Dem hingegen zeigte sich keine Änderung des RMT bei Patienten mit Bypassversagen ($n=3$). Die Auswertung des Doppelpulsprotokolls ergab bereits in der Basisstimulation einen statistisch signifikanten Unterschied der resultierenden Antwortpotenziale (MEP) mit niedrigeren Werten auf der erkrankten ($980 \pm 164\text{mV}$), als auf der gesunden Hemisphäre ($2,008 \pm 415\text{ mV}$). Dieser Effekt konnte in der Verlaufsuntersuchung nicht mehr nachgewiesen werden (AH $1,694 \pm 677\text{ mV}$ vs. UH $1,082 \pm 345\text{mV}$). Weiterhin zeigte sich nach 3 Monaten eine motorische Enthemmung der operierten Hemisphäre. Dies zeigte sich in einer signifikanten Zunahme der Antwortpotenziale während des inhibierenden Interstimulusintervalls von 3 ms (SICI) im Vergleich zur Basisstimulation, wohingegen die nicht-operierte Hemisphäre diesbezüglich keinen statistischen Unterschied aufwies. Als Trend zeigte sich postoperativ zudem eine Zunahme der intrakortikalen Bahnung auf der operierten Seite im Sinne erhöhter MEP Amplituden beim faszilitierenden Interstimulusintervall von 5 ms (ICF; $0,45 \pm 0,3\text{ mV} \rightarrow 1,4 \pm 0,6\text{ mV}$). Die Repräsentationsfläche des FDI zeigte präoperativ keinen statistischen Unterschied zwischen den Hemisphären. Nach der Revaskularisierung zeigte sich eine signifikante Größenabnahme der operierten Seite ($2,3 \pm 0,5\text{ cm}^2 \rightarrow 0,9 \pm 0,6\text{ cm}^2$, $n = 9$), im Gegensatz zur nicht-operierten Seite ($1,9 \pm 0,4\text{ cm}^2 \rightarrow 1,6 \pm 0,6\text{ cm}^2$).

6. Diskussion

6.1. Studie I: Intra- und Interuntersucher Reliabilität der navigierten transkraniellen Magnetstimulation bei Normalprobanden und Patienten mit perirolandischen Tumoren

Seit einem Vierteljahrhundert ist die transkranielle Magnetstimulation für neurophysiologische wie auch klinische Untersuchungen etabliert, jedoch war sie aufgrund der geringen Auflösung nicht für die neurochirurgische Operationsplanung geeignet. Erst der zusätzliche Einsatz der Neuronavigation während der Stimulation, wie auch die rechnergestützte Modellierung des Magnetfeldes, ermöglichten eine Genauigkeit vergleichbar mit dem Goldstandard, der intraoperativen DCS [1].

Für den routinemäßigen Einsatz des Systems zur neurochirurgischen Operationsplanung bzw. neurowissenschaftlichen Fragestellung bedarf es jedoch einer hohen Ergebnisstabilität, insbesondere im Falle veränderter anatomischer Verhältnisse. So zeigte sich in der ersten Studie eine hierfür suffiziente Reliabilität der Ergebnisse zwischen zwei Untersuchern, wie auch unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Hierbei lagen die mittleren Abstände des CoG und Hotspots zwischen den beiden Untersuchern wie auch unterschiedlichen Zeitpunkten im Bereich des systemeigenen Fehlers von 5,7mm [6]. Zudem belegt der geringe Standardfehler (<0,5mm) der erhobenen Mittelwerte, dass die dargestellten Messwertunterschiede nahe an der Messungengenauigkeit des Systems liegen. Als weitere neue Erkenntnis zeigte sich, dass der CoG im Vergleich zum Hotspot den robusteren Parameter für die Kartierung des Motorkortex bei Patienten mit perirolandischen Hirntumoren darstellt. Aufgrund der geringeren Messwertabstände scheint diese weniger anfällig für physiologische und physikalische Störfaktoren (Bewegung des Patienten, muskuläre Vorinnervation etc.). Bei der Bestimmung des Hotspots ist somit bei Patienten auf eine hohe Untersuchungsqualität zu achten, mit einer suffizienten Größe der Kartographie sowie orthogonalen Spulenposition. Bei der Untersuchung von Normalprobanden ließ sich dieser Unterschied nicht darstellen, sodass hier beide Parameter, Hotspot und CoG gleichwertig verwendet werden können.

