



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer)

**Auswirkungen der präoperativen Kartierung  
motorischer Funktion des Kortex mittels navigierter  
transkranieller Magnetstimulation bei Patienten mit  
Läsionen in motorisch eloquenten Gehirnarealen**

Jamil Josef Sabih

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

*Doktors der Medizin*

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S. M. Krieg

2. Univ.-Prof. Dr. B. Meyer

Die Dissertation wurde am 15.09.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.05.2016 angenommen.

**Für meine Eltern  
und meine Familie**

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1. Notwendigkeit der präoperativen Kartierung.....	1
1.2. Aufbau der Hirnstruktur.....	2
1.3. Plastizität des Kortex bei Tumoren.....	9
1.4. Methoden zur Kartierung des Motorkortex.....	11
1.4.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	11
1.4.2. Magnetoenzephalographie.....	13
1.4.3. Transkranielle Magnetstimulation.....	13
1.4.3.1. Historische Anfänge.....	13
1.4.3.2. Navigierte transkranielle Magnetstimulation.....	15
1.4.4. Direkte kortikale Stimulation (DCS).....	17
1.4.5. Aktuelle Studienlage dieser Kartierungsmethoden.....	18
1.5. Fragestellung dieser Arbeit.....	20
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>22</b>
2.1. Patientenkollektiv.....	22
2.1.1. Patientenauswahl.....	22
2.1.2. Paarvergleich.....	22
2.2. Magnetresonanztomographie.....	23
2.3. Navigierte transkranielle Magnetstimulation.....	24
2.3.1. Das eXimia-System.....	24
2.3.2. Ablauf der nTMS-Untersuchung.....	27
2.4. Intraoperative Technik.....	32
2.5. Klinische Evaluation.....	33
2.6. Anästhesie.....	34
2.7. Postoperative Evaluation.....	34
2.8. Ethischer Standard.....	35
2.9. Statistische Auswertung.....	35
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>36</b>
3.1. Paarvergleich.....	36
3.1.1. Patienten mit präoperativer nTMS-Kartierung.....	37
3.1.2. Kontrollgruppe: Patienten ohne präoperative nTMS-Kartierung.....	38
3.2. Präoperatives nTMS.....	38
3.3. Einfluss der nTMS Daten auf den Neurochirurgen.....	38

3.3.1. Kraniotomiegröße .....	38
3.3.2. Dauer der Operation .....	41
3.4. Einfluss auf die Bewegungsfunktion der Patienten .....	41
3.5. Präoperative Parese und operationsbedingte Lähmung .....	43
3.6. Tumorart und operationsbedingte Lähmung .....	46
3.7. Tumorlokalisierung und operationsbedingte Lähmung .....	48
3.8. Resttumor .....	49
3.9. Resektionsausmaß und operationsbedingte Lähmung .....	50
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
4.1. Präoperatives nTMS .....	53
4.2. Einfluss der nTMS Daten auf den Neurochirurgen .....	54
4.3. Operationsbedingte Auswirkungen auf die Motorik .....	55
4.4. Auswirkungen einer präoperativen Parese .....	57
4.5. Auswirkungen der Tumorart .....	57
4.6. Auswirkungen der Tumorlokalisierung .....	57
4.7. Resttumor und Resektionsausmaß .....	58
4.8. Auswirkungen des Resektionsausmaßes .....	59
4.9. Funktionale Bildgebung .....	60
4.10. Anwendungsgrenzen der nTMS .....	62
4.11. Zukünftige Bedeutung der nTMS für die Neurochirurgie .....	65
4.12. Limitationen dieser Studie .....	70
4.13. Schlussfolgerung und Konsequenzen .....	71
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>72</b>
<b>6. REFERENZEN .....</b>	<b>74</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>86</b>
<b>8. DANKSAGUNG .....</b>	<b>87</b>
<b>9. LEBENS LAUF .....</b>	<b>88</b>
<b>10. VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>89</b>
10.1. Poster .....	89
10.2. Fachartikel .....	90

# 1. EINLEITUNG

---

## 1.1. Notwendigkeit der präoperativen Kartierung

In der Neurochirurgie ist es von höchster Wichtigkeit, dem Chirurgen das größtmögliche Maß an Informationen und damit Sicherheit für bevorstehende Operationen zur Verfügung zu stellen. Dies ist insbesondere bei der Resektion hirneigener Tumoren von großer Bedeutung. Dabei ist das Ziel des Operateurs, so viel Tumormasse wie möglich zu entfernen und dabei gleichzeitig die Funktionalität des Gehirns zu erhalten (Smith et al., 2008). Nur durch die Balance dieser beiden scheinbar widersprüchlichen Ziele kann ein maximaler Therapieerfolg des Patienten sichergestellt und damit die größtmögliche Lebensverlängerung bei gleichzeitig bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität ermöglicht werden (Capelle et al., 2013, Stummer et al., 2006).

Um diesem Ziel gerecht zu werden, werden heutzutage neben der Standardbildgebung wie Computertomographie und Magnetresonanztomographie immer mehr präoperative, nicht-invasive Methoden eingesetzt. Diese sind vorwiegend darauf ausgerichtet, nicht nur die Lokalisation einer Raumforderung, sondern auch essentiell funktionstragende Zentren des Gehirns aufzuzeigen, wie dies zum Beispiel in der mittlerweile oft zum Standardablauf gehörenden fMRT-Untersuchung der Fall ist. Um ein ebensolches relativ neues Werkzeug handelt es sich bei der navigierten transkraniellen Magnetstimulation (nTMS), deren Eignung als neue Untersuchungsmethode in dieser Dissertation beleuchtet werden soll.

## **1.2. Aufbau der Hirnstruktur**

Da ein Grundverständnis des Aufbaus des menschlichen Gehirns als Grundlage für das Verständnis dieser Studie unerlässlich ist, soll hier ein grober Überblick der aktuellen Annahmen über Aufbau und Struktur des menschlichen Gehirns gegeben werden.

Das menschliche Gehirn lässt sich grob in zwei Hauptschichten einteilen. Die erste Schicht ist die äußere „graue Substanz“, welche als Großhirnrinde oder Cortex cerebri bezeichnet wird und größtenteils aus den Nervenzellkörpern und Dendriten der Neurone besteht. Sie umgibt das gesamte Großhirn und ist circa 2-3 mm dick. Darunter liegt die zweite Schicht, welche auch als „weiße Substanz“ bezeichnet wird und die größtenteils aus den Nervenfasern der Neurone besteht. Es ist bereits lange bekannt, dass es in der menschlichen Kortexoberfläche Gyri und Areale gibt, welche man bestimmten Aufgabenbereichen anatomisch und histologisch zuordnen kann (Brodmann, 1909, Schünke et al., 2009). Die wohl bekannteste Einteilungen der Kortexoberfläche ist, neben der Benennung der anatomischen Strukturen und Gyri (Abbildung 1), die Einteilung nach Brodmann in histologisch zusammenhängende Areale (Abbildung 2) (Brodmann, 1909).

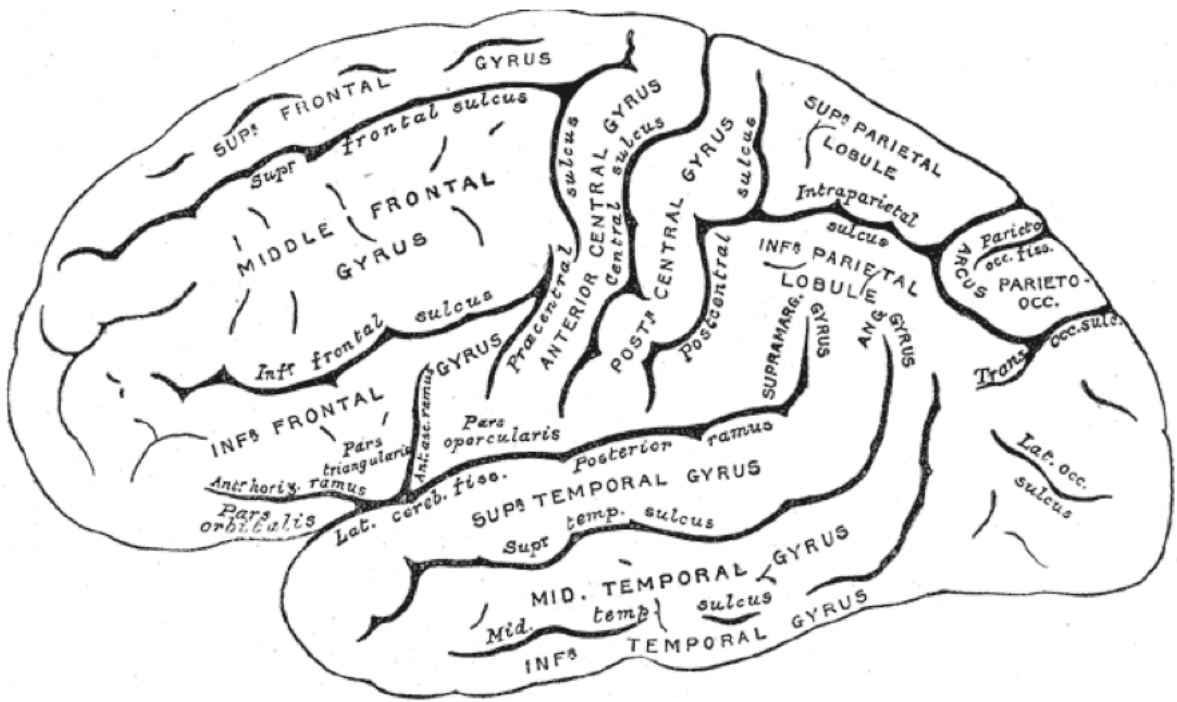


Abbildung 1: Anatomie des menschlichen Kortex mit Bezeichnung der jeweiligen Strukturen. (Quelle: „Anatomy of the Human Body“, 20. Edition, 1918, Henry Gray)

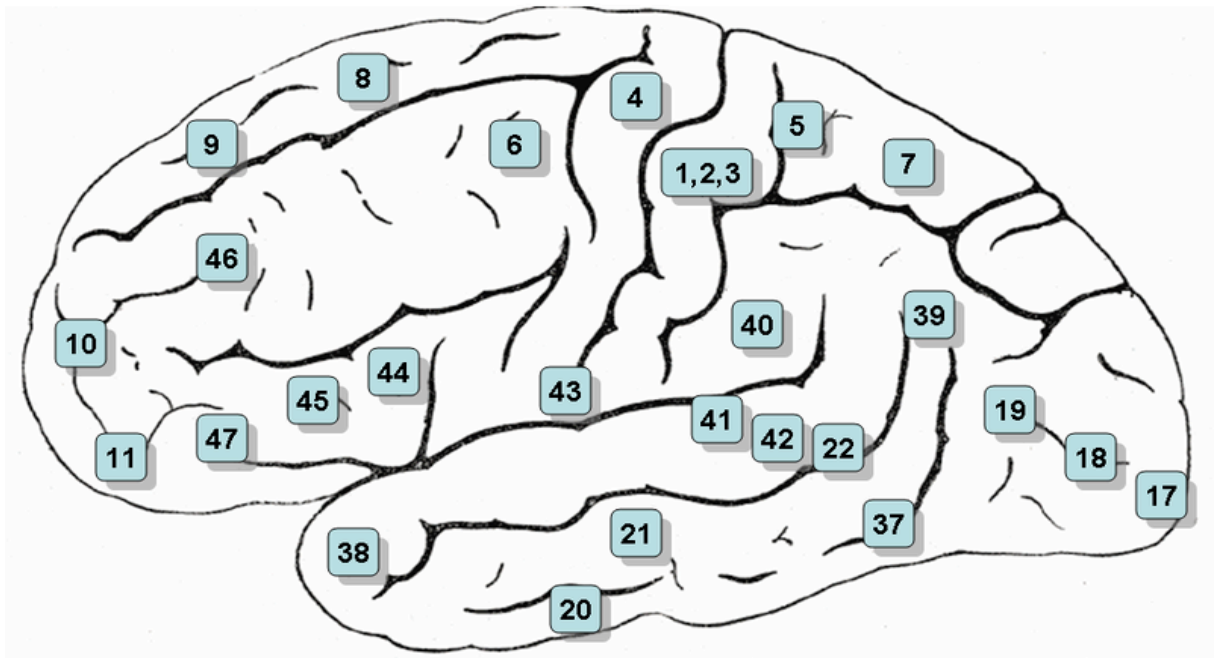


Abbildung 2: Anatomie des menschlichen Kortex ergänzt durch die Brodmann-Areale mit ihrer jeweiligen Bezifferung, hervorzuheben ist das Brodmann-Areal 4, welches dem primär- motorischen Kortex (M1) entspricht. (Quelle: „Anatomy of the Human Body“, 20. Edition, 1918, Henry Gray)

Da sich diese Studie auf den Motorkortex beschränkt, soll nun auf diese Region ein genaueres Augenmerk gelegt werden. Der Motorkortex ist die Rindenregion, welche als primäre Instanz für die Generierung motorischer Bewegungen zuständig ist. Schon lange ist bekannt, dass sich die primär-motorische Rinde (M1) hauptsächlich im Gyrus praecentralis befindet (Abbildung 3). Entgegen der früheren Annahme jedoch, dass sich die motorischen Zentren ausschließlich im Gyrus praecentralis befinden, konnte gezeigt werden, dass auch andere Areale des posterioren Frontallappens dem Motorkortex zugerechnet werden können. So werden heute funktionell auch das supplementär-motorische Areal (SMA) und das prämotorische Areal (PMA) dem Motorkortex zugerechnet. Beide Areale befinden sich größtenteils im Brodmann-Areal 6, wobei sich das PMA eher im lateralen Anteil und das SMA eher im mesialen Anteil davon befindet und bis in das Brodmann-Areal 8 hineinragt (Schünke et al., 2009, Schmidt et al., 2011).



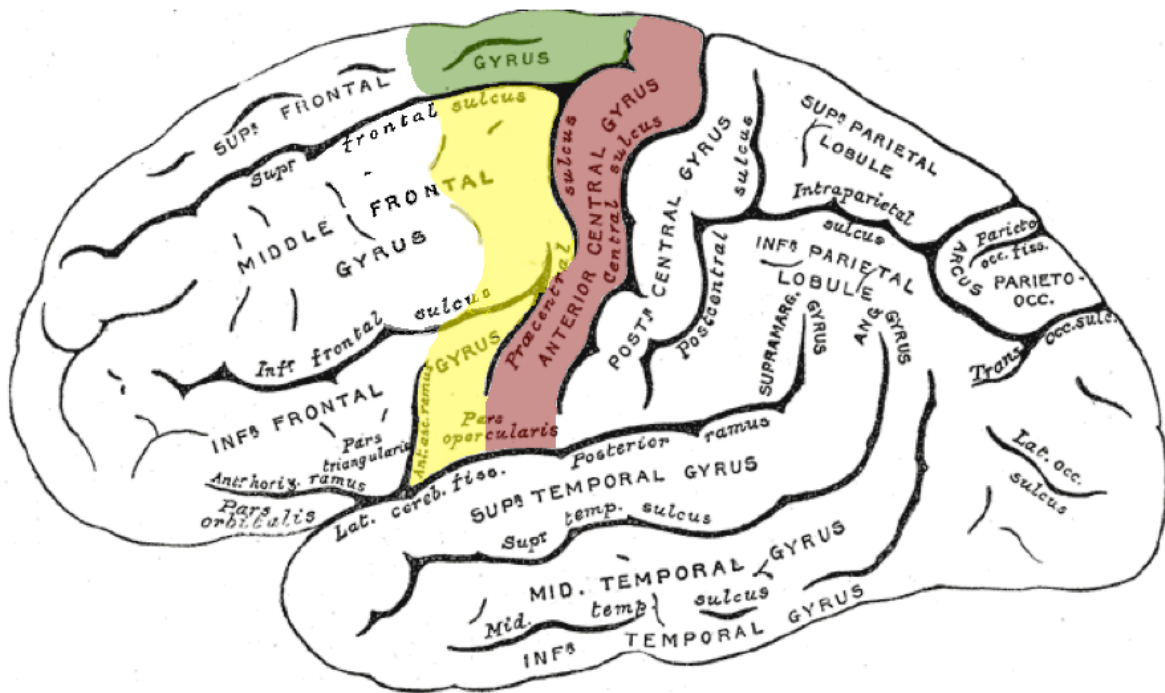


Abbildung 3: Anatomie des menschlichen Kortex. Nachträglich wurden in verschiedenen Farben motorische Funktionszentren eingezeichnet, wobei in rot die primäre-motorische Rinde (M1), in grün die supplementär motorischen Areale (SMA) und in gelb die prämotorischen Areale (PMA) dargestellt sind. (Quelle: „Anatomy of the Human Body“, 20. Edition, 1918, Henry Gray)

Während die Neurone aus M1 überwiegend nach Kreuzung ihrer Axone im Hirnstamm und Umschaltung auf das erste Motoneuron auf Rückenmarksebene die Willkürmotorik versorgen, wird angenommen, dass sowohl SMA als auch PMA eher Aufgaben wie das Erstellen von Bewegungsabläufen oder die Initiation der Willkürmotorik erfüllen (Schmidt et al., 2011, Schünke et al., 2009).

Ein für diese Studie besonders wichtiger Aspekt der primär-motorischen Rinde (M1) ist die Somatotopie. Darunter ist zu verstehen, dass bestimmte Bereiche auf dem Gyrus praecentralis (M1) für die motorische Willkürversorgung bestimmter Muskeln des menschlichen Körpers im Allgemeinen zuständig sind und zwar in dem Maße, dass benachbarte Kortexstrukturen auch für die Versorgung benachbarter Körperregionen zuständig sind. Dadurch ist man in der Lage eine „Karte“ der Repräsentationen des menschlichen Körpers auf den Gyrus zu skizzieren, um damit wiederum

generelle Vorhersagen über die kortikale Lokalisation bestimmter Muskelgruppen zu treffen. Ein derart auf den Gyrus praecentralis skizzierter menschlicher Körper wird als „Homunculus“ bezeichnet und wurde erstmals 1950 von Penfield und Rasmussen erstellt (Abbildung 4) (Penfield, 1950).

