

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der  
Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

**REORGANISATION DES SOMATOSENSORISCHEN KORTEX  
IN RUHE UND UNTER STIMULATION GEMESSEN MITTELS FMRT  
AN PATIENTEN MIT PLASTISCHER REKONSTRUKTION  
NACH PARTIELLER GLOSSEKTOMIE**

Natalia Christine Eckstein

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Zahnheilkunde  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 20.02.2014 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2014 angenommen.

# MEINEN ELTERN

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Maligne Kopf-Hals-Tumoren</b>	<b>12</b>
2.1	Epidemiologie und Ätiologie	12
2.2	Histologische Subtypen	15
2.3	Pathogenese	16
2.4	Klinik, Diagnose und Klassifikation von Tumoren der Mundhöhle	22
2.5	Behandlung maligner Tumore der Mundhöhle	28
2.5.1	Chirurgische Therapie	28
2.5.2	Konservative Therapie	30
2.5.3	Plastische Rekonstruktion enoraler Defekte	31
2.5.4	Tumornachsorge	32
<b>3</b>	<b>Somatosensorik, Somatomotorik und neuronale Plastizität</b>	<b>34</b>
3.1	Somatosensorik und Somatomotorik: Definition und Grundlagen	34
3.2	Anatomie, Neurophysiologie und kortikale Repräsentation der Zunge	39
3.3	Neuronale Plastizität: Definition und Grundlagen	42
3.3.1	Neuronale Plastizität und Reorganisation	43
3.3.2	Einflüsse auf die neuronale Plastizität durch Lernprozesse, Neurotransmittersysteme und pharmakologische Substanzen	45
3.3.3	Neuronale Plastizität und Reorganisation nach Schädigung	47
3.3.4	Methoden zur Untersuchung neuronaler Aktivität	49
3.3.4.1	Elektrische und magnetische Analyseverfahren	49
3.3.4.2	Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale	50
3.3.4.3	Bildgebende Verfahren	50
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>56</b>
4.1	Allgemeiner Ablauf der Studie	56
4.2	Studienteilnehmer	57

4.3	Herstellung einer individuellen Stimulationssonde	59
4.4	Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle	60
4.4.1	Ablauf	60
4.4.2	Geräte und Materialien	60
4.5	Erfassung neuronaler Aktivität	63
4.5.1	fMRT-Messung	64
4.5.2	Auswertung der fMRT-Daten und anatomische Zuordnung	65
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>66</b>
5.1	Schmerzschwelle	66
5.2	Behaviorales Ergebnis	66
5.3	fMRT-Daten	67
5.4	Gruppenvergleich Probanden versus Patienten	67
5.5	Weitere vergleichende Berechnungen	69
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>70</b>
6.1	Auswahl der Patienten	70
6.2	Unterschiede hinsichtlich der Schmerzschwelle bei den Kollektiven	72
6.3	Ergebnisinterpretation bei dem Probandenkollektiv	74
6.4	Ergebnisinterpretation bei dem Patientenkollektiv	81
6.5	Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen beiden Kollektiven	87
6.6	Ausblick	90
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>95</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>96</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b>	<b>109</b>

## Abkürzungen

### A

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADH 3	Alkohol-Dehydrogenase Typ 3
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ALE	Activation likelihood estimation
ALT	Anterolateral thigh

### B

BA	Brodmann-Area
bcl-2	B-cell lymphoma 2
BOLD	Blood oxygen level dependent

### C

Ca <sup>2+</sup>	Kalzium
c-myc	Zelluläres myc
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie

### D

d	Dies
DNA	Deoxyribonucleic acid
DÖSAK	Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
DTI	Diffusion Tensor Imaging

### E

ECoG	Elektrokortikogramm
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EPI	Echo Planar Imaging

### F

FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View
FWHM	Full Width at Half Maximum

## **G**

g	Gramm
G <sub>0</sub> -Phase	Ruhephase (Zellzyklus)
G <sub>1</sub> -Phase	Postmitotische Phase (Zellzyklus)
G <sub>2</sub> -Phase	Prämitotische Phase (Zellzyklus)
GE	Gradienten-Echo
Gl.	Glandula
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes Protein
Gy	Gray

## **H**

H <sup>+</sup>	Wasserstoff
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
HHV-6	Humanes Herpesvirus Typ 6
HPV	Humanes Papillomavirus
Hz	Hertz

## **I**

ICD	Implantierbarer Cardioverter / Defibrillator
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases, 10th revision
i.v.	Intravenös

## **K**

κ	Kappa (Interrater-Reliabilität)
---	---------------------------------

## **L**

l	Liter
LTD	Long Term Depression
LTP	Long Term Potentiation

## **M**

M	Metastase
M.	Musculus
M1	Primär motorischer Kortex
mA	Milliampere
MEG	Magnetenzephalographie / -gramm
MHz	Megahertz
Mio.	Million
mm	Millimeter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunde
<b>N</b>	
n	Gesamtanzahl
N	Nodulus
N.	Nervus
NII.	Nodi lymphatici
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
<b>O</b>	
OP	Operation
<b>P</b>	
p	p-Wert (Signifikanzwert)
p53	Tumor protein 53
Pat	Patienten *
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie plus Computertomographie
PMA	Prämotorische Area
PRAD-1	Parathyroid adenomatosis 1
Prob	Probanden *
PROP	6-n-Propylthiouracil
<b>R</b>	
R.	Ramus
RKI	Robert Koch-Institut
<b>S</b>	
s	Sekunde
S1	Primär somatosensorischer Kortex
S2	Sekundär somatosensorischer Kortex
SE	Spin-Echo
SEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
SMA	Supplementär-motorische Area
S-Phase	Synthesephase (Zellzyklus)
SPM	Statistical Parametric Mapping
ST	Studienteilnehmer *
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
<b>T</b>	
T	Tumor
T	Tesla
T1	Längsrelaxation

T2	Querrelaxation
Tab.	Tabelle
TCD	Transkranielle Doppler-Sonographie
TE	Echozeit
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TOF	Time-of-Flight
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
<b>U</b>	
UICC	Union for International Cancer Control
<b>V</b>	
V1	Primär visueller Kortex
V.	Vena
VEP	Visuell evoziertes Potential
Vol.%	Volumenprozent
<b>W</b>	
WFU	Wake Forest University School of Medicine
WHO	Weltgesundheitsorganisation
<b>X</b>	
$\bar{x}$	Mittelwert
<b>Z</b>	
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

**\*Anmerkung:**

Die Terme „Patienten“, „Probanden“ sowie „Studienteilnehmer“ beziehen sich sowohl auf Patientinnen und Patienten bzw. Probandinnen und Probanden bzw. auf Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer und werden in der vorliegenden Arbeit aus Gründen der Übersicht synonym verwendet.



## 1 Einleitung

Maligne Tumorerkrankungen stellen für die Betroffenen eine große Belastung für ihren Gesamtorganismus, die Psyche und ihr soziales Leben sowie Umfeld dar.

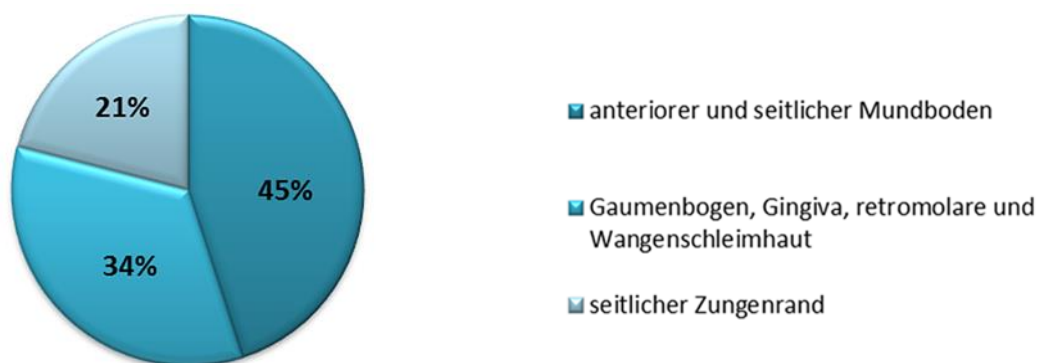
Neben den schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Folgen eines Krebsleidens führt auch deren Behandlung zu einschneidenden Konsequenzen.

Die Therapie eines bösartigen Tumors kann neben konservativen Maßnahmen wie Strahlen- und Chemotherapie auch chirurgische Eingriffe beinhalten. Hierbei wird eine komplette Tumorsektion angestrebt, die Deckung des resultierenden Defektes kann lokal oder mit einem freien Gewebetransplantat erfolgen.

Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gehen neben den funktionellen Problemen auch mit erheblichen ästhetischen Beeinträchtigungen einher.

Die operativ-chirurgische Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren wird von den Fachdisziplinen der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde durchgeführt, wobei die chirurgische Therapie intraoraler Malignome vorwiegend durch die Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie erfolgt.

Maligne Tumoren in der Mundhöhle können an verschiedenen Lokalisationen beobachtet werden, am häufigsten sind der Mundboden (45%) und die Zunge (21%) betroffen. Ca. 34% der malignen Neubildungen der Mundhöhle finden sich an Gaumenbogen, Gingiva und an der retromolaren und Wangenschleimhaut (DÖSAK; Abb. 1).



**Abb. 1:** Lokalisationen von Mundhöhlenkarzinomen

Die Zunge ist beim Menschen für eine Vielzahl von Aufgaben zuständig. Neben der Sprachproduktion ist sie in den Schluckvorgang integriert und beherbergt das Geschmacksorgan.

Zungenkarzinome sind in der Bundesrepublik Deutschland mit einem Anteil von etwa 4% an allen malignen Neubildungen vertreten (ZfKD 2012).

Die Behandlung dieser Tumore kann auf verschiedene Art erfolgen: in kurativer Absicht steht die chirurgische Therapie im Vordergrund, des Weiteren besteht die Option einer Radio- oder kombinierten Radio-Chemo-Therapie. Die Entscheidung über die endgültige Behandlung des Patienten sollte in einem interdisziplinären Tumorboard erörtert und getroffen werden. Die chirurgische Therapie beinhaltet die Tumorresektion und je nach Defektgröße die anschließende plastische Rekonstruktion mit einem Gewebetransplantat. Als Gewebetransfer wird zumeist der freie, mikrovaskulär anastomosierte Radialis-Lappen des Unterarms verwendet.

Die tumorbedingte Entfernung eines wichtigen Körperteils wie der Zunge hat neben den funktionellen, ästhetischen und psychischen Folgen für die Patienten auch Auswirkungen auf den Gesamtorganismus.

Von besonderem Interesse ist hierbei das menschliche Gehirn, das sich im Laufe der Evolution umorganisierte und sich im Alltag in seiner Funktion als Steuerzentrale kurz- und langfristig an verschiedenste Umstände adaptieren muss.

In der Hirnrinde sind die peripheren Strukturen topographisch angeordnet, wobei funktionell wichtige Teile ein größeres kortikales Repräsentationsgebiet aufweisen als funktionell weniger bedeutsame Areale. Aufgrund ihrer zahlreichen Funktionen ist die Zunge gemessen an ihrer Größe mit einem beachtlichen Anteil im Kortex vertreten.

Das Gehirn ist zu kortikaler Reorganisation, die auch als neuronale Plastizität bezeichnet wird, fähig.

Neuronale Plastizität beschreibt die Anpassung des Gehirns an veränderte Gegebenheiten aus der Peripherie durch die Umstrukturierung neuronaler Strukturen und wird auch als Ursache für die Entstehung von Phantomschmerzen bei Extremitätenamputationen und -verletzungen angesehen (Kaas, Merzenich et al. 1983, Flor, Elbert et al. 1995, Borsook 1998, Knecht 1999, Birbaumer 2010, Birbaumer 2010, Gustin, Peck et al. 2012).

In der vorliegenden Studie wird der Einfluss einer tumorbedingten Zungenteilresektion auf die der Zunge entsprechenden Areale im adulten menschlichen Gehirn beschrieben.

Für die Untersuchung dieser Fragestellung konnten Patienten, die wegen eines Zungenkarzinoms an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K.-D. Wolff) operiert und mit einem freien Radialis-Transplantat versorgt wurden, als Studienteilnehmer gewonnen werden.

Während elektrischer Stimulierung der Zunge mit einer individuell hergestellten Stimulationssonde wurden hierbei die kortikalen Aktivitäten der Patienten mittels fMRT registriert und anschließend mit denen von gesunden Probanden verglichen.

Durch die Einbeziehung gesunder Versuchspersonen in diese Studie konnte zudem durch die elektrische Reizung die Repräsentation der Zunge in ihrem korrespondierenden kortikalen Areal aufgezeigt werden.

Der Fokus dieser Studie lag auf einer möglichen kortikalen Reorganisation nach partieller Glossektomie und wurde bislang in der Literatur mit funktioneller Bildgebung durch fMRT weder untersucht noch beschrieben (Stand: August 2013).

Des Weiteren soll mit dieser Studie ein Ausblick auf die möglichen Auswirkungen eines nervanastomosierten Transplantats zur Rekonstruktion eines tumorbedingten Zungendefekts auf neuronale Strukturen gegeben werden.

Neben der o.g. Frage nach einer vorstellbaren neuronalen Plastizität und eventuell aufgetretenen Phantomschmerzen beim Patientenkollektiv werden mit dieser Arbeit auch die während Stimulation zusätzlich zum Zungenareal aktiven Hirnareale bei den Probanden erläutert und analysiert.

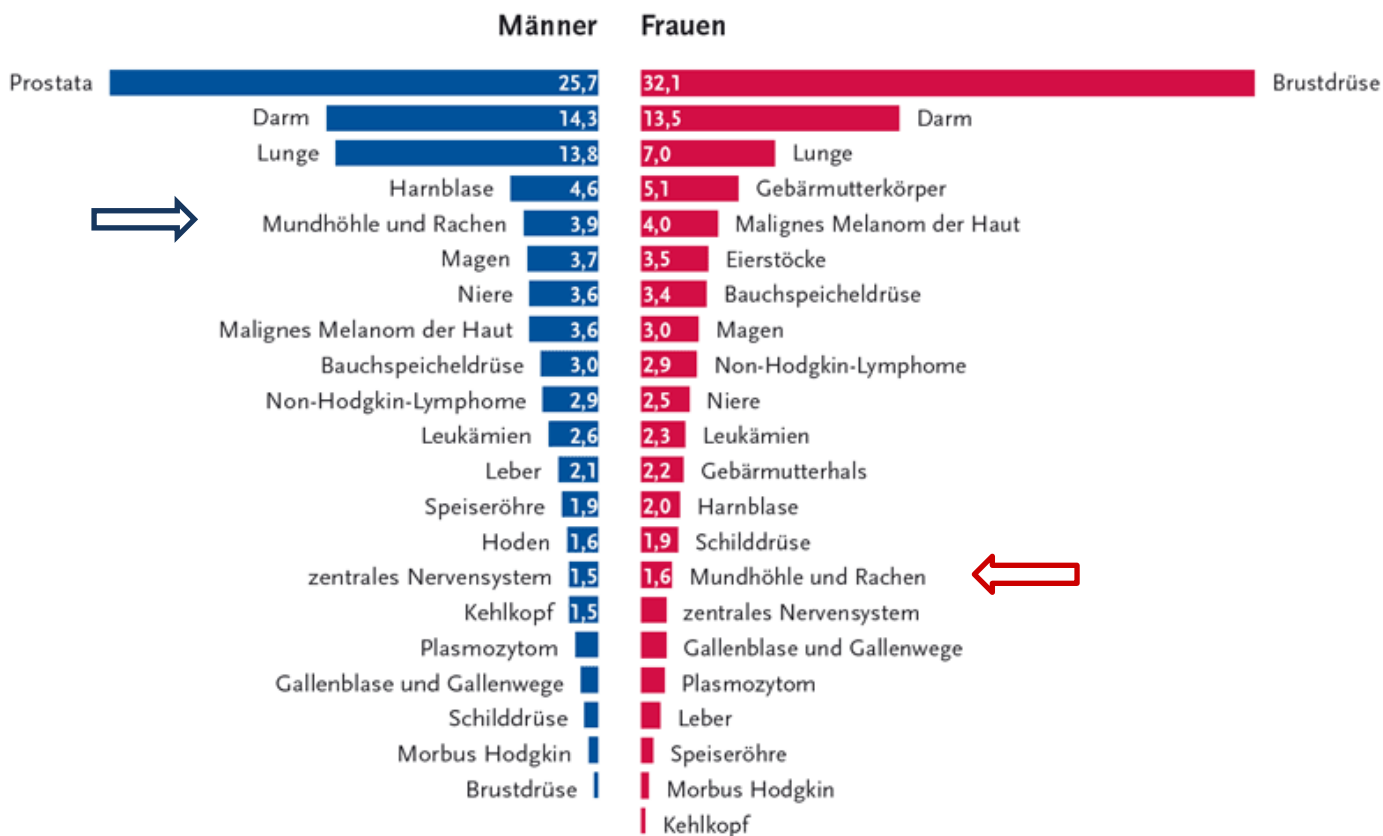
## 2 Maligne Kopf-Hals-Tumoren

### 2.1 Epidemiologie und Ätiologie

In der Bundesrepublik Deutschland kommt es pro Jahr zu 469.800 malignen Neubildungen (Stand 2008; Robert Koch-Institut (RKI) 2012).

Für das Jahr 2012 liegt die Prognose bei 255.000 bösartigen Neuerkrankungen bei Männern und 226.800 bei Frauen, entsprechend einer Gesamtzahl von 481.800 (RKI 2012).

Die steigende Inzidenz an Malignomen lässt sich zum einen auf den demographischen Wandel zurückführen, zum anderen kommt es durch die verbesserte medizinische Gesamtversorgung zu einer früheren Diagnosestellung eines Tumorleidens. Gemessen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland rangieren die malignen Neubildungen in Mundhöhle und Rachen (ICD-10 C00 - C14) bei Männern mit 3,9% an Stelle 5, bei Frauen mit 1,6% an Stelle 15 (Abb. 2).

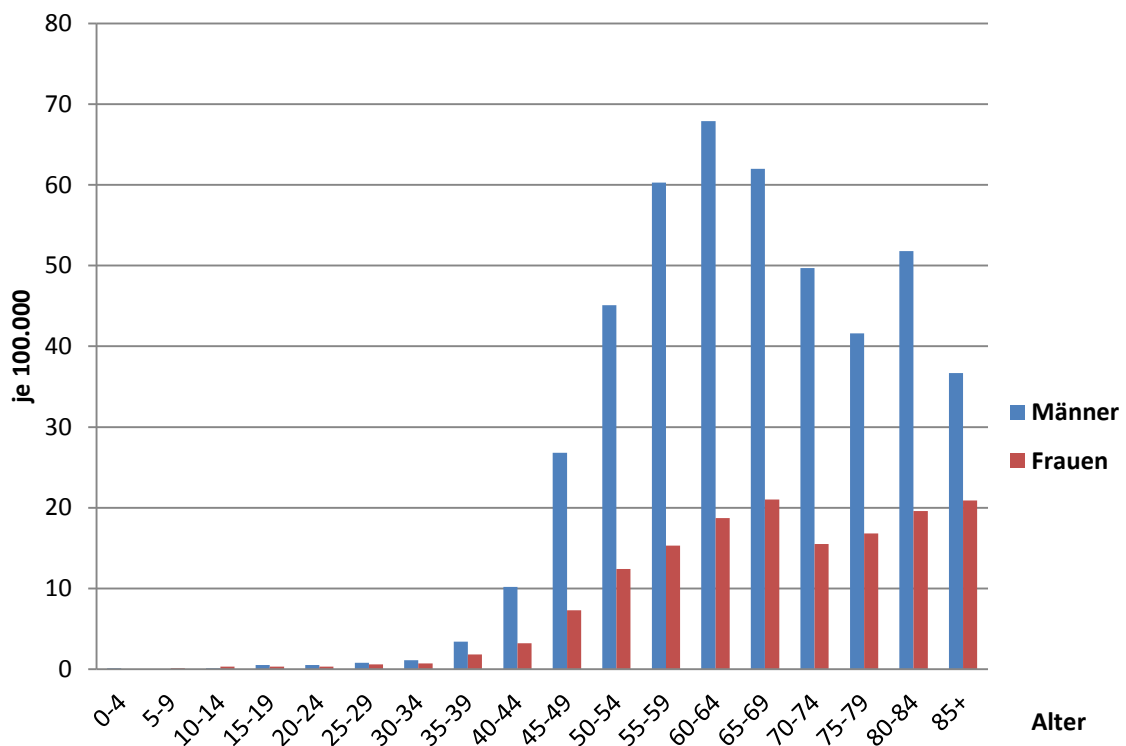


**Abb. 2:** Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs); RKI 2012

Nach Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut erkrankten in Deutschland 9.520 Männer und 3.490 Frauen im Jahre 2008 neu an Malignomen in Mundhöhle und Rachen. Dies entspricht einer Inzidenz von 23,7/100.000 bei der männlichen bzw. 8,3/100.000 bei der weiblichen Bevölkerung, die Prognose für das Jahr 2012 erbrachte eine Inzidenz von 25,3/100.000 bei Männern und von 9,1/100.000 bei Frauen (ZfKD 2012).

Die Letalität bei malignen Mundhöhlen- und Rachenneubildungen wurden für das Jahr 2008 mit 3.776 bei Männern bzw. mit 1.170 bei den Frauen angegeben (rohe Sterberate 9,4/100.000 bzw. 2,8/100.000; ZfKD, RKI, 2012).

Krebserkrankungen in Mundhöhle und Rachen treten meist nach der fünften Lebensdekade auf und finden ihren Gipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter bei Männern lag 2008 bei 61 Jahren, Frauen erkrankten im Schnitt mit 66 Jahren (Abb. 3; ZfKD, RKI, 2012).



**Abb. 3:** Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, Deutschland 2007-2008

Die häufigsten Lokalisationen von Karzinomen in der Mundhöhle sind mit 45% anteriorer und seitlicher Mundboden, sowie kumulativ mit 34% Karzinome an Gaumenbogen, Gingiva und an der retromolaren und Wangenschleimhaut. Der seitliche Zungenrand ist mit einer Häufigkeit von 21% betroffen (DÖSAK-Gesamtkollektiv; 1989-1997) (Abb. 1).

## 2.2 Histologische Subtypen

Etwa 90% der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome sind epithelialer Herkunft (ZfKD 2012).

Die anatomische Begrenzung zwischen dem Oropharynx und der Mundhöhle stellen die Gaumenbögen dar, der Arcus palatoglossus und Arcus palatopharyngeus mit den gleichnamigen Muskeln (Aumüller 2007).

Plattenepithelkarzinome können in verschiedenen Differenzierungsstadien und Wachstumsformen vorliegen (Herbay 2004).

Endophytisch (ulzerös) wachsende Karzinome stellen mit 99% aller Plattenepithelkarzinome in der Mundhöhle den Großteil dar; histologisch zeigt sich bei diesem Wachstumsmuster eine geringgradige Differenzierung mit einer schnellen, aggressiven Wachstumsfrequenz.

Die exophytischen (verrukösen) Plattenepithelkarzinome treten mit nur 1% am Gesamtanteil aller Plattenepithelkarzinome sehr selten auf; charakteristisch für diesen Subtyp ist das eher langsame Wachstum mit hochdifferenzierten Zellen in der histologischen Untersuchung (Ehrenfeld 2002, Herbay 2004, Ehrenfeld 2010).

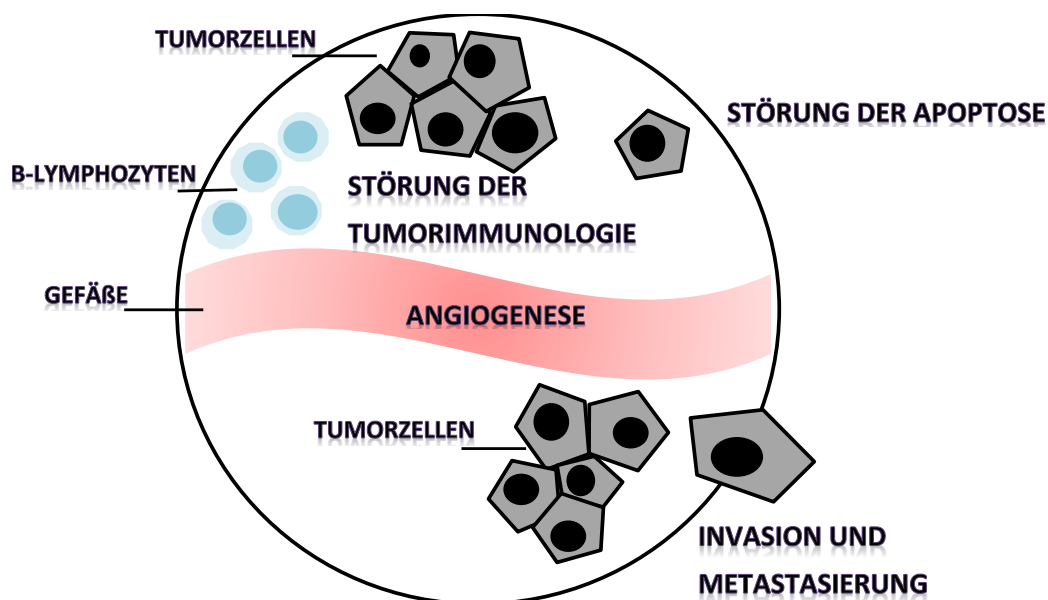
Es finden sich ferner gemischt endo- bzw. exophytisch wachsende Tumore, wobei der endophytisch wachsende Anteil bei diesen Karzinomen meist dominiert (Ehrenfeld 2002).

Neben den Plattenepithelkarzinomen treten in der Mundhöhle adenoid-zystische und Mukoepidermoidkarzinome auf, die zu den Speicheldrüsentumoren gezählt werden. Selten handelt es sich bei Malignomen der Zunge um Rhabdomyosarkome oder maligne Schleimhautmelanome (Ehrenfeld 2002).

## 2.3 Pathogenese

Die genaue Karzinogenese bei Mundhöhlenmalignomen ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt.

Die Mehrheit aller malignen Tumore entsteht aus einer Destabilisierung des Genoms heraus: bei Teilung einer Mutterzelle kommt es zum Ungleichgewicht zwischen Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen; unkontrolliertes Zellwachstum, Störung der Tumorummunologie, Angiogenese und Invasion bzw. Metastasierung sind die Folgen (Abb. 4) (Riede 2004).



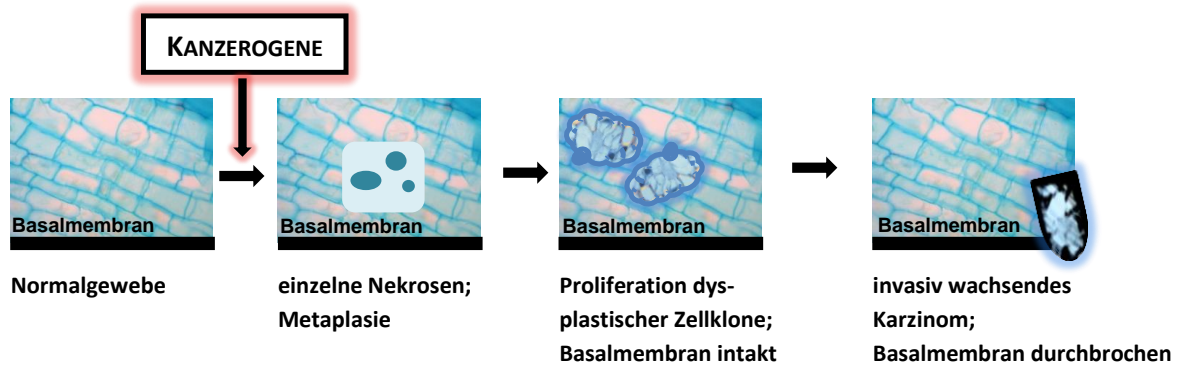
**Abb. 4:** Mechanismen der Tumorgenese

Zusätzlich können karzinogene Noxen (chemisch, physikalisch, Viren) mit der DNA interagieren und somit zur Entartung einer Zelle führen (Riede 2004).

Die Tumorgenese verläuft in vier Stadien ab (Abb. 5) (Riede 2004):

- **Initiation:** genetischer Schaden durch Kanzerogen gesetzt
- **Promotion:** Proliferation von Tochterzellen mit Genschaden
- **Progression:** irreversibler Übergang von präneoplastisch zu neoplastisch, was zur klonalen Expansion führt
- **Metastasierung:** Ablösung aus dem Zellverband und Absiedelung in andere Gewebe (Tochtergeschwülste)





**Abb. 5:** Tumorgenese

Als wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen gelten Tabakrauch und riskanter Alkoholkonsum (Williams 2000, Ehrenfeld 2002, Herbay 2004, Ehrenfeld 2010, Tanaka 2011, Kreppel 2012, ZfKD 2012).

Beim Alkoholkonsum ist zwischen einem schädlichen Gebrauch von Alkohol (ICD-10 F10.1) / Alkoholmissbrauch (DSM-IV 305.00) und dem Abhängigkeitssyndrom (ICD-10 F10.2 bzw. DSM-IV 303.90) zu unterscheiden (Laux 2009).

Der Grenzwert für die Trinkmenge reinen Alkohols, bei dem durch chronischen Konsum körperliche Folgeschäden auftreten können, liegt bei Männern bei ca. 20-40 g reinem Alkohol täglich, bei Frauen bei ca. 12-24 g.

Ungefähr 20 g reinem Alkohol und damit 0,5 Promille (Fahruntüchtigkeit) entsprechen folgende Getränkemengen: 0,5 l Bier (5 Vol.%), 0,2 l Wein (12,5 Vol.%), 0,2 l Sekt, 0,06 l Schnaps (40 Vol.%) (Laux 2009).

Eine Alkoholabhängigkeit liegt laut ICD-10 vor, wenn mind. 3 der folgenden Kriterien erfüllt sind (Laux 2009):

- Starker Wunsch oder Zwang, Alkohol zu konsumieren („Craving“)
- Kontrollverlust bzgl. Beginn, Beendigung und Menge des Konsums
- Körperliche Entzugssymptome
- Toleranzentwicklung
- Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkoholkonsums
- Anhaltender Konsum trotz eindeutig schädlicher Folgen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert, neben der Abstinenz, drei Kategorien von Alkoholkonsum, die jeweils mit einem gewissen Risiko für eine schwerwiegende chronische Erkrankung einhergehen (es wird an dieser Stelle nur auf das relative Risiko für eine Malignomentstehung in Mundhöhle und Rachen eingegangen; Tab. 1) (WHO 2004):

- Abstainer: Kein Alkoholkonsum im vergangenen Jahr
- Kategorie I: Frauen: 0 - 19,99 g reinen Alkohol täglich;  
Männer: 0 - 39,99 g reinen Alkohol täglich
- Kategorie II: Frauen: 20 - 39,99 g reinen Alkohol täglich;  
Männer: 40 - 59,99 g reinen Alkohol täglich
- Kategorie III: Frauen: 40 g oder mehr reinen Alkohol täglich;  
Männer: 60 g oder mehr reinen Alkohol täglich

ERKRANKUNG	FRAUEN			MÄNNER		
	Kat. I	Kat. II	Kat. III	Kat. I	Kat. II	Kat. III
Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome (ICD-10 C00 - C14)	1.45	1.85	5.39	1.45	1.85	5.39

**Tab. 1:** Relatives Erkrankungsrisiko für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome in Abhängigkeit der Trink-Kategorie, WHO 2004

Alkohol führt über Hemmung einer v.a. in der Leber lokalisierten Karzinogen-detoxifizierenden Mischoxidase zu einem erhöhten Spiegel an karzinogenen Substanzen. Daher kommt es bei übermäßigem Alkoholkonsum zu einer vermehrten Interaktion dieser Karzinogene mit extrahepatischen Geweben wie Mundhöhle, Ösophagus und Lunge (Herbay 2004).