6.2. Präoperative Darstellung und tumorinduzierte Plastizität des Sprachkortex

Das klassische Verständnis der Beteiligung des Broca Areals an der Sprachproduktion, sowie des Wernickeareals am Sprachverständnis, wurde durch die

moderne Vorstellung eines großflächig- und multifokal angelegten, komplexen Sprachnetzwerkes abgelöst. Während bei Normalprobanden vornehmlich Störungen der Sprechmotorik auftraten und diese hauptsächlich im Bereich des Frontallappens ausgelöst werden konnten, wurden bei Patienten vor allem semantische Fehler über weiten Teilen der Sylvischen Fissur beider Hemisphären ausgelöst. Dies geht einher mit der Theorie einer erhöhten funktionellen Konnektivität wie auch rechtshemisphärische Kompensation, welche bereits in MEG und fMRT Studien bei Hirntumorpatienten aufgestellt wurde [12, 13]

Der Vergleich der rTMS mit dem Goldstandard, der direkten elektrischen Stimulation im Rahmen einer Wachoperation, zeigt eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität für die Detektion spracheloquenter Areale [14]. Somit wird einzelnen Kortextbereichen eine funktionelle Bedeutung an der Sprachverarbeitung zugeschrieben, die sich in der intraoperativen Testung nicht nachweisen lässt. Anders als bei der motorischen Kartierung ist eine sichere Zuordnung von Wirkort zu Effekt nicht möglich. Sowohl neurophysiologische, wie auch bildgebende Untersuchungen konnten eine transsynaptische Ausbreitung des rTMS Stimulus entlang kortiko- wie auch subkortikaler Bahnen bereits bestehender funktioneller Netzwerke darstellen [15]. Durch intra- und interhemisphärische Projektionen können Störungen in distalen, jedoch funktionell verbundenen Arealen, verursacht werden, insbesondere im Falle einer kompensatorischen Disinhibition als Reaktion auf ein drohendes Sprachdefizit [16]. Dies ist eine mögliche Erklärung für die beobachtete räumlich vergrößerte Effektfläche der linken, wie auch die Beteiligung der rechten Hemisphäre an der Sprachproduktion bei Patienten.

Weiterhin zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen der „Baseline“-Fehlerrate mit derjenigen unter Stimulation. Dies ist möglicherweise durch ein reduziertes Aufmerksamkeitslevel und Arbeitsgedächtnis bei Patienten begründet. Eine Subgruppenanalyse zwischen Probanden und Patienten mit einer vergleichbaren „Baseline“-Fehlerrate ergab, dass auch in der Patientengruppe ohne Aphasie höhere Stimulationseffekte auf der rechten Hemisphäre auftraten, sodass hier eine erhöhte Suszeptabilität für rTMS induzierte Effekte angenommen werden muss. Eine Erklärung für höheren Stimulationseffekte in anterioren sowie temporalen perisylvischen Arealen könnte zudem durch den Versuchsaufbau mit dem Paradigma der Bildbenennung bedingt sein. Sprachmodalität spezifische Aufgaben, könnten hier eventuell zu einer anderen Fehlerverteilung führen. Versuche mit alternativen Sprachparadigmen zeigten

bis dato jedoch kein signifikant anderes Bild als die Kartografierungen mittels Bildbenennung [17].

Bei verschiedenen Pathologien, insbesondere beim Schlaganfall, konnte mittels fMRT, PET MEG und strukturellem DTI eine erhöhte Konnektivität der rechten Hemisphäre und Beteiligung an der Sprachproduktion gezeigt werden [12, 13]. Diese Beobachtung konnte nun auch bei Hirntumorpatienten reproduziert werden. In wie fern die rechte Hemisphäre in diesen Fällen essentielle Sprachfunktion trägt oder aber nur an der Sprachverarbeitung beteiligt ist, lässt sich nicht endgültig anhand der Mapping Ergebnisse beantworten. Die repetitive nTMS hat somit nicht nur einen Stellenwert als Messinstrument zur präoperativen Visualisierung spracheloquenter Areale, sondern stellt auch ein wichtiges Messinstrument zur Exploration der individuellen Reorganisation des funktionellen Sprachnetzwerkes dar.