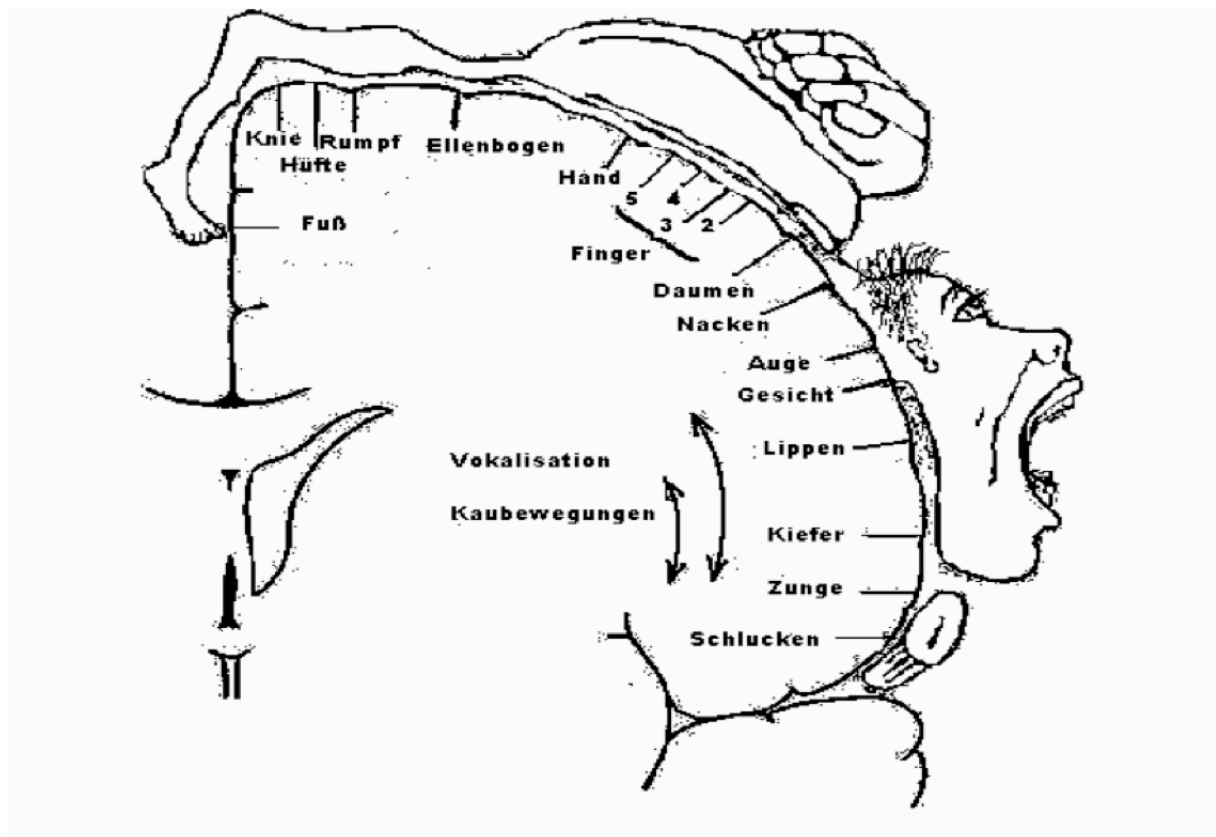


Abbildung 4: Homunculus: Man sieht die kortikale Lokalisation der menschlichen Muskelgruppen beginnend mit dem Fuß in der Mantelkante und endend mit der Zunge in der Sylvischen Fissur. Auffällig ist die besonders große Repräsentation der Hand und die im Vergleich kleine Repräsentation von Fuß und Bein tief unterhalb der Mantelkante. (Quelle: „The cerebral cortex of man“ von Penfield, W. und Rasmussen T., The Macmillan Company, New York, N.Y. 1950)

Beim Homunculus fällt sofort auf, dass bestimmte Areale des Körpers größere Areale des Kortex einnehmen als andere. Dieser Umstand erscheint jedoch durchaus einleuchtend, wenn man sich die unterschiedliche Bewegungsfähigkeit der einzelnen Körperpartien vor Augen führt. So fällt zum Beispiel auf, dass die Hand und insbe-

sondere der Daumen besonders groß auf der Kortexoberfläche repräsentiert sind. Diesem Umstand folgend wurde speziell die Daumenmuskulatur als wichtige Kennmuskulatur für diese Studie gewählt, da sie trotz interindividueller Abweichung relativ gut auf der Kortexoberfläche von M1 auffindbar ist. Außerdem lässt sich eine motorische Antwort sehr gut am Daumenballen ableiten. Zum Auffinden der Daumenmuskulatur dient neben der Homunculus-typischen Lokalisation zusätzlich der sogenannte „hand knob“ (motorisches Handareal), welcher sich in Form eines griechischen Omega im Gyrus praecentralis ebenfalls gut auffinden lässt (Abbildung 5).



*Abbildung 5: Beispiel für das motorische Handareal eines Patienten aus dieser Studie mit eingezeichneter Form eines griechischen  $\Omega$  zur Auffindung der für die Hand zuständigen motorischen Kortexareale in einem Schnitt aus einer MRT-Bildgebung.*

Auch von essentieller Bedeutung für diese Arbeit ist die Lage des Beines im Homunculus. Dieses ist vergleichsweise klein auf der Kortexoberfläche repräsentiert und ragt tief in die Mantelkante hinein. Dieser Umstand hat zur Folge, dass das Bein durch elektrische Reize schwerer zu erfassen ist und man in der Folge die Reize oft

in höherer Intensität applizieren muss, als es zum Auffinden der Handareale notwendig ist.

Mittels derartiger anatomischer Strukturen fällt die Orientierung in den zwar ähnlichen, aber dennoch interindividuell variablen Kortexoberflächen verschiedener Patienten leichter. Somit können die für die nTMS-Untersuchung erforderlichen Motorkortexareale leichter und gezielter aufgefunden werden.

### **1.3. Plastizität des Kortex bei Tumoren**

Entgegen der im 20. Jahrhundert hauptsächlich vertretenen Auffassung, dass das menschliche Gehirn sich aus feststehenden anatomischen Strukturen wie Sprach- und Motorikzentren zusammensetzt, geht man heute von einem viel dynamischeren Modell der Gehirnorganisation aus. So dachte man anfänglich, dass sogenannte eloquente und nicht eloquente Areale im Gehirn vorkommen. Dabei meint man mit eloquenten Arealen solche, die eine Funktion ausüben und deshalb unbedingt operativ geschont werden müssen, und mit nicht eloquenten Arealen solche, die keine spezielle Funktion ausüben und daher operativ entfernt werden dürfen.

Jedoch konnte in aktuellen Studien immer mehr gezeigt werden, dass dieses Modell eines statischen Gehirns nicht ausreichend ist. Das menschliche Gehirn scheint vielmehr in der Lage zu sein, sich im Sinne einer „Plastizität“ besonders nach operativen Interventionen zur Entfernung von raumfordernden intrakraniellen Prozessen oder ischämische Ereignisse neu zu organisieren, um so entstandene Funktionsausfälle zu kompensieren (Duffau, 2005). Bei der Plastizität des Gehirns handelt es sich daher um einen kontinuierlichen Prozess, der sich einteilen lässt in die kurzfristige, mittelfristige sowie langfristige Reorganisation neuronaler Netzwerke zur Optimierung der Hirnfunktion (Duffau, 2005).

Auch wenn die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht ausreichend erforscht

sind, so konnten bereits einige Hypothesen über die pathophysiologischen Mechanismen der Plastizität aufgestellt werden. Es konnte zum Beispiel die Fähigkeit der plastischen Modulation auf mikroskopischer Ebene durch synaptische Verschaltungen (Byrne, 1997) und die Fähigkeit des Gehirns, bei Ausfall bestimmter Areale, latente angrenzende Areale sowie nicht betroffene andere eloquente Areale kompensatorisch zu aktivieren, nachgewiesen werden (Jacobs and Donoghue, 1991, Bavelier and Neville, 2002). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei plastischen Prozessen im Gehirn womöglich dieselben Prozesse zum Tragen kommen, welche auch zum physiologischen Lern- und Trainingsprozess beitragen und zu nachweisbaren morphologischen Kortexveränderungen führen können, wie zum Beispiel eine Neurogenese (Ivanco and Greenough, 2000, Draganski et al., 2004). Denn entgegen früherer Überzeugung konnte gezeigt werden, dass nicht nur das heranwachsende, kindliche, sondern auch das erwachsene Gehirn in der Lage ist neue Neurone zu generieren (Gross, 2000).

Während man die physiologisch vorkommende Plastizität durch Lern- und Trainingsprozesse als natürliche Plastizität bezeichnet, spielt die sogenannte „postläsionale Plastizität“, welche besonders nach ischämischen Ereignissen oder Raumforderungen im Gehirn auftritt, für diese Studie eine bedeutende Rolle. Sie stellt den Operateur eines raumfordernden intrakraniellen Prozesses vor neue Herausforderungen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass verschiedene Tumorarten besonders im Hinblick auf ihre Invasivität unterschiedlich starke Auswirkungen auf die plastische Umformung der umgebenden Hirnstrukturen aufweisen. Es konnte nachgewiesen werden, dass gerade progressivere Tumore, wie langsam wachsende niedriggradige Gliome, eine besonders starke kortikale Reorganisation zur Folge haben und so beispielsweise trotz direkter Infiltration eloquenter Hirnareale kompensatorisch weniger oder sogar keine neurologischen Defizite generieren können (Duffau, 2005).

Derartige Überlegungen, bei denen sich die Reorganisation des menschlichen Gehirns auch abhängig von der Tumorart an sich zeigt, könnten gerade für die Indikationsstellung zur Operation sowie für das Resektionsausmaß in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen, die eine individuelle Therapieplanung für jeden Patienten immer wichtiger erscheinen lässt. So könnte man in der Lage sein, das Resektionsergebnis zu maximieren und postoperative Defizite durch eine Vorhersage der möglichen plastischen Reorganisation des Gehirns zu minimieren (Duffau, 2005, Duffau et al., 2003).

Als Kernaussage lässt sich festhalten, dass für eine erfolgreiche Tumorresektion das Wissen über die korrekte Lokalisation von M1 von essentieller Bedeutung ist. Diese kann sich durch eine plastische Reorganisation infolge von raumfordernden Prozessen jedoch verändert haben. Nur durch das Wissen über die Lage von M1 ist der Operateur in der Lage, die motorische Funktion des Patienten erfolgreich zu schonen. Gerade in diesem Punkt zeigt sich die bedeutende Rolle der nTMS als eine der präzisesten präoperativen Methoden zur korrekten Lokalisation von M1. Dies soll im folgenden Kapitel durch einen Vergleich der Kartierungsmethoden des Motorkortex dargelegt werden.

## **1.4. Methoden zur Kartierung des Motorkortex**

### **1.4.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie**

Die derzeit wohl am weitesten verbreitete Methode zur präoperativen Kartierung des Motorkortex stellt die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) dar, welche allerdings nicht direkt die physiologische Gehirnaktivität misst, sondern über gemessene Oxygenierungsspiegel des Gewebes Rückschlüsse über Hirnaktivität ziehen möchte. Dieser Messung liegt die theoretische Überlegung der neurovaskulären

Kopplung zugrunde, bei der man davon ausgeht, dass neuronal aktive Hirnareale auch einen erhöhten Blutfluss aufweisen. Dieser erhöhte Blutfluss lässt sich im MRT dadurch nachweisen, dass oxygeniertes und desoxygeniertes Blut unterschiedliche magnetisch messbare Eigenschaften aufweisen („BOLD-Signal“) (Thulborn et al., 1982). Dies liegt daran, dass sich in der Hämgruppe des desoxygenierten Hämoglobins jeweils vier ungepaarte Elektronen befinden, weshalb es paramagnetische Eigenschaften aufweist. Im Gegensatz dazu liegen in oxygeniertem Hämoglobin durch die Sauerstoffbindung keine ungepaarten Elektronen mehr vor, so dass dieses diamagnetische Eigenschaften aufweist. Hierdurch kommt es zu einem unterschiedlichen Ansprechen von sauerstoffreichem und sauerstoffarmen Blut auf das Anlegen eines starken Magnetfeldes im MRT, wodurch man in der Lage sein soll, Regionen mit einer gesteigerten Durchblutung im Gehirn zu erkennen. Denn in Hirnregionen, die einen erhöhten Sauerstoffverbrauch aufweisen, sollte ein gesteigertes Vorkommen von desoxygeniertem Hämoglobin im venösen Blut messbar sein und damit indirekt die Gehirnaktivität (Ogawa et al., 1992).

Praktisch bedeutet dies, dass der Patient im MRT bestimmte Aufgaben ausführt, zum Beispiel eine Daumenbewegung, oder bestimmten Reizen ausgesetzt wird, während gleichzeitig die BOLD-Messung erfolgt. Im direkten Vergleich mit einer zuvor durchgeführten Ruhemessung lässt sich so der Unterschied zwischen den erhobenen Messdaten bestimmen. Dadurch soll man in der Lage sein, eine korrelierte Aktivität im fMRT-Bild zu errechnen. Hierbei handelt es sich demnach nur um eine indirekte Aktivitätsmessung auf der Grundlage der neurovaskulären Kopplung (Ogawa et al., 1992).



### **1.4.2. Magnetoenzephalographie**

Bei der Magnetoenzephalographie (MEG) handelt es sich ebenfalls um eine nicht-invasive Untersuchungsmethode. Bei dieser wird die neuronale Aktivität des Gehirns über sehr schwache Magnetfeldänderungen im Gehirn ermittelt, welche durch kleinste elektrische Flüsse im Gehirn erzeugt werden. Da die gemessenen Magnetfelder des Gehirns allerdings mindestens millionenfach schwächer sind als das Erdmagnetfeld, ist es für die Messung notwendig, den Patienten vom Erdmagnetfeld abzuschirmen. Dies gelingt mithilfe von supraleitenden Induktionsspulen, die zur Funktionsfähigkeit mit flüssigem Helium gekühlt werden müssen (Vieth, 1984). Es handelt sich daher um eine sehr kostenintensive und aufwendige Untersuchung, die eine mäßige räumliche und sehr gute zeitliche Auflösung zeigt, jedoch in ihrer Verbreitung deutlich eingeschränkt ist (Braun, 2007, Keil et al., 2009).

### **1.4.3. Transkranielle Magnetstimulation**

#### **1.4.3.1. Historische Anfänge**

Im Jahre 1980 entwickelten Merton und Morton ein neues Prinzip der Transkraniellen Elektrostimulation (TES), welche es ihnen im Vergleich zu bisherigen Techniken ermöglichte, das menschliche Gehirn durch äußerlich angebrachte Elektroden direkt zu stimulieren. Diese Technik basierte auf der neuen Erkenntnis, dass der effektive Hautwiderstand durch kurze Stromstöße mit sehr hoher Spannung stark gesenkt werden kann und so eine nicht-invasive Stimulation des Motorkortex von Handmuskeln über die Haut gut möglich ist.

Diese Technik wendeten Merton und Morton an der Kopfhaut des Menschen an und konnten so, im Gegensatz zu Vorgängerversuchen, zum ersten Mal über äußerlich angebrachte Elektroden nicht-invasiv den menschlichen Kortex stimulieren, ohne aufgrund von zu hohen Patientenschmerzen oder anderen Gründen abbrechen zu

müssen. Dadurch waren sie in der Lage, den primären Motorkortex am gesunden Probanden auf einem erträglichen Schmerzniveau zu stimulieren und damit ein motorisch evoziertes Potential (MEP) in den Handmuskeln hervorzurufen (Merton and Morton, 1980).

Auch wenn es erträglich war, so handelte es sich bei der TES dennoch um eine schmerzhaft Untersuchung. Dieses Problems nahmen sich 1985 Barker et al. an und ersannen eine innovative und elegante Lösung: die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) (Barker et al., 1985). Das Prinzip dieser neuen Technik beruhte auf der magnetischen Induktion, die schon 1832 von Michael Faraday entdeckt wurde. Dabei erzeugt ein runder elektrischer Leiter, also eine Spule, ein Magnetfeld, welches schmerzlos Haut und Schädel durchdringt und im Gehirn selbst wiederum einen elektrischen Strom erzeugt, den man so gezielt zur Stimulation des Gehirns einsetzen kann (Faraday, 1839, Barker et al., 1985).

Mit dieser neuen Methode konnte man nun eine zerebrale Stimulation durchführen, die nahezu schmerzfrei und nicht-invasiv war. Allerdings bestand ein weiteres Problem: Durch die individuellen Unterschiede im Aufbau des menschlichen Gehirns und die Tatsache, dass man nicht exakt wusste, in welcher Lokalisation man mit dem über die Spule erzeugten Magnetfeld den elektrischen Strom im Gehirn induzierte, war es zwar möglich, durch gezieltes Suchen den Motorkortex von Probanden zu finden und zu stimulieren, allerdings ließ diese Methode keine sehr präzise Lokalisation des motorischen Kortex zu.

Der nächste Schritt in der Entwicklung der TMS war daher die Entwicklung eines navigierten Stimulationssystems (Krings et al., 1997, Miranda et al., 1997). Dabei wurden Orientierungspunkte am Kopf des Patienten digitalisiert, wodurch die Stimulationspunkte im Anschluss an die Untersuchung durch Berechnung der Spulenposition in den MRT-Datensatz des Patienten übertragen werden konnten. Im darauf

folgenden Vergleich zwischen den ermittelten Motorikpunkten mit dem Goldstandard der direkten kortikalen Stimulation (DCS) konnte bereits eine gute Korrelation gezeigt werden. Allerdings war es durch diese Methode immer noch nicht möglich eine exakte Aussage bezüglich Lokalisation, Verteilung und Orientierung des magnetisch induzierten elektrischen Feldes im Gehirn zu stellen.