Patienten mit einer genetischen Mindervariante dieser Karzinogen-detoxifizierenden Mischoxidase sind deswegen besonders von einer malignen Entartung gefährdet (Herbay 2004).

Ferner scheinen Individuen mit dem Allel für die schnell metabolisierende Alkohol-Dehydrogenase Typ 3 (ADH 3) bei übermäßigem Alkoholkonsum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mundhöhlenmalignoms aufzuweisen (Tanaka 2011).

Das gesteigerte Krebsrisiko bei kombiniertem Konsum von Tabak und Alkohol lässt sich auf die Permeabilitätssteigerung der Schleimhaut für Karzinogene des Tabakrauches durch den Alkohol erklären (Herbay 2004).

Tabakrauch enthält Karzinogene wie Benz(a)pyren und Nitrosamin, die zu einer Mutation und reduzierten Aktivität des p53-Gens führen (Herbay 2004, Tanaka 2011).

Der synergistische Effekt von Alkohol und Tabakrauch führt gegenüber den Individuen, die sich nicht diesen Noxen aussetzen, zu einem 40-fach erhöhten Krebsrisiko (Tanaka 2011, Kreppel 2012, Wolff 2012).

Auf zytopathologischer Ebene soll an dieser Stelle auf die Bedeutung von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen im Rahmen des eukaryontischen Zellzyklus eingegangen werden. Der Zellzyklus einer Zelle ist in zwei Phasen untergliedert: nach der Mitose (Kernteilung) folgt die Interphase, an die sich eine erneute Mitose anschließen kann. Die Interphase unterteilt sich in die G<sub>1</sub>-, S- und G<sub>2</sub>-Phase. In der G<sub>1</sub>-Phase kommt es zum Zellwachstum, in der S-Phase zur DNA-Replikation, die G<sub>2</sub>-Phase dient der Vorbereitung auf die sich anschließende Mitose. Nach erfolgter Mitose können einige Zellen in die G<sub>0</sub>-Phase, eine Ruhephase, übergehen, oder in die G<sub>1</sub>-Phase eintreten. Spezielle Zellzyklusproteine, die sog. Cycline, kontrollieren bestimmte Zeitpunkte im Zellzyklus. Tumorsuppressorgene und Onkogene greifen als Proliferationsinhibitoren bzw. als fördernde Proliferationsfaktoren in diesen Zellzyklus ein (Riede 2004).

Onkogene führen zu einem vermehrten Zellwachstum, indem sie die o.g. zellulären Signaltransduktionswege kontrollieren. Mutationen bei Onkogenen können entweder eine Überexprimierung oder eine vermehrte Aktivität vorhandener Onkogene zur Folge haben. Dies kann das unkontrollierte Wachstum induzieren (Riede 2004).

Bei der oralen Karzinogenese werden die erhöhte Expression von Onkogenen wie dem epidermal growth factor receptor (EGFR/c-erb 1), Gene der ras-Gruppe, c-myc, int-2, hast-1, PRAD-1 und bcl-1 diskutiert (Williams 2000).

Onkogene scheinen den Entartungsprozess zu initiieren, sind aber nicht allein ausschlaggebend für die Induktion oraler Malignome.

Im Gegensatz zu Onkogenen greifen Tumorsuppressorgene regulierend bzw. hemmend in den Zellzyklus ein.

Bei maligner Entartung scheinen sie die führende Rolle zu spielen. Ihre Inaktivierung findet meist durch Punktmutation, Deletion und Rearrangements beider Genkopien statt (Williams 2000).

Das p53-Tumorsuppressorgen nimmt hierbei eine Sonderstellung ein, da es die Zellteilung beim sensiblen Übergang vom G<sub>1</sub>- zum S-Stadium blockiert, die DNA-Reparatur anregt und die Apoptose einleitet, indem es die Expression weiterer Tumorsuppressorgene moduliert (Riede 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass p53 bei oralen Karzinomen inaktiviert ist; ebenso ist seine Mutation bei Kopf-Hals- und Lungentumoren mit Tabakrauch und Alkoholkonsum assoziiert (Williams 2000).

Ferner werden Infektionen mit humanpathogenen Viren, orale Candidosen, Umwelttoxine sowie Ernährungs- und Vitaminmangelzustände (Vitamin A-, Eisenmangel) als ätiologische Faktoren diskutiert (Ehrenfeld 2002, Herbay 2004).

Orale epitheliale Dysplasien, die als Präkanzerosen für Plattenepithelkarzinome angesehen werden, können mit Humanen Papillomaviren (HPV) infiziert sein.

Bei oralen Dysplasien konnten die Subtypen 2, 6, 11, 16, 18, 31, 33 und 35 identifiziert werden. 75% dieser Dysplasien wiesen die sog. High-Risk-Typen 16 und 18 auf, Plattenepithelkarzinome waren zu 33-50% mit HPV 16 und 18 infiziert. (Williams 2000, Tanaka 2011, Kreppel 2012, Wittekindt, Wagner et al. 2012, Wolff 2012).

HPV 16 und 18 enthalten die Gene E6 und E7, wobei E6 das Tumorsuppressorgen p53 inaktiviert und E7 für ein transformierendes Onkogen kodiert (Williams 2000, Herbay 2004, Tanaka 2011, Kreppel 2012).

Die Infektion mit Humanen Papillomaviren, v.a. mit den High-Risk-Typen 16 und 18, wird vorzugsweise bei den Patienten als ätiologischer Faktor diskutiert, die weder Alkohol noch Nikotin missbraucht haben (Tanaka 2011, Kreppel 2012, Wittekindt, Wagner et al. 2012, Wolff 2012).

HPV 16 und 18 sind bei Gebärmutterhalskrebs in 99,7% aller Fälle nachweisbar (Hербay 2004), aktuell sind auf dem Markt Impfstoffe gegen die HPV-Typen 16, 18 und weitere HPV-Subtypen verfügbar (Gardasil®, Merck & Co.; Cervarix®, GlaxoSmithKline). Ein Zusammenhang zwischen oralem Geschlechtsverkehr, einer HPV-Infektion und

gegebenenfalls einer Impfung auch zur Prävention von oralen Malignomen ist z.Z. Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion (Pickard, Xiao et al. 2012, Sanders, Slade et al. 2012).

Des Weiteren wird das Humane Herpesvirus 6 (HHV-6) bei oralen Plattenepithelkarzinomen als Kokarzinogen erwähnt; die klinische Relevanz dieses Virustypus bleibt abzuwarten (Williams 2000).

Mangelnde Mundhygiene und chronische, mechanische Reizungen der Zunge, z.B. durch schlecht sitzende Prothesen oder scharfe Zahnkanten, scheinen ebenfalls das Risiko einer malignen Entartung zu begünstigen (Ehrenfeld 2010).

## 2.4 Klinik, Diagnose und Klassifikation von Tumoren der Mundhöhle

Klinisch imponieren die Karzinome als meist schmerzlose Veränderung der Schleimhaut, das Wachstum kann sowohl exo- als auch endophytisch verlaufen (Ehrenfeld 2010).

Die Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation des Tumors: 44% der Patienten fallen durch Schmerzen auf, 35% durch Schwellung und 15% der Betroffenen weisen bei der Erstvorstellung eine leukoplakische Veränderung vor (Kreppel 2012).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie von 2012 sollte bei einer mehr als zwei Wochen bestehenden verdächtigen Schleimhautveränderung die Überweisung an einen Spezialisten zur weiteren Abklärung erfolgen (Wolff 2012). Als verdächtig gelten hierbei (Tab. 2) (Wolff 2012):

<b>Weißer oder rote Flecken auf der Mundschleimhaut an jeglicher Lokalisation</b>	<b>Unklare Zahnlockerung, nicht mit einer Parodontalerkrankung zu vereinbaren</b>
<b>Schluckstörungen oder Schmerzen beim Schlucken</b>	<b>Persistierendes, speziell einseitiges Fremdkörpergefühl</b>
<b>Schwellung in der Mundhöhle</b>	<b>Verminderte Zungenbeweglichkeit</b>
<b>Taubheitsgefühl an Zähnen, Zunge oder Lippe</b>	<b>Schleimhautdefekt oder Ulzeration</b>
<b>Sprechschwierigkeiten</b>	<b>Unklare Blutungen</b>
<b>Schmerzen</b>	<b>Schwellung am Hals</b>
<b>Foetor ex ore</b>	<b>Veränderung der Okklusion</b>

**Tab. 2:** Verdächtige Schleimhautläsionen

Schleimhautveränderungen der Mundhöhle lassen sich grob in fakultative Präkanzerosen, die sich nur gelegentlich und nach meist längerer Zeit zu einem malignen Tumor entwickeln, und obligaten Präkanzerosen, die sich häufig und innerhalb kurzer Zeit maligne transformieren, unterscheiden (Herbay 2004, Riede 2004).

Die fakultativen Präkanzerosen der Mundhöhle umfassen

- Die orale Leukoplakie, wobei inhomogene ein höheres Malignitätsrisiko sowie eine damit verbundene schlechtere Prognose aufweisen als homogene Leukoplakien.
- Den Lichen ruber planus der Mundhöhle, bei dem ca. 2% der Patienten ein Karzinom entwickeln.

Fakultative Präkanzerosen sollten engmaschig kontrolliert werden, bei struktureller Veränderung ist eine Probeexzision mit histologischer Beurteilung angezeigt (Ehrenfeld 2010).

Orale Erythroplakien, die im Rahmen eines Morbus Bowen auftreten können, stellen als Carcinoma in situ eine obligate Präkanzerose dar und sollten exzidiert werden (Ehrenfeld 2002).

Maligne Mundschleimhautveränderungen weisen, ebenso wie andere bösartige Neoplasien, pathologische Kriterien der Malignität auf.

Neben den mikroskopisch zu betrachtenden Zellkernveränderungen (Chromosomenaberrationen, Aneuploidie) und allgemeinen Zellveränderungen (Anaplasie, Glykokalixveränderungen), lassen sich makroskopisch das Tumorwachstum, die Tumordurchblutung und -ausbreitung sowie die Metastasierung in entfernte Körperregionen beobachten (Riede 2004).

Dementsprechend können Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle weder inspektorisch noch palpatorisch genau von dem sie umgebenden Gewebe abgegrenzt werden; das Wachstum ist destruierend und lokal infiltrierend (Herbay 2004). Bei verdächtigen Schleimhautläsionen sollte eine Probeexzision mit histologischer Beurteilung erfolgen (Ehrenfeld 2002).

Maligne Kopf-Hals-Tumoren können auf zwei Wegen metastasieren: bei Einbruch des Tumors in das Lymphgefäßsystem erfolgt eine Verschleppung der Tumorzellen entlang des Lymphabflussweges, eine hämatogene Metastasierung erfolgt bei Anschluss des Tumors an das Blutgefäßsystem (Ehrenfeld 2002, Riede 2004, Ehrenfeld 2010).

Lymphogene Metastasen von malignen Tumoren im Mund-Kiefer-Bereich sitzen bevorzugt submental (Nll. submentales), submandibulär (Nll. submandibulares), entlang der Hals-Gefäß-Nervenscheide (Nll. cervicales profundi superiores mediales et Nll. cervicales profundi

inferiores mediales) sowie präaurikulär (Nll. auriculares anteriores bzw. Nll. parotidei) (Ehrenfeld 2002).

Die häufig auftretende Tumorlokalisierung an der Mittellinie kann oftmals zu einer bilateralen Metastasierung führen (Ehrenfeld 2010).

Eine hämatogene Metastasierung erfolgt in Lunge, Leber und Knochenmark, primäre Fernmetastasen sind jedoch selten (Ehrenfeld 2002, Herbay 2004).

Im Anschluss an die histologisch gesicherte Diagnose eines Karzinoms wird ein Tumorstaging durchgeführt (Ehrenfeld 2002, Ehrenfeld 2010).

Das Staging soll die Ausbreitung des Primarius sowie das Vorliegen von Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen abklären. Laut aktueller Leitlinie (2012) sollten folgende Untersuchungen angewendet werden (Ehrenfeld 2002, Ehrenfeld 2010, Wolff 2012):

- Abklärung des Primärtumors
  - CT
  - MRT
- Beurteilung der regionären Lymphknoten (Halslymphknoten)
  - CT
  - MRT
- Ausschluss von Fernmetastasen
  - Lunge: Röntgen-Thorax (bei Patienten mit Stadium III, IV; Tab. 4)
  - Knochen: Skelettszintigraphie
  - Leber: Sonographie Abdomen
  - Lunge, Leber, Knochen: CT, MRT, PET, PET-CT
- Patienten mit Rezidivverdacht / unbekanntem Primärtumor
  - PET-CT (wenn Verdacht durch CT / MRT nicht ausgeräumt werden kann)
  - Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET

Zusätzlich sollte leitliniengerecht eine HNO-ärztliche Untersuchung bzw. eine Panendoskopie zum Ausschluss eines synchronen Zweittumors im oberen Aerodigestivtrakt durchgeführt werden (Ehrenfeld 2002, Ehrenfeld 2010, Wolff 2012).



Nach den o.g. Staginguntersuchungen erfolgt die Klassifizierung des Tumors. Hierzu wird das TNM-Schema der Union for International Cancer Control (UICC) herangezogen: T steht für den Tumor (bzw. die Tumorgroße), N für Nodus (Lymphknoten) und M für Metastase (Tab. 3). ‚Tis‘ (Carcinoma in situ) bezeichnet eine maligne Zelltransformation mit intakter Basalmembran (Riede 2004).

T-STADIUM	
T1	< 2 cm
T2	> 2 bis 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Knocheninfiltration, Beteiligung der intrinsischen Zungenmuskulatur, Kieferhöhle, Gesichtshaut
T4b	Kaumuskulatur, Pterygoid, Schädelbasis, A. carotis interna
N-STADIUM	
N1	Ipsilateraler Lymphknoten > 3 cm
N2	a ipsilateraler solitärer LK zwischen 3 und 6 cm b ipsilaterale multiple LK unter 6 cm c bilaterale, kontralaterale LK unter 6 cm
M-STADIUM	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Tab.3:** TNM-Klassifikation der UICC für Mundhöhlenkarzinome, 2012, 7. Auflage

Anhand des ermittelten TNM-Stadiums wird der Tumor von der UICC zur Vereinfachung in ein Stadium 0 bis IV eingeteilt (Tab. 4).

STADIUM	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1, T2,	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
<b>IVa</b>	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
<b>IVb</b>	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
<b>IVc</b>	Jedes T	Jedes N	M1

**Tab. 4:** Stadieneinteilung der UICC für Mundhöhlenkarzinome, 2012, 7. Auflage

Zusätzlich zur rein deskriptiven Aussage des TNM-Schemas wird der Sicherheitsfaktor C (certainty) angegeben, der die Grundlage für die ermittelte TNM-Formel darstellt (Ehrenfeld 2002):

- C1: diagnostisches Standardverfahren (einschl. konventioneller Röntgenverfahren)
- C2: spezielle diagnostische Maßnahmen (z.B. CT, MRT)
- C3: chirurgische Exploration
- C4: Untersuchungsbefund beim definitiven Eingriff (einschl. kompletter Aufarbeitung des Resektionspräparates)
- C5: Autopsie

Nach der histologischen Untersuchung wird der Tumor anhand des resezierten Gewebes durch den Pathologen erneut klassifiziert, wobei diese TNM-Klassifizierung im Unterschied zu der präoperativen mit einem vorangestellten ‚p‘ (für Pathologie) angegeben wird (z.B. pT1, pN0, pM0).

Prä- und posttherapeutische TNM-Klassifikationen können unterschiedlich ausfallen, was das weitere therapeutische Vorhaben beeinflussen kann.

Das histologische Grading beurteilt Zellreichtum, Mitoserate, Zellpleomorphie, Vorliegen von Nekrosen sowie das Verhältnis von Zellen zu Interzellulärsubstanz; es dient der Beurteilung der Aggressivität eines Tumors auf histologischer Ebene (Ehrenfeld 2002):

- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3/4: schlecht differenziert
- Gx: Differenzierungsgrad nicht beurteilbar

Prognostisch bedeutsam ist die sog. R-Situation nach der histologischen Untersuchung, die zwischen ‚bestehendem Resttumor‘ und ‚ohne Anhalt für Resttumor unterscheidet‘ (Ehrenfeld 2002):

- R0: kein Residualtumor
- R1: Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
- R2: Residualtumor makroskopisch nachweisbar

R1- und R2-Resektionen bedeuten, je nach individueller Situation, eine Nachoperation oder Radio- und / oder Chemotherapie (Ehrenfeld 2002, Ehrenfeld 2010, Kreppel 2012, Wolff 2012).

Die Befunde und notwendigen therapeutischen Schritte sollten nach der Klassifizierung des Tumors in einer interdisziplinären Konferenz (Tumorboard) besprochen und beschlossen werden.

Hierbei beteiligte Fachdisziplinen sind die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie (Ehrenfeld 2010, Wolff 2012).

Bei der Therapieplanung sollte die jeweilige Situation des Patienten und dessen postoperative Lebensqualität berücksichtigt werden.

## **2.5 Behandlung maligner Tumoren der Mundhöhle**

Das Behandlungskonzept orientiert sich an der Ausdehnung des Tumors bzw. dem Vorliegen von Fernmetastasen und an den interdisziplinär gefassten Beschlüssen des Tumorboards (Wolff 2012). Bei der weiteren Behandlung wird zwischen einem kurativen und palliativen Ansatz unterschieden, der sowohl chirurgische als auch konservative Maßnahmen beinhalten kann.

Ein chirurgisches Vorgehen mit Tumorresektion und plastischer Rekonstruktion ist aufgrund des besseren Outcomes gemäß aktueller Leitlinie von 2012 anzustreben, es sollten jedoch die individuelle Befundkonstellation sowie die Wünsche des Patienten berücksichtigt werden (Wolff 2012).

### **2.5.1 Chirurgische Therapie**

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sollten in kurativer Absicht resektable Karzinome komplett reseziert und der resultierende Defekt anschließend sofort plastisch rekonstruiert werden. Fortgeschrittene Karzinome sollten zusätzlich einer postoperativen Strahlen- und / oder Chemotherapie zugeführt werden (Wolff 2012). Intraoperativ hat sich die Technik einer Schnellschnitthistologie bewährt: ein positiver Schnittrand ist bei einem Abstand von weniger als 1 mm zwischen histologisch nachweisbarer Tumorgrenze und Resektionsrand gegeben, 1-3 mm Sicherheitsabstand bezeichnet einen knappen, 5 mm einen sicheren Resektionsrand (Wolff 2012).

Da es in 20-40% der Fälle zu einer okkulten Metastasierung des Mundhöhlenkarzinoms in die Halslymphknoten kommt, sollte eine Halslymphknotenausräumung (sog. Neck Dissection) durchgeführt werden (Byers, El-Naggar et al. 1998).

Als Neck Dissection bezeichnet man die Entfernung aller Lymphknoten einschließlich des umgebenden Fett- und Bindegewebes auf einer gesamten Halsseite oder bestimmter Lymphknotengruppen (Levels) (Lenarz 2012).

Die Lymphknotenstationen am Hals werden nach Medina in die Levels I bis VI unterteilt (Lenarz 2012):

- I: submental / submandibulär
- II: kraniojugulär / jugulodigastrisch

- III: mediojugulär
- IV: kaudojugulär
- V: Akzessoriusgruppe des posterioren Halsdreiecks
- VI: vorderes Kompartiment, para- und retropharyngeal

Eine kurative Neck Dissection induziert die Beseitigung gesicherter Lymphknotenmetastasen, die elektive Neck Dissection die Entfernung nicht nachgewiesener, aber sehr wahrscheinlicher Metastasen (Lenarz 2012).

Bezüglich der Radikalität des operativen Vorgehens lassen sich

- die radikale Neck Dissection (Entfernung des gesamten Lymphgefäße und -knoten enthaltenden Gewebes einschl. V. jugularis interna, evtl. A. carotis externa, M. sternocleidomastoideus, Fettgewebe bis zum Vorderrand des M. trapezius einschl. des N. accessorius)
- die funktionelle / konservierende Neck Dissection (Entfernung des gesamten Fett- und Bindegewebes mit enthaltenen Lymphknoten unter Erhalt von N. accessorius, V. jugularis interna und der Muskulatur)
- die suprahyoidale Neck Dissection (Entfernung des Fett- und Bindegewebes mit enthaltenen Lymphknoten und der Gl. submandibularis im Trigonum submandibulare und submentale)
- die selektive / modifizierte Neck Dissection (Entfernung auf einzelne Levels beschränkt)

unterscheiden (Lenarz 2012).

Beim Mundhöhlenkarzinom sind die Level I bis III sehr häufig (31-77%), das Level V (0-6%) hingegen sehr selten von einer Metastasierung betroffen; bei Level IV liegt die Wahrscheinlichkeit bei 7-17% (Shah, Candela et al. 1990, Cole and Hughes 1997, Wolff 2012).

Den aktuellen Leitlinien entsprechend sollten Patienten mit klinisch unauffälligen Lymphknoten mit einer elektiven Neck Dissection behandelt werden; bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen sollte eine angepasste Halslymphknotenausräumung, meist eine modifizierte radikale Neck Dissection, erfolgen (Wolff 2012).

Das im Rahmen der Neck Dissection entnommene Gewebe wird zusammen mit dem resezierten Primärtumor histopathologisch untersucht. Der pathologische Befund sollte folgende Kriterien beinhalten: Tumorlokalisierung, Tumorgöße, histologischer Tumortyp und Tumorgrad, Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion, Blutgefäßinvasion und perineurale Invasion, lokal infiltrierte Strukturen, R-Status, pT-Klassifikation.

Das weitere therapeutische Vorgehen sollte nach dem Vorliegen des pathologischen Befunds in dem interdisziplinären Tumorboard neu evaluiert werden (Wolff 2012).

### **2.5.2 Konservative Therapie**

Bei fortgeschrittenem Tumorstadium (T3 / T4), knappen oder positiven Resektionsrändern, perineuraler Invasion, Gefäßinvasion und / oder Lymphknotenbefall sollte eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie durchgeführt werden (Wolff 2012).

Die Gesamtdosis von ca. 70 Gy kann entweder konventionell fraktioniert (1,8-2,0 Gy täglich, 5x pro Woche), akzeleriert (>10 Gy pro Woche) oder hyperfraktioniert (1,1-1,2 Gy, 2x täglich) appliziert werden (Wolff 2012).

Die Hyperfraktionierung erbrachte einen absoluten Überlebensvorteil von 3,4% in der 5-Jahres-Überlebensquote im Vergleich zur konventionellen Fraktionierung (Bourhis 2006, Baujat 2010, Wolff 2012).

Die Radiotherapie sollte frühzeitig begonnen werden und innerhalb von 11 Wochen nach erfolgter Operation abgeschlossen sein (Wolff 2012). Der genaue Zeitplan für den Beginn sowie das Bestrahlungsschema wird für den Patienten individuell durch einen Strahlentherapeuten festgelegt.

Eine primäre Radiochemotherapie empfiehlt sich gegenüber der alleinigen Strahlentherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht operablem und nicht metastasiertem Karzinom; der relative Überlebensvorteil beträgt bei den Patienten unter 60 Jahren 22-24%, bei Patienten zwischen 60 und 70 Jahren ca. 12% (Wolff 2012).

Cisplatin als Chemotherapeutikum spielt in der medikamentösen Therapie des Mundhöhlenkarzinoms die führende Rolle. Polychemotherapien, die Cisplatin enthielten, waren ebenso effektiv wie dessen alleinige Gabe, Polychemotherapien ohne Cisplatin führten hingegen zu signifikant schlechteren Ergebnissen (Bourhis 2006, Wolff 2012).

Palliativ kann eine Radio-, Radiochemo- oder alleinige Chemotherapie erwogen werden. Trotz Ansprechraten von 10-35% bei palliativer Chemotherapie gibt es, ebenso wie bei der palliativen Radiotherapie, keine Evidenz für eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (Wolff 2012).

In seltenen Fällen kann bei palliativer Situation eine Tumorreduktion erfolgen (Ehrenfeld 2010), die Patienten sollten jedoch baldmöglichst einer supportiven Therapie zugeführt werden (Wolff 2012).

### **2.5.3 Plastische Rekonstruktion enoraler Defekte**

Bei der plastischen Rekonstruktion ist zwischen einer primären und sekundären chirurgischen Therapie zu unterscheiden: bei der primären chirurgischen Behandlung erfolgt die Defektdeckung in derselben OP-Sitzung wie die Tumorresektion, bei einem sekundären Vorgehen geschieht dies in einer weiteren Operation. Die plastische Rekonstruktion ist abhängig von der Tumorausdehnung: kleinere Defekte können mit lokalen Nahlappenplastiken gedeckt werden, größere verlangen den Einsatz von Gewebetransplantaten. Bei den Gewebetransfers unterscheidet man freie, gestielte sowie mikrochirurgische Transplantate (Schwenzer 2010).

Für die Deckung größerer plastischer Defekte stehen diverse Gewebetransplantate zur Verfügung, die dem Patienten und der späteren Defektsituation entsprechend gewählt werden. Die in der Mundhöhle am häufigsten eingesetzten Gewebetransfers sind der Radialis-Lappen, der ALT-Lappen sowie das Fibula Transplantat (Schwenzer 2010).

Der freie Radialis-Lappen ist das am häufigsten eingesetzte Transplantat, mit dem sich auch Defekte im Mundboden gut versorgen lassen (Wolff 2005, Schwenzer 2010).

Es handelt sich hierbei um einen fasziokutanen Lappen des Unterarmes, der über die A. radialis versorgt wird. Die Vorteile des Radialis-Lappen sind in seiner dünnen, anpassungsfähigen und größtenteils haarfreien Beschaffenheit sowie in seiner leichten Entnahme zu sehen. Vor dem operativen Eingriff muss anhand des Allen-Tests die Durchblutung der Hand durch die A. ulnaris sichergestellt werden (Wolff 2005). Die Entnahmestelle am Unterarm kann mit einem Vollhaut- oder Spalthauttransplantat gedeckt werden (Wolff 2005, Schwenzer 2010).

Der ALT (Anterolateral thigh)-Lappen ist ein fasziokutaner Lappen des Oberschenkels, der zwischen dem medialen Rand des M. rectus femoris und dem lateralen Rand des M. vastus lateralis lokalisiert ist. Mit dem ALT-Lappen können sowohl kleinere, aber auch wegen der großen Muskelmasse voluminöse Defekte versorgt werden. Die arterielle Versorgung erfolgt i.d.R. über den Ramus descendens der A. circumflexa femoris lateralis, aus dem die für die Lappenversorgung benötigten Perforansgefäße entspringen. Die Entnahmestelle am Oberschenkel kann meist primär verschlossen werden (Wolff 2005).

Der osteofasziokutane Fibula-Lappen eignet sich für die plastische Rekonstruktion von gemischt knöchern und die Weichteile betreffende Defekte. Der kutane Anteil ist mit dem des Radialis-Transplantates vergleichbar. Die Gefäßversorgung des Fibula-Transplantats läuft über die A. fibularis. Ein primärer Hautverschluss an der Entnahmestelle wird angestrebt, weiter distal lokalisierte Entnahmedefekte können den Einsatz von Hauttransplantaten verlangen (Wolff 2005, Schneider 2009).

#### **2.5.4 Tumornachsorge**

Nach abgeschlossener Therapie sollten die Patienten im Rahmen einer regelmäßigen Tumornachsorge zur Früherkennung von Rezidiven oder Metastasen vorstellig werden. Im ersten und zweiten Jahr sollten die maximalen Nachsorgeintervalle 3 Monate, im dritten bis einschließlich fünften Jahr 6 Monate betragen. Nach dem fünften Jahr sollten übliche Früherkennungsmaßnahmen in halbjährlichem Abstand bei den Patienten durchgeführt werden (Wolff 2012).

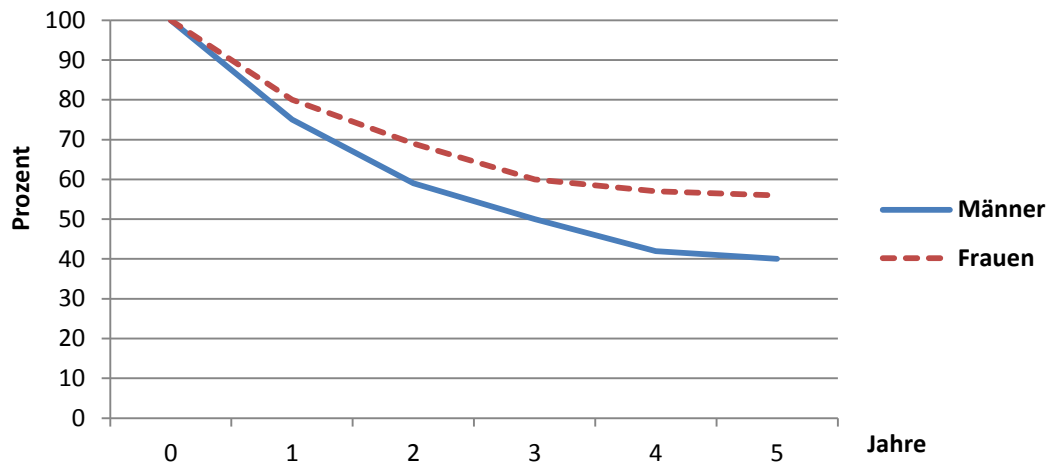
Die Tumornachsorge umfasst eine gründliche klinische Untersuchung von Mundhöhle und Hals sowie eine radiologische Befundung (CT, MRT) (Wolff 2012).

Ca. 20% der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen entwickeln ein lokales Tumorrezidiv, wobei 76% dieser Rezidive in den ersten beiden Jahren und weitere 11% im dritten Jahr nach erfolgter Primärbehandlung auftreten (Wolff 2012).

Positiven Einfluss auf die Überlebensrate hat eine geringe Tumorausdehnung, das Vorliegen von regionalen oder Fernmetastasen verschlechtert die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant (Ehrenfeld 2010).