6.3. Die Plastizität des Motorischen Systems nach extra-/intrakranieller Bypassoperation

Die letzte Studie beschreibt eine erhöhte kortikospinale Stimulationsschwelle und funktionell veränderte Kortexarchitektur als Reaktion auf eine reduzierten CVRC bei Patienten mit hämodynamischer Insuffizienz. Diese Veränderungen zeigten sich im postoperativen Verlauf reversibel. Hierbei korrelierte die Abnahme der TIA Frequenz und die klinische Erholung mit einem verbesserten Erregbarkeitsniveau, neuronaler Disinhibition und einer fokussierten motorischen Repräsentationsfläche.

Der RMT ist ein individuelles Maß der Erregbarkeit und Dichte kortikospinaler Projektionen und ist durch das Verhältnis von Inhibition und Faszilitation sowie der Integrität von Neuronenpopulationen mit einem niedrigen Schwellenniveau beeinflusst [18].

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich parallel zur unilateral aufgehobenen CVRC eine interhemisphärische Asymmetrie des RMT zu Ungunsten der erkrankten Seite. Durch die postoperativ verbesserten Perfusionsverhältnisse kam es nicht nur zu einer Symptomregredienz, sondern auch zu einem verbesserten Erregbarkeitsniveau im Sinne einer Reduktion des RMT und der damit verbundenen Hemisphärenasymmetrie.

Nach erfolgter Revaskularisierung zeigte sich weiterhin eine verringerte Inhibition (SICI) und gesteigerte Faszilitation (ICF). Die Reduktion des SICI kann durch eine reduzierte Aktivität hemmender GABA_A-Rezeptor vermittelter Schaltkreise bedingt sein, zum einen als Zeichen einer neuronalen Schädigung jedoch auch als

Kompensationsmechanismus zur Förderung von Plastizität [19]. Dieser Effekt der Disinhibition wurde bereits als Mechanismus zur Neuvernetzung mit benachbarten Nervenpopulationen und Förderung von motorischer Erholung beschrieben [19]. In Analogie mit früheren elektrophysiologischen Studien [19-21] zeigte sich präoperativ zudem eine vergrößerte motorische Repräsentationsfläche, welche sich in der Verlaufsmessung als mögliches Zeichen einer verbesserten intrakortikalen Interaktion räumlich konzentrierter darstellte.

Die Ergebnisse dieser Studie beschreiben das Potenzial des motorischen Systems, durch eine angepasste Kortexarchitektur und Funktionalität den Zustand einer chronischen Minderperfusion zu kompensieren. Diese funktionelle Reorganisation zur Sicherstellung einer suffizienten motorischen Funktion trotz reduzierter Perfusionsverhältnisse führte zu dem Konzept des ‚überwinternden Gehirns‘ („hibernating brain“). Entgegen der traditionellen Annahme, neuronale Funktion sei bis zu einer bestimmten Perfusionsschwelle uneingeschränkt, bei unterschreiten dieser jedoch unwiderruflich geschädigt, zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine graduelle Anpassung neuronaler Aktivität an ein reduziertes Perfusionsniveau. Dieser Zustand der ‚neuronal hibernation‘ spiegelt nicht nur das Potenzial des motorischen Systems wieder, drohende neurologische Defizite zu kompensieren, sondern könnte möglicherweise als prognostischer Parameter helfen, Patienten zu identifizieren, die besonders von einer Bypassoperation profitieren.

6.4. Zusammenfassung

Die in dieser Dissertation aufgeführten Studienergebnisse belegen, dass es mittels der navigierten transkraniellen Magnetstimulation möglich ist, funktionell relevante Kortexareale für Sprache und Motorik bei Patienten und gesunden Probanden darzustellen. Aufgrund der hohen Ergebnisstabilität zwischen unterschiedlichen Zeitpunkten und Untersuchern ist eine routinemäßige Anwendung für klinische Fragestellung möglich. Weiterhin konnte eine funktionelle Reorganisation eloquenter Kortexareale zum Erhalt neurologischer Funktion bei Hirntumorpatienten und Patienten mit chronischer zerebrovaskulärer Insuffizienz dargestellt werden. Anhand einer individuellen Integritätsprüfung des motorischen Netzwerkes sind zudem Aussagen zum Krankheitsverlauf und -Rehabilitationspotenzial möglich

Die navigierte transkranielle Magnetstimulation besitzt somit einen hohen Stellenwert als Messinstrument zur präoperativen Visualisierung und Funktionsprüfung eloquenter Kortexareale.