#### 1.4.3.2. Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Die Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation, die dieser Dissertation zugrunde liegt, ist eine Weiterentwicklung dieser navigierten Methoden: die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS). Diese ist mittels eines neu entwickelten Systems in der Lage, sowohl die Position des Patientenkopfs, als auch die der Stimulationsspule zu ermitteln und diese in Echtzeit in den dreidimensionalen MRT-Datensatz zu übertragen. So kann das System die Position eines gesetzten Stimulus in Abhängigkeit von der Lage der Spule zum Patientenkopf berechnen und im dreidimensionalen MRT-Bild des Patienten veranschaulichen. Damit ist der Untersucher in der Lage, eine dreidimensionale Verfolgung und Visualisierung der Stimulationspunkte in Echtzeit durchzuführen und so die TMS-Impulse exakt auf der individuellen Kortexoberfläche des Patienten zu positionieren (Krings et al., 2001, Ilmoniemi et al., 1999). Setzt der Untersucher also einen Stimulus, so wird dieser im MRT-Datensatz dargestellt, gespeichert und gleichzeitig auf eine positive oder negative MEP-Antwort mittels synchronisiertem EMG überprüft. Dabei wird ein Stimulus als positiv gewertet, wenn er eine messbare MEP-Antwort im EMG der untersuchten Muskeln auslöst und als negativ gewertet, wenn der Stimulus keine MEP-Antwort im EMG hervorruft. Dadurch ist der Untersucher in der Lage, eine Karte direkt im MRT-Datensatz zu erzeugen, auf der anschaulich alle positiven und negativen Stimulationspunkte markiert sind (Abbildung 6).

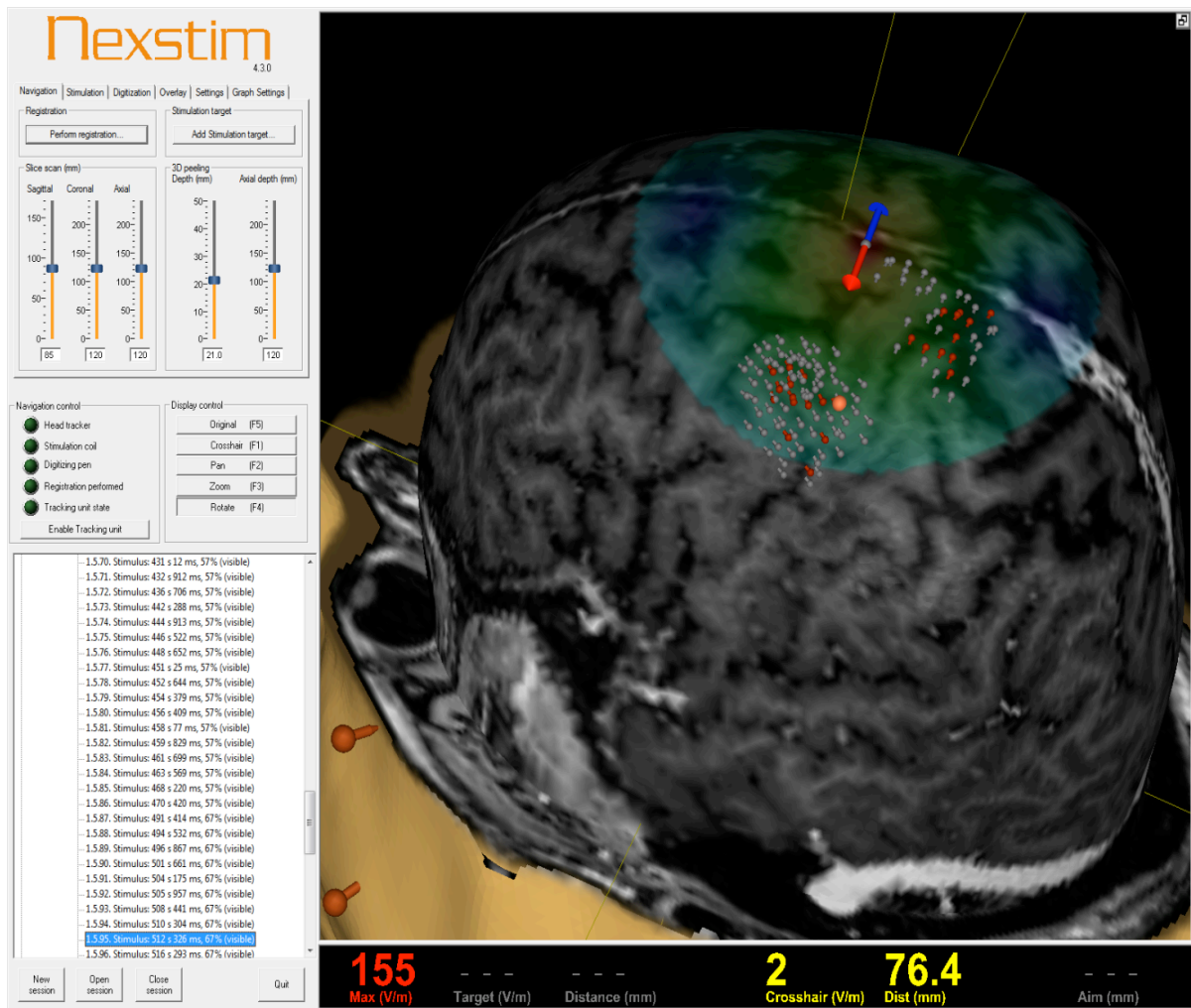


Abbildung 6: Fertiges Bild eines mittels nTMS untersuchten Patienten mit vollständiger Kartierung des Motorkortex, wobei die roten Punkte positive und die grauen Punkte negative MEP-Antworten anzeigen. Weiterhin sieht man zwei motorische Zentren mit der motorischen Beinregion medial und der motorischen Handregion weiter lateral.

Diese erzeugte Karte wird in die Software zur intraoperativen Neuronavigation eingespielt, so dass der Operateur vor und während der Operation jederzeit darauf zurückgreifen kann. Anhand dieser Daten kann sich der Operateur bereits vorher überlegen, von wo er die Tumorresektion starten sollte, um eloquente Bereiche nicht zu gefährden. Außerdem kann er sich während der Operation immer wieder versichern, dass er eloquent wichtige Bereiche der Operation schont und hat darüber

hinaus präoperativ bereits eine bessere Vorstellung von der Grenze zwischen Tumor- und Normalgewebe.

#### **1.4.4. Direkte kortikale Stimulation (DCS)**

Der derzeitige Goldstandard zur Auffindung von sowohl motorischen als auch sprachrelevanten Hirnarealen ist heute noch immer die DCS, welche intraoperativ durchgeführt wird und schon 1990 von Berger und Ojemann als Hilfsmethode zur operativen Gliomentfernung beschrieben wurde (Duffau et al., 2005, Tharin and Golby, 2007, Berger et al., 1990).

Das Prinzip der DCS ist dem der nTMS Untersuchung sehr ähnlich, mit dem Unterschied, dass die Stromreize, welche auf der Kortexoberfläche gesetzt werden, nicht äußerlich durch eine Spule erzeugt werden, sondern intraoperativ im Kortex direkt durch Nadelelektroden gesetzt werden (Abbildung 7). Auch hier werden über Elektroden an Kennmuskeln des Patienten MEPs aufgezeichnet, wodurch man in der Lage ist, den Motorkortex des Patienten direkt über die gesetzten Reize zu ermitteln und gegebenenfalls durch eine Neuronavigation aufzuzeichnen. Darüber hinaus findet die EMG-Aufzeichnung während der gesamten Operation statt, so dass man in der Lage ist, einerseits eine operationsbedingte Funktionseinschränkung des Kortex sofort zu bemerken und andererseits solange weiteroperieren zu können, wie keine Funktionseinschränkung über die kranielle Stimulation ableitbar ist. So kann der Operateur das Resektionsausmaß maximal ausweiten und gleichzeitig das Risiko für operationsbedingte Folgeschäden möglichst klein halten (Berger et al., 1990, Berger and Ojemann, 1992, Kombos et al., 2000, Duffau et al., 2005, Suess et al., 2006, Neuloh et al., 2007, Tharin and Golby, 2007, Sanai and Berger, 2008b, Krieg et al., 2013a).

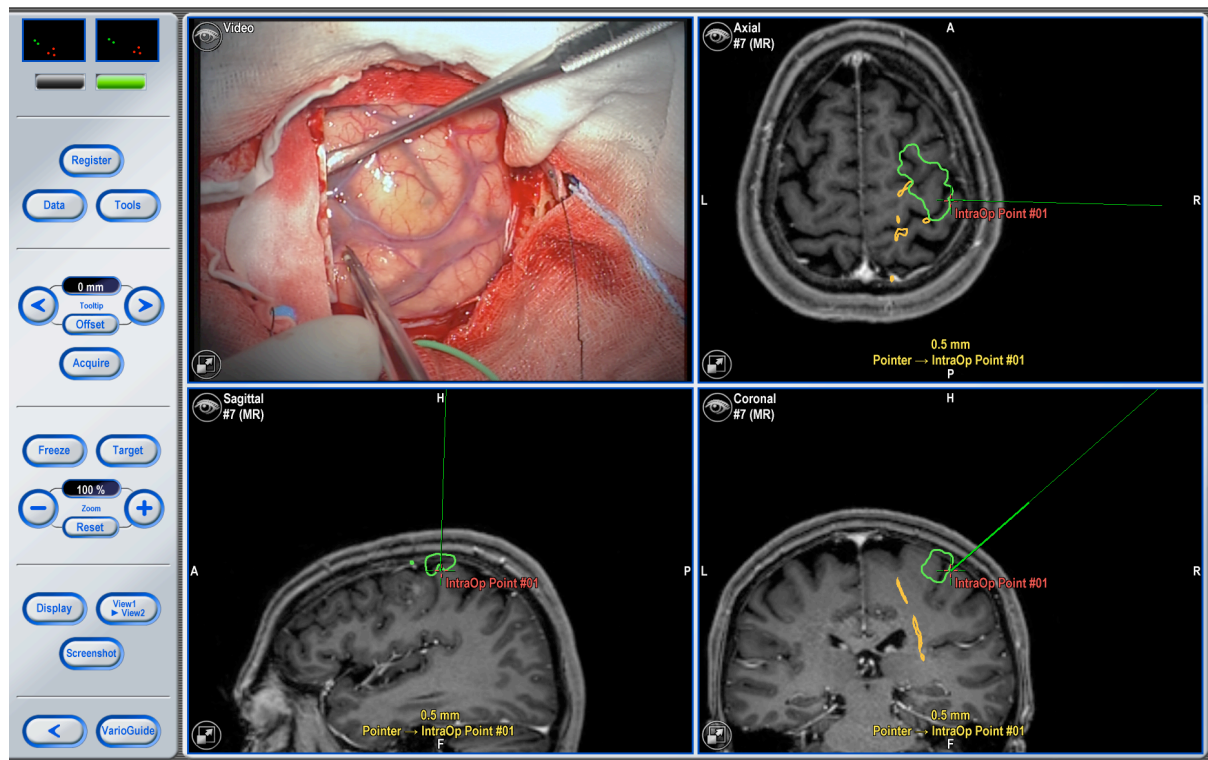


Abbildung 7: Ansicht für den Operateur während der Anwendung der direkten kortikalen Stimulation (DCS), mit oben links intraoperativem Echtzeitbild und zusätzlichen MRT-Bildern der intraoperativen Neuronavigation in drei Ebenen mit eingezeichnetem nTMS-Daten der Motorikregion in grün, Stimulationspunkt der DCS in rot sowie integrierter Traktographie in gelb, auf diese Weise stehen die nTMS-Daten dem Operateur während der gesamten Operation zur Verfügung.

#### 1.4.5. Aktuelle Studienlage dieser Kartierungsmethoden

Die weithin eingesetzte und als Goldstandard angesehene Methode zur Kartierung des Motorkortex ist die DCS (Berger et al., 1990, Kombos et al., 2000, Krieg et al., 2013a, Neuloh et al., 2007, Sanai and Berger, 2008b, Suess et al., 2006). Dennoch mangelt es dieser Untersuchungsmethode bis heute an einer evidenzbasierten Grundlage. So konnte erstmals 2005 in einer retrospektiven Vergleichsstudie zwischen Patienten, die mit und ohne DCS operiert wurden, die Auswirkungen der DCS auf die Operation von niedriggradigen Gliomen (= low-grade gliomas: LGG) gezeigt werden (Duffau, 2005). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung der DCS zu einer Erweiterung der Indikationsstellung für die LGG-Resektion, zu

einer Reduktion von Folgeschäden sowie zu einer Steigerung des Resektionsausmaßes selbst mit direkten Auswirkungen auf das Patientenüberleben führt (Duffau et al., 2005). Darüber hinaus konnte 2012 in einer Metaanalyse für Patienten mit raumfordernden Prozessen in der Nähe eloquenter Hirnareale, welche mittels der DCS operiert wurden, eine deutliche Reduktion des Auftretens von ernsten neurologischen Folgeschäden im Langzeitverlauf sowie ein größeres Resektionsausmaß nachgewiesen werden (De Witt Hamer et al., 2012). Gerade mit diesen Ergebnissen ist es aktuell schwer bis unmöglich neue kontrollierte randomisierte Studien über den Nutzen der DCS zu starten, um den Evidenzlevel noch zu erhöhen, da es durch die schon vorhandene Güte an Evidenz schwer vertretbar wäre eine Kontrollgruppe zu untersuchen, die ohne DCS operiert werden soll (De Witt Hamer et al., 2012). Außerdem unterstreichen die Erkenntnisse von De Witt Hamer die potentielle zukünftige Bedeutung der nTMS, da es sich bei dieser Methode um das präoperative Analogon zur DCS handelt. Denn beide Methoden basieren auf dem Prinzip der direkten Stimulation des Kortex und zeigten mehrfach eine vergleichbare Exaktheit zur Auffindung motorischer Areale (Forster et al., 2011, Krieg et al., 2012, Krieg et al., 2013b, Mangraviti et al., 2013, Picht et al., 2013, Picht et al., 2009, Picht et al., 2011a, Takahashi et al., 2013, Tarapore et al., 2013). Der große Vorteil der nTMS im Vergleich zur DCS ist jedoch, dass sie beim wachen Patienten bereits präoperativ und nicht-invasiv durchgeführt werden kann und somit in der Lage ist, frühzeitig wichtige Hinweise zur Operationsplanung und Indikation zu geben.

Darüber hinaus konnte bezüglich der nicht-invasiven Kartierungsmethoden gezeigt werden, dass die nTMS anderen nicht-invasiven Techniken, wie fMRT und MEG, überlegen ist (Krieg et al., 2012, Tarapore et al., 2012).

Auch das fMRT kommt aufgrund der flächendeckenden Verfügbarkeit aktuell häufig zum Einsatz. Jedoch misst das fMRT nicht die elektrophysiologische Funktion, son-

dem wie bereits erwähnt den gesteigerten Stoffwechsel als Begleitparameter von neurologischer Aktivität, so dass es nur eine vergleichsweise niedrige Ortsauflösung aufweist (Ugurbil et al., 2003). Außerdem können sich die gemessenen metabolischen Prozesse ischämiebedingt oder durch Ödembildung und Tumordinfiltration unabhängig von neuronaler Aktivität verändern und so in der Nähe von Hirntumoren zu falschen Aktivitätsmessungen führen (Sollmann et al., 2013b). Daher konnte in aktuellen Studien wiederholt bewiesen werden, dass es dem fMRT an hinreichender Sensitivität und Spezifität fehlt, um eloquente Gehirnareale in der Umgebung von Raumforderungen zu identifizieren und es deshalb nicht zur Operationsplanung eingesetzt werden sollte (Hou et al., 2006, Krishnan et al., 2004, Lehericy et al., 2000, Rutten and Ramsey, 2010, Yetkin et al., 1997, Giussani et al., 2010). Im Vergleich dazu bietet die MEG eine mäßige örtliche jedoch sehr hohe zeitliche Auflösung, wobei jedoch wie für die nTMS eine gute Korrelation zur DCS gezeigt werden konnte (Tarapore et al., 2012, Vitikainen et al., 2009). Trotzdem sind das Vorkommen und damit auch die Verfügbarkeit der MEG sehr eingeschränkt, da sie sich durch die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten nur bedingt verbreitet.

Zusammenfassend stellt sich die nTMS aufgrund der vergleichsweise einfachen und günstigen Verfügbarkeit sowie ihrer Ähnlichkeit zur DCS als hervorstechende nicht-invasive Untersuchungsmodalität dar.

## **1.5. Fragestellung dieser Arbeit**

Obwohl der positive Einfluss der nTMS-Untersuchung auf Operationsplanung, -indikation und Zugangsweg bereits in früheren Studien gezeigt werden konnte (Krieg et al., 2012, Picht et al., 2009, Picht et al., 2012), gibt es bis heute keine gesicherten Daten bezüglich der klinischen Auswirkung und des tatsächlichen Nutzens, den diese zusätzlichen präoperativen funktionellen Daten für unsere Patienten



bringen. Daher soll das Ziel dieser Arbeit sein, das Ausmaß des klinischen bzw. onkologischen Nutzens und die Wertigkeit von präoperativer nTMS für Patienten mit Raumforderungen im Bereich von eloquenten motorischen Arealen im Gehirn zu ermitteln. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden im Rahmen dieser Studie zunächst ein passendes Patientenkollektiv mit geplanter mikrochirurgischer Tumoresektion in der Nähe von oder in motorisch eloquenten Gehirnarealen mittels nTMS kartiert und die entsprechenden klinischen Daten prospektiv erhoben. Anschließend wurde mit diesem Kollektiv ein Paarvergleich mit Patienten aus einer klinischen Datenbank ohne nTMS-Kartierung in Bezug auf Personen- sowie Krankheitsmerkmale durchgeführt. So sollte der Effekt von nTMS auf die Operation und das klinische Ergebnis möglichst genau dargestellt werden.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

---

### **2.1. Patientenkollektiv**

#### **2.1.1. Patientenauswahl**

Alle Patienten mit bevorstehender Resektion einer Raumforderung nahe des Gyrus praecentralis wurden ausführlich über diese Studie aufgeklärt. Falls es zu einer Einwilligung des Patienten kam, wurden diese in die Studie aufgenommen.