Im Allgemeinen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in dem vom DÖSAK archivierten Patientenkollektiv -ohne Berücksichtigung von Differenzierung und Therapie- bei 52,4%. Das ZfKD im Robert Koch-Institut ermittelte für 2008 eine absolute 5-Jahres-Überlebensrate von 44% bei Männern und 59% bei Frauen (Abb. 6).



**Abb. 6:** 5-Jahres-Überlebenskurven nach Diagnosestellung eines Malignoms in Mundhöhle/Rachen, Deutschland 2007-2008

Die günstigeren Überlebensraten bei Frauen lassen sich mit deren geringerem Alkohol- und Tabakkonsum erklären.

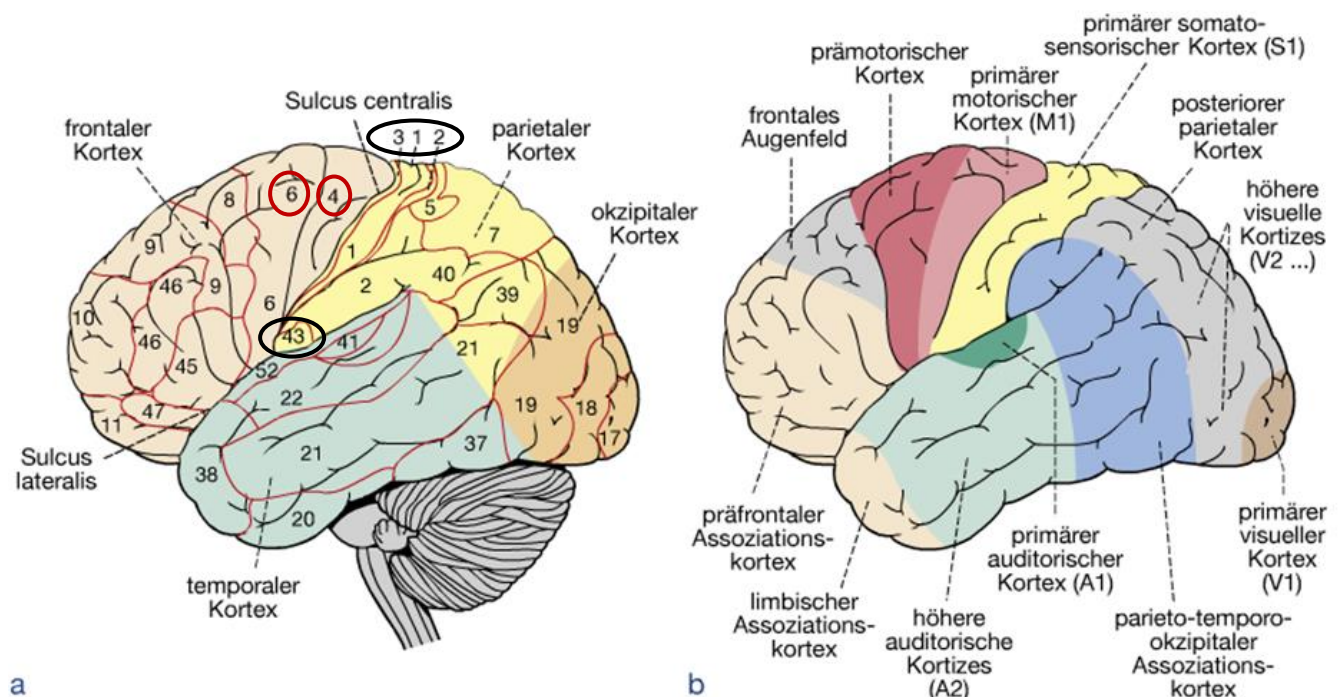
Darüber hinaus wird bei Frauen jeder 4. Tumor in einem frühen Stadium (T1) diagnostiziert, bei den Männern ist es hingegen nur jede 5. Erkrankung (ZfKD, RKI, 2012).

### 3 Somatosensorik, Somatomotorik und neuronale Plastizität

#### 3.1 Somatosensorik und Somatomotorik: Definition und Grundlagen

Die Großhirnrinde gliedert sich funktionell und anatomisch in vier große Bereiche (Abb. 7):

- Die primär sensorischen Kortexareale: Reaktion auf eine Sinnesmodalität
- Die primär motorischen Kortexareale: direkte Steuerung der Willkürmotorik
- Die sekundär sensorischen bzw. motorischen Kortexareale: Reaktion auf unterschiedliche Sinnesmodalitäten und kognitive Reize
- Die Assoziationskortex: höhere kognitive Funktionen; Unterteilung in präfrontalen, limbischen und parietal / temporal / okzipitalen Assoziationskortex



**Abb. 7:** Hirnareale nach Brodmann, Brodmann-Areale, BA (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)

a) Lateralansicht mit Einteilung der Hirnareale nach Brodmann

b) Lage der verschiedenen sensorischen, motorischen und assoziativen Hirnareale

Unter dem Begriff der Somatosensorik versteht man das System, das die Reize der Oberflächen- und Tiefensensibilität (Propriozeption) des gesamten Körpers verarbeitet (Meßlinger 2005).

Zu diesem komplexen Gebilde werden u.a. die Hinterstrangbahnen des Rückenmarks, der Lemniscus medialis, Thalamus und die somatosensorischen Projektionsfelder der Großhirnrinde (Insel, Gyrus cinguli) gezählt (Bruggencate 2005, Meßlinger 2005, Birbaumer 2010).

Die Reize werden über periphere Nerven in das Rückenmark bzw. den Hirnstamm geleitet, im zentralen Nervensystem erfolgt nach Umschaltung auf ein zweites Neuron die Weiterleitung zum Thalamus oder zum Kleinhirn; die Umschaltung auf ein drittes Neuron im Thalamus führt zur Projektion zur Großhirnrinde als Endziel (Ulfig 2008).

Efferente Fasern aus dem somatosensorischen System ziehen zu ipsi- und kontralateralen Kortexarealen, zu Thalamus, Kleinhirn, Pons, Basalganglien und zum Rückenmark (Birbaumer 2010).

Im somatosensorischen System lassen sich zwei große Areale unterscheiden:

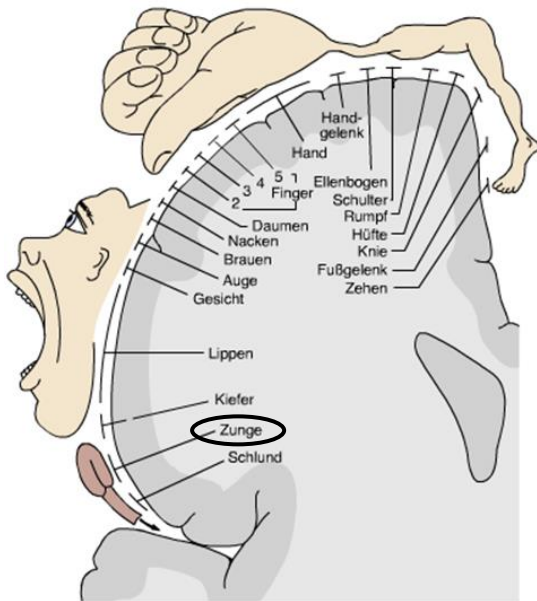
- S1 (BA 1, 2 und 3a + 3b): primär somatosensorischer Kortex (Abb. 7)
- S2 (BA 43): sekundär somatosensorischer Kortex (Abb. 7)

Der primär somatosensorische Kortex bildet insbesondere die Lokalisation von Reizen ab, der sekundär motorische Kortex scheint v.a. die Reizintensität darzustellen (Meßlinger 2005).

Beide Areale, S1 und S2, sind somatotop angeordnet. Dies bedeutet, dass die neuronalen Strukturen in vergleichbarer Nachbarschaftsbeziehung stehen wie die rezeptiven Felder ihrer primären Afferenzen in den peripheren Geweben.

Der sekundär somatosensorische Kortex weist dabei eine geringere Somatotopie auf (Meßlinger 2005, Aumüller 2007).

Die Repräsentation der verschiedenen Körperareale ist allerdings unterschiedlich, die größten Areale werden von der Hand- und Mundregion eingenommen (Abb. 8, sensorischer Homunculus).



**Abb. 8:** Sensorischer Homunculus (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)

Der primär somatosensorische Kortex (S1) liegt im Gyrus postcentralis im Parietallappen. Hier ist die gesamte kontralaterale Körperhälfte somatotop repräsentiert: die Mundregion findet sich lateral (temporal), die untere Extremität medial (apikal), die Gesichts- und Handregionen liegen in etwa mittig im Gyrus postcentralis (parietal) direkt benachbart (Abb. 8). Die unmittelbare Nähe dieser beiden Strukturen wird mit der engen Verknüpfung von Hand und Mund bei der Nahrungsaufnahme erklärt (Meßlinger 2005).

S1 steht in enger funktioneller Verbindung mit motorischen und assoziativen Kortexarealen, sowie mit medialen und posterioren Thalamuskernen: deren Ausgänge sind für affektive und emotionale Reaktionen verantwortlich.

Eine Reorganisation der Somatotopie wird bei verstärkten oder fehlenden Signalen zum somatosensorischen Kortex beschrieben (De-Afferentierung bzw. Deafferenzierung) (Meßlinger 2005).

Der sekundär somatosensorische Kortex (S2) findet sich im Bereich des parietalen Operculum und erhält seine Informationen überwiegend aus dem primär somatosensorischen Kortex, aber auch direkt aus dem Thalamus.

In S2 sind beide Körperhälften repräsentiert, das Gesicht frontal, die untere Extremität okzipital (Meßlinger 2005, Aumüller 2007).

Die Somatomotorik ist das für Planung, Ablauf und Initiierung von Bewegungen verantwortliche System und steht in enger örtlicher Relation zu somatosensorischen Bereichen (Bruggencate 2005).

Folgende Kortexareale dienen der Motorik:

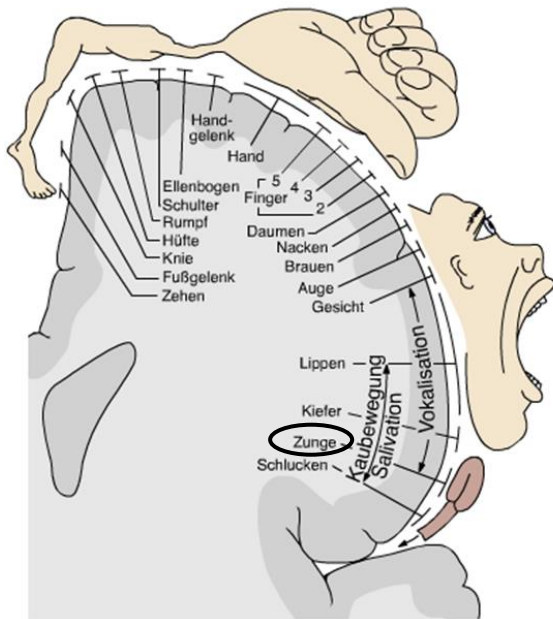
- M1 (BA 4, entspricht dem Gyrus praecentralis im Frontallappen): primär motorischer Kortex (Abb. 7)
- Sekundär motorischer Kortex (BA 6): bestehend aus der medial gelegenen supplementär-motorischen Area (SMA) und der lateral liegenden prämotorischen Area (PMA), zu der auch die Broca-Region (für Sprachproduktion) und das frontale Augenfeld gehören

Der primär motorische Kortex leitet seine Efferenzen über die Pyramidenbahn, die ihre wesentliche Funktion in der Steuerung der Willkürmotorik findet. Das extrapyramidal-motorische System (v.a. Basalganglien, Areae extrapyramidales des Motorkortex und weitere Kerngebiete) hingegen dient der unwillkürlichen Steuerung und Koordination von Bewegungen.

Supplementär-motorischer und prämotorischer Kortex führen ihre Efferenzen, neben denen zu M1, zu Kernen der Pons und Formatio reticularis im Hirnstamm (Bruggencate 2005).

Sowohl primär als auch sekundär motorischer Kortex weisen -ebenso wie die somatosensorischen Areale- eine somatotope Gliederung der kontralateralen Körperhälfte auf, wobei diese im primär motorischen Rindenbereich deutlich ausgeprägter ist als im sekundär motorischen Areal (Bruggencate 2005).

Wie auch beim somatosensorischen Kortex sind die Hand- und Mundregion wesentlich größer als die anderen Körperregionen repräsentiert (Abb. 9).



**Abb. 9:** Motorischer Homunculus (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)

Der sekundär motorische Kortex erstellt gemeinsam mit den Basalganglien, dem Kleinhirn und weiteren kortikalen Strukturen das Bewegungsprogramm und leitet dieses an den primär motorischen Kortex (M1) weiter.

Die Erstellung des Programmes findet dabei v.a. im prämotorischen Kortex statt, die Initiierung im supplementär-motorischen Areal (Lehmann-Horn 2010).

Afferente Fasern zu M1 stammen überwiegend aus dem ventralen Thalamus, die supplementär-motorischen und prämotorischen Areale erhalten ihre Zuflüsse aus den Basalganglien und zusätzlich über Assoziationsfasern Informationen aus dem Parietallappen. Das limbische System entsendet über den Gyrus cinguli Fasern zu allen motorischen Rindenarealen (Bruggencate 2005, Aumüller 2007, Ulfing 2008, Lehmann-Horn 2010).

### 3.2 Anatomie, Neurophysiologie und kortikale Repräsentation der Zunge

Die Zunge ist ein mit Schleimhaut bedeckter Muskelkörper, der sich embryologisch aus Anteilen des ersten, zweiten und dritten Schlundbogens entwickelt (Drews 1993).

Ihre Funktion wird durch den Aufbau aus Muskulatur und spezialisierter Schleimhaut bestimmt: motorisch ist sie an der Artikulation und Nahrungsaufnahme beteiligt, mit ihren sensorischen Anteilen beherbergt sie das Geschmacksorgan und nimmt mechanische Reize auf (Aumüller 2007).

Anatomisch lassen sich drei Teile unterscheiden: Zungenwurzel (Radix linguae), Zungenkörper (Corpus linguae) und Zungenspitze (Apex linguae) (Aumüller 2007).

Die Muskulatur der Zunge gliedert sich in eine äußere und innere Gruppe; die vier inneren Zungenmuskeln sind v.a. für die beträchtliche Verformbarkeit verantwortlich, die drei äußeren Zungenmuskeln erhöhen diesen Bewegungsfreiraum nach vorne, unten und hinten noch weiter (Aumüller 2007).

Über die A. lingualis aus der A. carotis externa erfolgt die arterielle Versorgung, der venöse Abfluss geschieht über die V. lingualis, die in die V. jugularis interna mündet.

Das Lymphsekret fließt über die Nll. submandibulares et submentales in die Nll. cervicales profundi ab (Aumüller 2007).

In der Schleimhaut sind viele seröse bzw. muköse Drüsen sowie das Geschmacksorgan enthalten. Die Hauptgeschmacksrichtungen (süß, sauer, salzig, bitter, umami) sind nicht genau an bestimmte Zungenbereiche gebunden, jedoch finden sich lokale Unterschiede: die Zungenspitze führt v.a. die Qualität ‚süß‘, der Zungenrand ‚sauer‘ und ‚salzig‘, die Zungenwurzel ‚bitter‘ (Aumüller 2007).

Die motorische Innervation erfolgt durch den N. hypoglossus [XII]; parasympathisch werden die vorderen  $\frac{2}{3}$  über die Chorda tympani (aus dem N. facialis [VII]), das hintere  $\frac{1}{3}$  über den N. glossopharyngeus [IX] und die Valleculae und die linguale Epiglottisfläche über den N. vagus [X] innerviert (Aumüller 2007).

Die sensible Innervation der vorderen  $\frac{2}{3}$  übernimmt der N. lingualis [V<sub>3</sub>], an den sich auch Geschmacksfasern der Chorda tympani anlagern. Sowohl sensible als auch gustatorische

Fasern führen der N. glossopharyngeus (für das hintere Zungendrittel) und der N. vagus (für Valleculae und Vorderfläche der Epiglottis) (Aumüller 2007, Ulfig 2008).

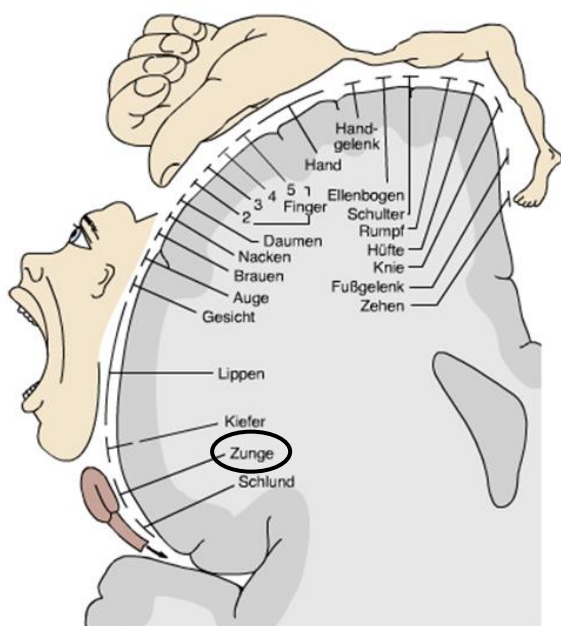
Die Geschmackssinneszellen sind sekundäre Sinneszellen; Fortsätze des ersten Neurons ziehen zum Hirnstamm, dort erfolgt die Umschaltung auf die zweite Nervenzelle.

Die Axone dieser Neurone leiten -zumeist ipsilateral- die Informationen zum Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus: hier erfolgt die Umschaltung auf das dritte Neuron, welches zum unteren Bereich des in enger Nachbarschaft zum somatosensorischen Gebiet der Zunge stehenden Gyrus postcentralis projiziert (Draguhn 2005, Ulfig 2008).

Das der Zunge entsprechende primär somatosensorische Areal (S1) wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei wurde die Zunge taktil stimuliert und die Reaktion auf diese Reizung im Kortex registriert.

Nakamura et al. konnten 1998 mittels Magnetenzephalographie (MEG) Reaktionen auf diese Stimulierung im Gyrus postcentralis nachweisen (Nakamura, Yamada et al. 1998). 2006 untersuchten Miyamoto et al. mittels fMRT die kortikale Antwort auf taktile Reizung der Zunge (Miyamoto, Honda et al. 2006).

Beide Studien ergaben, dass die aktivierte Region mit dem Zungenareal des im Jahre 1937 von Penfield und Boldrey beschriebenen ‚Homunculus‘ übereinstimmt: das primär sensorische Kortexareal der Zunge liegt im Gyrus postcentralis, unterhalb der Gesichtsregion (Abb. 10) (Nakamura, Yamada et al. 1998, Miyamoto, Honda et al. 2006).



**Abb. 10:** Kortikale Repräsentation der Zunge (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)



Die sekundär somatosensorische kortikale Repräsentation der Zunge wurde erstmals 2008 von der Arbeitsgruppe um Sakamoto untersucht: somatosensorisch evozierte Potentiale wurden nach taktiler Stimulierung an rechtem bzw. linkem Zungenrücken abgeleitet. Hinsichtlich der Seite der Reizung gab es bei der lokalen kortikalen Antwort keine Unterschiede; das Areal der Zunge in S2 lag sehr nahe am S2-Areal der Hand und wesentlich weiter anterior als die S2-Fuß-Region (Sakamoto, Nakata et al. 2008).

### 3.3 Neuronale Plastizität: Definition und Grundlagen

Neuronale Plastizität beschreibt die Fähigkeit neuronaler Strukturen, sich an veränderte Gegebenheiten anzupassen. Sie kann nur einen begrenzten Zeitraum andauern oder irreversibel sein (Knecht 1999, Pape 2005).

Darüber hinaus kann es sich um einzelne Synapsen, Neurone oder ganze Hirnareale handeln.

In seinem Buch ‚Organization of Behaviour‘ von 1949 (Hebb 2002, Birbaumer 2010) beschreibt der kanadische Psychologe Donald E. Hebb, wie der Lernprozess auf neuronaler Ebene stattfindet. Die nach ihm benannte Hebb’sche Regel besagt:

„Wenn ein Axon des Neurons A nahe genug an einem Neuron B liegt, sodass Zelle B wiederholt oder anhaltend von Neuron A erregt wird, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einem der beiden Neurone erhöht.“ (Birbaumer 2010)

Durch seine Untersuchungen gilt Hebb somit als Begründer der synaptischen Plastizität, welche die Grundlage für die komplexen Lern- und Gedächtnisprozesse darstellt (Hebb 2002, Birbaumer 2010).

Anfang der 80er Jahre konnte erstmals in einem Tierexperiment durch die Arbeitsgruppe von Merzenich (Merzenich, Nelson et al. 1984) gezeigt werden, in welchem Umfang Hirnareale in der Lage sind, sich auf neue Reize hin zu verändern.

An Affen wurden intrakortikale Ableitungen durchgeführt: es zeigte sich, dass somatosensibles Training einzelner Finger zu einer Augmentation des zugehörigen kortikalen Areals, also zu einer Veränderung in der Somatotopie, führte (Clark, Allard et al. 1988, Jenkins, Merzenich et al. 1990, Recanzone, Merzenich et al. 1992).

Der Ausfall somatosensibler Afferenzen hingegen hatte eine Verkleinerung der korrespondierenden Kortexregion und eine Einwanderung neuronaler Strukturen aus benachbarten Arealen zur Folge (Merzenich, Nelson et al. 1984, Pons, Garraghty et al. 1991). Untersuchungen an erwachsenen Affen mit somatosensorisch evozierten Potentialen konnten zeigen, dass diese Reorganisation nicht erst auf dem Niveau des Kortex, sondern schon früher in den vorgeschalteten Stationen wie Thalamus (Garraghty and Kaas 1991,

Nicolelis, Lin et al. 1993, Katz, Simon et al. 1999), Hirnstamm und Rückenmark stattfindet (Florence and Kaas 1995, Knecht 1999, Jain, Florence et al. 2000).

Lässt man Ratten in einer stimulierenden Umgebung (z.B. mit verschiedenen Spielmöglichkeiten) aufwachsen, kommt es bei diesen Tieren zu dickeren und schwereren Kortizes, vermehrten Syntheseraten von Transmittern sowie zur Vermehrung und Aktivitätssteigerung von Gliazellen. Über die anregende Umgebung hinaus stattfindendes Training von Lernaufgaben führte zu vermehrtem Dendritenwachstum in kortikalen und hippocampalen Zellen (Birbaumer 2010).

### **3.3.1 Neuronale Plastizität und Reorganisation**

Hinsichtlich der neuronalen Plastizität unterscheidet man zwischen der synaptischen und kortikalen Plastizität.

Die synaptische Plastizität bildet, wie oben erwähnt, die Grundlage für Lern- und Gedächtnisprozesse; es handelt sich um einen kollektiven Begriff für adaptative Anpassungsvorgänge synaptischer Strukturen.

Als Kurzzeitplastizität bezeichnet man zum einen die synaptische Faszilitierung, die auf einer erhöhten Transmitterfreisetzung aus der präsynaptischen Membran beruht, zum anderen die synaptische Depression, die der synaptischen Faszilitierung entgegengesetzt eine verminderte synaptische Vesikelfreisetzung bewirkt. Folglich kommt es zu vermehrter oder reduzierter Aktivierung an den beteiligten Synapsen (Pape 2005).

Langzeitpotenzierung (Long Term Potentiation, LTP) und Langzeitdepression (Long Term Depression, LTD) sind Mechanismen zu aktivitätsabhängiger, anhaltender Veränderung zwischen synaptischen Strukturen. Ob es zur Potenzierung oder Depression hinsichtlich der Plastizität kommt, wird durch die Aktivität in der Vorgeschichte bestimmt (Pape 2005).

Die Hirnentwicklung ist das Ergebnis aktivitätsabhängiger Stabilisierung von Hirnfunktionen, die Signale aus der Umgebung erhalten. Diese neuronale Formung wird als entwicklungs- und erfahrungsabhängige Plastizität beschrieben.

Folge hiervon ist die Anlage sog. Karten, in denen die Neurone in gleicher oder ähnlicher Weise ihre Anordnung finden wie ihre benachbarten Orte in der Peripherie (vgl.

Homunculus). Diese Somatotopie ist jedoch nicht starr, sondern kann sich je nach vorhandener oder fehlender Aktivierung verändern (Pape 2005).

Zahlreiche Studien haben sich mit der neuronalen Plastizität während bzw. nach musikalischem Training beschäftigt (Elbert, Pantev et al. 1995, Knecht 1999, Luo, Guo et al. 2012).

Professionelle Musiker, die über viele Jahre ein Streichinstrument gespielt hatten, zeigten bei der kortikalen Repräsentation der linken Hand in der Magnetenzephalographie (MEG) eine deutliche Vergrößerung gegenüber der rechten. Der linke Daumen hingegen, der bei dem Bespielen eines Streichinstruments nicht in dem Ausmaß wie die restlichen Finger II bis V beteiligt ist, wies keine Augmentation in dem zugehörigen Kortexareal auf. Die kortikale Ausweitung des Fingerareals korrespondierte mit der Zeitdauer des Spielens, und war auch noch bei den Musikern vorhanden, die ihr professionelles Musizieren aufgegeben hatten (Elbert, Pantev et al. 1995).

Im Rahmen einer fMRT-Studie von Luo et al. 2012 wurden Musiker mit Nicht-Musikern verglichen.

Unter Annahme der Granger-Kausalität, welche die Zukunft als Folge von abgelaufenen Prozessen in der Vergangenheit definiert, wurden Ruhe-fMRT-Datensätze beider Kollektive erhoben. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die funktionelle Vernetzung neuronaler Strukturen im motorischen und somatosensorischen Kortex bei den Musikern gesteigert war. Die Berechnung einer Granger-Kausalitäts-Analyse zeigte einen signifikant gesteigerten Zu-/Abfluss-Gradienten, der sein Maximum im kortikalen Output des auditorischen Kortex bei den Musikern fand.

Die neuronale Plastizität scheint in diesem Beispiel somit eine Folge langdauernden, musikalischen Trainings zu sein, das sowohl motorische als auch multi-sensorische Anteile miteinander verbindet (Luo, Guo et al. 2012).

### 3.3.2 Einflüsse auf die neuronale Plastizität durch Lernprozesse, Neurotransmittersysteme und pharmakologische Substanzen

Lernprozesse sind Folge der oben beschriebenen synaptischen Plastizität.

Bei der LTP (Long Term Potentiation) werden frühe von späten Phasen unterschieden.

Die frühe Phase beruht auf der De-Blockierung von postsynaptischen, ionotropen NMDA-Glutamatrezeptoren, was einen erhöhten  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom nach sich zieht; die vermehrte intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration aktiviert eine Kaskade von Neurotransmittern mit konsekutiv gesteigerter präsynaptischer Transmitterfreisetzung (Pape 2005).

Die späten und Aufrechterhaltungsphasen der LTP führen zur Aktivierung von Kinasen, welche die Genexpression induzieren: De-novo-Proteinbiosynthese, Mobilisierung inaktiver Synapsen und Neubildung von Synapsen sind die Folgen (Pape 2005).

Bei der LTD (Long Term Depression) kommt es durch Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren in der postsynaptischen Membran zu einer reduzierten synaptischen Übertragung (Pape 2005).

Verschiedene pharmakologische Substanzen können ebenfalls eine Veränderung in den neuronalen Hirnstrukturen induzieren.

- Positiven Einfluss auf die Reorganisation und Regeneration haben folgende Substanzen:
  - Amphetamin: nach zerebralen Läsionen kam es im Katzenexperiment und bei Stroke-Patienten zur Funktionserholung bei gleichzeitig stattfindendem sensomotorischen Training (Feeney and Hovda 1983, Knecht 1999)
  - Noradrenalin: Funktionserholung nach Läsion im Rattenexperiment nach intraventrikulärer Gabe (Boysen 1990, Knecht 1999)
  - Acetylcholin: teilweise Vergrößerung kortikaler Felder im Katzenexperiment (Metherate, Tremblay et al. 1988, McKenna, Ashe et al. 1989, Knecht 1999, Müllbacher 2011)
  - Phenytoin: in der Frühphase eines Insults im Rattenexperiment neuroprotektiv (Boxer 1990, Knecht 1999)

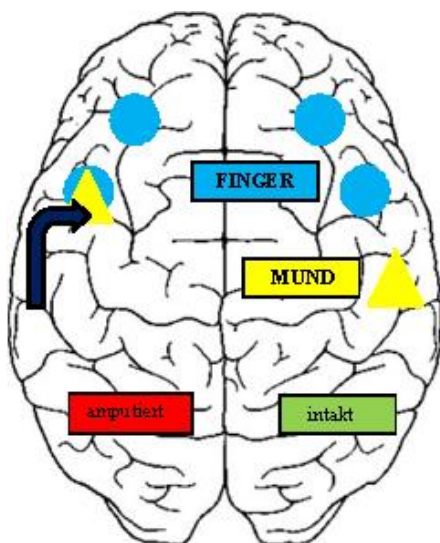
- Diazepam: in der Frühphase eines Infarkts im Rattenexperiment neuroprotektiv (Schwartz, Yu et al. 1995, Knecht 1999)
  - Schmerz: Korrelation zwischen kortikaler Reorganisation und Stärke der Phantomschmerzen bei Patienten mit Amputationen (Flor, Elbert et al. 1995, Knecht, Henningsen et al. 1998, Knecht 1999)
- Eine negative Beeinflussung bzw. eine Hemmung der Erholung konnte bei folgenden Stoffen beobachtet werden:
- Haloperidol: verschlechterte Funktionsregeneration im Rattenexperiment nach kortikaler Läsion (Feeney and Westerberg 1990, Goldstein 1993, Knecht 1999)
  - Benzodiazepine: verschlechterte Funktionserholung im Experiment an unterschiedlichen Tiergattungen (Goldstein 1993, Wayner, Armstrong et al. 1993, Knecht 1999, Müllbacher 2011)
  - Phenytoin: Verschlechterung bestehender Funktionseinschränkungen im Rattenexperiment (Brailowsky, Knight et al. 1986, Knecht 1999, Müllbacher 2011)
  - Alkohol: Blockade der LTP im Hippocampus bei Ratten (Wayner, Armstrong et al. 1993, Knecht 1999)

### 3.3.3 Neuronale Plastizität und Reorganisation nach Schädigung

Die neuronale Plastizität kann nach einer Schädigung nervaler Strukturen zu einer Verbesserung bestehender Restfunktionen beitragen.

Gut untersucht ist die somatotope Reorganisation im somatosensorischen Kortex: nach Amputation von Gliedmaßen einer Extremität kommt es zur Innervation von Afferenzen der benachbarten Gliedmaßen in die de-afferentierten Areale. Eine simultane Reorganisation ist auch in den entsprechenden vorgeschalteten Regionen von Thalamus und Hirnstamm zu beobachten (Garraghty and Kaas 1991, Nicoletis, Lin et al. 1993, Florence and Kaas 1995, Katz, Simon et al. 1999, Knecht 1999, Jain, Florence et al. 2000, Pape 2005). Diese Prozesse der Reorganisation scheinen bei dem Bild des Phantomschmerzes ebenfalls eine Rolle zu spielen. Hierbei können Patienten in dem nicht mehr vorhandenen Körperteil leichte bis stärkste Schmerzen verspüren (Pape 2005, Birbaumer 2010).