7 Referenzen

1. Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011;69(3):581-8; discussion 8. Epub 2011/03/25
2. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L et al., Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions. *J Neurosurg*. 2003 Apr;98(4):764-78.
3. De Benedictis A, Duffau H. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1709-23; discussion 23. Epub 2011/02/25
4. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rosler J, Niraula B, Neuvonen T, et al. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery*. 2013;72(5):808-19. Epub 2013/02/07
5. Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, Molinaro AM, Perry DW, Meng L, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg*. 2015;123(2):325-39. Epub 2015/04/25
6. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2010;40(1):7-17. Epub 2010/03/17
7. Devlin JT, Watkins KE. Stimulating language: insights from TMS. *Brain*. 2007;130(Pt 3):610-22. Epub 2006/12/02
8. Awiszus VE FH, Siebner H, Ziemann U. Kortikale Reizschwelle. *Das TMS-Buch: Heidelberg: Springer; 2007:149–158.*
9. Saisanen L, Julkunen P, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, Karhu J, et al. Short- and intermediate-interval cortical inhibition and facilitation assessed by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*. 2011;195(2):241-8. Epub 2010/12/15

10. 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(2):101-12. Epub 2010/05/11
11. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(5):876-84. Epub 2009/02/28
12. Bosma I, Douw L, Bartolomei F, Heimans JJ, van Dijk BW, Postma TJ, et al. Synchronized brain activity and neurocognitive function in patients with low-grade glioma: a magnetoencephalography study. *Neuro Oncol.* 2008;10(5):734-44. Epub 2008/07/25.
13. Kosla K, Pfajfer L, Bryszewski B, Jaskólski D, Stefanczyk L, Majos A. Functional rearrangement of language areas in patients with tumors of the central nervous system using functional magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol* 2012;77:39–45.
14. Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, Mizuri D, Houde JF, Berger MS, et al. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage.* 2013;82:260-72. Epub 2013/05/25
15. Bestmann S. The physiological basis of transcranial magnetic stimulation. *Trends Cogn Sci.* 2008;12(3):81-3. Epub 2008/02/05
16. Thiel A, Schumacher B, Wienhard K, Gairing S, Kracht LW, Wagner R, et al. Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(9):1122-7. Epub 2006/06/08
17. Lioumis P, Zhdanov A, Makela N, Lehtinen H, Wilenius J, Neuvonen T, et al. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods.* 2012;204(2):349-54. Epub 2011/11/24
18. Douglas RJ, Martin KA. Neuronal circuits of the neocortex. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:419-51. Epub 2004/06/26
19. Berweck S, Walther M, Brodbeck V, et al. Abnormal motor cortex excitability in congenital stroke. *Pediatr Res* 2008;63:84–88.
20. Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex.* 2008;18(8):1909-22. Epub 2008/02/01
21. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Experimental brain research.* 2003;148(1):1-16. Epub 2002 Nov 5.

8 Anteilserklärung

„Ich, Anna Zdunczyk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema

„Perioperative Funktionsanalyse mit navigierter transkranieller Magnetstimulation bei Hirntumorpatienten und chronischer zerebrovaskulärer Insuffizienz“ 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 Autorin 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, 26.07.2017

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Frau Anna Zdunczyk hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Publikation:

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

(*equal contribution, arbitrary order)

Impact factor: 1,766

Beitrag der Doktorandin:

Entwicklung der Studienidee und Fragestellung, Literaturrecherche zu den Grundlagen der navigierten TMS und dem aktuellen Stand der Wissenschaft, Mitarbeit am Studiendesign, Rekrutierung und Aufklärung von Probanden und Patienten, klinische Untersuchung der Patienten, selbständige Durchführung der nTMS-Untersuchungen (U1, s. 4.4.2), Datenverarbeitung, Datenauswertung, Manuskriptentwurf gemeinsam mit Koautor, Gestaltung der Abbildungen für die Publikation

2. Publikation:

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

(*equal contribution, arbitrary order)

Impact factor: 2.979

Beitrag der Doktorandin:

Literaturrecherche zu den Grundlagen der navigierten repetitiven TMS und tumorinduzierten Neuroplastizität und dem aktuellen Stand der Wissenschaft, Rekrutierung und Aufklärung von Probanden und Patienten, klinische Untersuchung der Patienten, selbständige Durchführung der repetitive nTMS Untersuchungen, Analyse der

Untersuchungsvideos mit Einteilung der induzierten Fehler in Kategorien, Untersuchungsauswertung mit topografischer Zuordnung der Fehlerkategorien anhand des Corina Modells, Mitarbeit an der Datenauswertung, Revision des Manuskriptes

3. Publikation:

Jussen D*, Zdunczyk A*, Schmidt S, Rösler J, Buchert R, Julkunen P, Karhu J, Brandt S, Picht T, Vajkoczy P. Motor plasticity after extra-intracranial bypass surgery in occlusive cerebrovascular disease. Neurology. 2016 Jul 5;87(1):27-35. Epub 2016 Jun 8.