#### **2.1.2. Paarvergleich**

Die Grundlage für diese Studie bildet der korrekte Paarvergleich zur Zuordnung der beiden Patientenkollektive. Hierzu wurde für jeden Patienten, der im Rahmen dieser Studie eine Kartierung mittels nTMS erfuhr, ein Vergleichspatient aus der klinischen Datenbank ermittelt. Die dazu berücksichtigten Merkmale in Bezug auf Person sowie Erkrankung sind folgende und wurden nach absteigender Wertigkeit sortiert:

1. Tumorart
2. Tumorregion
3. Tumorgröße
4. präoperatives Defizit
5. Geschlecht
6. Händigkeit
7. Alter

Die Kriterien 1-4 wurden als obligat angesehen und mussten für ein Patientenpaar übereinstimmen. Während Tumorart und Tumorregion identisch sein mussten, musste die Tumorgröße in einem Rahmen von maximal  $\pm 1$  cm für ein Patientenpaar übereinstimmen.

Das Ausmaß einer präoperativen Parese wurde gemäß des British Medical Research Council (BMRC) ermittelt, wobei ein Kraftgrad von 5/5 als defizitfrei, ein Kraftgrad von 4-/5 bis 4+/5 als mildes Defizit und ein Kraftgrad von <4-/5 als schweres Defizit eingestuft wurde, da dies die Patienten in ihrer Alltagsbewältigung einschränkt. Jegliche postoperativ aufgetretenen Paresen wurden ebenso eingeteilt in transient oder permanent. Als transient wurden alle Paresen betrachtet, die bis zur Entlassung oder spätestens zur ersten planmäßigen Verlaufskontrolluntersuchung zwei Monate postoperativ nicht mehr nachweisbar waren. Alle anderen Paresen wurden als permanent eingestuft.

Gemäß dieser Einteilung des Schweregrades einer präoperativen Parese musste ein Patientenpaar ebenfalls übereinstimmen. Erst nach Erfüllung dieser Bedingungen wurde versucht die Patienten ebenfalls nach Geschlecht, Händigkeit und Alter zuzuordnen.

## **2.2. Magnetresonanztomographie**

Alle Patienten dieser Studie durchliefen mindestens ein präoperatives und ein postoperatives MRT. Die MRT-Untersuchungen erfolgten mit einem klinischen 3-Tesla-MRT-Scanner (Achieva 3T, Philips Medical Systems, The Netherlands B.V.) unter Benutzung einer phasisch angeordneten 8-Kanal-Spule. Es wurden präoperativ kontrastmittelverstärkte dreidimensionale Gradientenecho-Sequenzen, T2-FLAIR und Diffusions-Tensor-Bildgebungen (DTI) durchgeführt. Die kontrastmittelverstärkte dreidimensionale Gradientenecho-Sequenz wurde dann in das nTMS System (eXimia 3.2 oder eXimia 4.3, Nexstim Oy, Helsinki, Finnland) überspielt. Bei allen Patienten wurde außerdem jeweils am Folgetag der Operation eine weitere MRT-Bildgebung durchgeführt, welche eine T1-Sequenz mit und ohne Kontrastmittelverstärkung, eine T2-FLAIR-Sequenz und eine diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI)

enthielten, um jegliche postoperativen ischämischen Ereignisse darstellen zu können. Während der Verlaufskontrollen wurden alle 3-12 Monate, abhängig von der Tumorart und der jeweiligen individuellen Therapie der Patienten, regelmäßige MRT-Kontrollen durchgeführt. Die Bildgebungen der Verlaufskontrollen wurden auf Rezidivtumore überprüft, da die Verlaufskontrollen in dieser Studie für den neurologischen Langzeitstatus nur bis zum progressionsfreien Überleben erhoben werden sollten.

## **2.3. Navigierte transkranielle Magnetstimulation**

### **2.3.1. Das eXimia-System**

Die in dieser Studie benutzten nTMS-Systeme (eXimia 3.2 und eXimia 4.3, Nexstim Oy, Helsinki, Finnland) beinhalten beide einen magnetischen Stimulator mit einer biphasischen acht-förmigen Spule, welche einen Radius von 50 mm aufweist (Abbildung 8). Das Navigationsgerät richtet mittels stereotaktischer Infrarotkamera (Polaris Spectra, Waterloo, Ontario, Kanada) individuelle, dreidimensionale MRT-Bilder auf den Patientenkopf aus und benutzt dafür Hilfsmittel, die mit reflektierenden Oberflächen beschichtet sind, wie eine spezielle Brille und einen Zeigestab (Abbildung 8, 9). Während der Stimulation mit nTMS wurde ein EMG (eXimia 3.2 oder eXimia 4.3, Nexstim Oy, Helsinki, Finnland) kontinuierlich für vier Kanäle der oberen Extremität und für zwei Kanäle der unteren Extremität abgeleitet. Für die Aufnahme des EMG wurden einmalig verwendbare Ag/AgCl Elektroden (Neuroline 720, Ambu, Bad Nauheim, Deutschland) benutzt. Diese wurden an der oberen Extremität über der Haut des M. abductor pollicis brevis (APB), M. abductor digiti minimi (ADM), M. flexor carpi radialis (FCR), M. biceps brachii (BCS) und für die untere Extremität über der Haut des M. tibialis anterior (TA) und M. gastrocnemius (GCN) angebracht. Die Referenzelektrode wurde über dem ipsilateralen Olekranon und der Sehne des M. biceps

brachii platziert. Als Abtastfrequenz wurde für alle Kanäle 3 kHz gewählt und eine Auflösung mit  $0,3 \mu\text{V}$ . Das Rauschen des genutzten Gerätes war kleiner als  $5 \mu\text{V}$  (Abbildung 10). Die nTMS-Stimulation wurde benutzt um das EMG-System zu triggern. Die positiven Kartierungs-Punkte wurden nach der beendeten und ausgewerteten Untersuchung via DICOM-Standard in ein Neuronavigationssystem exportiert (BrainLAB iPlan<sup>®</sup> Net Cranial 3.0.1 und Vector Vision 2<sup>®</sup>, Vector Vision Sky<sup>®</sup> oder Curve; BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland) (Krieg et al. 2012), welches dann intraoperativ zur Anwendung kam.

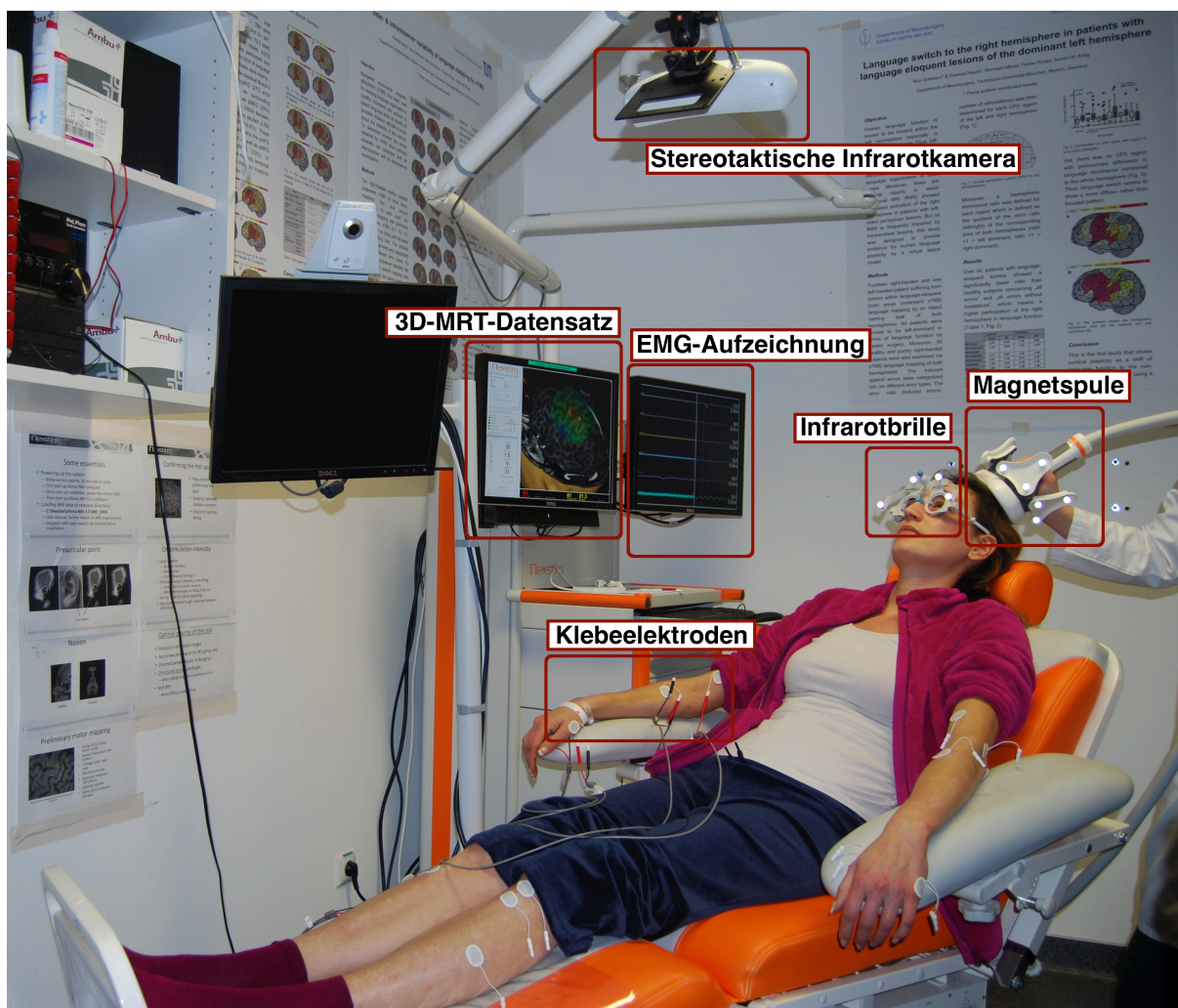


Abbildung 8: Untersuchungsaufbau für eine Patientenkartierung mittels nTMS. Zu sehen sind wie beschriftet die stereotaktische Infrarotkamera oben im Bild, der linke Monitor mit dem dreidimensiona-

len MRT-Datensatz sowie der Echtzeit-Darstellung der Stimulusposition, der rechte Monitor mit der EMG-Aufzeichnung, die von der Patientin aufgesetzte Infrarotbrille mit der reflektierenden Beschichtung (zur Verfolgung von Kopfbewegungen), die Magnetspule in der Hand des Untersuchers, ebenfalls mit reflektierender Beschichtung, sowie die an den Armen und Beinen der Patientin angebrachten Klebeelektroden.



Abbildung 9: Patientenregistrierung mittels Infrarot-Zeigestab, dabei werden die anatomischen Landmarken gesetzt: linkes und rechtes Ohr sowie Nasenwurzel. Für die Registrierung durch die stereotaktische Kamera trägt die Patientin bereits die Infrarotbrille mit reflektierenden Oberflächen um Änderungen der Kopfposition verfolgen zu können.

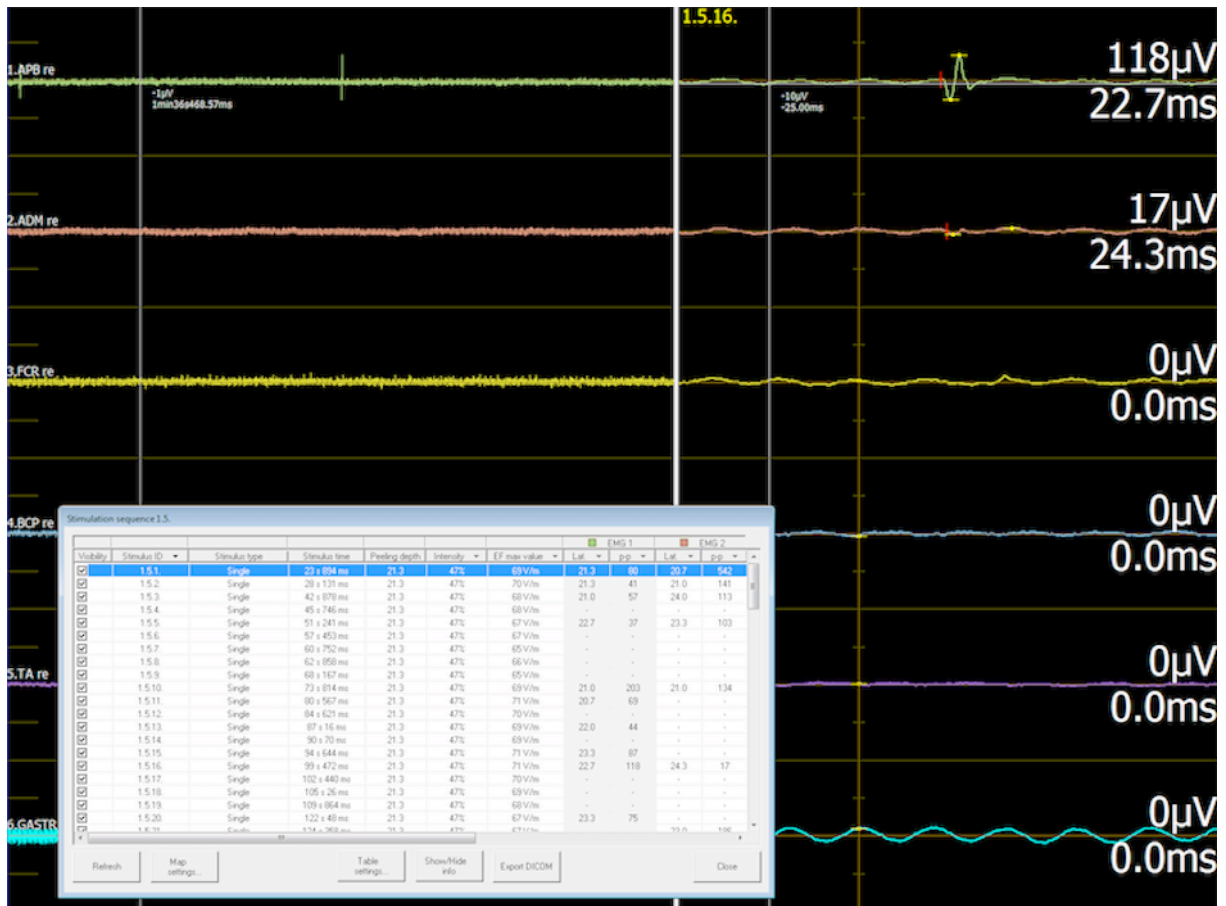


Abbildung 10: Darstellung der EMG-Aufzeichnung im eXimia-System mit den fünf abgeleiteten Muskeln: APB, ADM, FCR, BCS, TA, GCN (von oben nach unten). Auf der rechten Bildhälfte ist die Ableitung in vergrößerter Ansicht dargestellt, in der ersten Ableitung (APB) zeigt sich ein Summenaktionspotential in typischer Konfiguration, durch die unten links eingeblendete Wertetabelle lassen sich anschließend Latenz- und Spannungswerte genau überprüfen, um echte Reizantworten zu identifizieren.

### 2.3.2. Ablauf der nTMS-Untersuchung

Einen Tag vor der Operation wurde jeweils die Kartierung mittels nTMS durchgeführt. Zunächst wurde der dreidimensionale MRT-Datensatz des jeweiligen Patienten als anatomische Referenz in das nTMS-System eingespielt (Abbildung 11). Dieser diente als Basis für die Korrelation zwischen der Kopfoberfläche und der bildmorphologischen Oberflächenstruktur des Gehirns (Ruohonen and Karhu, 2010, Ilmoniemi et al., 1999).

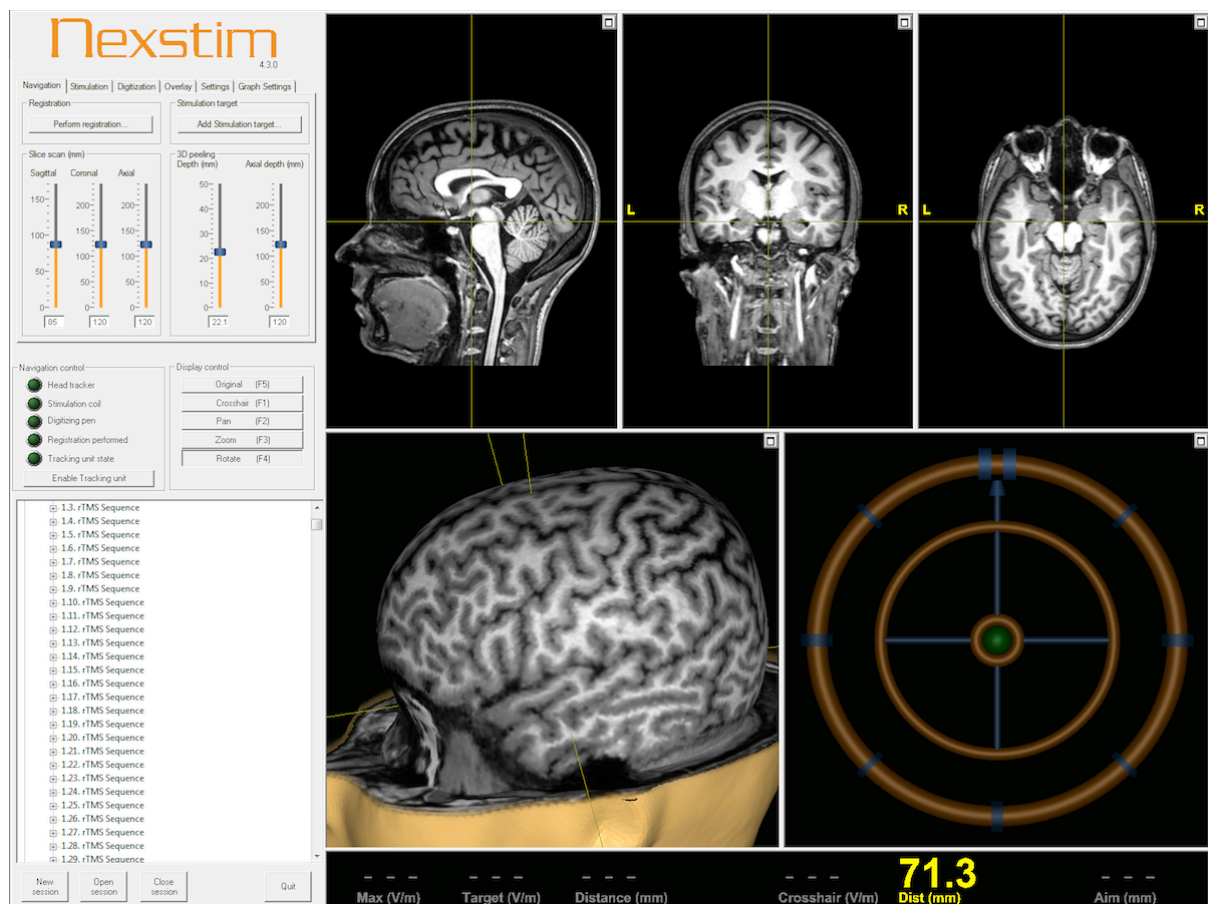


Abbildung 11: Dreidimensionaler Datensatz im eXimia-System. In der oberen Zeile sieht man den MRT-Datensatz in drei Ebenen, unten links die errechnete dreidimensionale Darstellung und unten rechts im Bild die „Zielsystem-Ansicht“ zur genauen Reproduzierbarkeit von Stimuli. Auf der linken Seite sind die Konfigurationsmöglichkeiten eingeblendet.