Untersuchungen mit magnetisch evozierten Potentialen könnten den Phantomschmerz mit der Theorie der kortikalen Reorganisation erklären. In einer Studie wurden die magnetisch evozierten Potentiale im Gyrus postcentralis an Patienten nach taktiler Reizung an Hand und Lippen-/Mundregion gemessen. Die Reizung fand an der Hand-amputierten Seite am Amputationsstumpf, an der intakten Handseite sowie an der Lippen-/Mundregion statt (Abb. 11). Auf der intakten Seite führte eine Stimulation des Daumens und des kleinen Fingers - entsprechend dem sensorischen Homunculus- zu einem Magnetfeld über dem korrespondierenden kortikalen Areal (blaue Kreise), eine Stimulation der Lippen-/Mundregion zu seinem entsprechenden magnetischen Feld (gelbes Dreieck).



**Abb. 11:** Kortikale Reorganisation nach Amputation

Auf der Hand-amputierten Seite kam es bei Stimulation der Lippen-/ Mundregion zu einer Magnetfeldaktivierung über dem Handareal, wobei die Distanz zwischen der eigentlichen Lippen-/ Mundregion und dem Handareal mit der Intensität des Phantomschmerzes korrelierte: je weiter sich die Lippen-/ Mundregion nach medial verlagert hatte, desto stärker war bei den Patienten der verspürte Schmerz (Birbaumer 2010).



### **3.3.4 Methoden zur Untersuchung neuronaler Aktivität**

Die Aktivität im Gehirn lässt sich mit verschiedenen, nachfolgend beschriebenen apparativen Methoden untersuchen.

Zum einen lässt sich die Hirnaktivität elektrisch und magnetisch ermitteln (EEG, ECoG, MEG), zum anderen können ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKP) aufgezeichnet werden.

Die modernen bildgebenden Verfahren (PET, MRT, fMRT) erlauben ebenfalls Aussagen über die Aktivität in der Großhirnrinde.

#### **3.3.4.1 Elektrische und magnetische Analyseverfahren**

EEG (Elektroenzephalogramm) und ECoG (Elektrokortikogramm) sind Messverfahren für die kollektive elektrische Aktivität von Kortexneuronen; diese kann direkt über auf der Kopfhaut (EEG) bzw. der Hirnoberfläche (ECoG) aufgebrachte Elektroden registriert werden.

Das Magnetenzephalogramm (MEG) misst magnetische Felder, die aus der elektrischen Hirnaktivität resultieren. EEG und MEG sind nicht-invasive Verfahren für die Ermittlung der Hirnaktivität (Birbaumer 2010).

Das EEG weist je nach Hirnaktivität unterschiedliche Frequenzen auf: in Ruhe ( $\alpha$ -Wellen) und im Schlaf ( $\delta$ - und  $\theta$ -Wellen) ist es niedrigfrequent, bei Aufmerksamkeits- ( $\beta$ -Wellen) und Lernprozessen ( $\gamma$ -Wellen) hochfrequent (Birbaumer 2010).

Das EEG findet seinen Einsatz u.a. in der Epilepsie-Diagnostik, in der es ca. 90% der epileptiformen Aktivitäten registrieren kann (Herigstad, Stefansdottir et al. 2013). Hierbei lassen sich im EEG charakteristische Krampfpotentiale aufzeichnen. Hinsichtlich des Alters des Patienten gibt es keine Unterschiede bezüglich der hohen Sensitivität und Spezifität der EEG-Untersuchung bei Epileptikern (Watson, Conroy et al. 2012).

Weitere Einsatzgebiete des EEG sind die Aufmerksamkeits- und Schlafforschung, die Bestimmung von Reifungsstörungen des Gehirns sowie die Beurteilung der Narkosetiefe in der Anästhesie (Birbaumer 2010).

Ferner wird das EEG zur Hirntoddiagnostik herangezogen (Birbaumer 2010, Tavakoli, Khodadadi et al. 2012, Welschhold, Boor et al. 2012); ein isoelektrisches EEG über einen längeren Zeitraum gilt als Indiz für einen irreversiblen Hirntod. Dies ist v.a. bei der Freigabe eines Patienten zur Organspende von Belang. Die Validität des EEG in der Hirntoddiagnostik

konnte in einer Studie von 2012 mit 94% angegeben werden; somit war das EEG anderen apparativen Untersuchungen zur Hirntoddiagnostik z.T. deutlich überlegen (SEP mit 82%, AEP mit 2%, TCD mit 92%, CTA mit 86%) (Welschehold, Boor et al. 2012).

Das EEG kann durch Artefakte (beispielsweise durch Bewegungen oder Geräusche ausgelöst) an Aussagekraft verlieren; die Hirntoddiagnose sollte daher von erfahrenen Ärzten gestellt und ggf. mehrfach wiederholt werden (Hori and Cao 2011).

#### **3.3.4.2 Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKP)**

Ereigniskorrelierte Potentiale sind das Ergebnis synaptischer Aktivität von Pyramidenzellen und ihrer Dendriten. Die Veränderung im EEG wird durch sensorische, mechanische oder psychische Reize hervorgerufen. EKP werden als somatosensorisch (SEP), akustisch (AEP) oder visuell evozierte Potentiale (VEP) in der klinischen Diagnostik zur Beurteilung des jeweiligen Sinnesorgans und zur Verlaufskontrolle der Demyelinisierung bei Multipler Sklerose eingesetzt (Birbaumer 2010).

#### **3.3.4.3 Bildgebende Verfahren**

- **Positronen-Emissions-Tomographie (PET):**

Die PET-Untersuchung basiert auf der beim  $\beta^+$ -Zerfall entstandenen Vernichtungsstrahlung: dabei entstehen zwei Photonen, die sich in entgegengesetzter Richtung ausbreiten. Sobald zwei konträr ausgerichtete Detektoren nahezu zeitgleich diese Photonen registrieren, kann auf den Ort der Entstehung der Vernichtungsstrahlung geschlossen werden. Hieraus lassen sich dann Schnittbilder in transversaler, sagittaler und koronarer Schicht rekonstruieren, die PET-CT (PET plus CT) erlaubt Rückschlüsse auf die entsprechende anatomische Lokalisation. Als Positronenemitter (Radiopharmaka, Tracer; i.v.-Gabe) können  $^{18}\text{F}$ -FDG (Fluorodeoxyglucose),  $^{11}\text{C}$ -Methionin sowie weitere Tracer je nach Indikation zum Einsatz kommen. Die PET wird zur Diagnostik neurochemischer Veränderungen (z.B. Neurotransmittersysteme, Tumordiagnostik) eingesetzt (Birbaumer 2010, Bartenstein 2011).

- **Magnetresonanztomographie (MRT) und funktionelle MRT (fMRT):**

MRT und fMRT sind radiologische Verfahren ohne die Verwendung von Röntgenstrahlung.

Die (f)MRT-Untersuchung ist allerdings äußerst anfällig für Bewegungsartefakte, die sich negativ auf die Bildqualität auswirken. Eine Kooperation des Patienten sowie die ruhige Lage während der Untersuchung sind daher ausgesprochen wichtig (Hünerbein 2011).

Bei der MRT kann im Gegensatz zu EEG und MEG nicht nur die Hirnrinde, sondern das komplette Gehirn mit einer Genauigkeit von 1-3 mm dargestellt werden; diese Darstellung findet mit einer zeitlichen Verzögerung von 2-6 Sekunden statt (Birbaumer 2010).

Die MRT beruht auf dem Prinzip, dass Atomkerne mit ungerader Protonen- bzw. Neutronenzahl eine sog. Kernresonanz aufweisen (Hünerbein 2011, Reith 2011). Als Kernresonanz bezeichnet man die resonante Wechselwirkung zwischen einem externen Magnetfeld und dem eigenen magnetischen Moment von Atomkernen. Dieses magnetische Moment von Atomkernen kommt aufgrund der Rotation um die eigene Achse (Kernspin) und der Ladung zustande, Wasserstoff ( $H^+$ ) weist dabei das größte magnetische Moment im menschlichen Körper auf (Weishaupt D. 2009, Reith 2011).

Durch die Anlage eines externen Magnetfeldes (je nach Feldstärke handelt es sich um ein nieder-, mittel- oder hochfrequentes System; Angabe in Tesla [T]) richten sich die Atome diesem entsprechend ungeordnet aus und bewegen sich kreisförmig zu der Feldachse des Magnetfeldes (Präzession); die Frequenz einer solchen Präzession ist spezifisch für jeden Atomkern und wird als Larmor-Frequenz bezeichnet. Für die Wasserstoffprotonen beträgt sie 42 MHz pro Tesla (Weishaupt D. 2009, Hünerbein 2011).

Die Einstrahlung und Registrierung eines Hochfrequenz-Impulses (HF-Impuls) geschieht über sog. mobile Hochfrequenzspulen, die nahe der interessierenden Körperregion angebracht werden (z.B. Kopfspulen). Der HF-Impuls führt zu einer

geordneten und synchronen Präzession der Protonen zu dem äußeren Magnetfeld, wobei diese Impulswellen der jeweiligen Larmor-Frequenz entsprechen müssen. Nach Abschaltung des HF-Impulses kehren die Atome in ihren ursprünglichen Zustand zurück und geben hierbei Energie ab, die durch die geeigneten Empfangsspulen registriert und der Fourier-Transformation für die weitere Bildverarbeitung zugeführt wird (Weishaupt D. 2009, Hünerbein 2011, Reith 2011).

Die Relaxation der Protonen nach dem HF-Impuls besteht aus einer Längs- und Querrelaxation: die Längsrelaxation hat die Zeitkonstante T1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit) und beträgt 300-2000 ms, die Querrelaxation die Konstante T2 (Spin-Spin-Relaxationszeit) mit einer Zeitkonstante von 30-150 ms (Hünerbein 2011).

Der Kontrast einer MRT-Sequenz kommt durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten zustande, die durch die Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) bestimmt werden (Weishaupt D. 2009, Hünerbein 2011).

Die T1-gewichtete Sequenz ist durch kurze TR und TE charakterisiert. Gewebe mit langen T1-Zeiten stellen sich signalarm (hypointens, dunkel) dar (z.B. wasserreiches Gewebe), kurze T1-Zeiten führen zu einer signalintensiven (hyperdensen, hellen) Darstellung (z.B. fettreiches Gewebe) (Hünerbein 2011).

T2-gewichtete Sequenzen weisen eine längere TR und TE auf. Flüssigkeitsgefüllte Gewebe (z.B. Abszesse) stellen sich in dieser Sequenz aufgrund der langen T2-Zeit hell dar, kurze T2-Zeiten dunkel (z.B. Muskulatur) (Hünerbein 2011).

Bei der MRT-Untersuchung können verschiedene Sequenztypen zum Einsatz kommen (Hünerbein 2011):

- *Spinecho- (SE-) Sequenz* mit den besten Gewebekontrasten bei rel. langer Untersuchungsdauer
- *Turbospinecho- (TSE-) und Gradientenecho- (GE-) Sequenz* mit deutlich verkürzter Messzeit bei schlechterer Darstellung durch hohe Anfälligkeit für Artefakte
- *Echoplanar- (EPI-) Sequenz* (Sonderform der GE-Sequenz) zur Darstellung funktioneller Fragestellungen und in der Diffusionsbildgebung
- Sequenzen mit Sättigungsimpulsen zur Signalunterdrückung bestimmter Gewebe (*STIR-Sequenz* zur Unterdrückung des Fett-, *FLAIR-Sequenz* zur Unterdrückung des Wassersignals)

- ‚Time-of-Flight‘- (TOF-) Sequenz in der MR-Angiographie zur Gefäßdarstellung ohne Kontrastmittel

Die MRT ist in nahezu allen Fragestellungen einsetzbar. Deutliche Überlegenheit gegenüber der CT ist bei Tumorverdacht, entzündlichen Veränderungen, chronischen zerebrovaskulären Erkrankungen und dem akuten Schlaganfall (mit Diffusionsbildgebung und Perfusion) gegeben. Zur Beurteilung knöcherner Strukturen und Verkalkungen ist die CT allerdings der MRT vorzuziehen (Uhlenbrock 2011). Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung sind Patienten mit Herzschrittmacher, frisch eingesetzten Gefäßclips, Granatsplintern, Cochlea-Implantaten sowie ICD-Träger (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) (Uhlenbrock 2011).

Die fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) beruht auf der BOLD-Reaktion: BOLD steht für **B**lood **O**xxygen **L**evel **D**ependent.

Der Begriff ‚BOLD‘ wurde erstmals von Ogawa et al. 1990 geprägt. Diese Arbeitsgruppe konnte in vivo zeigen, dass Hämoglobin in Blutproben abhängig von seinem Oxygenierungsgrad im MRT verschiedene Signale erzeugt (Ogawa, Lee et al. 1990).

Die Versorgung mit oxygeniertem Blut ist bei neuronaler Aktivität gesteigert, da mit Sauerstoff angereichertes Blut an den neuronal aktiven Ort transportiert wird (Birbaumer 2010).

Diese These wurde 1992 erstmals an Probanden durch die Arbeitsgruppe um John W. Belliveau bestätigt, die bei visueller Stimulation ein erhöhtes BOLD-Signal im primär visuellen Kortex (V1) messen konnten (Belliveau 1992).

2001 konnte die direkte Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und dem gemessenen BOLD-Signal durch Logothetis et al. an Versuchen mit visueller Stimulation bei Affen nachgewiesen werden (Logothetis, Pauls et al. 2001).

Oxygeniertes Blut ist weniger paramagnetisch, d.h. dass die präzessierenden Protonen nach Abschaltung des Magnetfeldes langsamer in ihren Ausgangszustand

zurückkehren, die Magnetresonanz der ermittelten Radiofrequenzimpulse länger anhält und das Signal somit stärker ist (Birbaumer 2010).

Die Depolarisierung der apikalen Dendriten führt zur kortikalen Negativierung und folglich zum BOLD-Signal, das mit einer Latenz von ca. 3 s nach der neuronalen Aktivität auftritt. Eine kortikale Positivierung steht für eine verminderte metabolische Aktivität und somit für ein schwächeres bis nicht ableitbares BOLD-Signal (Pape 2005, Birbaumer 2010).

Der BOLD-Effekt stellt folglich die Grundlage des fMRT-Signals dar: aus diesem können nach der Auswertung und Konvertierung in räumliche Bezugskordinaten die Bilddaten berechnet und die aktivierten Areale (BOLD-Areale) farblich in einer Hirnkarte dargestellt werden (Pape 2005).

Die fMRT hat sich somit in den letzten Jahren als grundlegende Untersuchungsmethode für das „Human Brain Mapping“, einer funktionellen Kartierung des menschlichen Gehirns, etabliert (Belliveau 1992, McFadzean, Condon et al. 1999, Miki, Liu et al. 2001, Miyamoto, Honda et al. 2006, Birbaumer 2010, Chen, Xu et al. 2011, Tie, Rigolo et al. 2013).

Sie kann je nach Stimulus Aufschluss über Lage, Organisation und neuronale Infrastruktur verschiedener Hirnsysteme geben (z.B. visuelles, semantisches System) (Friston 1997). Somit ist sie eine Hilfe in der prächirurgischen Planung zur operativen Entfernung von Hirntumoren, um so möglichst wichtige Strukturen, wie beispielsweise das Sprachzentrum oder visuelle System, intraoperativ weitgehend erhalten zu können (Miki, Liu et al. 2001, Chen, Xu et al. 2011, Mangraviti, Casali et al. 2012, Tie, Rigolo et al. 2013).

Ferner kann sie nach erfolgter chirurgischer Intervention Aufschluss über das Ansprechen bzw. Vorliegen von Komplikationen einer Therapie geben (Kang, Kim et al. 2009), sowie zur Verlaufskontrolle neurologischer Erkrankungen und Entwicklungsstörungen eingesetzt werden (McFadzean, Condon et al. 1999).

Bei Stroke-Patienten kann die fMRT Aufschluss über die kortikale Reorganisation und Erholung geben sowie zur Evaluierung medizinischer und physikalischer Therapie herangezogen werden; die Prognose nach einem Insult lässt sich mit der fMRT in gewissen Grenzen abschätzen (Gale and Pearson 2012). Des Weiteren kann die fMRT

mittels hämodynamischer Messverfahren eine Prognose zur Entstehung eines Infarkts treffen und somit frühzeitige Interventionen rechtfertigen (Condon 2011).

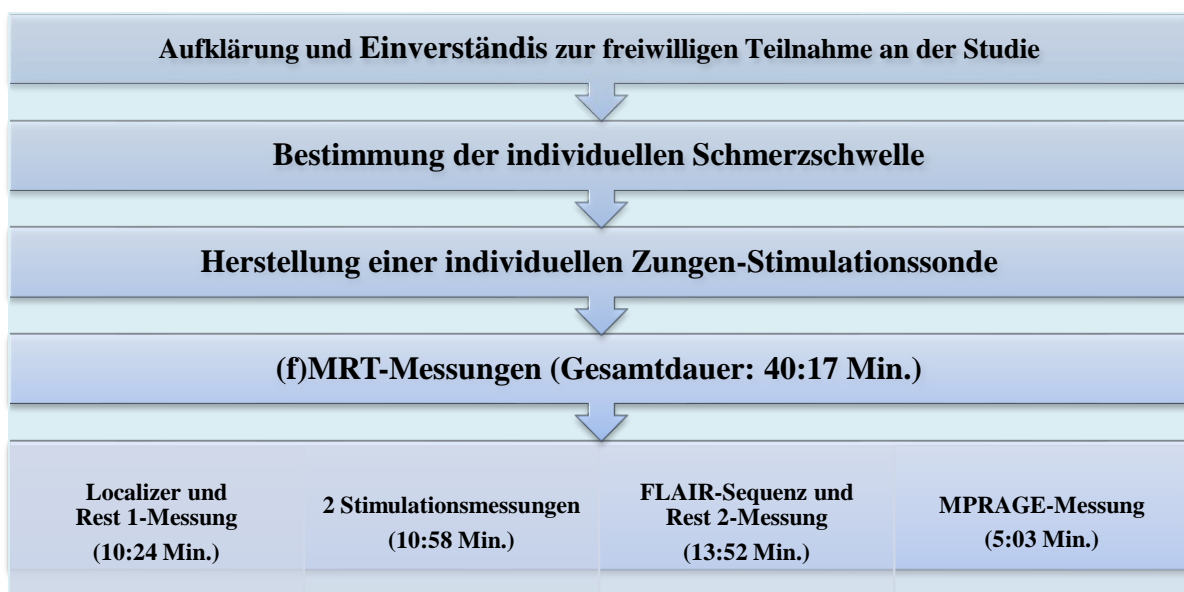
Neben den vielfältigen klinischen Einsatzmöglichkeiten ermöglicht die fMRT einen Erkenntnisgewinn über die komplexen Zusammenhänge und Abläufe neuronaler Strukturen.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Allgemeiner Ablauf der Studie

Der nachstehend beschriebene Versuchsablauf fand bei allen Studienteilnehmern (ST) in gleicher Art und Weise statt.

Um Einwände gegen eine MRT-Messung auszuschließen wurden die ST eingangs untersucht und über den genauen Ablauf und die Untersuchungsmethoden aufgeklärt. Eine Vergütung für die Teilnahme an der Studie erfolgte nicht. Nach Aufklärung und Einverständnis der ST (s. Anhang III) und der Befragung zur Händigkeit (s. Anhang IV) wurde zunächst die subjektive Schmerzschwelle bestimmt und anschließend eine individuelle Zungen-Stimulationssonde hergestellt. Im Anschluss daran wurden die verschiedenen MRT-Messungen durchgeführt (Abb. 12).



**Abb. 12:** Allgemeiner Ablauf der Studie

Die Gesamtdauer der Studie umfasste einen Zeitraum von 25 Monaten.

Dieses Forschungsprojekt wurde 2010 der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München vorgelegt und am 07. Mai 2010 von dieser genehmigt (Aktenzeichen 2788/10).



## 4.2 Studienteilnehmer

An der vorliegenden Studie nahmen 6 Männer und 4 Frauen im Alter zwischen 25 und 54 Jahren als gesunde und freiwillige Probanden ( $n = 10$ ;  $\bar{x} = 32$  Jahre; Tab. 5) sowie 6 männliche und 4 weibliche Patienten zwischen 45 und 67 Jahren teil ( $n = 10$ ;  $\bar{x} = 58,1$  Jahre; Tab. 6).

Die Patienten wurden wegen eines Zungenkarzinoms an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K.-D. Wolff) operiert und mit einem freien Radialis-Lappentransplantat versorgt.

PROBAND (KONTROLLE K)	GESCHLECHT	ALTER	HÄNDIGKEIT
K 1	Männlich	34	Rechts
K 2	Männlich	25	Rechts
K 3	Weiblich	54	Rechts
K 4	Männlich	27	Rechts
K 5	Weiblich	35	Rechts
K 6	Weiblich	28	Rechts
K 7	Männlich	26	Rechts
K 8	Männlich	38	Rechts
K 9	Männlich	26	Rechts
K 10	Weiblich	27	Rechts
n = 10	♀: 4 ♂: 6	$\bar{x} = 32$	

Tab. 5: Probanden

PATIENT (P)	GESCHLECHT	ALTER	HÄNDIGKEIT	TUMOR- LOKALISATION	TNM-KLASSIFIKATION
P 1	Weiblich	64	Rechts	<i>Links</i>	pT2, pN0 (0/65), Pn1, R0
P 2	Weiblich	45	Rechts	<i>Links</i>	rpT1, pN0 (0/2), cM0, L0, V0, R0, G2
P 3	Männlich	51	Rechts	Rechts	pT2, pN1 (2/13), L1, R0
P 4	Männlich	58	Rechts	<i>Links</i>	pT2, pN2c, R0
P 5	Männlich	57	Rechts	Rechts	pT1, pTis, pN0, R0, G1-2
P 6	Weiblich	61	Rechts	Rechts	pT1, pN0, R0
P 7	Männlich	50	Rechts	Rechts	pT2, pN0 (0/33), R0, G3
P 8	Weiblich	61	Rechts	Rechts	pT1, pN0 (0/19), R0, G2
P 9	Männlich	67	Rechts	<i>Links</i>	pT3, pN2b (2/35), Rx, G2
P 10	Männlich	67	Rechts	<i>Links</i>	pT2, pN1 (1/70), Rx, G2
n = 10	♀: 4 ♂: 6	$\bar{x} = 58$		$\Sigma$ Links = 5 $\Sigma$ Rechts = 5	$\Sigma$ T1 = 4 $\Sigma$ T2 = 5 $\Sigma$ T3 = 1

Tab. 6: Patienten

### 4.3 Herstellung einer individuellen Stimulationssonde

Die Anbringung der Zungen-Stimulationssonde erfolgte bei den ST am bezahnten oder zahnlosen Oberkiefer. Hierzu wurden perforierte Kunststoff-Einmal-Abdrucklöffel (Opti-Tray®, PROFIMED GmbH, Stephanskirchen) der Oberkiefergröße der jeweiligen Versuchsperson entsprechend ausgesucht und einprobiert.

Nach Auswahl des passenden Löffels wurde dieser mit einem schnell aushärtenden Silikon (Optosil® P Plus, vermischt mit dem Activator Universal Plus®; beides Haereus Kulzer GmbH, Hanau) beschickt und zum Aushärten des Silikons an den Oberkiefer bzw. an die obere Zahnreihe mit leichtem Druck eingebracht (Abb. 13).

Nach dem Aushärten des Silikons war der Kunststofflöffel somit in einer definierten Position zur Zunge ohne Zutun des jeweiligen ST am Oberkiefer fixiert. An der oralen Fläche des Löffels wurde ein rechteckiger LEGO®-Stein (Brick 2x4, Element-Nr. 300101, Design-Nr. 3001; LEGO GmbH, Grasbrunn) als passendes Gegenstück zur elektrischen Stimulationssonde mit Optosil® befestigt (Abb. 13).



**Abb. 13:** Oberkiefer-Löffel mit LEGO®-Stein zur Befestigung der Stimulationssonde

Bei Einnahme der habituellen Zungenposition am Gaumen kam es somit zum erwünschten Kontakt zwischen der Stimulationssonde und der Zunge, wobei die Sonde der Zunge mittig auflag und somit eine gleichmäßige Reizung ermöglichte (Abb. 14).



**Abb. 14:** Lage der Sonde bei habitueller Zungenposition

## 4.4 Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle

### 4.4.1 Ablauf

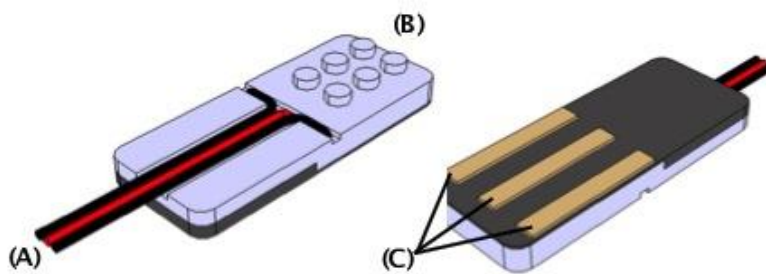
Die individuelle Schmerzschwelle wurde nach dem Prinzip der ‚ascending method of limits‘ bestimmt (Gescheider 1997): bei den ST wurde zunächst am Handrücken und danach an der Zunge mittels der elektrischen Stimulationssonde die Stromstärke (in mA) stufenweise bis zum Erreichen eines gerade noch tolerierbaren Wertes erhöht und als Wert für die Stimulationsmessungen bestimmt (Tab. 4 und 5).

Die individuell erreichte Stromstärke lag somit unter der Schmerzschwelle, wodurch nur das somatosensible und nicht das schmerzleitende System gereizt werden konnte.

### 4.4.2 Geräte und Materialien

In Kooperation mit dem Institut für Medizintechnik der Technischen Universität München (Lehrstuhlleitung: Prof. Dr. med. Dr.-Ing. habil. E. Wintermantel) wurde speziell für diese Studie eine elektrische Stimulationssonde hergestellt.

Der Korpus der Sonde bestand aus einem biokompatiblen Kunststoff, die Elektroden aus einem ferromagnetischen Material, das für den Einsatz im MRT geeignet ist und keine Artefakte im interessierten Messbereich erzeugt (Abb.15).



**Abb. 15:** CAD-Darstellung der elektrischen Stimulationssonde

**Links:** Ansicht von oben mit Anschlusskabel (A) für das Nervenstimulationsgerät Stimuplex HNS 12® und Gegenstück (B) zur Fixierung an der individuellen Gaumenplatte

**Rechts:** Ansicht von unten mit Elektroden aus ferromagnetischem Material (C)

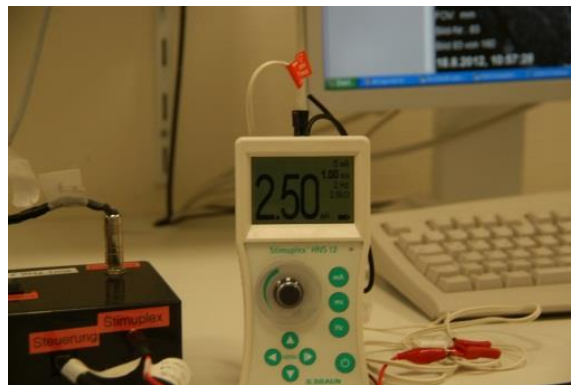
Die Stromstärken für die Stimulation wurden ausschließlich von dem Nervenstimulationsgerät Stimuplex HNS 12® (Fa. B. Braun Melsungen AG) generiert (Abb. 16).

Dieses Gerät findet seinen Einsatz als Nervenstimulator in der Regionalanästhesie (Technische Daten: Impulsfrequenz: 1 Hz / 2 Hz; Impulsdauer: 0,05 ms / 0,1 ms / 0,3 ms / 0,5 ms / 1,0 ms; Stromeinstellbereich: 0-5 mA); mit seiner maximalen Stromstärke von 5 mA kann durch den Stimuplex HNS 12® jedoch keine Schädigung des umliegenden Gewebes auftreten.

Für die Reizung der Zunge wurde bei allen ST eine Impulsfrequenz von 1 Hz und eine Impulsdauer von 1,0 ms eingestellt, die Stromstärke in mA entsprach der jeweils ermittelten individuellen Schmerzschwelle (Abb. 17).



**Abb. 16:** Stimuplex HNS 12®  
(mit freundlicher Genehmigung  
der Fa. B. Braun AG Melsungen)



**Abb. 17:** Stimuplex HNS 12® während der  
Stimulationsmessung

Bei den Stimulationsmessungen wurde der Zungenrücken abwechselnd auf der linken bzw. rechten Seite elektrisch gereizt, wobei sich diese Messungen in Ruhe- und Stimulationsphasen von je 20 Sekunden Dauer gliederten (Abb. 19 [4]).

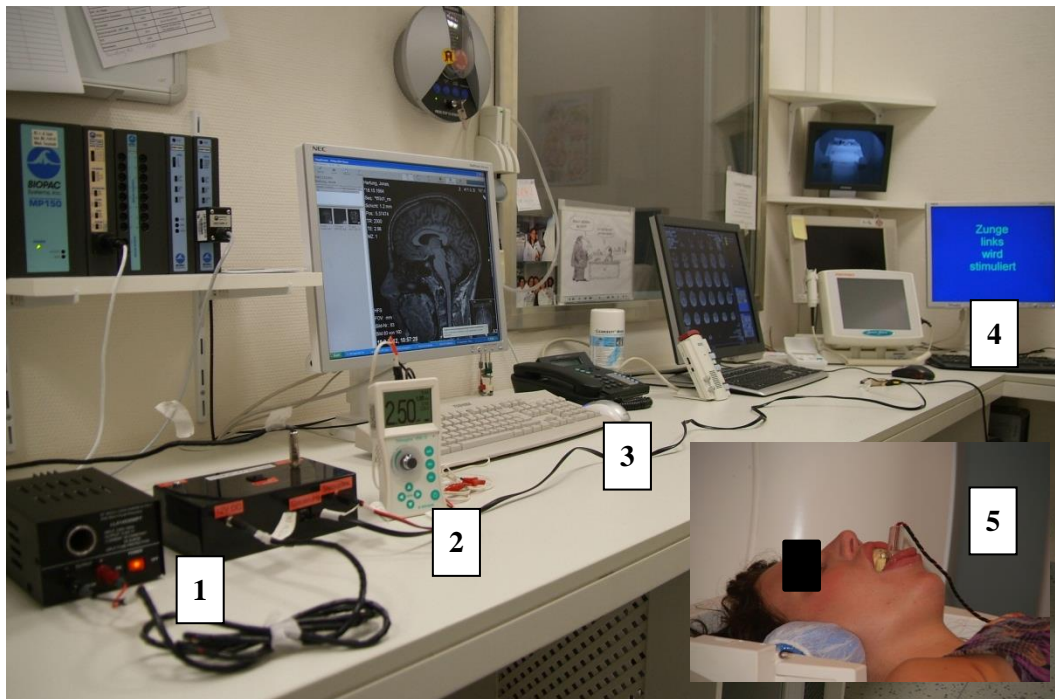
Die Sonde wurde nur während der Stimulationsmessungen und unter Aufsicht der Untersuchenden getragen (Abb. 18).