(*equal contribution, arbitrary order)

Impact factor: 8.286

Beitrag der Doktorandin:

Literaturrecherche zu Grundlagen und aktuellem Stand der Wissenschaft der navigierten TMS, chronischer hämodynamischer Insuffizienz sowie neuronaler Plastizität- und Rehabilitation unter zerebraler Ischämie, Mitarbeit am Entwurf des Studiendesigns, Rekrutierung und Aufklärung der Patienten, klinische Untersuchung der Patienten, selbständige Durchführung der nTMS-Untersuchungen, Verarbeitung der klinischen und nTMS Daten, Datenauswertung, Manuskriptentwurf gemeinsam mit Koautor, Gestaltung der Abbildungen für die Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

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

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

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

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

Jussen D, Zdunczyk A, Schmidt S, Rösler J, Buchert R, Julkunen P, Karhu J, Brandt S, Picht T, Vajkoczy P. Motor plasticity after extra-intracranial bypass surgery in occlusive cerebrovascular disease. *Neurology*. 2016 Jul 5;87(1):27-35. Epub 2016 Jun 8.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002802>

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

11 Komplette Publikationsliste

Zdunczyk A, Schwarzer V, Mikhailov M, Bagley B, Rosenstock T, Picht T, Vajkoczy P. The Corticospinal reserve capacity: reorganization of motor area and excitability as a novel pathophysiological concept in cervical myelopathy. Neurosurgery. 2017. In press
Impact factor: 4.889

Pinczolits A, Zdunczyk A, Dengler NF, Hecht N, Kowoll CM, Dohmen C, Graf R, Winkler MK, Major S, Hartings J, Dreier JP, Vajkoczy P, Woitzik J. Standard-sampling microdialysis and spreading depolarizations in patients with malignant hemispheric stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2017 May;37(5):1896-1905.

Impact factor: 4.929

Jussen D*, Zdunczyk A*, Schmidt S, Rösler J, Buchert R, Julkunen P, Karhu J, Brandt S, Picht T, Vajkoczy P. Motor plasticity after extra-intracranial bypass surgery in occlusive cerebrovascular disease. Neurology. 2016 Jul 5;87(1):27-35.

(*equal contribution, arbitrary order)

Impact factor: 8.286

Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rösler J, Niraula B, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. Neuro Oncol. 2014 Oct;16(10):1365-72.

Impact factor: 7.371

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

(*equal contribution, arbitrary order)

Impact factor: 2.979

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

(*equal contribution, arbitrary order)

Impact factor: 1,766

Picht T, Strack V, Schulz J, Zdunczyk A, Frey D, Schmidt S, Vajkoczy P. Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Nov;154(11):2075-81.

Impact factor: 1,766

12 Danksagung

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Peter Vajkoczy der mir die Möglichkeit gegeben hat, Teil seiner Forschungsgruppe und später auch Mitarbeiterin der Klinik für Neurochirurgie an der Charité zu werden. Er ist für mich ein exzellenter Lehrer, hat meine Ideen und wissenschaftliche Arbeit stets unterstützt und mit seiner Erfahrung gefördert.

Ein besonderer Dank gebührt zudem meinen Mentoren PD Dr. Thomas Picht und Dr. Daniel Jussen für die jahrelange Unterstützung, zuverlässige Betreuung und wertvollen Ratschläge. Vielen Dank, dass ihr meinen wissenschaftlichen Werdegang von Beginn an begleitet habt und für die fortwährende Zusammenarbeit. Auch möchte ich mich bei allen meinen Arbeitsgruppenkollegen der AG „perioperative Funktionsdiagnostik“ insbesondere Juliane, Judith, Heike und Dietmar für die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Ein großer Dank geht zudem an meine Eltern und meine Familie, die mich schon früh unterstützt haben, meine Ideen und Träume zu verwirklichen. Ohne euch wäre ich heute nicht wo ich bin. Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Freunden und Kollegen Franziska, Katharina, Julia, Daniel und Anne für die moralische Unterstützung, insbesondere in den letzten Zügen dieser Arbeit, bedanken.