Daraufhin wurden die Klebeelektroden des EMG am Patienten wie beschrieben angebracht und außerdem die stereotaktische Infrarotkamera aktiviert, um dem System die Position des Patientenkopfes aufzuzeigen (Abbildung 8).

Für diesen als Registrierung bezeichneten Vorgang wurde dem Patienten eine Infrarotbrille mit reflektierenden Oberflächen aufgesetzt, deren Position über die stereotaktische Kamera registriert wurde (Abbildung 9). Daraufhin wurden zwölf vorher definierte anatomische Landmarken (Nasenwurzel, linkes und rechtes Ohr, neun Punkte auf der Kortexoberfläche) mittels eines ebenfalls mit reflektierenden Oberflä-



chen beschichteten, speziellen Infrarot-Zeigestabs registriert (Abbildung 12). Hiermit wurde auch zur letztendlichen Kontrolle die Position eines Referenzierungs-Pflasters am Patientenkopf im System registriert, um spätere Fehler durch ein Verrutschen der Infrarotbrille aufzeigen und gegebenenfalls korrigieren zu können.

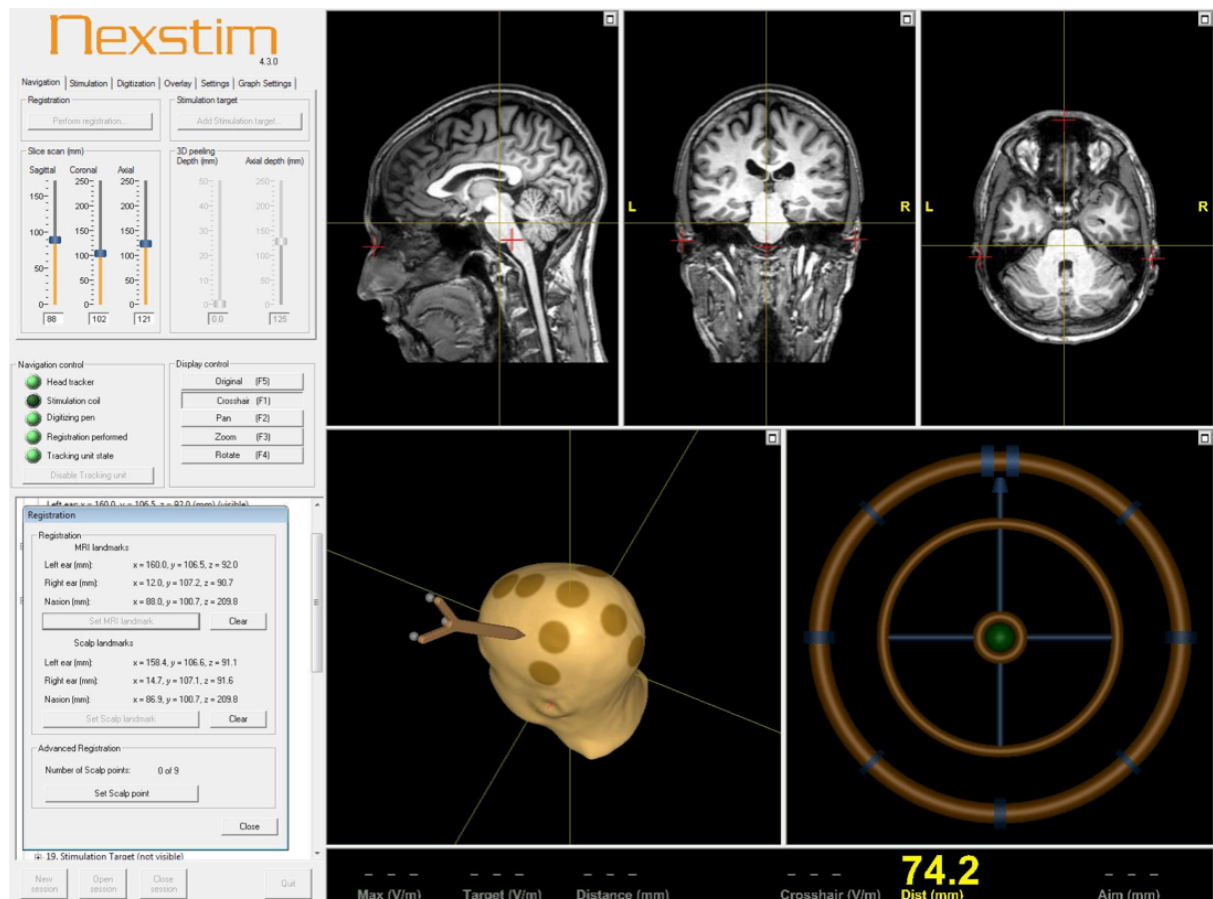


Abbildung 12: Benutzeroberfläche während der Registrierung. Zu sehen sind die vordefinierten anatomischen Landmarken, in den drei oberen Bildern repräsentiert durch die roten Kreuze (Ohren beidseits und Nasenwurzel), in der dreidimensionalen Rekonstruktion unten links durch die braunen Kreise auf der Schädeloberfläche mit außerdem dreidimensionaler Anzeige der ermittelten Position des Infrarot-Zeigestabes. Wie in Abbildung 9 sieht man unten rechts im Bild die „Zielsystem-Ansicht“ zur genauen Reproduzierbarkeit von Stimuli und auf der linken Seite die Konfigurationsmöglichkeiten eingeblendet.

Nach der erfolgreichen Registrierung des Patienten wurde die motorische Erregungsschwelle (= resting motor threshold: rMT) auf der ipsilateralen Seite der Raumforderung bestimmt. Diese ist definiert als die niedrigste Stimulationsstärke, die noch ausreicht, um im EMG des entspannten APB oder gleichwertig des ADM in fünf von zehn Stimulationsversuchen eine adäquate Antwort ( $\geq 50 \mu\text{V}$ ) zu generieren. Hierfür wurde erst die am stärksten erregbare Region des primär-motorischen Handareals gesucht (Abbildung 5), bei der die Stimulation das stärkste Summenaktionspotential (= Compound muscle action potential: CMAP) im APB oder ADM hervorrief. Diese wurde dann als "Hotspot" definiert. Dieser Hotspot wurde nun zunächst "anguliert", um sicherzugehen, dass im richtigen Winkel stimuliert wird. Dazu wurde der Spulenkopf auf dem definierten Punkt um jeweils  $45^\circ$  und  $90^\circ$  nach rechts und links gedreht und durch die jeweiligen Stimulationen bei verändertem Winkel überprüft, ob durch die Angulierung eine noch stärkere Antwort im CMAP erreicht werden konnte. Die Stimulationsrichtung ist dann optimal, wenn die stimulierten Neurone genau tangential getroffen werden. Falls in angulierter Position tatsächlich stärkere Antworten im CMAP gemessen werden konnten, wurde der angulierte Punkt mit der höchsten Antwort im CMAP als neuer Hotspot definiert. Die dafür notwendige exakte Repositionierung der Spule auf dem vorherig festgelegten Punkt gelang dabei über ein im System vorprogrammiertes Zielsystem, durch welches der Untersucher in der Lage war, die Position eines stimulierten Punktes exakt in Ort und Winkel zu reproduzieren (Abbildung 11).

Daraufhin wurde die Stimulation des nun endgültig ermittelten Hotspots ebenfalls wiederholt und die Stimulationsintensität solange erhöht oder gesenkt, bis diese eine Antwort durch ein CMAP von über  $50 \mu\text{V}$  in genau fünf von zehn Fällen hervorrief, woraufhin die dafür benötigte Stimulationsstärke als der rMT definiert wurde. Dieser letzte Vorgang der Feststellung des rMT konnte mit einem vordefinierten Programm

des eXimia-Systems automatisch erfolgen. Dieses Programm kam bei jeder Untersuchung zum Einsatz, um so den Vorgang nach bester Möglichkeit zu objektivieren.

Nach der Festlegung des rMT wurde die Kartierung des primären motorischen Kortex auf der ipsilateralen Seite der Raumforderung mit einer Stimulationsintensität von 110% rMT durchgeführt, um sicherzustellen, dass einerseits durch zu starke Stimulation Nachbarareale nicht miterregt wurden, um eine hohe spatiale Auflösung zu erreichen, andererseits jedoch die Stimulationsintensität stark genug war, um alle motorisch relevanten Areale im Kortex zu finden. Die eigentliche Kartierung wurde am Hotspot gestartet, woraufhin der gesamte G. praecentralis, die Raumforderung und angrenzende Gyri kartiert wurden. Dies geschah nach Möglichkeit konzentrisch, bis kein CMAP mehr detektiert wurde und ein mindestens zweireihiger Sicherheitsrand um das motorisch eloquente Areal aufgezeichnet wurde, welcher nur noch Stimulationspunkte ohne motorische relevante Antwort im EMG abbildete (Abbildung 13).

Für die Kartierung der unteren Extremität wurde die Stimulationsintensität bis zur Detektion eines CMAP falls notwendig bis zu einem Wert von 130% rMT erhöht, da die motorischen Areale des Beins tief unter der Mantelkante liegen und daher zur Detektion eine stärkere Stimulationsstärke erfordern (Abbildung 13). Für sowohl die obere als auch die untere Extremität wurde ein CMAP von mindestens 50  $\mu\text{V}$  als signifikant angesehen, falls es ebenfalls mit den üblichen Werten der Latenzzeiten der jeweiligen Muskeln übereinstimmte. Nach Beendigung der Kartierung wurde jeder Punkt nachträglich auf seine Richtigkeit überprüft und daraufhin mittels DICOM-Standard in das Neuronavigation-Planungs-System eingegliedert (BrainLAB iPlan<sup>®</sup> Net Cranial 3.0.1 und Vector Vision 2<sup>®</sup>, Vector Vision Sky<sup>®</sup>, oder Curve; BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland) (Krieg et al., 2012).

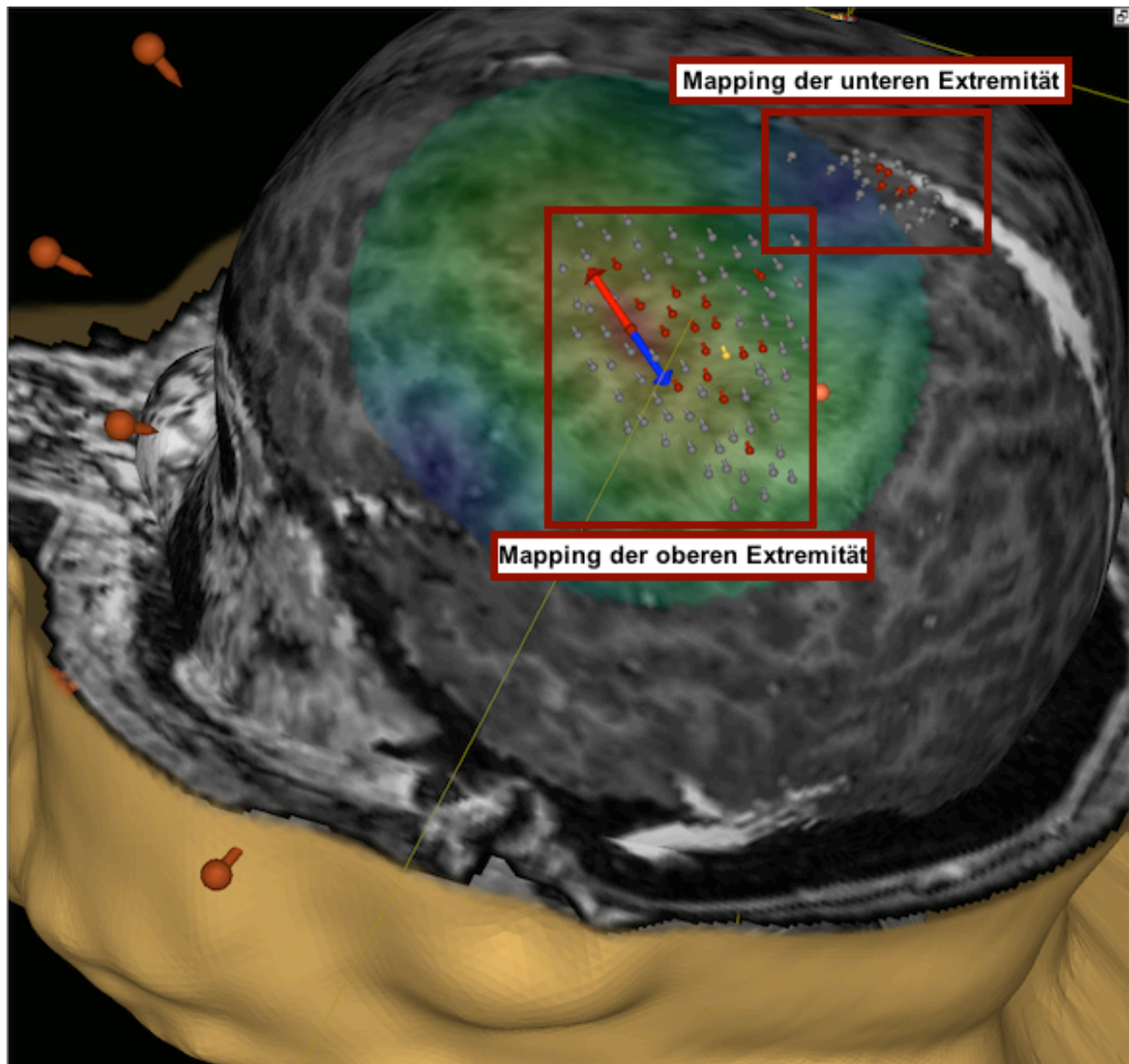


Abbildung 13: Fertige Kartierung eines Patienten mit Motorikregion der oberen und unteren Extremität, graue Stimulationpunkte entsprechen keiner ausreichenden EMG-Antwort, rote Stimulationpunkte entsprechen einer ausreichenden EMG-Antwort, gelbe Stimulationpunkte entsprechen der stärksten EMG-Antwort.

## 2.4. Intraoperative Technik

Alle 200 Patienten durchliefen in ihrer Operation dieselbe Operationstechnik. Dabei wurde für jeden Patienten ein kontinuierliches intraoperatives neurophysiologisches Monitoring (IOM) durchgeführt um neurologische Verschlechterungen während der Operation schnellstmöglich zu bemerken. Dazu wurden für die intraoperative Detek-

tion der CMAPs 27-Gauge große subdermale Nadelelektroden zur Einmalbenutzung (ADTech<sup>®</sup>, WI, USA und Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland) in bipolaren Positionen mit einer Distanz von 10 mm über denselben Muskeln auf der kontralateralen Seite des Tumors angebracht, die auch bei der nTMS Kartierung abgeleitet wurden (Abbildung 7).

Die Verarbeitung der erhobenen Daten wurde vom Axon EpocheXP<sup>®</sup> Neuromonitoring System (Axon Systems, Hauppauge, NY, USA) oder dem Inomed ISIS<sup>®</sup> IOM System (Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland) übernommen.

Nach der Durotomie und Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle wurde die Kartierung der Zentralregion mittels einer anodischen monopolaren navigierten DCS (Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland) durchgeführt, um die stimulierte Region zu erkennen und in das Neuronavigationssystem zu integrieren.

Die DCS wurde mit einer Intensität von 5-14 mA, einer Rechteckspannung mit einer Dauer von 0,2–0,3 ms, einer Frequenz von 350 Hz und einer Abfolge von fünf Pulsen durchgeführt.

Nach der DCS Kartierung wurde eine Streifenelektrode (AD Technic, WI, USA und Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland) über dem primären Motorkortex zur kontinuierlichen MEP-Überwachung angebracht.

Bei den 100 Patienten aus der nTMS-Gruppe wurde zusätzlich die nTMS-Kartierung als Objekt in die Neuronavigation implementiert (Abbildung 7).

## **2.5. Klinische Evaluation**

Jeder Patient wurde in Bezug auf seine Händigkeit, Paresen, Spastik, vorangegangene Krankheitsgeschichte und seine gegenwärtige Medikation untersucht. Die Muskelkraft wurde nach BMRC vor der Operation, am ersten postoperativen Tag, am Tag der Entlassung sowie bei einer sechs bis acht Wochen nach der Operation

stattfindenden Verlaufskontrolle überprüft. Außerdem wurde direkt nach der nTMS jeder Patient zum persönlichen Empfinden der Kartierung befragt und die Ergebnisse schriftlich festgehalten. Dazu sollte der Patient jeweils angeben, ob er die Untersuchung als unangenehm oder schmerzhaft empfunden hatte. Darüber hinaus wurden die Patienten in Langzeit-Verlaufskontrollen solange aufgezeichnet, bis es zu einer Krankheitsprogression kam. Dadurch sollte zum einen das progressionsfreie Überleben und zum anderen das Gesamtüberleben miterfasst werden.