**Abb. 18:** Überprüfung der Lage der ST im MRT mit der Stimulationssonde

Nach der Untersuchung wurde die Sonde desinfiziert und für die nächsten Messungen an weiteren ST bereitgelegt.

Um eine exakte und reproduzierbare Stimulation bzw. fMRT-Messung erreichen zu können, wurde das Nervenstimulationsgerät vom Versuchsrechner des MRT galvanisch getrennt angesteuert (Abb. 19).



**Abb. 19:** Ein extern geschalteter Stromkreis (1) erhält seine Kommandos direkt von dem mit ihm verbundenen Forschungsrechner (4) und leitet das Signal für die elektrische Reizung an den Stimuplex HNS 12® (2) weiter, bei den ST kommt es zur Zungenreizung (5) über die Sonde.

Das Verbindungskabel zwischen Stimulationssonde und externem Schaltkreis ist lang genug gewählt, sodass es von dem MRT-Raum in den Kontrollraum reicht.

Der MRT-Rechner (3) ist von dem beschriebenen Stimulationskreis galvanisch getrennt.

Einige Patienten standen wegen der flachen Liegeposition im MRT und der damit verbundenen Problematik beim Schlucken die Messung nicht komplett durch und brachen diese vorzeitig ab. Des Weiteren konnten die Messungen einiger Patienten aufgrund zu großer Bewegungsartefakte nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

#### 4.5 Erfassung neuronaler Aktivität

Im Anschluss an die Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle und der Herstellung der Stimulationssonde fanden bei den ST die unterschiedlichen MRT-Messungen statt.

Das Messprotokoll wurde wie folgt durchgeführt:

- |  |                            |
|--|----------------------------|
| ➤ Localizer  | 00:16 Min.                 |
| ➤ EPI 2D_PACE_REST 1   | 10:08 Min.                 |
| ➤ 2 Stimulationsmessungen<br>(EPI 2D_PACE_Stim 1 und EPI 2D_PACE_Stim 2) | 10:58 Min. (je 05:29 Min.) |
| ➤ Axiale T2 FLAIR 320  | 03:44 Min.                 |
| ➤ EPI 2D_PACE_REST 2   | 10:08 Min.                 |
| ➤ MPRAGE_High contrast_P 2   | 05:03 Min.                 |

**Gesamte Messdauer: 40:17 Min.**

Die Sonde wurde von den ST nur während der Stimulationsmessungen im Mund getragen (Abb. 20).

Nach der REST-Messung erfolgte eine kurze Unterbrechung zum Einsetzen des Zungenstimulators durch den Untersucher (Abb. 21). Im Anschluss an die Stimulationsmessungen wurde in einer zweiten Pause der Stimulationskörper wieder aus dem Mund entfernt.



**Abb. 20:** Lage der Stimulationssonde



**Abb. 21:** Einsetzen der Stimulationssonde

Über die Gegensprechanlage standen die ST in Kontakt mit den Untersuchenden und konnten über den Notfallknopf die MRT-Untersuchung jederzeit freiwillig abbrechen.

#### 4.5.1 fMRT-Messung

Die fMRT-Messungen an den ST wurden an einem 3 Tesla-MRT-System (MAGNETOM® Verio, Siemens AG, Erlangen) mit einer 32-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Die ST lagen in Rückenlage.

Für die Koregistrierung wurde eine hochauflösende T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) gemessen.

Die Sequenzparameter waren folgende: TE: 2,95 ms; TR: 2,3 s; TI: 900 ms; Flipwinkel: 9°; FOV: 270 mm; 176 Schnitte; Schichtdicke: 1,2 mm.

Die BOLD-Signale wurden mit einer T2-gewichteten EPI- (Echo Planar Imaging)-Sequenz (TR: 2 s; TE: 30 ms) mit 64x64 Matrix ermittelt.

Es wurden 225 Scans von 35 Schnitten sagittal akquiriert (3x3x3 mm<sup>3</sup> voxels; Schichtdicke: 3 mm; FOV: 192 mm; Flipwinkel: 90°).

Das Messprotokoll bei den durchgeführten Stimulationsmessungen war wie folgt:

SCAN	DAUER (IN SEC)	PARADIGMA
1	20	Ruhe
2	20	<i>Stimulation Links</i>
3	20	Ruhe
4	20	Stimulation Rechts
5	20	Ruhe
6	20	<i>Stimulation Links</i>
7	20	Ruhe
8	20	Stimulation Rechts
9	20	Ruhe
10	20	<i>Stimulation Links</i>
11	20	Ruhe
12	20	Stimulation Rechts
13	20	Ruhe
14	20	<i>Stimulation Links</i>
15	20	Ruhe
16	20	Stimulation Rechts
17	20	Ruhe

**Tab. 7:** Messprotokoll der Stimulationsmessungen: jeweils 4 Stimulationseinheiten am linken bzw. rechten Zungenrücken; bei Ruhe erfolgte keine elektrische Reizung



Die Stimulationsmessung erfolgte bei den Studienteilnehmern zweifach, sodass der linke bzw. rechte Zungenrücken jeweils vier Mal elektrisch gereizt wurde (Tab. 7). Dabei wurden die zugehörigen BOLD-Signale registriert.

#### **4.5.2 Auswertung der fMRT-Daten und anatomische Zuordnung**

Mittels MATLAB 8 (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) wurden alle Bilddaten mit der SPM 8 Software (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) weiter verarbeitet (Friston 1994, Friston 1995).

Sämtliche Einzeldatensätze wurden einer Bewegungskorrektur mit Realignment und Reslicing unterzogen (Friston 1994), sowie mit einem anatomischen T1-Bild (MPRAGE) koregistriert; die beiden Stimulationsmessungen wurden jeweils separat zur genauest möglichen Ergebnisdarstellung bearbeitet.

Mittels SPM 8 erfolgte eine Normalisierung (Friston 1995) auf den standardisierten stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux (Talairach 1988) mit dem MNI T1-template (MNI: Montreal Neurological Institute; McGill University, Quebec, Canada) (Collins, Zijdenbos et al. 1998).

Abschließend wurde das Smoothen mit einem 3D-isotropen Gauss-Kernel (FWHM 8 mm) durchgeführt.

Nach der Datenauswertung erfolgte die anatomische Zuordnung der aktivierten Hirnareale und der darin enthaltenen Maxima mit einem Koordinatenabstand  $> 1$  mm.

Die Zuweisung der anatomischen Lokalisation wurde mit den MNI-Koordinaten anhand eines anatomischen Parzellierungsprogrammes auf Basis des MNI MRT-Single-Subject-Gehirns durchgeführt (Lancaster, Woldorff et al. 2000, Tzourio-Mazoyer, Landeau et al. 2002).

Abschließend kam es zur neuroradiologischen Zuordnung sowie Ermittlung der zugehörigen Brodmann-Areale bei den aktivierten Hirnregionen (Lancaster 1997, Lancaster, Woldorff et al. 2000, Tzourio-Mazoyer, Landeau et al. 2002).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Schmerzschwelle

Die vor den MRT-Messungen mit der elektrischen Stimulationssonde ermittelte individuelle Schmerzschwelle führte zu folgenden Ergebnissen bei dem Probanden- und Patientenkollektiv (Tab. 8 und 9):

PROBAND (KONTROLLE K)	GESCHLECHT	ALTER	INDIVIDUELLE SCHMERZSCHWELLE (IN MA)
K 1	Männlich	34	2,5
K 2	Männlich	25	2,5
K 3	Weiblich	54	1,4
K 4	Männlich	27	2,0
K 5	Weiblich	35	2,5
K 6	Weiblich	28	2,75
K 7	Männlich	26	1,5
K 8	Männlich	38	2,0
K 9	Männlich	26	1,75
K 10	Weiblich	27	2,5
n = 10	♀: 4 ♂: 6	$\bar{x} = 32$	$\bar{x} = 2,14$

Tab. 8: Probanden

PATIENT (P)	GESCHLECHT	ALTER	INDIVIDUELLE SCHMERZSCHWELLE (IN MA)
P 1	Weiblich	64	3,5
P 2	Weiblich	45	2,25
P 3	Männlich	51	3,5
P 4	Männlich	58	4,0
P 5	Männlich	57	4,0
P 6	Weiblich	61	2,5
P 7	Männlich	50	4,0
P 8	Weiblich	61	3,0
P 9	Männlich	67	2,0
P 10	Männlich	67	2,75
n = 10	♀: 4 ♂: 6	$\bar{x} = 58$	$\bar{x} = 3,15$

Tab. 9: Patienten

### 5.2 Behaviorales Verhalten

Für die Ermittlung etwaiger Gruppenunterschiede zwischen den Patienten (Pat) und Probanden (Prob) wurde zunächst ein t-Test für unabhängige Stichproben (Two-Sample t-Test) mit SPSS 20 (SPSS 20 Statistics®, IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich Alter [ $t(18) = 7.09$ ;  $p < 0.000^{***}$ ] und Stromstärke [ $t(18) = 3.57$ ;  $p < 0.001^{**}$ ].

Für die weiteren statistischen Berechnungen wurde daher für die Kovariaten Alter und Stromstärke korrigiert.

Hinsichtlich des Geschlechts ließ sich in beiden Gruppen bei der Schmerzschwelle (Stromstärke in mA) kein signifikanter Unterschied feststellen (  $[t_{\text{Pat}}(8) = 1.176; p = 0.273]$ ;  $[t_{\text{Prob}}(8) = -0.783; p = 0.456]$  ).

### 5.3 fMRT-Daten

Bei elektrischer Stimulation der Zunge wurde eine Aktivierung in den kontralateralen Gyri prae- und postcentrales erwartet.

Für die Ermittlung der aktivierten Hirnareale unter Stimulation im Vergleich zur kortikalen Antwort ohne Stimulation wurde daher mittels WFU-Pickatlas, einer Toolbox in SPM 8, eine Maske der bilateralen Gyri prae- und postcentrales erstellt.

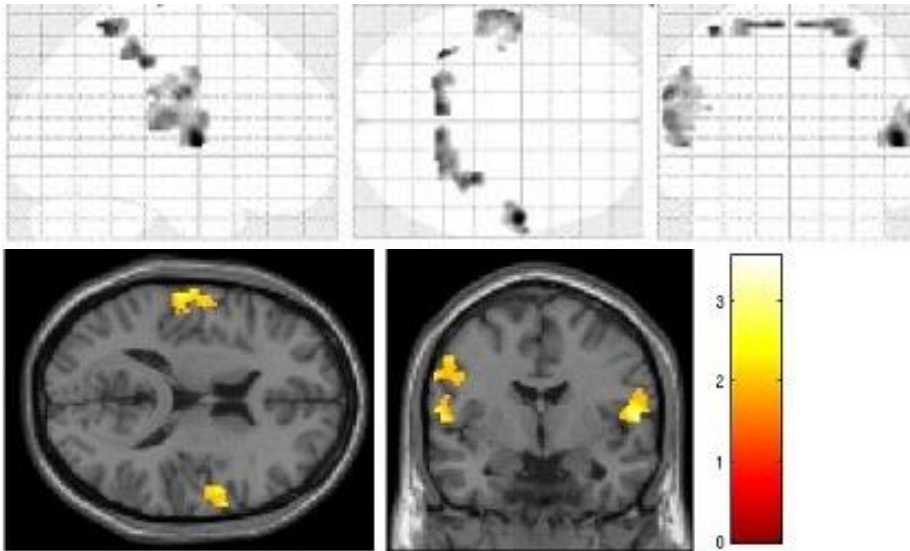
### 5.4 Gruppenvergleich Probanden versus Patienten

Im Gruppenvergleich Probanden versus Patienten (Prob > Pat) zeigten sich bilaterale Hirnaktivierungen in beiden maskierten Gyri ( $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ) (Tab. 10 und Abb. 22-24).

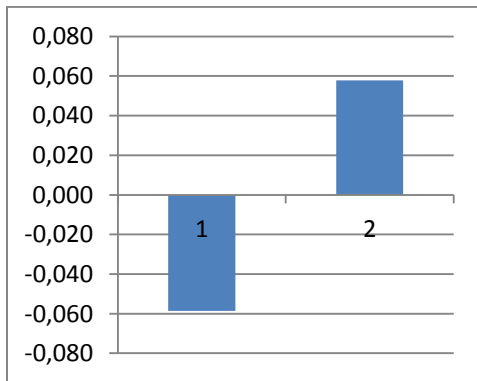
Der Vergleich zwischen Patienten und Probanden (Pat > Prob) erbrachte eine kortikale Aktivierung im rechten Gyrus postcentralis bei dem Patientenkollektiv ( $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 20$ ) (Abb. 25 und 26).

HIRNREGION	MNI-KOORDINATEN			Z-WERT	VOXELS (N)
	X	Y	Z		
<b>Prob &gt; Pat*</b>					
Gyrus praecentralis rechts	56	-2	10	2.98	296
Gyrus postcentralis rechts	34	-28	48	2.75	127
Gyrus postcentralis links	-38	-48	64	2.68	22
Gyrus praecentralis links	-62	-6	32	2.53	581
<b>Pat &gt; Prob**</b>					
Gyrus postcentralis rechts	46	18	8	1.77	3

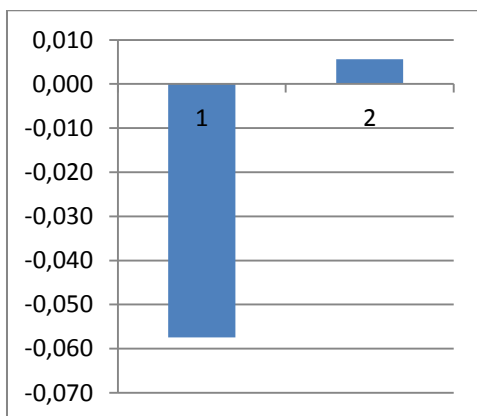
**Tab. 10:** Ergebnisse des Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; \* $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ; \*\* $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 20$



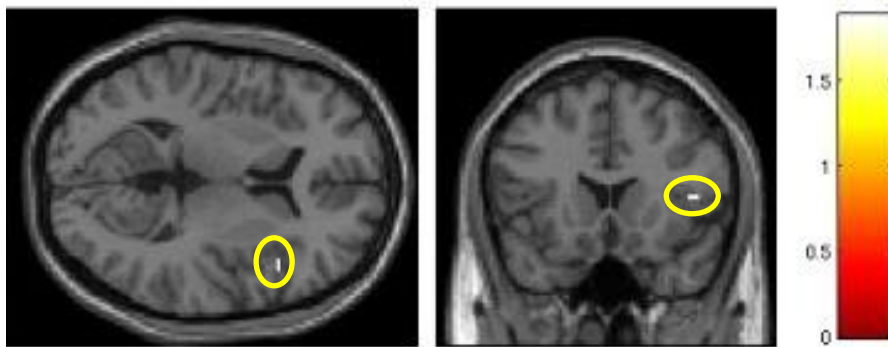
**Abb. 22:** Aktivierte Hirnareale Prob > Pat, bilaterale Gyri prae- und postcentrales



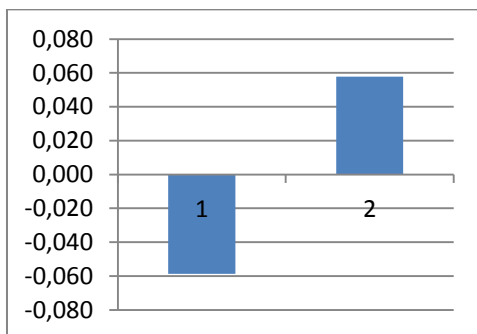
**Abb. 23:** Aktivierungsmuster bei Pat (1) und Prob (2), Gyrus praecentralis rechts (MNI: 56 / -2 / 10)



**Abb. 24:** Aktivierungsmuster bei Pat (1) und Prob (2), Gyrus praecentralis links (MNI: -62 / -2 / 32)



**Abb. 25:** Aktivierte Hirnareale Pat > Prob, Gyrus postcentralis rechts



**Abb. 26:** Aktivierungsmuster bei Pat (1) und Prob (2), Gyrus postcentralis rechts (MNI: 34 / -28 / 48)

## 5.5 Weitere vergleichende Berechnungen

In weiteren Two-Sample-t-Tests wurden mit den ermittelten Datensätzen folgende vergleichende Berechnungen innerhalb des Patientenkollektivs durchgeführt:

- Vergleich zwischen den Zeitspannen der von den Patienten genannten Erstsymptome des Zungenkarzinoms bis zur Operation
- Vergleich zwischen den Zeitspannen von der Erstdiagnose des Zungenkarzinoms bis zur Operation
- Vergleich zwischen den Zeitspannen von der Operation mit Transplantatversorgung bis zur MRT-Messung (< 120 Tage postoperativ, > 120 Tage postoperativ)

Bei diesen Two-Sample-t-Tests ließen sich keine signifikanten Ergebnisse erheben. Die Tendenzen, die sich in diesen Berechnungen darstellten, werden unter Punkt 6 (Diskussion) erläutert.

## 6 Diskussion

Zielsetzung dieser Studie war die Untersuchung einer möglichen kortikalen Reorganisation bei Patienten nach partieller Glossektomie mit funktioneller Bildgebung im fMRT.

Es soll der bisher nicht beschriebene Einfluss einer operativen Tumorresektion auf die somatosensorischen und somatomotorischen Kortexareale untersucht sowie ein Ausblick auf die möglichen Auswirkungen eines nervanastomosierten Zungentransplantats auf die neuronalen Strukturen gegeben werden.

### 6.1 Auswahl der Patienten

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv wurde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K.-D. Wolff) nach Diagnosestellung eines Zungenkarzinoms mit einem freien, mikrovaskulär anastomosiertem Radialis-Transplantat operativ versorgt (Tab. 11). Zum Zeitpunkt der fMRT-Messungen war keiner der Patienten mit einer Strahlen- oder Chemotherapie behandelt worden.

PATIENT (P)	GESCHLECHT	ALTER	HÄNDIGKEIT	TUMOR-LOKALISATION	TNM-KLASSIFIKATION	MESSUNG NACH OP (IN D)
P 1	Weiblich	64	Rechts	Links	pT2, pN0 (0/65), Pn1, R0	251
P 2	Weiblich	45	Rechts	Links	rpT1, pN0 (0/2), cM0, L0, V0, R0, G2	425
P 3	Männlich	51	Rechts	Rechts	pT2, pN1 (2/13), L1, R0	11
P 4	Männlich	58	Rechts	Links	pT2, pN2c, R0	237
P 5	Männlich	57	Rechts	Rechts	pT1, pTis, pN0, R0, G1-2	114
P 6	Weiblich	61	Rechts	Rechts	pT1, pN0, R0	249
P 7	Männlich	50	Rechts	Rechts	pT2, pN0 (0/33), R0, G3	178
P 8	Weiblich	61	Rechts	Rechts	pT1, pN0 (0/19), R0, G2	114
P 9	Männlich	67	Rechts	Links	pT3, pN2b (2/35), Rx, G2	11
P 10	Männlich	67	Rechts	Links	pT2, pN1 (1/70), Rx, G2	9
n = 10	♀: 4 ♂: 6	$\bar{x} = 58$		Σ Links = 5 Σ Rechts = 5	Σ T1 = 4 Σ T2 = 5 Σ T3 = 1	$\bar{x} = 159,9$

Tab. 11: Patientenkollektiv

Die geringe Patientenzahl für diese Studie liegt in folgenden Punkten begründet:

- Zungenkarzinome (mit Zungenrund; ICD-10 C01 - C02) zählen zu den seltenen Tumorerkrankungen: die Inzidenz für das Einzugsgebiet München (kompletter Regierungsbezirk Oberbayern einschließlich Stadt und Landkreis Landshut; ca. 4,59 Mio. Bewohner) lag für das Jahr 2010 laut Tumorregister München bei 97 bei den Männern und 47 bei den Frauen (Tumorregister München (TRM) 2011). Da nicht alle dieser Patienten operativ versorgt wurden bzw. deren Behandlung nicht am Klinikum rechts der Isar der TU München stattfand, konnten viele Tumorpatienten für die Teilnahme an vorliegender Studie nicht gewonnen werden.
- Die psychische Verfassung nach Diagnosestellung einer Krebserkrankung, die Operation und der damit verbundene längere Klinikaufenthalt führen zu einer geringen Bereitschaft für die freiwillige Teilnahme an einer Studie.
- Für Patienten mit Zungen-Transplantaten ist die flache Liegeposition im MRT schwierig. Um den Speichel schlucken zu können sind aufgrund des voluminösen und unbeweglichen Transplantates größere Kopfbewegungen nötig, die sich negativ auf die Bildqualität auswirken. Die entstandenen MRT-Bilder einiger Patienten waren somit aufgrund zu großer Bewegungsartefakte in dieser Studie nicht verwertbar. Des Weiteren brachen einige Patienten in der vorliegenden Studie die Messungen wegen der flachen Liegeposition im MRT ab.

Die Scans aller Studienteilnehmer in den x-, y- und z-Koordinaten lagen innerhalb des Toleranzbereichs für Bewegungen in der Translation ( $\leq 3$  mm) und Rotation ( $\leq 3^\circ$ ). Ferner wurde jede einzelne Scan-Episode separat den verschiedenen Bewegungskorrekturen durch SPM 8 mittels MATLAB 8 unterzogen (Realignment), um so ein genauest mögliches und aussagekräftiges Ergebnis erreichen zu können.

## 6.2 Unterschiede hinsichtlich der Schmerzschwelle bei den Kollektiven

Die bei den Patienten ermittelte Schmerzschwelle war mit durchschnittlich 3,15 mA höher als die der Probanden (2,14 mA; Tab. 12).

	SCHMERZSCHWELLE FRAUEN (IN MA)	SCHMERZSCHWELLE MÄNNER (IN MA)	SCHMERZSCHWELLE FRAUEN + MÄNNER (IN MA)
Patienten	2,81	3,38	3,15
Probanden	2,29	2,04	2,14
Patienten + Probanden	2,55	2,71	2,65

**Tab. 12:** Schmerzschwellen bei den zwei Studienkollektiven

Mögliche Gründe für eine höhere Schwelle bei elektrischen Reizen können Alter, Geschlecht und / oder chronischer Alkohol- bzw. Nikotinabusus sein.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 58, bei den gesunden Kontrollpersonen bei 32 Jahren.

Lucantoni et al. ermittelten in ihrer Studie, die sich mit dem Einfluss des Alterns auf die Schmerzschwelle für elektrische Stimuli beschäftigte, einen konstanten, altersunabhängigen Schwellenwert für Schmerzreize (Lucantoni, Marinelli et al. 1997).

Untersuchungen von Neri (Neri and Agazzani 1984) und Tucker (Tucker, Andrew et al. 1989) hingegen berichten über einen Anstieg der elektrischen Schmerzschwelle mit höherem Alter. Ferner konnte mit dem Alterungsprozess auch ein erhöhter Grenzwert für thermische und vibratorische Reize beobachtet werden (Lin, Hsieh et al. 2005).

Darüber hinaus ist bei älteren Menschen das opioidvermittelte endogene Schmerzhemmsystem nicht mehr so funktionsfähig wie bei jüngeren Kontrollpersonen (Gibson and Farrell 2004); dies kann ebenfalls eine mögliche Ursache für die verschiedenen, altersabhängigen Schwellenwerte darstellen.

Bei den Studienteilnehmern konnte mit höherem Alter ebenfalls ein gesteigerter durchschnittlicher Schmerzschwellenwert beobachtet werden (3,15 mA bei einem Durchschnittsalter von 58 Jahren im Patientenkollektiv, 2,14 mA bei den Probanden mit durchschnittlich 32 Jahren).



Hinsichtlich des Geschlechts konnte in verschiedenen Untersuchungen eine niedrigere Schmerzschwelle bei Frauen beschrieben werden (Henderson, Gandevia et al. 2008, Stuart 2008); in der vorliegenden Studie ließ sich dies ebenfalls bestätigen (durchschnittliche Schmerzschwelle bei Männer 2,71 mA, bei Frauen 2,55 mA).

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Schmerzwahrnehmung ist der chronische Alkohol- und Nikotinabusus.

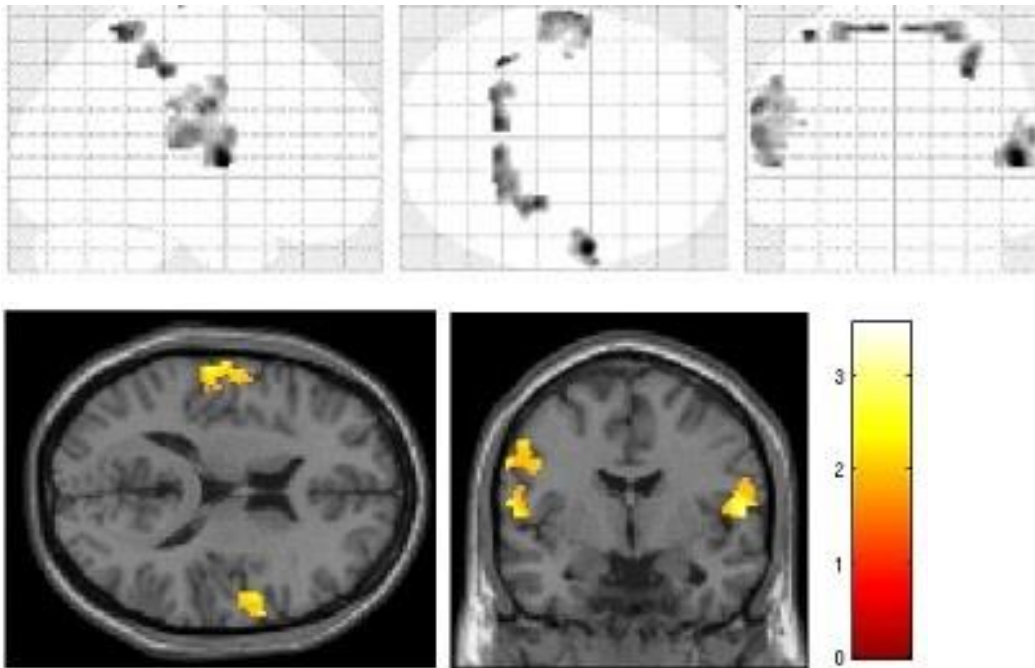
Langjähriger Alkoholkonsum kann sekundär zu einer Polyneuropathie und somit zu einem verminderten Schmerzgefühl in der Peripherie führen (Deckert 2004, Herold 2011).

Ebenso führt jahrelanges Rauchen zu einer Minderversorgung peripherer Strukturen. Dies kann die Gefühls- und Schmerzempfindung deutlich herabsetzen (Riede 2004).

Da Zungenkarzinome in der Mehrzahl der Fälle mit einem chronischen Alkohol- und Nikotinabusus vergesellschaftet sind (Ehrenfeld 2002, Herbay 2004, Ehrenfeld 2010, Herold 2011, Kreppel 2012, Wolff 2012), könnte auch dies die im Durchschnitt erhöhte Schmerzschwelle bei dem untersuchten Patientenkollektiv erklären.

### 6.3 Ergebnisinterpretation bei dem Probandenkollektiv

Die elektrische Stimulation der Zunge führte bei dem gesamten Probandenkollektiv zu einer signifikanten Aktivierung ( $p < 0.05$ ;  $\kappa = 0$ ) in den Gyri prae- und postcentrales beider Hemisphären (Abb. 27). Für die bildliche Ergebnisdarstellung wurden nachfolgend die Gyri prae- und postcentrales maskiert.



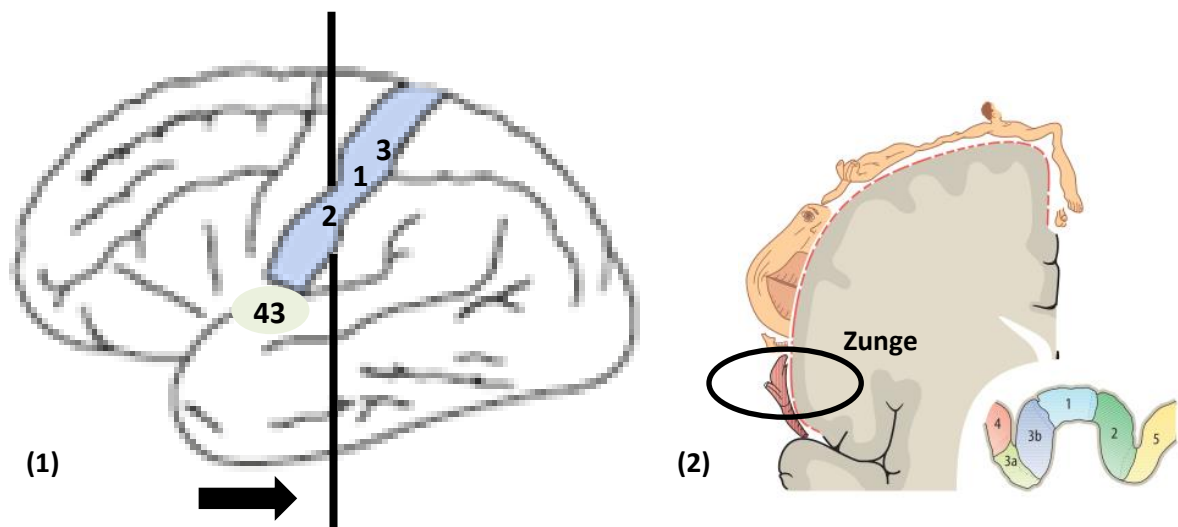
**Abb. 27:** Aktivierte Hirnregionen bei elektrischer Stimulation der Zunge bei den Probanden; maskiert für Gyri prae- und postcentralis

Die Annahme, dass eine elektrische Zungenreizung auf der rechten bzw. linken Seite zu einer kortikalen Aktivierung im korrespondierenden somatosensorischen und somatomotorischen Hirnareal führen würde, konnte mit dieser Studie bestätigt werden und bildet somit die Grundlage für die vergleichende Beurteilung der Hirnaktivität während Stimulation bei den Studienkollektiven.

Mehrere Studiengruppen untersuchten die kortikale Antwort auf eine taktile Reizung der Zunge bei gesunden Versuchspersonen (Sakai, Watanabe et al. 1995, Nakamura, Yamada et al. 1998, Miyamoto, Honda et al. 2006, Sakamoto, Nakata et al. 2008, Sakamoto, Nakata et al. 2008, Tamura, Shibukawa et al. 2008). In den dabei durchgeführten bildgebenden Studien mittels somatosensorisch evozierter Magnetfelder und MRT ließen sich Signale sowohl in

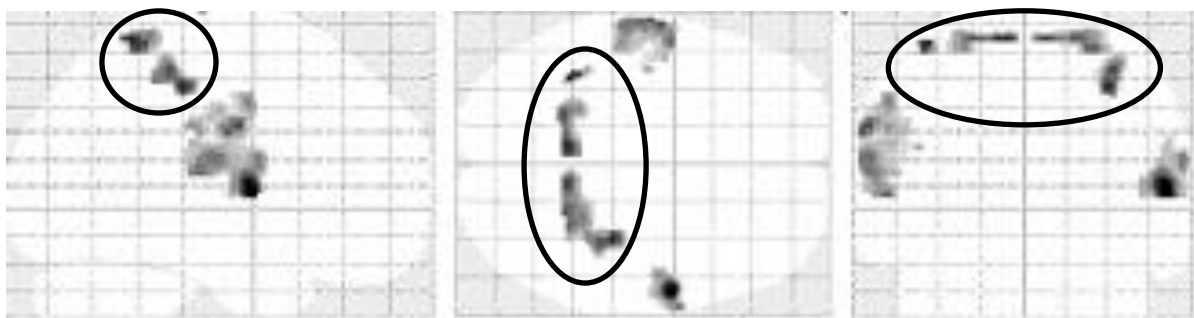
den primär somatosensorischen Arealen (Miyamoto, Honda et al. 2006, Sakamoto, Nakata et al. 2008, Tamura, Shibukawa et al. 2008) als auch in dem sekundär somatosensorischen Kortex (Sakamoto, Nakata et al. 2008) aufzeichnen.

Die Lokalisationen der aktivierten Hirnregionen entsprachen dem im ‚Homunculus‘ dargestellten Zungenareal (Nakamura, Yamada et al. 1998) bzw. den Brodmann-Arealen 1, 2, 3 (S1) und 43 (S2) (Sakai, Watanabe et al. 1995) (Abb. 28).



**Abb. 28:** Homunculus (2) und entsprechende Hirnareale BA 1, 2 und 3 am Beispiel der linken Großhirnhemisphäre (1) (mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages, Berlin Heidelberg)

Bei der elektrischen Zungenstimulation in der vorliegenden Studie konnte neben der erwarteten Aktivierung in den Gyri prae- und postcentrales eine deutliche kortikale Antwort in weiter medial liegenden Anteilen des Lobus frontalis registriert werden (Abb. 29 und Tab. 13).



**Abb. 29:** Aktivierte Hirnareale bei elektrischer Zungenstimulation bei dem Probandenkollektiv

HIRNREGION	MNI-KOORDINATEN			Z-WERT	VOXELS (N)
	X	Y	Z		
<b>Prob &gt; Pat *</b>					
Gyrus praecentralis rechts	56	-2	10	2.98	296
Gyrus postcentralis rechts	34	-28	48	2.75	127
Gyrus frontalis links	-8	-48	66	2.69	89
Gyrus postcentralis links	-38	-48	64	2.68	22
Gyrus frontalis rechts	8	-48	66	2.55	149
Gyrus praecentralis links	-62	-6	32	2.53	581
<b>Pat &gt; Prob **</b>					
Gyrus praecentralis rechts	46	18	8	1.77	3

**Tab. 13:** Ergebnisse des Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; \*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ; \*\*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 20$

Der Lobus frontalis gliedert sich anatomisch in den vor dem Sulcus centralis (Fissura Rolandi) liegenden Gyrus praecentralis und in die davon weiter medial liegenden Gyri frontales superior, medius und inferior (in ihrer Gesamtheit als präfrontaler Kortex bzw. frontaler Assoziationskortex bezeichnet); der Gyrus postcentralis ist ein parallel zum Gyrus praecentralis angelegter Anteil des Lobus parietalis (Ulfig 2008).

Das positive BOLD-Signal in weiteren Teilen des Lobus frontalis während der elektrischen Reizung kann durch mehrere Faktoren begründet sein, die sich auch durch die vielfältigen Funktionen der Zunge ergeben:

➤ *Baseline-Aktivität / Frontaler Assoziationskortex:*

Der frontale Assoziationskortex (BA 9-12 und 46-47) ist für höhere Hirnleistungen von Bedeutung (sog. ‚Exekutivfunktionen‘); zu diesen zählen die Affektkontrolle, Motivation, Verstand und Vernunft sowie die höheren kognitiven Leistungen. Diese Exekutivfunktionen gelten als Schnittstelle zwischen emotionaler Bewertung und daraus resultierenden motorischen Handlungen. Über Afferenzen und Efferenzen sind diese Hirnareale mit weiteren Endhirnregionen und tiefer gelegenen Kerngebieten (Thalamus, limbisches System, Formatio reticularis) verbunden (Pape 2005, Ulfig 2008, Ullsperger and Derrfuß 2012).

Zudem gibt es im menschlichen Gehirn eine Baseline-Aktivität, die im frontalen Kortex besonders ausgeprägt ist. Dieser Grundzustand wird als hämodynamische und metabolische Aktivität (z.B. im PET oder fMRT) in einem Areal definiert, auf das gegenwärtig keine äußeren Reize einwirken bzw. das keine zielgerichteten Handlungen ausübt. Die Baseline-Aktivität erscheint bei zielgerichteten Aufgaben anderer Hirnregionen jedoch abgeschwächt (Gusnard, Raichle et al. 2001, Raichle, MacLeod et al. 2001, Ullsperger and Derrfuß 2012).

Die Funktion einer solchen Grundaktivität ist bis zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch nicht verstanden. Es wird eine Assoziation mit Gedankenumschweifungen und Tagträumen diskutiert, diese Areale sind allerdings auch bei schlafenden und narkotisierten Versuchspersonen in einem aktivierten Zustand nachweisbar (Breshears, Gaona et al. 2012, Ullsperger and Derrfuß 2012). Ferner wird der Sinn einer Baseline-Aktivität in der Aufrechterhaltung der Informationsverarbeitung aus Umwelteindrücken vermutet (Gusnard, Raichle et al. 2001).

➤ *Das Geschmacksorgan:*

Das in der Zunge lokalisierte gustatorische System verfügt über fünf Geschmacksrichtungen: süß, sauer, salzig, umami und bitter. Bitterstoffe werden über G-Protein-vermittelte Rezeptoren registriert und stellen ein Warnsystem vor dem Verzehr toxischer Substanzen dar (Draguhn 2005, Singh, Vrontakis et al. 2011, Born 2013).

2011 konnte eine Studie von Singh et al. Transkriptionsfaktoren einiger dieser Rezeptoren auch in weiten Teilen des Gehirns nachweisen, u.a. auch im Gyrus postcentralis (Singh, Vrontakis et al. 2011).

Bembich et al. untersuchten 2010 mit Nahinfrarot-Spektroskopie die kortikale Antwort nach der Einnahme von 6-n-Propylthiouracil (PROP; Wahrnehmung als Bitterstoff genetisch determiniert (Duffy, Davidson et al. 2004, Bembich 2010)). Bei allen Versuchspersonen konnte ein positives Signal im präfrontalen Kortex registriert werden, sodass eine Beteiligung dieses Hirnareals an der Wahrnehmung des Bitterstoffes PROP wahrscheinlich erscheint (Bembich 2010). Wie sich die Wahrnehmung weiterer Bitterstoffe kortikal darstellt wurde bisher in wissenschaftlichen Arbeiten noch nicht erläutert.

Neben der Annahme der o.g. Baseline-Aktivität besteht die Möglichkeit einer Vernetzung zwischen Neuronen des motorischen bzw. sensorischen Areal der Zunge und dem frontalen Assoziationskortex.

Der präfrontale Kortex stuft die Aufnahme des Bitterstoffes als negative Wahrnehmung ein und könnte über Rückkopplung an die motorischen Systeme im Gyrus praecentralis die weitere Einnahme verhindern bzw. das Auswerfen der potentiell gefährlichen Substanz herbeiführen.

Zur Überprüfung dieser Annahme ließe sich in weiteren Untersuchungen die kortikale Aktivität bei bzw. kurz nach der Aufnahme eines Bitterstoffes registrieren.

➤ *Funktionelle Hirnarchitektur:*

Die Zunge ist neben der Sprachbildung am Kau- und Schluckvorgang während der Nahrungsverarbeitung und an der o.g. Geschmacksempfindung beteiligt.

Entwicklungsgeschichtlich stehen miteinander agierende Hirnareale in enger nachbarschaftlicher Beziehung. Die Hirnentwicklung findet in der Anlage sog. Karten statt, in denen die Neurone analog zu ihren peripheren Strukturen angeordnet sind (vgl. Homunculus). Über diese topographische Anordnung hinaus existiert eine funktionelle Hirnarchitektur, die Neurone mit gleicher, ähnlicher bzw. zusammenhängender Funktion verbindet (Pape 2005).

Daher ließe sich eine enge kortikale Verbindung der Zunge mit dem korrespondierenden Hirnareal der Hand (Nahrungsaufnahme) und dem Broca-Areal (Sprechen) vermuten.

Neben der mimischen und oropharyngealen Muskulatur ist die Zunge maßgeblich in den funktionellen Sprechvorgang integriert. Die motorische Sprachregion (Broca-Areal; BA 44 und 45) ist in der Pars opercularis und Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior in der dominanten Hemisphäre (bei Rechtshändern: linke Hemisphäre) lokalisiert und erhält ihre Afferenzen aus dem Wernicke-Zentrum (sensorisches Sprachzentrum; BA 41 und 42 im Gyrus temporalis superior) (Ulfig 2008).

Hinweise zu einer engen kortikalen Vernetzung zwischen dem motorischen Areal der Zunge und der Sprachproduktion resultieren aus einer 2002 veröffentlichten Studie,

die sich mit der weiterhin noch ungeklärten Ursache des Stotterns beschäftigte. Mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) wurden die bei Stotterern aktivierten Hirnareale im Vergleich zu gesunden Probanden registriert. Hierbei zeigte sich ein deutlich schwächeres MRT-Signal bei den Stotterern im Operculum Rolandi (BA 3a), einem unmittelbar dem Zungenareal nahestehenden Hirnteil unterhalb des Sulcus centralis. Eine gestörte Signalabfolge zwischen dem Operculum Rolandi und höheren kortikalen Regionen wurde von dieser Arbeitsgruppe als eine mögliche Ursache des Stotterns diskutiert (Sommer, Koch et al. 2002).

2011 wurden in einer Studie mehrere Hirnregionen anhand activation likelihood estimation (ALE) untersucht, die auf gustatorische Reize reagierten. Dabei konnte u.a. eine Aktivität im Operculum Rolandi registriert werden (Veldhuizen, Albrecht et al. 2011).

Auch in einer 2001 veröffentlichten Studie, die die kortikale Reaktion der Zunge auf eine gustatorische Reizung im fMRT untersuchte, ließ sich ein Signal im Operculum Rolandi registrieren (Cerf-Ducastel, Van de Moortele et al. 2001).

Die Erkenntnisse aus den oben erwähnten Arbeiten suggerieren, dass das Operculum Rolandi (BA 3a im Gyrus postcentralis) ein weiteres kortikales Gebiet der Zunge darstellt.

Obwohl die BOLD-Signale einer gewissen Limitierung in der genauen örtlichen Zuordnung kortikaler Strukturen unterliegen, ließ sich diese Annahme in der vorliegenden Untersuchung bekräftigen, da auch das Areal des Operculum Rolandi mit einem positiven Signal auf die Zungenstimulation reagierte.

Die Hand und insbesondere die Finger spielen durch ihre komplexen Bewegungsmöglichkeiten eine entscheidende Rolle bei der Nahrungsaufnahme und beim Transport der Nahrung in die Mundhöhle. Die weitere Nahrungsverarbeitung im Mund durch den Kauapparat, die mimischen Muskeln und nicht zuletzt die Zungenmuskulatur könnten die enge Nachbarschaft der zugehörigen kortikalen Areale von Hand und Zunge im Lobus frontalis erklären.

Uozumi et al. untersuchten 2004 mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) die Area 44 nach Brodmann (Broca-Areal): hierbei führte die TMS der Area 44 zu motorisch evozierten Potentialen aus den Fingermuskeln. Durch eine direkte

kortikospinale Verbindung steuert die BA 44 die willentlichen tonischen und phasischen Fingerbewegungen (Uozumi, Tamagawa et al. 2004).

Die enge Verknüpfung zwischen Zunge und Hand bzw. den Fingern bei der Nahrungsaufnahme legt allerdings auch die Möglichkeit nahe, dass die Area 44 ein zusätzliches kortikales Repräsentationsfeld der Zunge und nicht nur ein Zentrum für die motorische Sprachproduktion mehrerer, peripherer Strukturen darstellt bzw. dass der Großteil der dort befindlichen Neurone zum Gesamtapparat der Zunge gehört.

Bei Reizung einer peripheren Struktur könnte diese über ihre kortikalen Vernetzungen eine weitere Hirnregion, die eng mit der stimulierten Region durch ein gemeinsames Aufgabenfeld verbunden ist, in eine Art Bereitschaft versetzen. Diese Vermutung ließe die weiter medial und zentral liegenden positiven BOLD-Signale bei den Probanden dahingehend plausibel erklären, dass eine kortikale Aktivierung der Zunge wegen der gemeinsamen Funktion bei der Nahrungsaufnahme zu einer Ko-Aktivierung im Hand- bzw. Finger-Areal führt.



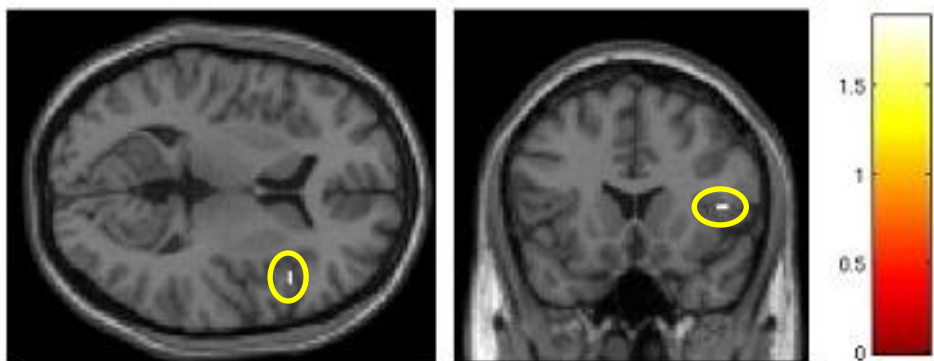
## 6.4 Ergebnisinterpretation bei dem Patientenkollektiv

Bei den Patienten führte die elektrische Stimulation der Zunge zu einer nur rechtsseitigen Aktivierung im Gyrus praecentralis.

Das aktivierte kortikale Areal war hinsichtlich der Größe und Signalstärke im Vergleich zum Bereich bei den Probanden deutlich kleiner bzw. schwächer ausgeprägt (Tab. 14 und Abb. 30).

HIRNREGION	MNI-KOORDINATEN			Z-WERT	VOXELS (N)
	X	Y	Z		
<b>Prob &gt; Pat *</b>					
Gyrus praecentralis rechts	56	-2	10	2.98	296
Gyrus postcentralis rechts	34	-28	48	2.75	127
<b>Pat &gt; Prob **</b>					
Gyrus praecentralis rechts	46	18	8	1.77	3

**Tab. 14:** Ergebnisse des Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; \*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ; \*\*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 20$



**Abb. 30:** Aktivierte Hirnregion bei elektrischer Stimulation der Zunge bei den Patienten; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; MNI-Koordinaten: 46 / 18 / 8 (Gyrus praecentralis rechts)

Die Zungenteilresektion kann als Amputation einer peripheren Struktur betrachtet und daher mit Studien, die sich mit der Auswirkung einer Amputation auf die kortikalen Strukturen beschäftigten, verglichen werden.

Die Entfernung eines Körperteils führt zu weniger Afferenzen (Deafferenzierung) und in deren Folge zu einer kortikalen Reorganisation im primär motorischen Kortex (Vargas, Aballea et al. 2009, Ni, Anastakis et al. 2010). Durch den fehlenden Zustrom an Informationen aus einer peripheren Region entsteht in deren kortikalem Repräsentationsareal eine Lücke, die durch das Einwachsen benachbarter Strukturen gemäß den Vorstellungen der neuronalen Plastizität geschlossen wird und Aktivitätssignale aus den nahestehenden Regionen wahrscheinlich macht (Garraghty and Kaas 1991, Florence and Kaas 1995, Knecht 1999, Pape 2005); dies kann sekundär zum Bild des Phantomschmerzes führen (Meßlinger 2010).

Ebenso besteht die Möglichkeit, dass durch den mangelnden Input die aktivierbare kortikale Region analog zu dem bestehenden Restgewebe in der Peripherie kleiner ausfällt bzw. bei der kompletten Entfernung einer Struktur keine messbare Aktivität mehr in dem korrespondierenden Hirnareal auslösbar ist.

Dies könnte das in dieser Studie deutlich geringere BOLD-Signal bei dem Patientenkollektiv begründen.

Weshalb alle Patienten unabhängig von ihrer jeweiligen Tumorlokalisation eine nur in dem rechten Gyrus praecentralis messbare Aktivierung aufwiesen, lässt sich weder anhand der aktuellen Studienlage noch der erhobenen Befunde erklären.

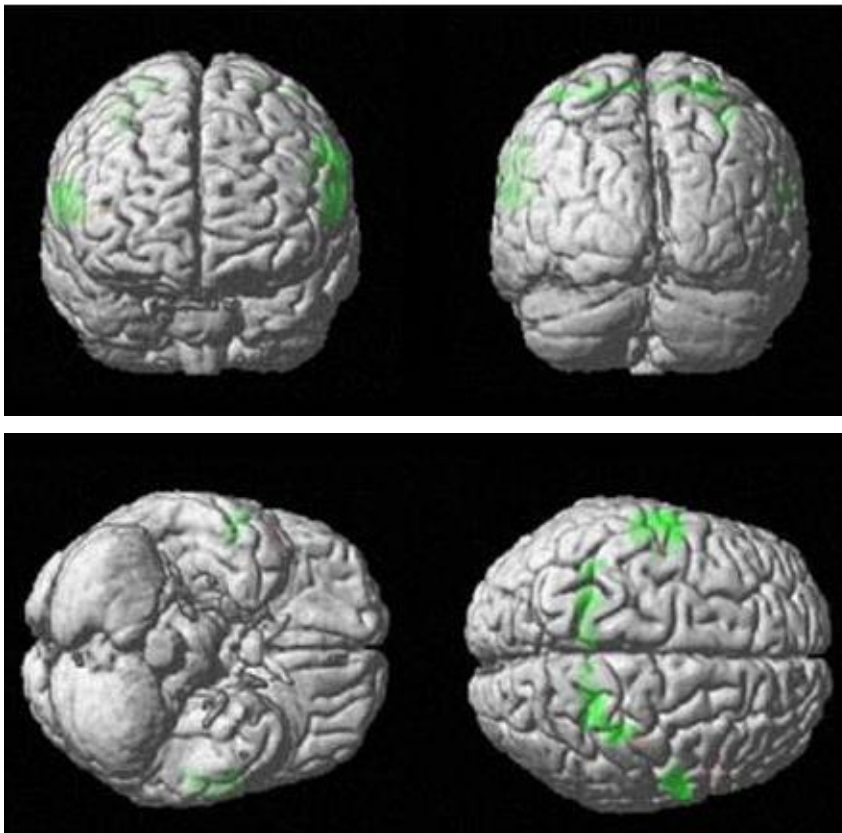
Theoretisch bestünde die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen der Händigkeit und einer kortikalen Hemisphärendominanz der Zungenrepräsentation bei einem Individuum. In einer Studie, die sich mit der Hirnaktivität bei bilateraler gustatorischer Reizung beschäftigte, konnte neben einem positiven BOLD-Signal in der Insula und perisylvischen Region beidseits ein nur einseitiges Aktivitätssignal in der unteren Inselgegend registriert werden, das mit der Händigkeit der Versuchsperson übereinstimmte (Faurion, Cerf et al. 1999).

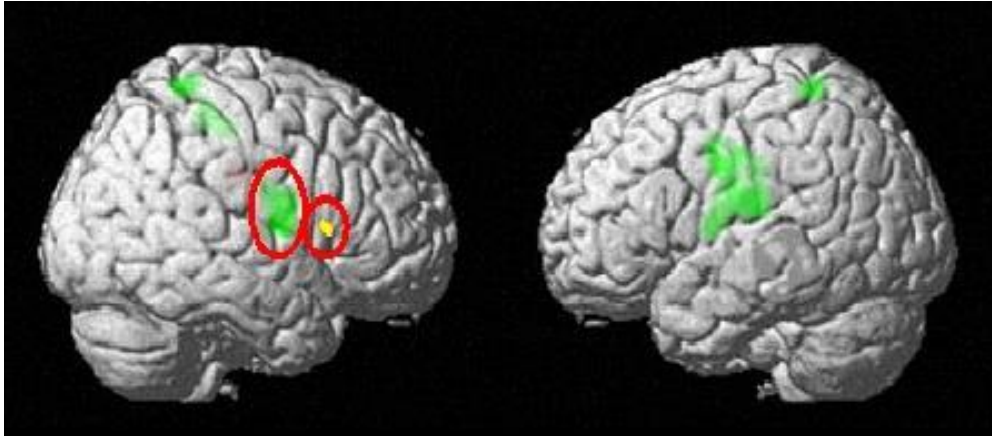
In der vorliegenden Untersuchung waren alle Patienten Rechtshänder (Untersuchung der Händigkeit anhand des ‚Edinburgh Handedness Inventory‘, Anhang IV), sodass die o.g. Annahme in weiterführenden Studien mit einer größeren Fallzahl untersucht werden könnte. Durch den engen Zusammenhang zwischen Zunge und Hand bei der Nahrungsaufnahme liegt die Vermutung nahe, dass analog und korrelierend zur Händigkeit

eine zungendominante Seite existiert, die sich auch nach einer Teilamputation bei Zungenreizung nachweisen lässt bzw. bei partieller Glossektomie der Gegenseite reaktiv eine gesteigerte Aktivität aufweist.

Folgende Ergebnisse lassen sich jedoch bei den Untersuchungen am Patientenkollektiv zusätzlich zu den oben dargestellten festhalten:

- Weder eine dem Zungenareal benachbarte Struktur noch das verbliebene Restgewebe der Zunge nach der Tumorresektion weist eine erhöhte metabolische und hämodynamische Aktivität im fMRT im Vergleich zu den Probanden auf.
- Keiner der Patienten berichtete über Missempfindungen in der Zunge im Sinne von Phantomschmerzen.
- Das bei den Patienten ermittelte kortikale Areal unter Stimulation lag hinsichtlich der MNI-Koordinaten weiter medial im rechten Gyrus praecentralis als bei den gesunden Kontrollpersonen (Abb. 31).





**Abb. 31:** Render surface-Darstellung der aktivierten Hirnareale unter Stimulation bei den Kollektiven im rechten Gyrus praecentralis (zu Demonstrationszwecken  $p < 0.1$ ); *grüner Blob*: Probanden; *gelber Blob*: Patienten

Medial des Zungenareals sind, entsprechend dem Homunculus, die kortikalen Regionen des Gesichts und der Hand bzw. Finger lokalisiert (Pape 2005).

Die bei den Patienten weiter medial registrierte Aktivität könnte durch das Einwachsen dieser benachbarten Strukturen erklärt werden. Durch eine separate Stimulation dieser Areale bei Patienten mit einer Zungenteilresektion ließen sich die dort ermittelten Hirnsignale mit denen bei Zungenreizung vergleichen und eine mögliche Aussage darüber treffen.

Hinweise zu dieser Hypothese der neuronalen Plastizität ergeben sich aus einer Studie mit einem Arm-amputierten Patienten, dessen Gesichtshälfte auf der Seite der Armamputation sensibel gereizt wurde. In weniger als 24 Stunden nach Entfernung der Extremität konnte der Patient diese Gesichtsstimuli genauen Punkten auf dem Phantomglied zuordnen, das fMRT einen Monat später zeigte eine positive Korrelation zwischen Hirnaktivität und Veränderungen in der Phantomhand (Borsook 1998).

Diese Ergebnisse suggerieren eine sehr schnelle, neuronale Plastizität, wie sie auch schon im Tierexperiment beschrieben wurde (Adachi 2007). Die rasche Reaktion des Gehirns auf die Amputation einer peripheren Struktur spricht allerdings eher für die Demaskierung bestehender neuronaler Vernetzungen (Borsook 1998) als für das Aussprossen neuer Axonterminalen (Kaas, Merzenich et al. 1983).

Somit könnten die weiteren positiven Signale während der Zungenstimulation mit der Aktivierung bereits existierender kortikaler Verbindungen erklärt werden, die durch die Reizung einer Struktur eine weitere, funktionell damit verbundene Region ko-aktiviert.

Zum Zeitpunkt der fMRT-Messung, der bei den Patienten zwischen 9 und 425 Tagen nach der Operation lag, äußerte keiner der Studienteilnehmer eine Missempfindung im Sinne eines Phantomschmerzes.

Bisherige Studien beschäftigten sich v.a. mit der Phantomschmerzentwicklung nach Amputation einer Gliedmaße, insbesondere der oberen Extremität.

Laut aktuellem Wissensstand gibt es weder genau definierte Zeitspannen, innerhalb derer sich Phantomschmerzen entwickeln, noch sind deren Entstehungsmechanismen bis auf die positive Korrelation zwischen kortikaler Reorganisation und dem Auftreten von Missempfindungen vollständig geklärt (Flor, Elbert et al. 1995, Karl, Muhlneckel et al. 2004, Hanakawa 2012).

Die Tatsache, ob es einen Phantomschmerz nach partieller Glossektomie gibt, wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht untersucht; die vorliegende Studie liefert hierfür keine Anhaltspunkte.

Theoretisch ließe sich das Ausbleiben von Phantomschmerzen bei Zungenteilresektionen mit der Innervation der Zunge erklären: diese erfolgt im Gegensatz zur Innervation der Extremitäten direkt durch Hirnnerven. Möglicherweise führt die Umschaltung auf Rückenmarksebene der peripheren Nerven von den Extremitäten zur Phantommissempfindung, die direkte nervale Versorgung durch Hirnnerven unterbindet eine Phantomschmerzentwicklung.

Darüber hinaus würden Phantomempfindungen in der Zunge schmerzbedingt zu einer verminderten oder gar ausbleibenden Nahrungsaufnahme führen, was dem Gesamtorganismus schaden würde. Auch dies kann als plausible Erklärung für die fehlende Phantomschmerzentwicklung bei partiellen Glossektomien angesehen werden.

Vom Phantomschmerz abzugrenzen sind neuralgiforme Schmerzen, wie beispielsweise die Trigeminusneuralgie, die zu den Anfallskrankheiten gezählt werden. Die Ursache dieser Schmerzformen ist bisher ungeklärt, es werden Ephapsen zwischen taktilen und schmerzleitenden Fasern, sowie die mechanische Reizung der Nerven diskutiert. Im Gegensatz zum Phantomschmerz treten neuralgiforme Schmerzen mehrmals täglich auf, Berührung, Kälte sowie Muskelbewegung können diese stechenden Schmerzen verstärken (Masur 2007).

Innerhalb des Patientenkollektivs wurden weitere vergleichende Berechnungen durchgeführt (Tab. 15):

- fMRT-Messung nach den subjektiv beschriebenen Erstsymptomen (32 bis 380 Tage)
- fMRT-Messung nach gesicherter Erstdiagnose (22 bis 268 Tage)
- fMRT-Messung nach OP
  - < 120 Tage nach OP (Patienten P3, P5, P8, P9, P10)
  - > 120 Tage nach OP (Patienten P1, P2, P4, P6, P7)

PATIENT (P)	MESSUNG NACH ERSTSYMPTOMEN (UNGEFÄHRE ANGABEN IN D)	MESSUNG NACH ERSTDIAGNOSE (IN D)	MESSUNG NACH OP (IN D)
P 1	265	258	251
P 2	Keine Angabe	380	425
P 3	32	22	11
P 4	272	251	237
P 5	143	130	114
P 6	324	268	249
P 7	231	183	178
P 8	172	141	114
P 9	380	29	11
P 10	134	58	9
n = 10	$\bar{x} = 217$	$\bar{x} = 172$	$\bar{x} = 159,9$

**Tab. 15:** Patientenkollektiv

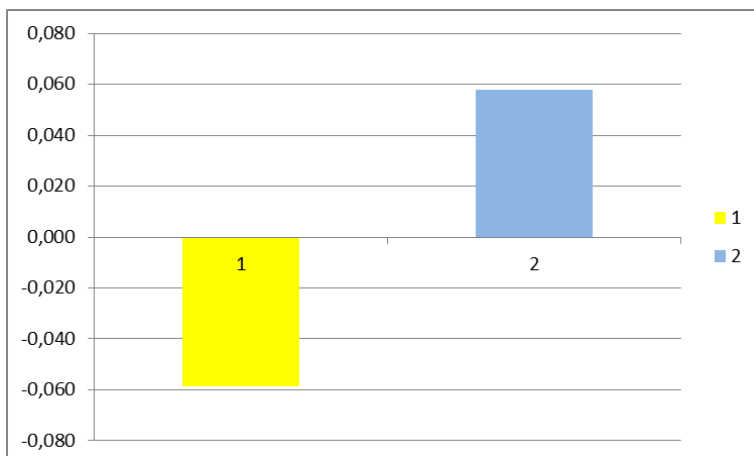
Diese Untersuchungen lieferten hinsichtlich der fMRT-Aktivität keine signifikanten Ergebnisse.

Eine höhere Fallzahl könnte bei den o.g. Vergleichen denkbare Unterschiede in Hinblick auf die BOLD-Signale aufzeigen. So ließe sich eine mögliche Aussage über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Erstsymptomen, Erstdiagnose und Dauer bis zur Zungenteilresektion und damit evtl. aufgetretener kortikaler Reorganisation treffen.