## **2.6. Anästhesie**

Da Inhalationsanästhetika schwere Wechselwirkungen mit IOM aufweisen, wurden bei allen Patienten ausschließlich komplett intravenöse Anästhetika mit kontinuierlicher Gabe von Propofol und Remifentanyl eingesetzt. Da es für das IOM essentiell ist, dass eine neuromuskuläre Blockierung während der Operation vermieden wird, wurde diese nur zu Intubationszwecken mittels Rocuronium eingesetzt.

Während der Operation wurde die Körpertemperatur durch den Routineeinsatz eines Luftwärmesystems (WarmTouch™, Covidien-Nellcor, Boulder, CO, USA) auf physiologischem Level gehalten, um Hypothermie als Störfaktor zu vermeiden (Krieg et al., 2012).

## **2.7. Postoperative Evaluation**

Für jeden Patienten wurde der neurologische Status am ersten postoperativen Tag, am Entlassungstag sowie bei der Verlaufskontrolle erhoben, um den postoperativen Verlauf genau zu erfassen. Darüber hinaus durchlief jeder Patient eine MRT-Untersuchung am Tag nach der Operation, um damit das Resektionsausmaß und eventuelle ischämische Vorfälle aufzuzeigen (Krieg et al., 2012).

## **2.8. Ethischer Standard**

Die Studie fand mit Genehmigung der Ethikkommission der Technischen Universität München (Registrierungsnummer: 2793/10) sowie der Deklaration von Helsinki statt.

## **2.9. Statistische Auswertung**

Zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen in dieser Studie wurde entweder der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher Exact Test eingesetzt. Die Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden entweder mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für nicht-parametrische Verteilungen oder mittels des t-Test für parametrische Verteilungen geprüft. Dargestellt wurden alle Ergebnisse als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SA) und Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) (GraphPad Prism 5.0c, La Jolla, CA, USA). Als Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde 5% definiert.

## **3. ERGEBNISSE**

---

### **3.1. Paarvergleich**

Aufgrund des sorgfältigen Paarvergleichs für die 100 nTMS-Patienten, erhielt man ein gut vergleichbares Patientenkollektiv für Tumorart, Tumorlokalisation, Tumorgroße, präoperative Parese, Geschlecht, Händigkeit und Alter (siehe Tabelle 1). Die errechneten Signifikanzen zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der nTMS- und der Nicht-nTMS-Gruppe vorlag.

Die mittlere Langzeitbeobachtungszeit betrug  $9,4 \pm 8,7$  Monate (Median: 7,1 Monate, Wertebereich: 0,2-27,2 Monate) in der nTMS-Gruppe und  $16 \pm 20,9$  Monate (Median: 6,2 Monate, Wertebereich: 0,1-79,4 Monate) in der Nicht-nTMS-Gruppe.



		nTMS- Gruppe	Nicht-nTMS- Gruppe	p-Wert
Alter		53.1 ± 15.7	55.5 ± 17.1	p=0,3025
Geschlecht	männlich	59%	66%	p=0,3809
	weiblich	41%	34%	
Händigkeit	rechts	61%	57%	p=0,6664
	links	39%	43%	
Präoperative Parese	keine	66%	73%	p=0,2710
	mild	24%	15%	
	schwer	10%	12%	
Histologie	Astrozytom °II	17%	15%	p=0,9996
	Astrozytom °III	12%	14%	
	Glioblastom	37%	37%	
	Metastase	24%	24%	
	AVM	3%	3%	
	Kavernom	3%	3%	
	Andere	4%	4%	
Lokalisation	präzentral	36%	41%	p=0,8693
	postzentral	23%	17%	
	frontal	17%	18%	
	temporal	10%	10%	
	parietal	14%	14%	

*Tabelle 1: Vergleich zwischen nTMS- und Nicht-nTMS-Gruppe für Patientenalter, Geschlecht, präoperative Parese, Händigkeit, Tumorphistologie und Tumorlokalisation. Die p-Werte zeigen die statistischen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.*

### **3.1.1. Patienten mit präoperativer nTMS-Kartierung**

Im Zeitraum von Mai 2010 bis Oktober 2013 wurden 100 konsekutive Patienten mit Raumforderungen in motorisch eloquent gelegenen Arealen des Gehirns in dieser freiwilligen, randomisierten, prospektiven Studie eingeschlossen. Die Auswahl geeigneter Patienten erfolgte hierbei über die bei allen Patienten routinemäßig präoperativ durchgeführte MRT-Untersuchung. Alle geeigneten Patienten unterliefen daraufhin präoperativ eine nTMS-Kartierung im Neuro-Kopf-Zentrum des Klinikums rechts der Isar. Einen Überblick über die Patientendaten bietet Tabelle 1.

Das Patientenkollektiv, welches in dieser Dissertation nachfolgend als die „nTMS-Gruppe“ bezeichnet werden soll, wurde nachdem es komplett aufgezeichnet war, mit

einem vergleichbaren Patientenkollektiv als Kontrollgruppe aus der Datenbank der Neurochirurgischen Klinik des Klinikum rechts der Isar gepaart (Tabelle 1).

### **3.1.2. Kontrollgruppe: Patienten ohne präoperative nTMS-Kartierung**

Das zweite Patientenkollektiv durchlief trotz ähnlicher Krankheitsgeschichte präoperativ keine nTMS-Kartierung, da es aus der Zeit von 2006-2010 stammte und damit vor der Einführung der nTMS-Untersuchung im Klinikum rechts der Isar aufgezeichnet wurde. Daher soll es im Folgenden als die „Nicht-nTMS-Gruppe“ bezeichnet werden. Eine Übersicht der Daten des zweiten Patientenkollektiv bietet ebenfalls Tabelle 1.

## **3.2. Präoperatives nTMS**

Bei allen 100 Patienten aus der nTMS-Gruppe konnte eine präoperative Kartierung mittels nTMS erfolgreich durchgeführt werden. Es gab keinen Patienten, bei dem dies nicht möglich war, was zu einem Ausschluss aus der Studie geführt hätte. Der durchschnittliche rMT lag bei  $34,5 \pm 9,3\%$  der maximalen Stimulationsleistung des nTMS-Systems. Nach der Untersuchung wurden alle Patienten befragt, wie sie die nTMS-Kartierung empfanden. Daraufhin stufen sechs Patienten (6%) die Untersuchung als unangenehm ein. Als schmerzhaft empfand die Untersuchung kein Patient (0%), die restlichen 94 Patienten (94%) beklagten kein negatives Empfinden.

## **3.3. Einfluss der nTMS Daten auf den Neurochirurgen**

### **3.3.1. Kraniotomiegröße**

Die mittlere Ausdehnung der Kraniotomiegröße in der anterior-posterioren Richtung in der nTMS-Gruppe betrug  $4,9 \pm 0,9$  cm (Median: 5 cm, Wertebereich: 3-7,6 cm) und  $5,4 \pm 1,5$  cm (Median: 5 cm, Wertebereich: 1-10,6 cm) für die Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,0023$ ; Abbildung 14). Die laterale Ausdehnung betrug im Mittel  $4,5 \pm$

1,1 cm (Median: 4 cm, Wertebereich: 3-9 cm) für die nTMS-Gruppe und  $4,8 \pm 1,1$  cm (Median: 4 cm, Wertebereich: 1-8 cm) für die Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,0471$ ; Abbildung 15). Die Gesamtgröße der Kraniotomie betrug im Mittel  $22,4 \pm 8,3$  cm<sup>2</sup> (Median: 20 cm<sup>2</sup>, Wertebereich: 9-54 cm<sup>2</sup>) für die nTMS-Gruppe und  $26,7 \pm 11,3$  cm<sup>2</sup> (Median: 25 cm<sup>2</sup>, Wertebereich: 4-64 cm<sup>2</sup>) für die Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,0023$ ; Abbildung 16).

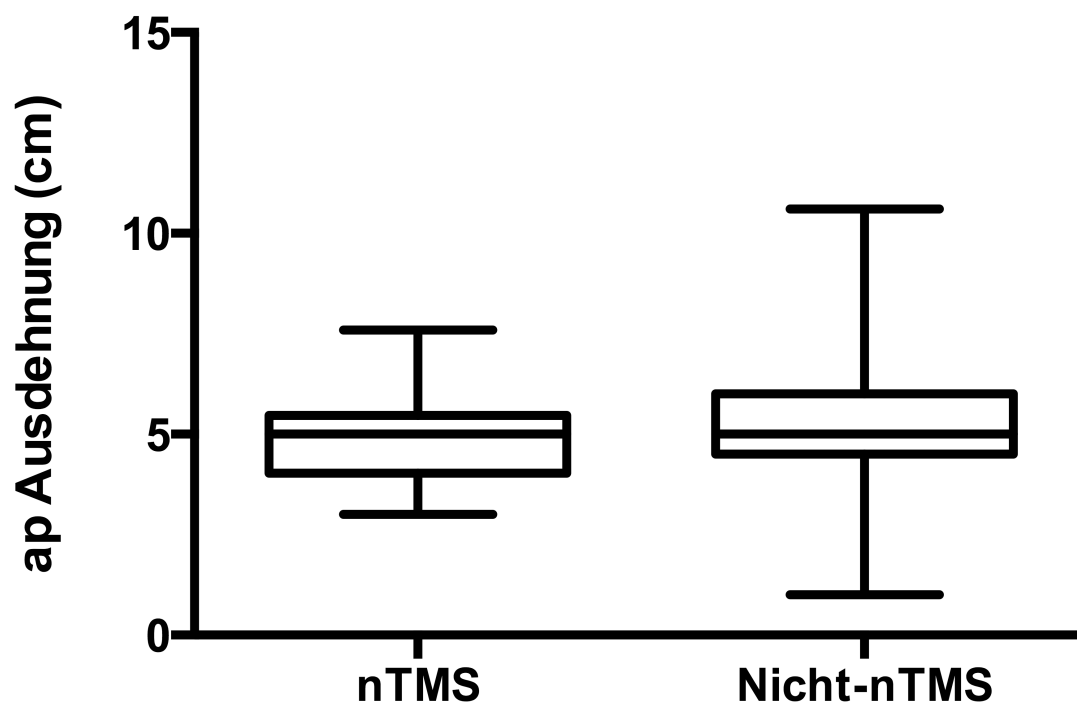


Abbildung 14: Boxplot zum Vergleich der Ausdehnung der Kraniotomiegröße in ap-Richtung für nTMS- und Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,0023$ ).

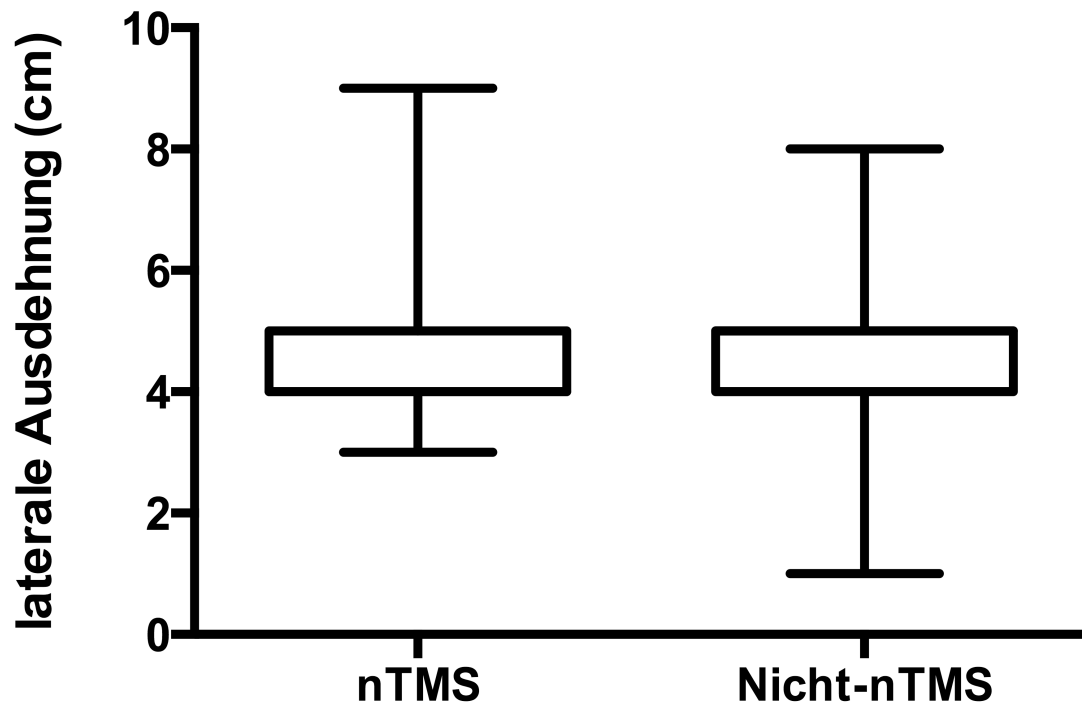


Abbildung 15: Boxplot zum Vergleich der lateralen Ausdehnung der Kraniotomiegröße für nTMS- und Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,0471$ ).

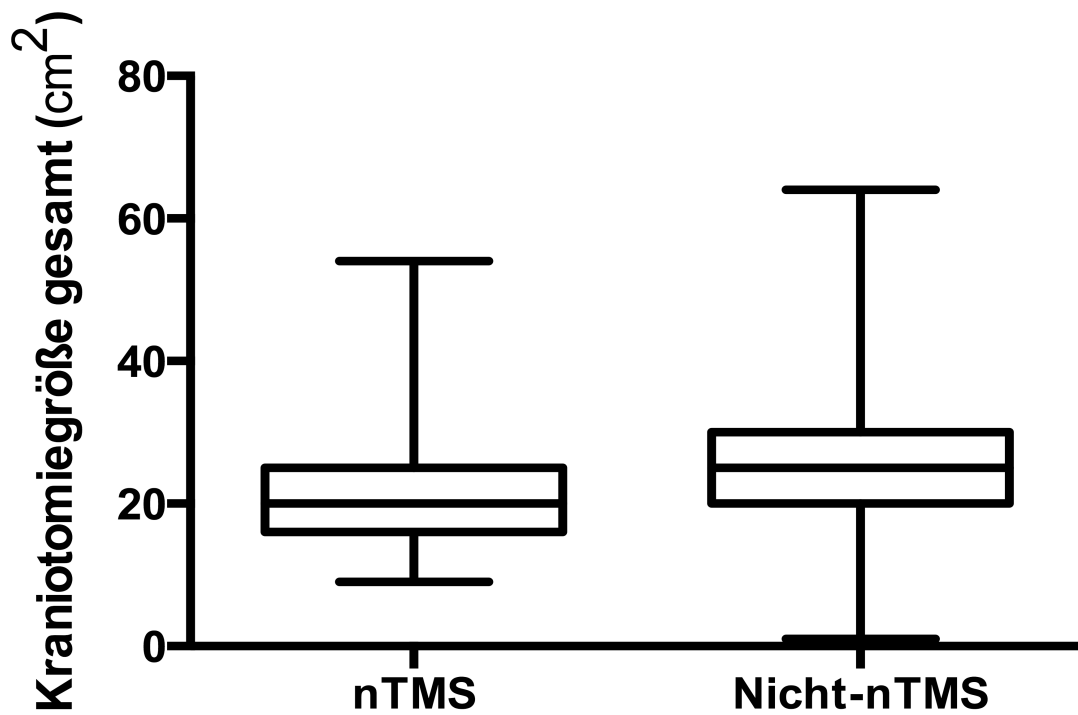


Abbildung 16: Boxplot zum Vergleich der gesamten Kraniotomiegröße in cm<sup>2</sup> für nTMS- und Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,0023$ ).

### 3.3.2. Dauer der Operation

Die Dauer der Operation betrug im Mittel  $196,2 \pm 57,5$  min (Median: 196 min, Wertebereich: 67-403 min) für die nTMS-Gruppe und  $189,4 \pm 59,8$  min (Median: 177,5 min, Wertebereich: 72-401 min) für die Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,4134$ , Abbildung 17).

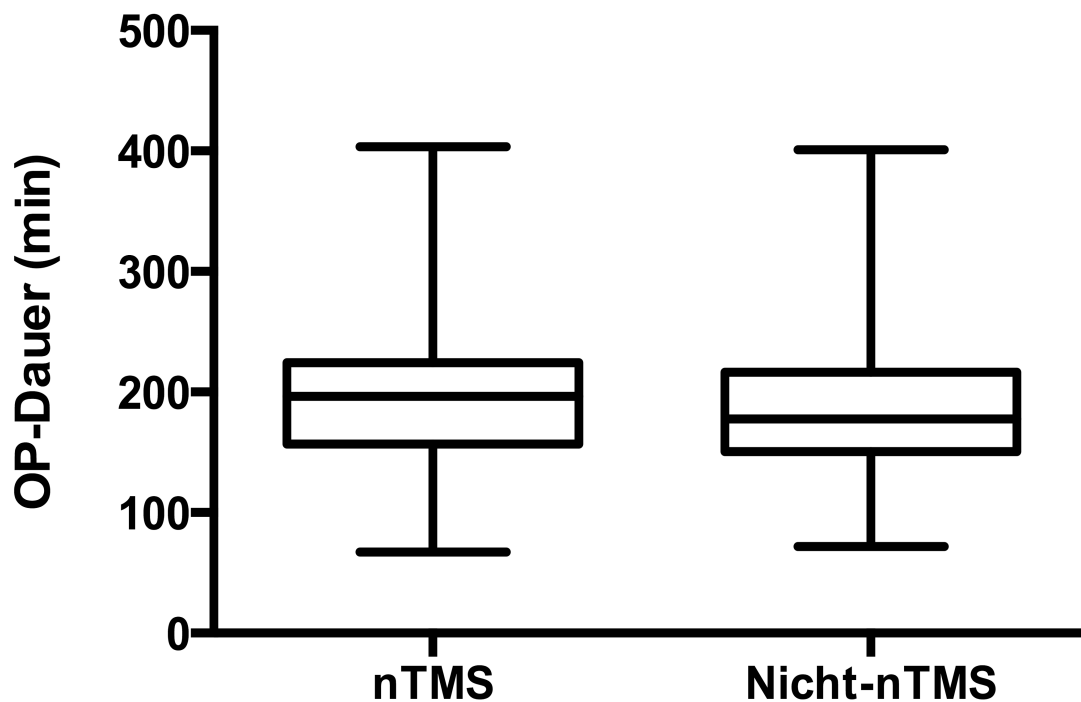


Abbildung 17: Boxplot zum Vergleich der Ausdehnung der Operationsdauer für nTMS und Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,4134$ ).