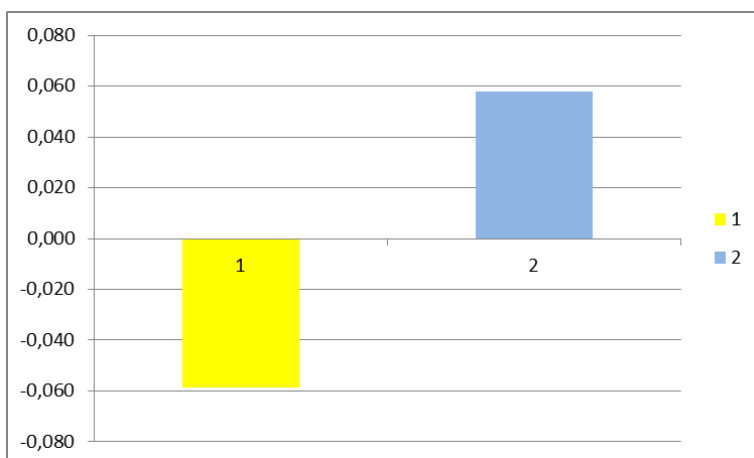
## 6.5 Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen beiden Kollektiven

Für die verschiedenen lokalen MNI-Koordinaten maximaler Aktivierung konnte bei den Patienten (1) bzw. Probanden (2) eine Aktivierung bzw. Deaktivierung in der jeweiligen Hirnregion nachgewiesen werden (Abb. 32-34). Diese Aktivitätsschwankungen werden als Abweichung von der Baseline-Aktivität angesehen (Gusnard, Raichle et al. 2001).

Für den rechten Gyrus praecentralis (MNI-Koordinaten: 46 / 18 / 8 und 56 / -2 / 10) zeigte sich bei den Patienten eine Deaktivierung während der Stimulation, bei den Probanden war dieser Bereich für dieselben MNI-Koordinaten aktiviert (Abb. 32 und 33). Die relative Größe der beiden Aktivierungsmuster bei den Kollektiven war annähernd gleich.

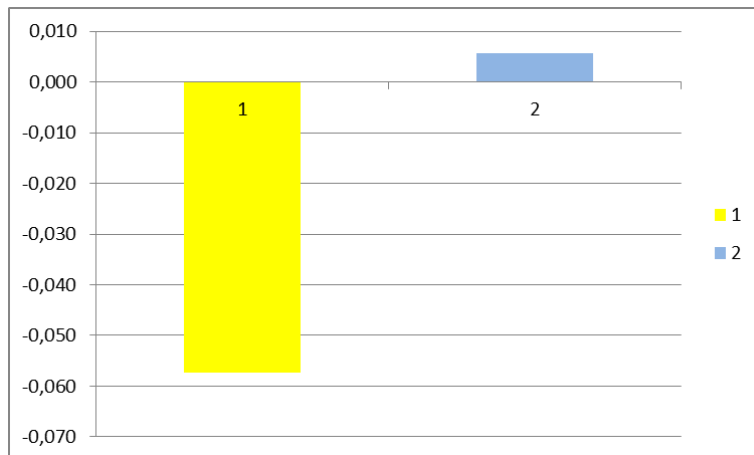


**Abb. 32:** Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke;  $p < 0.05$ ,  $\kappa = 0$ ;  $Pat > Prob$ : Deaktivierung bei den Pat (1), Aktivierung bei den Prob (2); MNI-Koordinaten: 46 / 18 / 8 (Gyrus praecentralis rechts)



**Abb. 33:** Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke;  $p < 0.05$ ,  $\kappa = 20$ ;  $Prob > Pat$ : Deaktivierung bei den Pat (1), Aktivierung bei den Prob (2); MNI-Koordinaten: 56 / -2 / 10 (Gyrus praecentralis rechts)

Der linke Gyrus postcentralis (MNI-Koordinaten: -62 / 6 / 32) wies dasselbe Aktivierungsmuster wie der rechte Gyrus praecentralis auf; die Größe der Deaktivierung bei den Patienten war vergleichbar mit der im rechten Gyrus praecentralis, die Aktivierung bei dem Probandenkollektiv hingegen fiel wesentlich geringer aus (Abb. 34).



**Abb. 34:** Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke;  $p < 0.05$ ,  $\kappa = 20$ ; *Prob > Pat*: Deaktivierung bei den Pat (1), Aktivierung bei den Prob (2); MNI-Koordinaten: -62 / -6 / 32 (Gyrus postcentralis links)

Verschiedene Studien konnten während der Bewältigung einer Aufgabe eine relative Deaktivierung hinsichtlich der Baseline-Aktivität aufzeigen (Gusnard, Raichle et al. 2001, Raichle, MacLeod et al. 2001, Singh and Fawcett 2008); die Größe dieser Deaktivierung korrelierte annähernd linear mit dem Schweregrad der Aufgabe (Singh and Fawcett 2008). In der vorliegenden Untersuchung führte die elektrische Stimulation der Zunge bei den Patienten nur zu einem signifikanten BOLD-Signal im rechten Gyrus praecentralis. Die o.g. Aktivierungsmuster spiegeln die Korrelation zwischen Stimulierung und Deaktivierung wieder, können aber keine Aussage über die Notwendigkeit derartiger Aktivierungen für die Auslösung eines messbaren Signals machen.

Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussion ist nach wie vor die Frage, ob es sich bei den Aktivitäten tatsächlich um Deaktivierungen oder nicht doch um Aktivierungen handelt (Buckner and Vincent 2007, Morcom and Fletcher 2007, Raichle and Snyder 2007), die als reaktive Deaktivierungen bezeichnet werden könnten.

Diese Frage lässt sich mit der vorliegenden Studie nicht beantworten; alle Patienten wiesen unabhängig von der Tumorlokalisation bei elektrischer Zungenreizung nur ein Signal im rechten Gyrus praecentralis auf. Eine höhere Fallzahl und Untersuchungen mit



transkranieller Magnetstimulation, die die Baseline-Aktivität anpeilen, könnten möglicherweise Aufschluss darüber geben.

Die Korrelation zwischen der Händigkeit und der nur rechtsseitigen Aktivierung des Gyrus praecentralis bei den Patienten lässt auch hier die Existenz einer zungendominanten Seite im Kortex vermuten, die auch bei Teilamputation erhalten bleibt. Somit könnte trotz Schädigung der Zunge die Nahrungsaufnahme gewährleistet sein, da der Input an den Kortex nicht verloren geht bzw. seine Zuflüsse von der dominanten Seite übernommen werden. Ein Ausbleiben der Afferenzen aus der Zunge könnte zu einem Unterlassen der Nahrungsaufnahme führen, das somit unterbunden wäre.

## 6.6 Ausblick

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten wurden nach der Tumorresektion in derselben OP-Sitzung mit einem freien, mikrochirurgisch anastomosiertem Radialis-Transplantat versorgt. Eine Nervanastomosierung erfolgte bei keinem dieser Patienten.

Die operative Versorgung und anschließende Entwicklung von Phantomschmerzen wurde von zahlreichen Studiengruppen für die Amputation an der oberen Extremität untersucht. 2006 registrierten Chen et al. in einer fMRT-Studie die Hirnaktivität nach einer Zeh-zu-Finger-Transplantation ohne Nervanastomose; die Zeitspannen nach erfolgter Transplantation lagen zwischen 3 und 8 Jahren. In dem korrespondierenden Fingerareal des Kortex führte die Stimulierung der transplantierten Gliedmaße zu einem positiven BOLD-Signal, die transplantierte Zehe war somatotopisch in der Handregion repräsentiert (Chen, Liu et al. 2006).

In einer 2010 veröffentlichten Studie wurden Patienten miteinander verglichen, deren Daumen plastisch rekonstruiert worden war: bei dem einen Kollektiv erfolgte die operative Versorgung direkt nach der Abtrennung, bei dem anderen 9 bis 10 Monate nach der Amputation. Beide Gruppen zeigten eine stabile kortikale Struktur, sodass die kortikale Reorganisation bei Rekonstruktion eines fehlenden Körperteiles auch nach längerer Zeit reversibel zu sein scheint (Ni, Anastakis et al. 2010).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Arbeitsgruppe um Vargas: 3 Jahre nach einer traumatischen Amputation erfolgte eine allogene Handtransplantation. Die transkranielle Magnetstimulation 51 Monate nach der Operation zeigte eine intrinsische Handmuskel-Repräsentation, sodass die Erkennung und Eingliederung neu transplantierten Muskeln in den motorischen Kortex auch nach einer längeren Zeitspanne möglich zu sein scheint (Vargas, Aballea et al. 2009).

Der Grund für die Integration von Transplantaten in bestehende neuronale Netzwerke scheint in einer genetisch determinierten Wachstumsvorgabe peripherer Nerven zu liegen (Vargas, Aballea et al. 2009). Diese sprossen entsprechend ihrer genetischen Vorlage in das Fremdgewebe ein und können das Transplantat funktionell mit kortikalen Strukturen verbinden.

Die Rekonstruktion einer fehlenden peripheren Struktur kann neben den freien, nicht-nervanastomosierte Transplantaten auch mit nervanastomosierte Gewebetransfers erfolgen. Hierbei werden zwei periphere Nerven mittels mikrochirurgischer Nerven-naht zur sensiblen Reinnervation miteinander verbunden (Karcher 2010).

Bei dem in dieser Studie verwendeten Radialis-Transplantat zur Zungenrekonstruktion kann der sensible Hautnerv N. cutaneus antebrachii lateralis in die Lappenhebung miteinbezogen und mit dem sensiblen N. lingualis vernäht werden (Boyd, Mulholland et al. 1994, Boutros 2000, Sanger, Campbell et al. 2000).

In mehreren Untersuchungen wurden nervanastomosierte Transplantate mit nicht-anastomosierte Gewebetransfers zur Zungenrekonstruktion verglichen; als Vergleichsparameter dienten Temperatur, Schmerz und Zwei-Punkt-Diskriminierung. In einigen Untersuchungen konnte eine Überlegenheit in der Versorgung mit einem nervanastomosierte Transplantat gegenüber den nicht-anastomosierte Gewebetransfers hinsichtlich der Wiederherstellung von (sensibler) Funktion und Lebensqualität bei den Patienten beschrieben werden (Boyd, Mulholland et al. 1994, Katou, Shirai et al. 1995, Kimata, Uchiyama et al. 1999, Santamaria, Wei et al. 1999, Yu 2004, Elfring, Boliek et al. 2012).

Die Entwicklung von Phantomschmerzen nach partieller Glossektomie ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht beschrieben worden, sodass diesbezüglich keine Aussage über den möglichen Nutzen einer Nervenverbindung getroffen werden kann. Aufgrund der vorliegenden Studie scheint hinsichtlich der ausbleibenden Entwicklung von Phantomempfindungen eine Nervanastomosierung unter diesem Aspekt wenig sinnvoll.

Bisher ist noch keine Untersuchung über die kortikale Reaktion auf eine Versorgung mit einem nervanastomosierte Zungenersatz mit funktioneller Bildgebung erfolgt.

Es wäre denkbar, dass eine nervale Verbindung zwischen Transplantat und Restzungengewebe zu einer anderen kortikalen Antwort bei Zungenstimulation führt als eine Zungenrekonstruktion ohne nervale Anastomose. Diese Hypothese müsste in weiterführenden Studien überprüft werden. Zum Vergleich können die in dieser Pilotstudie ermittelten Ergebnisse bei dem Patientenkollektiv dienen, sodass eine Aussage über Größe und Lokalisation des aktivierbaren, kortikalen Bereichs nach Zungenrekonstruktion mit bzw. ohne Nervanastomose möglich werden könnte.

## 7 Zusammenfassung

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten erfolgte wegen eines Zungenkarzinoms eine partielle Glossektomie sowie in derselben OP-Sitzung die Defektdeckung mit einem freien, mikrochirurgisch anastomosiertem Radialis-Transplantat. Eine Nervanastomosierung zwischen Transplantat und noch bestehendem Zungengewebe fand nicht statt.

Postoperativ wurde bei den Patienten die individuelle Schmerzschwelle mit einer eigens angefertigten elektrischen Stimulationssonde ermittelt. Mit diesem individuellen Schmerzschwellenwert erfolgte die bilaterale elektrische Reizung der Zunge, deren kortikale Antworten mittels fMRT erfasst wurden.

Zur vergleichenden Beurteilung der neuronalen Aktivitätssignale wurden gesunde Probanden ebenfalls mit ihrer individuellen Schmerzschwelle im fMRT während beidseitiger elektrischer Zungenstimulation untersucht und die dazugehörigen BOLD-Signale registriert.

Die Auswertung der Untersuchungen und fMRT-Messungen erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Die Schmerzschwelle für elektrische Stimuli stieg mit zunehmendem Alter an und war bei Frauen niedriger als bei Männern.
2. Die im fMRT messbaren BOLD-Signale bei dem Probandenkollektiv zeigten während elektrischer Zungenstimulation beidseits positive Signale in den erwarteten kortikalen Repräsentationsarealen der Zunge sowie in weiter medial liegenden Hirnteilen.
3. Diese zusätzlichen kortikalen Aktivitäten suggerieren neben der Existenz einer kortikalen Baseline-Aktivität eine Ko-Aktivierung der weiter medial liegenden Gesichts- und Hand- bzw. Fingerregion, die eine Demaskierung bestehender neuronaler Vernetzungen der Zunge mit funktionell zusammenhängenden Strukturen vermuten lassen.

4. Von den untersuchten Patienten berichtete keiner über postoperative Phantomschmerzen oder ähnliche Missempfindungen, wie sie bei Extremitätenamputationen oftmals beschrieben werden.
5. Das Ausbleiben von Phantomschmerzen könnte mit der neuralen Versorgung der Zunge durch Hirnnerven im Gegensatz zur Innervation der Extremitäten durch periphere Nerven mit Umschaltung auf Rückenmarksebene erklärt werden.
6. Das Patientenkollektiv wies bei der elektrischen Zungenstimulation ein nur rechtsseitig signifikantes BOLD-Signal auf, das im Vergleich zu dem der Probanden weiter medial lokalisiert und deutlich schwächer bzw. kleiner ausgeprägt war.
7. Die nur rechtsseitige Aktivierung bei den Patienten korrelierte mit deren Händigkeit und war unabhängig von der Tumorlokalisation bzw. von der Seite der Resektion. Es besteht die Annahme einer im Kortex zungendominanten, mit der Händigkeit korrelierenden Hemisphäre, die bei Teilresektion ein gesteigertes Signal liefert bzw. die Funktion der der Händigkeit entgegengesetzten Zungenseite übernimmt.
8. Die bei den Patienten erhobenen Daten legen eine kortikale Reorganisation des adulten menschlichen Gehirns als Reaktion auf eine Zungenteilresektion mit daraus resultierender Deafferenzierung sowie eine neuronale Umstrukturierung nahe.

## 8 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie untersuchte die Auswirkung einer partiellen Glossektomie auf die kortikale Repräsentation des Zungenareals und verglich die während elektrischer Zungenreizung im fMRT ermittelten BOLD-Signale von Patienten mit gesunden Probanden.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die elektrische Zungenstimulation bei dem Probandenkollektiv zu BOLD-Signalen in den erwarteten kortikalen Repräsentationsarealen der Zunge (entsprechend dem Homunculus) sowie in weiter medial lokalisierten Hirnteilen führte; diese zusätzlichen Aktivierungen suggerieren neben der Existenz einer kortikalen Baseline-Aktivität eine Ko-Aktivierung der weiter medial liegenden Gesichts- und Hand- bzw. Fingerregion, die eine Demaskierung bestehender neuronaler Vernetzungen der Zunge mit funktionell zusammenhängenden Strukturen vermuten lassen.

Bei dem Patientenkollektiv berichtete keiner der Teilnehmer über postoperative Phantomschmerzen oder ähnliche Missempfindungen. Die ausbleibenden Phantomschmerzen könnten mit der Innervierung der Zunge durch Hirnnerven im Gegensatz zur nervalen Versorgung der Extremitäten durch periphere Nerven mit Umschaltung auf Rückenmarksebene erklärt werden.

Die bei den Patienten registrierten BOLD-Signale während elektrischer Zungenstimulation waren nur rechtsseitig lokalisiert und im Vergleich zu den Probanden weiter medial lokalisiert und deutlich schwächer bzw. kleiner ausgeprägt. Diese nur rechtsseitige Aktivierung bei den Patienten korrelierte mit deren Händigkeit und war unabhängig von der Tumorlokalisierung bzw. von der Seite der Resektion. Daher besteht die Annahme einer im Kortex zungendominanten, mit der Händigkeit korrelierenden Hemisphäre, die bei Teilresektion ein gesteigertes Signal liefert bzw. die Funktion der der Händigkeit entgegengesetzten Zungenseite übernimmt.

Die bei den Patienten erhobenen und mit gesunden Kontrollpersonen verglichenen Daten legen als Reaktion des adulten menschlichen Gehirns auf eine partielle Glossektomie mit daraus resultierender Deafferenzierung eine kortikale Reorganisation mit neuronaler Umstrukturierung nahe.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] Adachi K., Lee J.C., Hu J.W., Yao D., Sessle B.J. Motor cortex neuroplasticity associated with lingual nerve injury in rats. *Somatosens Mot Res* 24 (2007) 97-109
- [2] Aumüller G., Doll A., Mundhöhle und Kauapparat. In: „Duale Reihe Anatomie“, Wurzinger L.J., Aumüller G. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007, 1003-1042
- [3] Bartenstein P., Haug A., Hünerbein R., Nuklearmedizin. In: „Duale Reihe Radiologie“, Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2011, 3. Auflage, 138-151
- [4] Baujat B., Bourhis J., Blanchard P., Overgaard J., Ang K.K., Saunders M., Le Maitre A., Bernier J., Horiot J.C., Maillard E., Pajak T.F., Poulsen M.G., Bourredjem A., O'Sullivan B., Dobrowsky W., Andrzej H., Skladowski K., Hay J.H., Pinto L.H., Fu K.K., Fallai C., Sylvester R., Pignon J.P., MARCH Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD002026. DOI: 10.1002/14651858.CD002026.pub2
- [5] Belliveau J.W., Kwong K.K., Kennedy D.N., Baker J.R., Stern C.E., Benson R., Chesler D.A., Weisskoff R.M., Cohen M.S., Tootell R.B. (1992) Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex. *Invest Radiol* 27 (1992) 59-65
- [6] Bembich S., Lanzara C., Clarici A., Demarini S., Tepper B.J., Gasparini P., Grasso D.L. Individual differences in prefrontal cortex activity during perception of bitter taste using fNIRS methodology. *Chem Senses* 35 (2010) 801-812
- [7] Birbaumer N., Schmidt R.F. Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde. In: „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“, Schmidt N., Lang F, Heckmann M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, 31. Auflage, 163-180
- [8] Birbaumer N., Schmidt R.F. Lernen und Gedächtnis. In: „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“, Schmidt N., Lang F, Heckmann M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, 31. Auflage, 201-217
- [9] Born S., Levit A., Niv M.Y., Meyerhof W., Behrens M. The human bitter taste receptor TAS2R10 is tailored to accommodate numerous diverse ligands. *J Neurosci* 33 (2013) 201-213

- [10] Borsook D., Becerra L., Fishman S., Edwards A., Jennings C.L., Stojanovic M., Papinicolas L., Ramachandran V.S., Gonzalez R.G., Breiter H. Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport* 9 (1998) 1013-1017
- [11] Bourhis J., Overgaard J., Audry H., Ang K.K., Saunders M., Bernier J., Horiot J.C., Le Maitre A., Pajak T.F., Poulsen M.G., O'Sullivan B., Dobrowsky W., Hliniak A., Skladowski K., Hay J.H., Pinto L.H., Fallai C., Fu K.K., Sylvester R., Pignon J.P. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368 (2006) 843-854
- [12] Boutros S., Yuksel E., Weinfeld A.B., Alford E.L., Netscher D.T. Neural anatomy of the radial forearm flap. *Ann Plast Surg* 44 (2000) 375-380
- [13] Boxer P.A., Cordon J.J., Mann M.E., Rodolosi L.C., Vartanian M.G., Rock D.M., Taylor C.P., Marcoux F.W. Comparison of phenytoin with noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonists in a model of focal brain ischemia in rat. *Stroke* 21 (1990) 47-51
- [14] Boyd B., Mulholland S., Gullane P., Irish J., Kelly L., Rotstein L., Brown D. Reinnervated lateral antebrachial cutaneous neurosome flaps in oral reconstruction: are we making sense? *Plast Reconstr Surg* 93 (1994) 1350-1359
- [15] Boysen M., Feeney, D.M. Intraventricular norepinephrine facilitates motor recovery following sensorimotor cortex injury. *Pharmacol Biochem Behav* 35 (1990) 497-501
- [16] Brailowsky S., Knight R.T., Efron R. Phenytoin increases the severity of cortical hemiplegia in rats. *Brain Res* 376 (1986) 71-77
- [17] Breshears J.D., Gaona C.M., Roland J.L., Sharma M., Bundy D.T., Shimony J.S., Rashid S., Eisenman L.N., Hogan R.E., Snyder A.Z., Leuthardt E.C. Mapping sensorimotor cortex with slow cortical potential resting-state networks while awake and under anesthesia. *Neurosurgery* 71 (2012) 305-316
- [18] Bruggencate G. ten, Dieringer N. Sensomotorische Systeme: Körperhaltung, Bewegung und Blickmotorik. In: „Physiologie“, Klinke R., Pape H.-C., Silbernagl S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 5. Auflage, 735-784
- [19] Buckner R.L., Vincent J.L. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *NeuroImage* 37 (2007) 1091-1096



- [20] Byers R.M., El-Naggar A.K., Lee Y.Y., Rao B., Fornage B., Terry N.H., Sample D., Hankins P., Smith T.L., Wolf P.J. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head & neck* 20 (1998) 138-144
- [21] Cerf-Ducastel B., Van de Moortele P.F., MacLeod P., Le Bihan D., Faurion A. Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study. *Chem Senses* 26 (2001) 371-383
- [22] Chen C.J., Liu H.L., Wei F.C., Chu N.S. Functional MR imaging of the human sensorimotor cortex after toe-to-finger transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (2006) 1617-1621
- [23] Chen X.L., Xu B.N., Wang F., Meng X.H., Zhang J., Jiang J.L., Yu X.G., Zhou D.B. Functional neuro-navigation and intraoperative magnetic resonance imaging for the resection of gliomas involving eloquent language structures. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 49 (2011) 688-692
- [24] Clark S.A., Allard T., Jenkins W.M., Merzenich M.M. Receptive fields in the body-surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. *Nature* 332 (1998) 444-445
- [25] Cole I., Hughes L. The relationship of cervical lymph node metastases to primary sites of carcinoma of the upper aerodigestive tract: a pathological study. *Aust N Z J Surg* 67 (1997) 860-865
- [26] Collins D.L., Zijdenbos A.P., Kollokian V., Sled J.G., Kabani N.J., Holmes C.J., Evans A.C. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging* 17 (1998) 463-468
- [27] Condon B. Magnetic resonance imaging and spectroscopy: how useful is it for prediction and prognosis? *EPMA J* (2011) 403-410
- [28] Deckert M., Reifenberger G., Riede U.-N., Schlote W., Thal D.R., Wiestler O.D. Nervensystem. In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“, Riede U.-N., Werner M., Schaefer H.-E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004, 5. Auflage, 1039-1114
- [29] Draguhn A. Geschmack und Geruch. In: „Physiologie“, Klinke R., Pape H.-C., Silbernagl S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 5. Auflage, 713-726
- [30] Drews U. „Taschenatlas der Embryologie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993
- [31] Duffy V.B., Davidson A.C., Kidd J.R., Kidd K.K., Speed W.C., Pakstis A.J., Reed D.R., Snyder D.J., Bartoshuk L.M. Bitter receptor gene (TAS2R38), 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res* 28 (2004) 1629-1637

- [32] Ehrenfeld M., Prein J. Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. In: „Zahn-Mund-Kieferheilkunde. Spezielle Chirurgie“, Schwenzer N., Ehrenfeld M. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002, 3. Auflage, 99-182
- [33] Ehrenfeld M., Prein J., Jundt G. Tumoren und tumorähnliche Läsionen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. In: „Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie“, Schwenzer N., Ehrenfeld M. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, 4. Auflage
- [34] Elbert T., Pantev C., Wienbruch C., Rockstroh B., Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270 (1995) 305-307
- [35] Elfring T.T., Boliek C.A., Seikaly H., Harris J., Rieger J.M. Sensory outcomes of the anterior tongue after lingual nerve repair in oropharyngeal cancer. *J Oral Rehabil* 39 (2012) 170-181
- [36] Faurion A., Cerf B., Van De Moortele P.F., Lobel E., Mac Leod P., Le Bihan D. Human taste cortical areas studied with functional magnetic resonance imaging: evidence of functional lateralization related to handedness. *Neurosci Lett* 277 (1999) 189-192
- [37] Feeney D.M., Hovda D.A. Amphetamine and apomorphine restore tactile placing after motor cortex injury in the cat. *Psychopharmacology* 79 (1983) 67-71
- [38] Feeney D.M., Westerberg V.S. Norepinephrine and brain damage: alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma. *Can J Psychol* 44 (1990) 233-252
- [39] Flor H., Elbert T., Knecht S., Wienbruch C., Pantev C., Birbaumer N., Larbig W., Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375 (1995) 482-484
- [40] Florence S.L., Kaas J.H. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 15 (1995) 8083-8095
- [41] Friston K.J. Testing for anatomically specified regional effects. *Hum Brain Mapp* 5 (1997) 133-136
- [42] Friston K.J., Ashburner J. Spatial registration and normalisation of images. *Hum Brain Mapp* 2 (1995) 165-189
- [43] Friston K.J., Holmes A. Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2 (1995) 189-210

- [44] Friston K.J., Jezzard P. Analysis of functional MRI time series. *Hum Brain Mapp* 1 (1994) 153-171
- [45] Gale S.D., Pearson C.M. Neuroimaging predictors of stroke outcome: implications for neurorehabilitation. *NeuroRehabilitation* 31 (2012) 331-344
- [46] Garraghty P.E., Kaas J.H. Functional reorganization in adult monkey thalamus after peripheral nerve injury. *Neuroreport* 2 (1991) 747-750
- [47] Gescheider G. Chapter 3: The Classical Psychophysical Methods. Lawrence Erlbaum Assoc Inc, 1997
- [48] Gibson S.J., Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 20 (2004) 227-239
- [49] Goldstein L.B. Basic and clinical studies of pharmacologic effects on recovery from brain injury. *J Neural Transplant Plast* 4 (1993) 175-192
- [50] Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2 (2001) 685-694
- [51] Gustin S.M., Peck C.C., Cheney L.B., Macey P.M., Murray G.M., Henderson L.A. Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganization? *J Neurosci* 32 (2012) 14874-14884
- [52] Hanakawa T. Neural mechanisms underlying deafferentation pain: a hypothesis from a neuroimaging perspective. *J Orthop Sci* 17 (2012) 331-335
- [53] Hebb D.O. „The Organization of Behaviour: A Neuropsychological Theory“. Parental Adviso., Lawrence Erlbaum Assoc Inc, 2002
- [54] Henderson L.A., Gandevia S.C., Macefield V.G. Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data. *NeuroImage* 39 (2008) 1867-1876
- [55] Herbay A. von, Krekeler G. R., Riede U.-N. Digestorisches System. In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“, Riede U.-N., Werner M., Schaefer H.-E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004, 5. Auflage, 649-733
- [56] Herigstad A., Stefansdottir S., Aurlien H. EEG - when and how?. *Tidsskr Nor Laegeforen* 133 (2013) 48-52

- [57] Herold G. Alkoholkrankheit. In: „Innere Medizin“, Gerd Herold, Köln, 2011, 899-903
- [58] Hori G., Cao J. Selecting EEG components using time series analysis in brain death diagnosis. *Cogn Neurodyn* 5 (2011) 311-319
- [59] Hünnerbein R. Radiologische Verfahren. In: „Duale Reihe Radiologie“, Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011, 3. Auflage, 63-94
- [60] Jain N., Florence S.L., Qi H.X., Kaas J.H. Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 (2000) 5546-5550
- [61] Jenkins W.M., Merzenich M.M., Ochs M.T., Allard T., Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63 (1990) 82-104
- [62] Kaas J.H., Merzenich M.M., Killackey H.P. The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu Rev Neurosci* 6 (1983) 325-356
- [63] Kang T.W., Kim S.T., Byun H.S., Jeon P., Kim K., Kim H., Lee J.I. Morphological and functional MRI, MRS, perfusion and diffusion changes after radiosurgery of brain metastasis. *Eur J Radiol* 72 (2009) 370-380
- [64] Karcher H., Schultes G. Mikronerven Chirurgie im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich In: „Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie“, Horch H.-H. (Hrsg.), Urban & Fischer, München Jena, 2010, 4. Auflage, 367-385
- [65] Karl A., Muhlnickel W., Kurth R., Flor H. Neuroelectric source imaging of steady-state movement-related cortical potentials in human upper extremity amputees with and without phantom limb pain. *Pain* 110 (2004) 90-102
- [66] Katou F., Shirai N., Kamakura S., Ohki H., Motegi K., Andoh N., Date F., Nagura H. Intraoral reconstruction with innervated forearm flap: a comparison of sensibility and reinnervation in innervated versus noninnervated forearm flap. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80 (1995) 638-644
- [67] Katz D.B., Simon S.A., Moody A., Nicolelis M.A. Simultaneous reorganization in thalamocortical ensembles evolves over several hours after perioral capsaicin injections. *J Neurophysiol* 82 (1999) 963-977

- [68] Kimata Y., Uchiyama K., Ebihara S., Kishimoto S., Asai M., Saikawa M., Ohyama W., Haneda T., Hayashi R., Onitsuka T., Nakatsuka T., Harii K. Comparison of innervated and noninnervated free flaps in oral reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 104 (1999) 1307-1313
- [69] Knecht S., Henningsen H., Hohling C., Elbert T., Flor H., Pantev C., Taub E. Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 121 (1998) 717-724
- [70] Knecht S., Ringelstein E.-B. Neuronale Plastizität am Beispiel des somatosensorischen Systems. *Nervenarzt* 70 (1999) 889-898
- [71] Kreppel M., Rothamel D., Zöller J. E. Diagnostik und Therapie des oralen Plattenepithelkarzinoms. *Oralchirurgie Journal* 3 (2012) 6-15
- [72] Lancaster J.L., Woldorff M.G., Parsons L.M., Liotti M., Freitas C.S., Rainey L., Kochunov P.V., Nickerson D., Mikiten S.A., Fox P.T. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10 (2000) 120-131
- [73] Lancaster J.L., Summerlin R.L., Freitas C.S., Fox P.T., Evans A.C., Toga A.W., Mazziotta J.C. Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5 (1997) 238-242
- [74] Laux G., Abhängigkeit und Sucht. In: „Psychiatrie und Psychotherapie“, Möller H.-J., Laux G., Deister A. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009, 4. Auflage, 307-334
- [75] Lehmann-Horn F. Motorische Systeme. In: „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“, Schmidt N., Lang F, Heckmann, M. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, 31. Auflage, 127-162
- [76] Lenarz T., Boenninghaus H.-G. Hals. In: „Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde“, Lenarz T., Boenninghaus H.-G. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012, 14. Auflage, 339-361
- [77] Lin Y.H., Hsieh S.C., Chao C.C., Chang Y.C., Hsieh S.T. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *J Peripher Nerv Syst* 10 (2005) 269-281
- [78] Logothetis N.K., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412 (2001) 150-157
- [79] Lucantoni C., Marinelli S., Refe A., Tomassini F., Gaetti R. Course of pain sensitivity in aging: pathogenetical aspects of silent cardiopathy. *Arch Gerontol Geriatr* 24 (1997) 281-286

- [80] Luo C., Guo Z.W., Lai Y.X., Liao W., Liu Q., Kendrick K.M., Yao D.Z., Li H. Musical training induces functional plasticity in perceptual and motor networks: insights from resting-state FMRI. *PLoS One* 7 (2012) 365-368
- [81] Mangraviti A., Casali C., Cordella R., Legnani F.G., Mattei L., Prada F., Saladino A., Perin A., Dimeco F. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* (2012) 374-378
- [82] Masur K.F., Neumann M. Anfallskrankheiten. In: „Duale Reihe Neurologie“, Bob A., Bob K. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007, 6. Auflage, 500-543
- [83] McFadzean R.M., Condon B.C., Barr D.B. Functional magnetic resonance imaging in the visual system. *J Neuroophthalmol* 19 (1999) 186-200
- [84] McKenna T.M., Ashe J.H., Weinberger N.M. Cholinergic modulation of frequency receptive fields in auditory cortex: I. Frequency-specific effects of muscarinic agonists. *Synapse* 4 (1989) 30-43
- [85] Merzenich M.M., Nelson R.J., Stryker M.P., Cynader M.S., Schoppmann A., Zook J.M. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 224 (1984) 591-605
- [86] Meßlinger K. Somatoviszzerale Sensibilität. In: „Physiologie“, Klinke R., Pape H.-C., Silbernagl, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 5. Auflage, 627-656
- [87] Meßlinger K. Somatoviszzerale Sensibilität. In: „Physiologie“, Klinke R., Pape H.-C., Silbernagl, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2010, 6. Auflage, 644-675
- [88] Metherate R., Tremblay N., Dykes R.W. Transient and prolonged effects of acetylcholine on responsiveness of cat somatosensory cortical neurons. *J Neurophysiol* 59 (1998) 1253-1276
- [89] Miki A., Liu G.T., Modestino E.J., Liu C.S., Bonhomme G.R., Dobre C.M., Haselgrove J.C. Functional magnetic resonance imaging of the visual system. *Curr Opin Ophthalmol* 12 (2001) 423-431
- [90] Miyamoto J.J., Honda M., Saito D.N., Okada T., Ono T., Ohyama K., Sadato N. The representation of the human oral area in the somatosensory cortex: a functional MRI study. *Cereb Cortex* 16 (2006) 669-675
- [91] Morcom A.M., Fletcher P.C. Does the brain have a baseline? Why we should be resisting a rest. *NeuroImage* 37 (2007) 1073-1082

- [92] Müllbacher W. Neuroplastizität. In: „Klinische Neuropsychologie“, Lehrner J., Pusswald G., Fertl E., Strubreither W., Kryspin-Exner I. (Hrsg.), Springer Vienna, Vienna, 2011, 611-625
- [93] Nakamura A., Yamada T., Goto A., Kato T., Ito K., Abe Y., Kachi T., Kakigi R. Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *NeuroImage* 7 (1998) 377-386
- [94] Neri M., Agazzani E. Aging and right-left asymmetry in experimental pain measurement. *Pain* 19 (1984) 43-48
- [95] Ni Z., Anastakis D.J., Gunraj C., Chen R. Reversal of cortical reorganization in human primary motor cortex following thumb reconstruction. *J Neurophysiol* 103 (2010) 65-73
- [96] Nicolelis M.A., Lin R.C., Woodward D.J., Chapin J.K. Induction of immediate spatiotemporal changes in thalamic networks by peripheral block of ascending cutaneous information. *Nature* 361 (1993) 533-536
- [97] Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (1990) 9868-9872
- [98] Pape H.-C. Integrative Funktionen des Gehirns. In: „Physiologie“, Klinker R., Pape H.-C., Silbernagl, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 5. Auflage, 801-833
- [99] Pickard R.K., Xiao W., Broutian T.R., He X., Gillison M.L. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18-30 years. *Sex Transm Dis* 39 (2012) 559-566
- [100] Pons T.P., Garraghty P.E., Ommaya A.K., Kaas J.H., Taub E., Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 252 (1991) 1857-1860
- [101] Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (2001) 676-682
- [102] Raichle M.E., Snyder A.Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage* 37 (2007) 1083-1090
- [103] Recanzone G.H., Merzenich M.M., Jenkins W.M., Grajski K.A., Dinse H.R. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol* 67 (1992) 1031-1056

- [104] Reith W. Magnetresonanztomographie. In: „Diagnostische und interventionelle Radiologie“, Vogl T.J., Reith W., Rummeny E.J. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011, 37-44
- [105] Riede U.-N., Drexler H., Ihling C., Kaiserling E., Müntefering H. Kardiovaskuläres System. In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“, Riede U.-N., Werner M., Schaefer H.-E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004, 5. Auflage, 421-498
- [106] Riede U.-N., Walch A., Wiestler O.D. Störungen des Zellwachstums. In: „Allgemeine und spezielle Pathologie“, Riede U.-N., Werner M., Schaefer H.-E. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2004, 5. Auflage, 329-384
- [107] Sakai K., Watanabe E., Onodera Y., Itagaki H., Yamamoto E., Koizumi H., Miyashita Y. Functional mapping of the human somatosensory cortex with echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 33 (1995) 736-743
- [108] Sakamoto K., Nakata H., Kakigi R. Somatotopic representation of the tongue in human secondary somatosensory cortex. *Clin Neurophysiol* 119 (2008) 2125-2134
- [109] Sakamoto K., Nakata H., Kakigi R. Somatosensory-evoked magnetic fields following stimulation of the tongue in humans. *Clin Neurophysiol* 119 (2008) 1664-1673
- [110] Sanders A., Slade G., Patton L. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the US adult population reply. *Oral Dis* (2012) 225-228
- [111] Sanger J.R., Campbell B.H., Ye Z., Yousif N.J., Matloub H.S. Tongue reconstruction with a combined brachioradialis-radial forearm flap. *J Reconstr Microsurg* 16 (2000) 7-13
- [112] Santamaria E., Wei F.C., Chen I.H., Chuang D.C. Sensation recovery on innervated radial forearm flap for hemiglossectomy reconstruction by using different recipient nerves. *Plast Reconstr Surg* 103 (1999) 450-457
- [113] Schneider W., Frerichs O. Weichteil- und Weichteil-Knochen-Defekte im Ober- und Unterschenkelbereich. In: „Plastische Chirurgie: Band IV: Extremitäten“, Berger A., Hierner R. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009, 545-574
- [114] Schwartz R.D., Yu X., Katzman M.R., Hayden-Hixson D.M., Perry J.M. Diazepam, given postischemia, protects selectively vulnerable neurons in the rat hippocampus and striatum. *J Neurosci* 15 (1995) 529-539



- [115] Schwenzer N., Ehrenfeld M. Plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie. In: „Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie“, Schwenzer N., Ehrenfeld M. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2010, 4. Auflage, 435-478
- [116] Shah J.P., Candela F.C., Poddar A.K. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 66 (1990) 109-113
- [117] Singh K.D., Fawcett I.P. Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *NeuroImage* 41 (2008) 100-112
- [118] Singh N., Vrontakis M., Parkinson F., Chelikani P. Functional bitter taste receptors are expressed in brain cells. *Biochem Biophys Res Commun* 406 (2011) 146-151
- [119] Sommer M., Koch M.A., Paulus W., Weiller C., Buchel C. Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet* 360 (2002) 380-383
- [120] Stuart W.G. Gender, Pain and the Brain. *Pain. Clinical Updates XVI* (2008) 1-4
- [121] Talairach P., Tournoux J. Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. Georg Thieme Verlag, New York, 1998
- [122] Tamura Y., Shibukawa Y., Shintani M., Kaneko Y., Ichinohe T. Oral structure representation in human somatosensory cortex. *NeuroImage* 43 (2008) 128-135
- [123] Tanaka T., Ishigamori R. Understanding Carcinogenesis for Fighting Oral Cancer. *J Oncol.* (2011) 165-172
- [124] Tavakoli S.A., Khodadadi A., Azimi Saein A.R., Bahrami-Nasab H., Hashemi B., Tirgar N., Nozary Heshmati B. EEG abnormalities in clinically diagnosed brain death organ donors in Iranian tissue bank. *Acta Med Iran* 50 (2012) 556-559
- [125] Tie Y., Rigolo L., Norton I.H., Huang R.Y., Wu W., Orringer D., Mukundan S. Jr., Golby A.J. Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning-a feasibility study. *Hum Brain Mapp* (2013)
- [126] Tucker M.A., Andrew M.F., Ogle S.J., Davison J.G. Age-associated change in pain threshold measured by transcutaneous neuronal electrical stimulation. *Age Ageing* 18 (1989) 241-246

- [127] Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TMT): Statistiken des Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM). Tumorregister München (TRM) des Tumorzentrums München (TZM), München, 2011
- [128] Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15 (2002) 273-289
- [129] Uhlenbrock D., Reinartz J. ZNS. In: „Duale Reihe Radiologie“, Reiser M., Kuhn F.-P., Debus J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2011, 3. Auflage, 555-661
- [130] Ulfing N. Endhirn (Telencephalon). In: „Kurzlehrbuch Neuroanatomie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008
- [131] Ullsperger M., Derrfuß J. Funktionen frontaler Strukturen. In: „Kognitive Neurowissenschaften“, Karnath H.-O., Thier P. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012, 585-594
- [132] Uozumi T., Tamagawa A., Hashimoto T., Tsuji S. Motor hand representation in cortical area 44. *Neurology* 62 (2004) 757-761
- [133] Vargas C.D., Aballea A., Rodrigues E.C., Reilly K.T., Mercier C., Petruzzo P., Dubernard J.M., Sirigu A. Re-emergence of hand-muscle representations in human motor cortex after hand allograft. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 (2009) 7197-7202
- [134] Veldhuizen M.G., Albrecht J., Zelano C., Boesveldt S., Breslin P., Lundstrom J.N. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation. *Hum Brain Mapp* 32 (2011) 2256-2266
- [135] Watson P., Conroy A., Moran G., Duncan S. Retrospective study of sensitivity and specificity of EEG in the elderly compared with younger age groups. *Epilepsy Behav* 25 (2012) 408-411
- [136] Wayner M.J., Armstrong D.L., Polan-Curtain J.L., Denny J.B. Ethanol and diazepam inhibition of hippocampal LTP is mediated by angiotensin II and AT1 receptors. *Peptides* 14 (1993) 441-444
- [137] Weishaupt D., Köchli V.D., Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009
- [138] Welschehold S., Boor S., Reuland K., Thomke F., Kerz T., Reuland A., Beyer C., Gartenschlager M., Wagner W., Giese A., Müller-Forell W. Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Ärztebl Int* 109 (2012) 624-630

- [139] World Health Organization: WHO Global Status Report on Alcohol 2004. WHO, Genf, 2004
- [140] Williams H.K. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *Mol Pathol* 4 (2000) 165-172
- [141] Wittekindt C., Wagner S., Mayer C.S., Klusmann J.P. Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *Laryngorhinootologie* 91 (2012) 1-26
- [142] Wolff K.-D., Follmann M., Nast A. Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. *Dtsch Arztebl Int* 109 (2012) 829-835
- [143] Wolff K.-D., Hölzle F. Raising of Microvascular Flaps. A Systematic Approach. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2005
- [144] Yu P. Reinnervated anterolateral thigh flap for tongue reconstruction. *Head Neck* 26 (2004) 1038-1044
- [145] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): „Krebs in Deutschland 2007/2008“. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin, 2012, 8. Auflage

## 10 Anhang

### I Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Lokalisationen von Mundhöhlenkarzinomen  
Diagramm erstellt nach Daten des DÖSAK
- Abb.2:** Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs)  
Modifiziert nach: „Krebs in Deutschland 2007/2008“. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012, 8. Ausgabe
- Abb. 3:** Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, Deutschland 2007-2008  
Diagramm erstellt nach: „Krebs in Deutschland 2007/2008“. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012, 8. Ausgabe
- Abb. 4:** Mechanismen der Tumorgenese
- Abb. 5:** Tumorgenese
- Abb. 6:** 5-Jahres-Überlebenskurven nach Diagnosestellung eines Malignoms in Mundhöhle/Rachen, Deutschland 2007-2008  
Diagramm erstellt nach: „Krebs in Deutschland 2007/2008“. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012, 8. Ausgabe
- Abb. 7:** Hirnareale nach Brodmann, Brodmann-Areale, BA (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)  
a) Lateralansicht mit Einteilung der Hirnareale nach Brodmann  
b) Lage der verschiedenen sensorischen, motorischen und assoziativen Hirnareale  
Aus: Luhmann, H. J., Integrative Funktionen des Nervensystems. In: „Physiologie“, Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R. (Hrsg.), Urban & Fischer, München Jena, 2008, 5. Auflage, 253-304 (S. 282) (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)

- Abb. 8:** Sensorischer Homunculus (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)  
 Modifiziert nach: Alzheimer, C., Somatoviszzerale Sensibilität. In: „Physiologie“, Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R. (Hrsg.), Urban & Fischer, München Jena, 2008, 5. Auflage, 49-164 (S. 65) (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)
- Abb. 9:** Motorischer Homunculus (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München)  
 Modifiziert nach: Illert, M., Zerebraler Kortex. In: Motorisches System. In: „Physiologie“, Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R. (Hrsg.), Urban & Fischer, München Jena, 2008, 5. Auflage, 165-252 (S. 207) (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)
- Abb. 10:** Kortikale Repräsentation der Zunge (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)  
 Modifiziert nach: Alzheimer, C., Somatoviszzerale Sensibilität. In: „Physiologie“, Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R. (Hrsg.), Urban & Fischer, München Jena, 2008, 5. Auflage, 49-164 (S. 65) (mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlages, München Jena)
- Abb. 11:** Kortikale Reorganisation nach Amputation
- Abb. 12:** Allgemeiner Ablauf der Studie
- Abb. 13:** Oberkiefer-Löffel mit LEGO®-Stein zur Befestigung der Stimulationssonde
- Abb. 14:** Lage der Sonde bei habitueller Zungenposition
- Abb. 15:** CAD-Darstellung der elektrischen Stimulationssonde  
**Links:** Ansicht von oben mit Anschlusskabel (A) für das Nervenstimulationsgerät Stimuplex HNS 12® und Gegenstück (B) zur Fixierung an der individuellen Gaumenplatte  
**Rechts:** Ansicht von unten mit Elektroden aus ferromagnetischem Material (C)
- Abb. 16:** Stimuplex HNS 12® (mit freundlicher Genehmigung der Fa. B. Braun AG Melsungen)
- Abb. 17:** Stimuplex HNS 12® während der Stimulationsmessung
- Abb. 18:** Überprüfung der Lage der ST im MRT mit der Stimulationssonde

- Abb. 19:** Ein extern geschalteter Stromkreis (1) erhält seine Kommandos direkt von dem mit ihm verbundenen Forschungsrechner (4) und leitet das Signal für die elektrische Reizung an den Stimuplex HNS 12® (2) weiter, bei den ST kommt es zur Zungenreizung (5) über die Sonde. Das Verbindungskabel zwischen Stimulationssonde und externem Schaltkreis ist lang genug gewählt, sodass es von dem MRT-Raum in den Kontrollraum reicht. Der MRT-Rechner (3) ist von dem beschriebenen Stimulationskreis galvanisch getrennt.
- Abb. 20:** Lage der Stimulationssonde
- Abb. 21:** Einsetzen der Stimulationssonde
- Abb. 22:** Aktivierte Hirnareale Prob > Pat, bilaterale Gyri prae- und postcentrales
- Abb. 23:** Aktivierungsmuster bei Pat (1) und Prob (2), Gyrus praecentralis rechts (MNI: 56 / -2 / 10)
- Abb. 24:** Aktivierungsmuster bei Pat (1) und Prob (2), Gyrus praecentralis links (MNI: -62 / -2 / 32)
- Abb. 25:** Aktivierte Hirnareale Pat > Prob, Gyrus postcentralis rechts
- Abb. 26:** Aktivierungsmuster bei Pat (1) und Prob (2), Gyrus postcentralis rechts (MNI: 34 / -28 / 48)
- Abb. 27:** Aktivierte Hirnregionen bei elektrischer Stimulation der Zunge bei den Probanden; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis
- Abb. 28:** Homunculus (2) und entsprechende Hirnareale BA 1, 2 und 3 am Beispiel der linken Großhirnhemisphäre (1) (mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages, Berlin Heidelberg)
- (1) Modifiziert nach: Hacke, W., Die neurologische Untersuchung und die wichtigsten Syndrome. In: „Neurologie“, Hacke, W. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, 13. Auflage, 3-77 (S. 54) ) (mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages, Berlin Heidelberg)
- (2) Modifiziert nach: Lang, F., Lang, P., Somatoviszzerale Sensorik. In: „Basiswissen Physiologie“, Lang, F., Lang, P. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007, 2. Auflage, 367-387 (S. 373) ) (mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages, Berlin Heidelberg)
- Abb. 29:** Aktivierte Hirnareale bei elektrischer Zungenstimulation bei dem Probandenkollektiv
- Abb. 30:** Aktivierte Hirnregion bei elektrischer Stimulation der Zunge bei den Patienten; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; MNI-Koordinaten: 46 / 18 / 8 (Gyrus praecentralis rechts)

- Abb. 31:** Render surface-Darstellung der aktivierten Hirnareale unter Stimulation bei den Kollektiven im rechten Gyrus praecentralis (zu Demonstrationszwecken  $p < 0.1$ ); *grüner Blob*: Probanden; *gelber Blob*: Patienten
- Abb. 32:** Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke;  $p < 0.05$ ,  $\kappa = 0$ ; *Pat > Prob*: Deaktivierung bei den Pat (1), Aktivierung bei den Prob (2); MNI-Koordinaten: 46 / 18 / 8 (Gyrus praecentralis rechts)
- Abb. 33:** Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke;  $p < 0.05$ ,  $\kappa = 20$ ; *Prob > Pat*: Deaktivierung bei den Pat (1), Aktivierung bei den Prob (2); MNI-Koordinaten: 56 / -2 / 10 (Gyrus praecentralis rechts)
- Abb. 34:** Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke;  $p < 0.05$ ,  $\kappa = 20$ ; *Prob > Pat*: Deaktivierung bei den Pat (1), Aktivierung bei den Prob (2); MNI-Koordinaten: -62 / -6 / 32 (Gyrus postcentralis links)

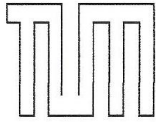
## II Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Relatives Erkrankungsrisiko für Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome in Abhängigkeit der Trink-Kategorie, WHO 2004;  
Tabelle erstellt mit Daten aus: World Health Organization: WHO Global Status Report on Alcohol 2004, WHO (Hrsg.), Genf, 2004
- Tab. 2:** Verdächtige Schleimhautläsionen
- Tab. 3:** TNM-Klassifikation der UICC für Mundhöhlenkarzinome;  
Tabelle erstellt mit Daten aus: Wittekind, C, Meyer, H.-J. (Hrsg.), ,TNM Klassifikation maligner Tumore', Wiley-VCH, Weinheim, 2012, 7. Auflage
- Tab. 4:** Stadieneinteilung der UICC für Mundhöhlenkarzinome;  
Tabelle erstellt mit Daten aus: Wittekind, C, Meyer, H.-J. (Hrsg.), ,TNM Klassifikation maligner Tumore', Wiley-VCH, Weinheim, 2012, 7. Auflage
- Tab. 5:** Probanden
- Tab. 6:** Patienten
- Tab. 7:** Messprotokoll der Stimulationsmessungen: jeweils 4 Stimulationseinheiten am linken bzw. rechten Zungenrücken; bei Ruhe erfolgte keine elektrische Reizung
- Tab. 8:** Probanden
- Tab. 9:** Patienten
- Tab. 10:** Ergebnisse des Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; \*p < 0.05, unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ; \*\*p < 0.05, unkorrigiert;  $\kappa = 20$
- Tab. 8:** Patientenkollektiv
- Tab. 9:** Schmerzschwellen bei den zwei Studienkollektiven
- Tab. 10:** Ergebnisse des Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; \* p < 0.05, unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ; \*\* p < 0.05, unkorrigiert;  $\kappa = 20$



- Tab. 11:** Patientenkollektiv
- Tab. 12:** Schmerzschwellen bei den zwei Studienkollektiven
- Tab. 13:** Ergebnisse des Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; \*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ; \*\*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 20$
- Tab. 14:** Ergebnisse des Two-Sample t-Test, korrigiert für Alter und Stromstärke; maskiert für Gyrus prae- und postcentralis; \*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 0$ ; \*\*  $p < 0.05$ , unkorrigiert;  $\kappa = 20$
- Tab. 15:** Patientenkollektiv

### III Aufklärungsbogen



Abteilung für Neuroradiologie  
der Technischen Universität München,  
Klinikum rechts der Isar



*Kortikale Repräsentation bei somatosensorischer Stimulation der Zunge nach  
partieller Glossektomie und Rekonstruktion mittels mikrovaskulärem  
Transplantat*

#### **Patientenaufklärung und -Einwilligung**

Patientenname Initialen: \_\_\_\_\_ Patientennr.: \_\_\_\_\_

Sehr geehrter Patient,

in der Abteilung für Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar wird klinische und neurowissenschaftliche Forschung sowohl im Bereich der funktionellen als auch der strukturellen und anatomischen Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Diese Untersuchungen dienen der Erforschung von Regenerationsprozessen im Bereich der Nerven nach Rekonstruktion eines Zungenteiles im Rahmen einer operativen Tumortherapie. Dabei soll herausgefunden werden, ob ein nervaler Anschluss eines mikrovaskulären Lappentransplantates nach Zungenteilresektion zu einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten führt.

Sie sind durch die Leiter der Studie, Dr. Florian Bauer, Christina Wendl

.....

am ..... über folgendes unterrichtet worden:

Diese Untersuchungen sind nicht invasiv (d.h. körperlich nicht weiter belastend) und beeinträchtigen Sie nach heutigem Kenntnisstand nicht.

Die angewandten Untersuchungsmethoden basieren auf der Magnetresonanz-Tomographie, die als Routineuntersuchung bereits seit vielen Jahren etabliert ist. Zur Untersuchung werden Sie nach sorgfältiger Anweisung auf einer speziellen Liege mit dem Kopf voraus in den Tomographen gefahren. Dabei handelt es sich um ein röhrenförmiges Gebilde, in dem Sie auf dem Rücken liegen, und aus dem Sie über Spiegel heraussehen können. Über Sprechanlage und Mikrophon stehen Sie in ständiger Verbindung mit dem Personal, welches Sie außerdem mittels einer Videokamera ständig im Auge hat.

Während eines Aufenthalts im Scanner, der 45 Minuten nicht überschreiten wird und im Normalfall ca. 35 Minuten dauert, werden sowohl anatomische Bilder Ihres Gehirns mit unterschiedlichen Kontrasten und Auflösungen aufgenommen als auch funktionelle Studien durchgeführt. Zu diesem Zweck wird Ihnen nach etwa der halben Messzeit die bereits vorher angepasste intraorale Oberkieferschiene zusammen mit einer elektrischen Stimulationssonde eingesetzt.

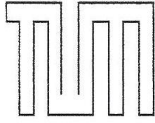
Für diese funktionelle Studie wird keine aktive Mitarbeit Ihrerseits benötigt. Vor Beginn des Experiments werden Sie noch einmal genau über den Ablauf des Experiments informiert und haben ausreichend Gelegenheit, sich mit der experimentellen Umgebung vertraut zu machen. Ihre individuelle Schmerzschwelle im Bereich der Zunge wird dabei vor jeder Untersuchung außerhalb des MRT mittels langsamer Steigerung der applizierten Stromstärke ermittelt. Die während der Messung applizierten elektrischen Stimuli sollen dabei nur spürbar, auf keinen Fall jedoch schmerzhaft sein.

**Die Datenschutzbestimmungen werden beachtet. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht. Anhand der gewonnenen Erkenntnisse aus der Studie sollen die bekannten Operationstechniken weiterentwickelt werden. Ziel ist es, für Patienten mit Zungenteilresektion und Plastik eine Verbesserung der Lebensqualität zu erwirken.**

**Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist freiwillig. Es steht Ihnen frei, die Untersuchung jederzeit ohne Angabe einer Begründung abubrechen, auch nach schriftlicher Zusage zu dieser Untersuchung. Es entstehen Ihnen daraus keine Nachteile.**

Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Technischen Universität München am 04.05.2010 gebilligt. Die Verantwortung während der gesamten Studie tragen Dr. Florian Bauer, Christina Wendl, Prof. Dr. Dr. K.-P. Wolff und Prof. Dr. Claus Zimmer. (**Kontakt:** Ismaninger Str. 22, 81675 München).

Über die Risiken der MRT-Untersuchung werden Sie mittels eines separaten Aufklärungsbogens, welchen Sie unmittelbar vor der Untersuchung erhalten, informiert.



Abteilung für Neuroradiologie  
der Technischen Universität München,  
Klinikum rechts der Isar



*Kortikale Repräsentation bei somatosensorischer Stimulation der Zunge nach  
partieller Glossektomie und Rekonstruktion mittels mikrovaskulärem  
Transplantat*

### **Einwilligung in die Teilnahme an o.g. MRT-Studie**

(MRT: Magnetresonanztomographie)

Name des Patienten .....

Geburtsdatum ..... Gewicht: .....

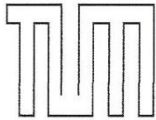
Anschrift .....

.....

Telefon/Email .....

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass an mir im Rahmen einer Studie MRT-Messungen vorgenommen werden. Ich wurde durch ein mir verständliches Merkblatt informiert und hatte Gelegenheit, alle mir wichtigen Fragen bezüglich der Studie an den untersuchenden Wissenschaftler und beteiligten Arzt zu stellen.

Ich bin darüber aufgeklärt, dass Schrittmacherträger nicht untersucht werden dürfen und dass Metallteile, die sich im oder am Körper befinden, je nach Art und Lage eine Gefährdung für mich darstellen. Über etwaige in meinem Körper befindliche Metallteile, soweit sie mir bekannt sind, habe ich das Untersuchungspersonal informiert.



Abteilung für Neuroradiologie  
der Technischen Universität München,  
Klinikum rechts der Isar



Die Datenschutzbestimmungen werden beachtet. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht. Aus den gewonnenen Erkenntnissen wird mir kein direkter Nutzen entstehen, sie werden jedoch für die Weiterentwicklung von Operationstechniken benötigt.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit meine Teilnahme an der Studie abbrechen kann, ohne dass mir Nachteile entstehen.

Ich willige in die Teilnahme an der MRT Studie ein:

.....  
Ort, Datum und Unterschrift des Patienten

.....  
Ort, Datum und Unterschrift des Arztes

## IV Händigkeitstest

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Bitte kreuzen Sie an, welche Hand Sie bei folgenden Aktivitäten benutzen.  
 Nur wenn Sie beide Hände etwa gleich häufig benutzen, wählen Sie bitte "Beide".  
 Wenn Sie für eine bestimmte Tätigkeit niemals die andere Hand benutzen, wählen Sie bitte "Nein".

Wenn Sie...	Welche Hand benutzen Sie?			Benutzen Sie jemals die andere Hand?
...schreiben:	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...malen:	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...etwas werfen:	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...eine Schere benutzen:	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...sich die Zähne putzen:	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...ein Messer benutzen (ohne Gabel):	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...einen Löffel benutzen:	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel):	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...ein Streichholz anzünden:	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein
...eine Schachtel öffnen (Hand am Deckel):	<input type="radio"/> Links	<input type="radio"/> Rechts	<input type="radio"/> Beide	<input type="radio"/> Ja   <input type="radio"/> Nein

VIELEN DANK

FÜR IHRE

ANTWORTEN!

Edinburgh  
 Handedness  
 Inventory

© Mark S. Cohen

## DANKSAGUNG

„KEINE SCHULD IST DRINGENDER ALS DIE, DANKE ZU SAGEN.“

MARCUS TULLIUS CICERO

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff gilt mein besonderer Dank für die Überlassung dieses interessanten und spannenden Themas sowie der Ermöglichung und Durchführung meiner Dissertationsarbeit.

Ebenso möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Florian Bauer für die engagierte Betreuung und hilfreiche Unterstützung in technischen und organisatorischen Dingen, die anregenden Diskussionen und konstruktiven Kritiken an meiner Arbeit bedanken.

Ohne die Unterstützung von Frau Christina Bajer und Frau Dr. Susanne Neufang hätte die statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung nicht derart stattfinden können, sodass auch ihnen an dieser Stelle ein großer Dank gebührt.

Des Weiteren bin ich Frau Josette Höhn für die Durchführung der MRT-Messungen zu großem Dank verpflichtet, ebenso wie all meinen Freunden und Kollegen, die sich in ihrer Freizeit als Probanden für diese Arbeit zur Verfügung stellten.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch meinen Familienangehörigen in Spanien und Deutschland sowie all meinen Freunden aussprechen, die mich stets unterstützten und motivierten.

Der größte Dank geht allerdings an alle Patienten, die sich trotz ihrer schweren Erkrankung als Studienteilnehmer freiwillig zur Verfügung stellten.

Diese Arbeit widme ich in tiefer Dankbarkeit meinen Eltern, die mich stets gefördert und mir in jeder Hinsicht so Vieles ermöglicht haben.



# CURRICULUM VITAE

## ZUR PERSON

**NATALIA CHRISTINE ECKSTEIN**

geboren am 08.01.1984 in Mönchengladbach

## SCHULISCHE BILDUNG

1990 - 1994	Adalbert-Stifter-Grundschule, Würzburg
1994 - 2003	Gisela-Gymnasium Niedernburg, Passau
JUNI 2003	Ablegung der allgemeinen Hochschulreife
SEPTEMBER 2003	Ablegung der spanischen Hochschulzugangsberechtigung (PAU) am Spanischen Generalkonsulat in Köln

## STUDIUM

WINTERSEMESTER 2003 / 04	Studium der Politikwissenschaften und Soziologie an der Universität Regensburg
AB SOMMERSEMESTER 2004	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
APRIL 2005	Ablegung der naturwissenschaftlichen zahnärztlichen Vorprüfung
APRIL 2007	Ablegung der zahnärztlichen Vorprüfung
AB SOMMERSEMESTER 2008	Doppelstudium der Fächer Zahnheilkunde und Humanmedizin an der LMU München
APRIL 2010	Ablegung des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
14.02. - 12.07.2011	Staatsexamen im Fach Zahnheilkunde an der LMU München
JULI 2011	Erteilung der Approbation als Zahnärztin durch die Regierung von Oberbayern
SEIT AUGUST 2013	Praktisches Jahr

## PROMOTION

SEIT MAI 2010	Doktorandin zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München; Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff  Thema: Reorganisation des somatosensorischen Kortex in Ruhe und unter Stimulation gemessen mittels fMRT an Patienten mit plastischer Rekonstruktion nach partieller Glossektomie
---------------	---