### 3.4. Einfluss auf die Bewegungsfunktion der Patienten

Unter einer neuen operationsbedingten transienten Parese litten 16 Patienten (16%) in der nTMS-Gruppe und 15 Patienten (15%) in der Nicht-nTMS-Gruppe, es zeigte sich daher statistisch kein signifikanter Unterschied (OR: 1,079; KI: 0,5016-2,323; Abbildung 18). Darüber hinaus kam es in der Langzeitbeobachtung bei 18 Patienten (18%) in der Nicht-nTMS-Gruppe und 13 Patienten (13%) in der nTMS-Gruppe zu

einer neuen permanenten operationsbedingten Parese (OR: 1,469, KI: 0,6770-3,188; Abbildung 18).

Unter Einschluss von neurologischer Verbesserung in die Auswertung, kam es bei zwölf Patienten (12%) in der nTMS-Gruppe und einem Patienten (1%) in der Nicht-nTMS-Gruppe zu einer neurologischen Verbesserung in der Langzeitbeobachtung. Im Gegensatz dazu zeigten 75 Patienten (75 %) in der nTMS-Gruppe und 81 Patienten (81%) in der Nicht-nTMS-Gruppe keine Veränderung. 13 Patienten (13%) wiesen in der nTMS-Gruppe im Gegensatz zu 18 Patienten (18%) in der Nicht-nTMS-Gruppe eine Verschlechterung ihrer neurologischen Funktion auf ( $p=0,0057$ ; Abbildung 19).

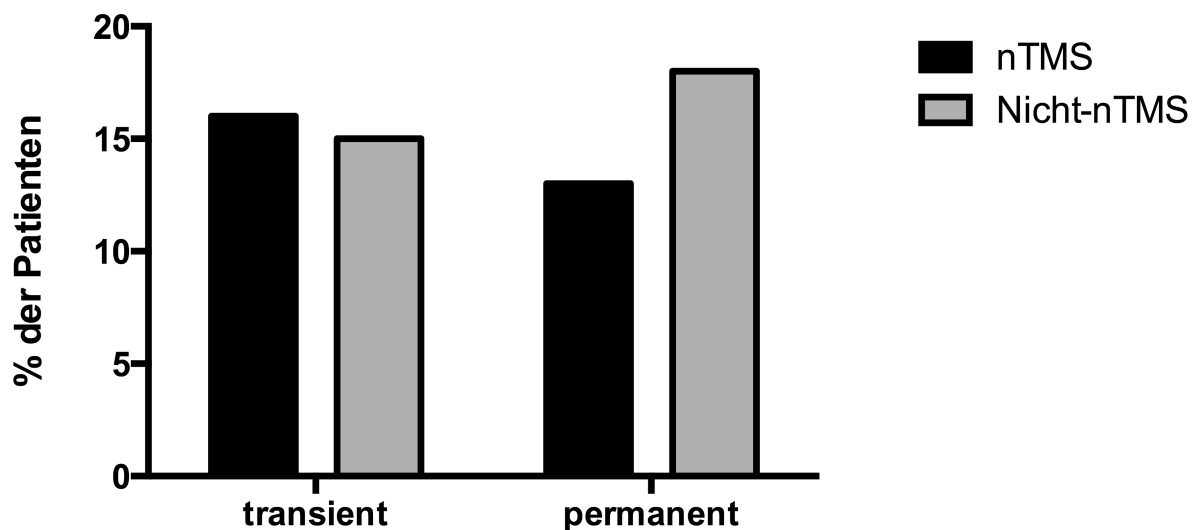


Abbildung 18: Säulendiagramm zum Vergleich von postoperativ neu aufgetretenen transienten oder permanenten Paresen für nTMS und Nicht-nTMS-Gruppe (OR: 1,469, KI: 0,6770-3,188).

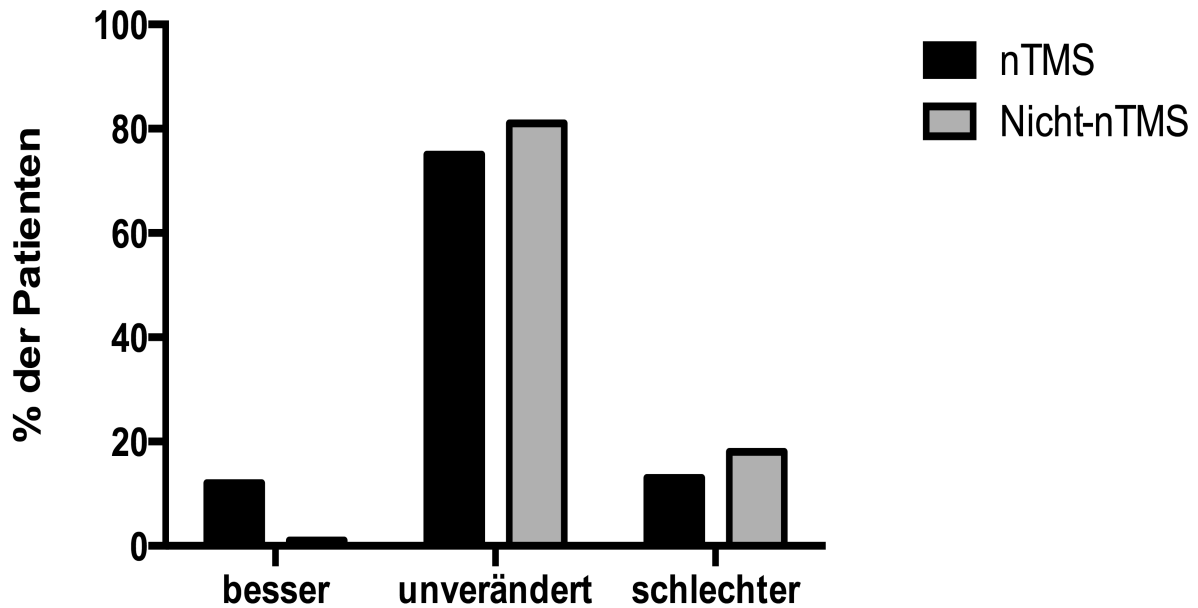


Abbildung 19: Säulendiagramm zum Vergleich des Effekts auf die Motorik in der Langzeitbeobachtung für nTMS und Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,0057$ ).

### 3.5. Präoperative Parese und operationsbedingte Lähmung

Wenn man den Effekt einer bereits präoperativ bestehenden Parese der Patienten betrachtet, so zeigt sich bei 34 Patienten (34%) in der nTMS-Gruppe und 27 Patienten (27%) in der Nicht-nTMS-Gruppe bereits eine präoperativ bestehende Parese.

In der nTMS-Gruppe verschlechterte sich in der Langzeitbeobachtung der neurologische Status bei vier (11,8%) Patienten von denen mit bekannter präoperativer Parese und ebenfalls bei neun Patienten (13,6%) von denen ohne präoperative Parese gegenüber dem präoperativem Befund. 18 (52,9%) der Patienten mit präoperativer Parese und 57 (86,4%) der Patienten ohne präoperative Parese wiesen keinen veränderten neurologischen Status auf. Weiterhin zeigten zwölf (35,3%) der Patienten mit bestehender präoperativer Parese eine Verbesserung ihres neurologischen Status ( $p < 0,0001$ , Abbildung 20, Tabelle 2).

Im Vergleich dazu verschlechterte sich in der Langzeitbeobachtung der Nicht-nTMS-Gruppe bei zwei Patienten (7,4%) mit vorbestehender Parese im Vergleich zu 16 Patienten (21,9%) ohne vorbestehende Parese die Lähmung. 24 Patienten (88,9%) der Gruppe mit präoperativer Parese zeigten im Vergleich zu 57 Patienten (86,4%) von denen ohne präoperative Parese keine Veränderung in ihrem neurologischen Status. Ein Patient (3,7%) mit präoperativer Parese wies jedoch eine Verbesserung des neurologischen Status auf ( $p = 0,0709$ ; Abbildung 21, Tabelle 2).

Postoperativer neurologischer Status	nTMS-Gruppe ( $p < 0,0001$ )		Nicht-nTMS-Gruppe ( $p = 0,0709$ )	
	Patienten mit präoperativer Parese	Patienten ohne präoperative Parese	Patienten mit präoperativer Parese	Patienten ohne präoperative Parese
Schlechter	11,8%	13,6%	7,4%	21,9%
Unverändert	52,9%	86,4%	88,9%	86,4%
Besser	35,3%	0%	3,7%	0%

*Tabelle 2: Auswirkung einer präoperativen Parese auf den postoperativen Status für die nTMS- und Nicht-nTMS-Gruppe.*



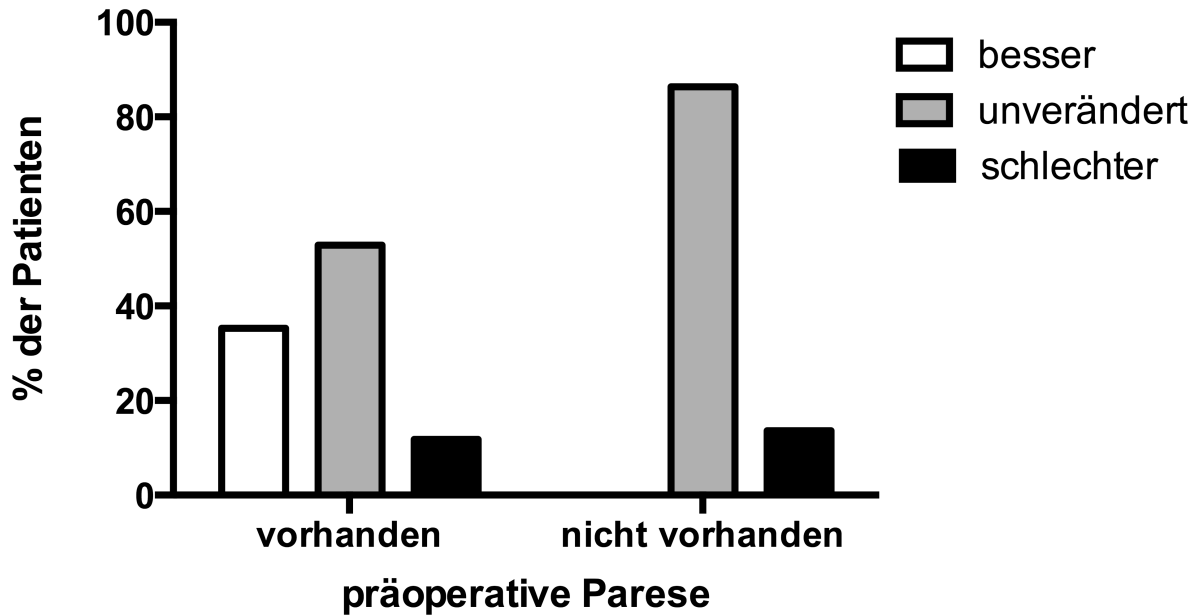


Abbildung 20: Säulendiagramm zum Vergleich des Effekts auf den neurologischen Status für Patienten mit und ohne präoperative Parese für die nTMS-Gruppe, welcher entweder besser, unverändert oder schlechter ausfallen kann ( $p < 0,0001$ ).

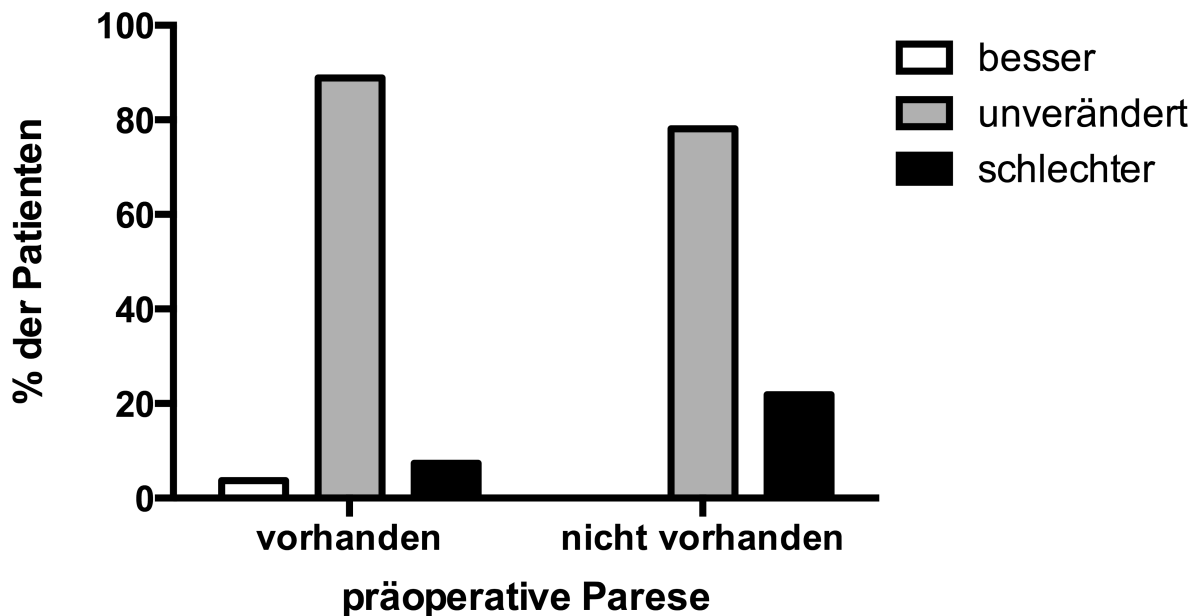


Abbildung 21: Säulendiagramm zum Vergleich des Effekts auf den neurologischen Status für Patienten mit und ohne präoperative Parese für die Nicht-nTMS-Gruppe, welcher entweder besser, unverändert oder schlechter ausfallen kann ( $p = 0,0709$ ).

### 3.6. Tumorart und operationsbedingte Lähmung

Keine Tumorart war mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer neuen postoperativen Parese verbunden ( $p=0,2199$ , Abbildung 22).

Auch wenn man beide Gruppen einzeln betrachtet, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tumorarten (nTMS:  $p=0,0509$ , Abbildung 23; Nicht-nTMS:  $p=0,1747$ , Abbildung 24)

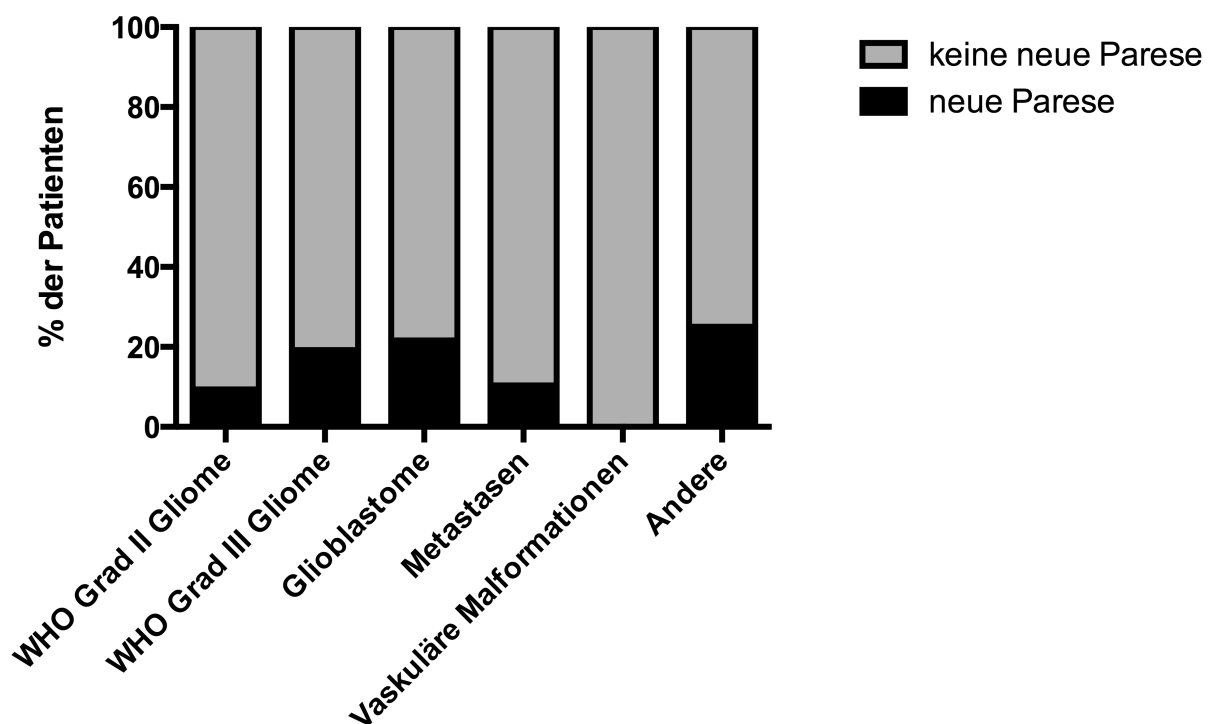


Abbildung 22: Säulendiagramm zum Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich neu aufgetretener Defizite für das Gesamtpatientenkollektiv ( $p=0,2199$ ).

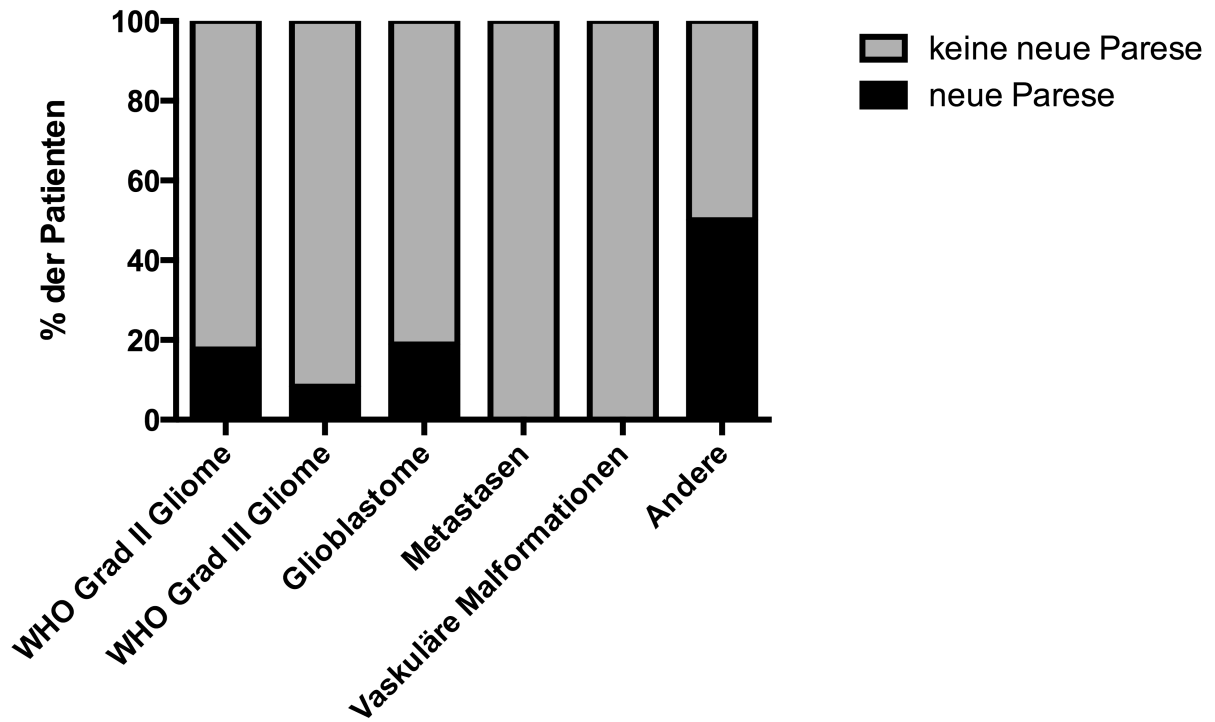


Abbildung 23: Säulendiagramm zum Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich neu aufgetretener Defizite in der Langzeitbeobachtung für die nTMS-Gruppe ( $p=0,0509$ ).

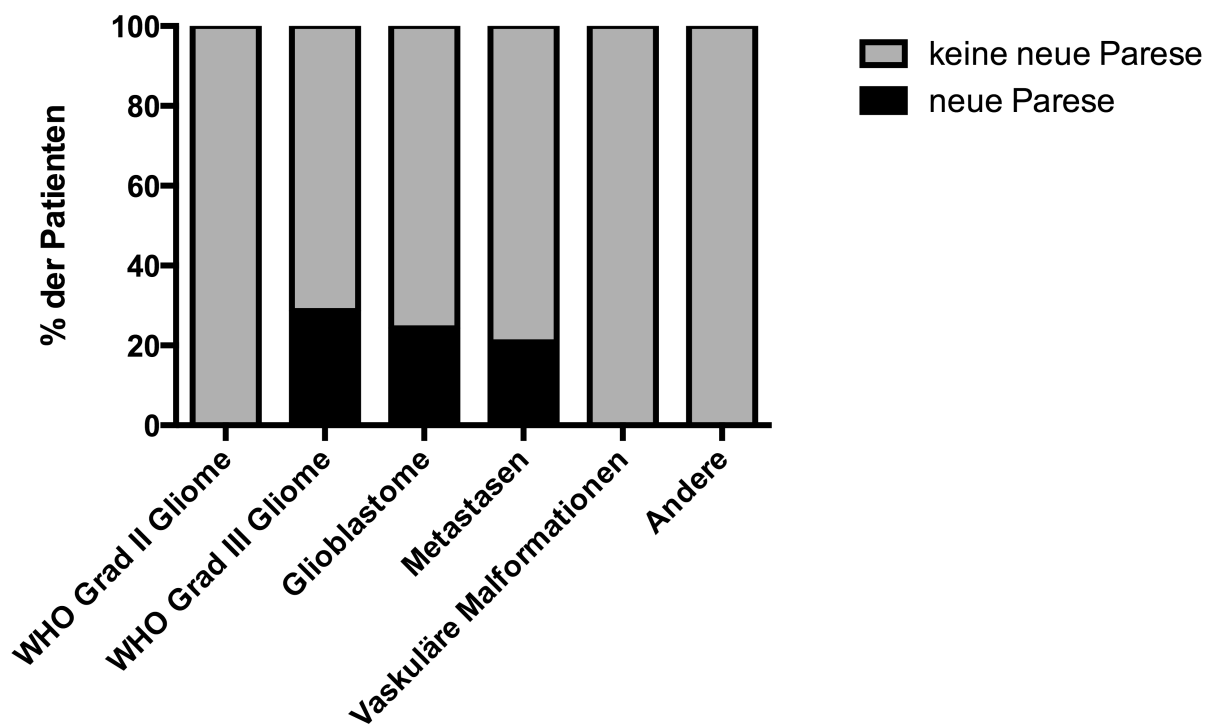


Abbildung 24: Säulendiagramm zum Vergleich der verschiedenen Tumorentitäten hinsichtlich neu aufgetretener Defizite in der Langzeitbeobachtung für die Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,1747$ ).

### 3.7. Tumorlokalisation und operationsbedingte Lähmung

Auch die Lokalisation des jeweiligen Tumors war nicht mit einem höheren Risiko verbunden, eine permanente Parese durch die Operation zu erleiden. Dies galt sowohl für die nTMS-Gruppe ( $p=0,9237$ , Abbildung 25), als auch für die Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,7022$ ; Abbildung 26).

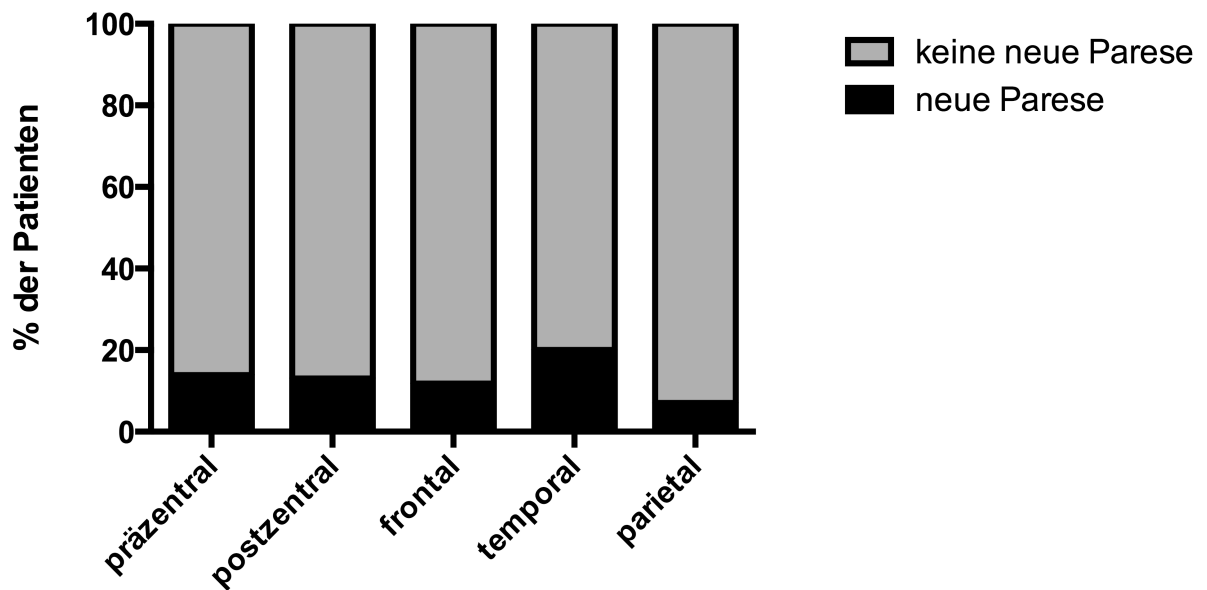


Abbildung 25: Säulendiagramm zum Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen hinsichtlich neu aufgetretener Defizite in der Langzeitbeobachtung für die nTMS-Gruppe ( $p=0,9237$ ).

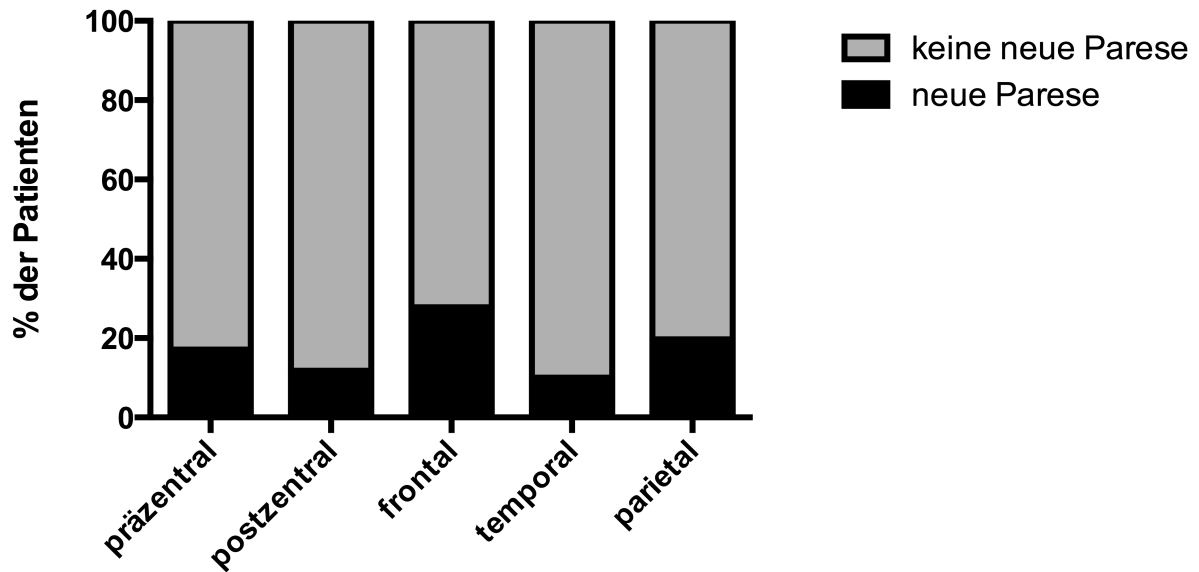


Abbildung 26: Säulendiagramm zum Vergleich der verschiedenen Tumorlokalisationen hinsichtlich neu aufgetretener Defizite in der Langzeitbeobachtung für die Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,7022$ ).

### 3.8. Resttumor

Die nTMS-Gruppe zeigte mit 22 Patienten (22%) eine niedrigere Resttumorraten in den postoperativen MRT-Bildern. Im Gegensatz dazu wiesen in der Nicht-nTMS-Gruppe 42 Patienten (42%) einen Resttumor auf (OR 0,3828, KI: 0,2062-0,7107;  $p=0,0024$ , Abbildung 27).

Darüber hinaus handelte es sich bei neun Patienten (9%) in der nTMS-Gruppe und bei 32 Patienten (32%) in der Nicht-nTMS-Gruppe bei dem verbliebenen Resttumor um einen unerwarteten Tumorrest (OR: 0,2071; KI: 0,09265-0,4628;  $p < 0,0001$ ; Abbildung 27).

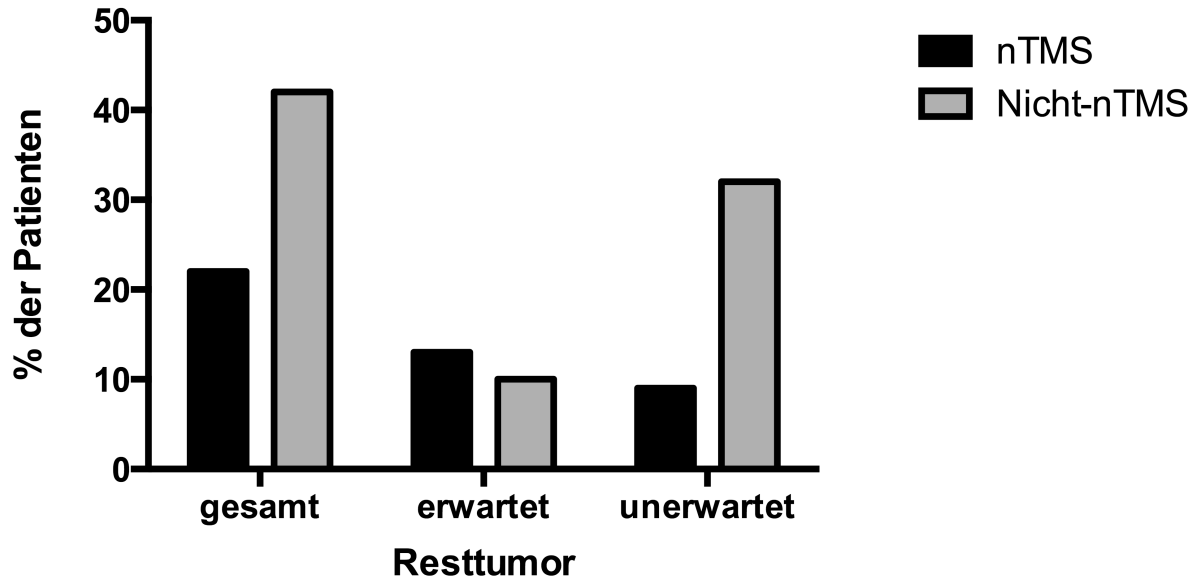


Abbildung 27: Säulendiagramm zum Vergleich des postoperativ bestehenden Resttumorstatus, mit Gesamtanteil an Patienten mit vorhandenem Resttumor und weiterer Untergliederung in den erwarteten und unerwarteten Anteil der Patienten mit postoperativem Resttumor für die nTMS und Nicht-nTMS-Gruppe (gesamt: OR 0,3828, KI: 0,2062-0,7107; erwartet/unerwartet: OR: 0,2071; KI: 0,09265-0,4628).

### 3.9. Resektionsausmaß und operationsbedingte Lähmung

Es wurde der Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und dem Entstehen einer operationsbedingten permanenten Parese untersucht. Dafür wurden alle Patienten danach eingeteilt, ob sie eine Komplett- oder eine Teilresektion durchlaufen hatten. Während in der nTMS-Gruppe bei 15 Patienten (15%) eine Teil- und bei 85 Patienten (85%) eine Komplettresektion durchgeführt wurde, waren es in der Nicht-nTMS-Gruppe zehn Patienten (10%) mit einer Teil- und 90 Patienten (90%) mit einer Komplettresektion ( $p=0,3928$ ).

In der nTMS-Gruppe kam es bei zwei der 15 Patienten mit einer Teilresektion (13%) und bei 11 der 85 Patienten mit einer Komplettresektion (13%) zu einer neuen per-

manenten operationsbedingten Parese (OR: 1,035, KI: 0,2052-5,221;  $p=1$ ; Abbildung 28, Tabelle 3).

Hingegen entwickelten in der Nicht-nTMS-Gruppe drei der zehn Patienten mit Teilresektion (30%) und 15 der 90 Patienten mit Komplettresektion (17%) eine neue permanente Parese nach der Operation (OR: 2,143; KI: 0,4966 - 9,246;  $p=0,3802$ ; Abbildung 29, Tabelle 3).

Neurologischer Status	nTMS-Gruppe ( $p=1$ )		Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,3802$ )	
	Teilresektion	Komplettresektion	Teilresektion	Komplettresektion
neue Parese	13,3%	12,9%	27,3%	16,7%
keine neue Parese	86,7%	87,1%	63,7%	83,3%

Tabelle 3: Auswirkung des Resektionsausmaßes auf die Entstehung neuer permanenter Defizite für die nTMS und die Nicht-nTMS-Gruppe.

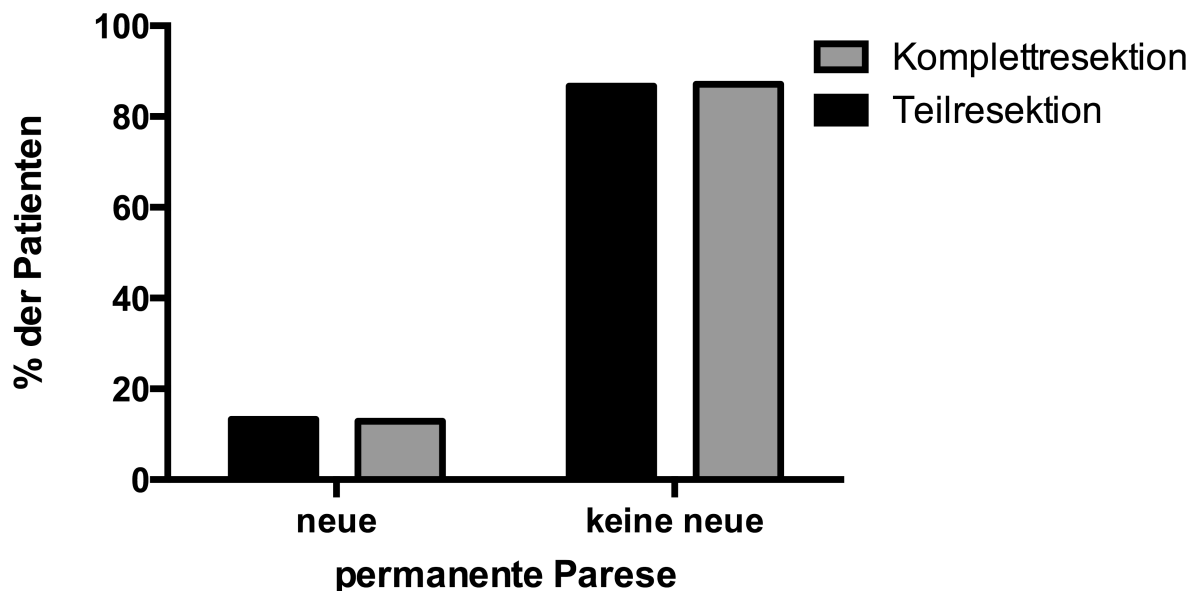


Abbildung 28: Säulendiagramm zum Vergleich neu aufgetretener Defizite in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der nTMS-Gruppe ( $p=1$ ).

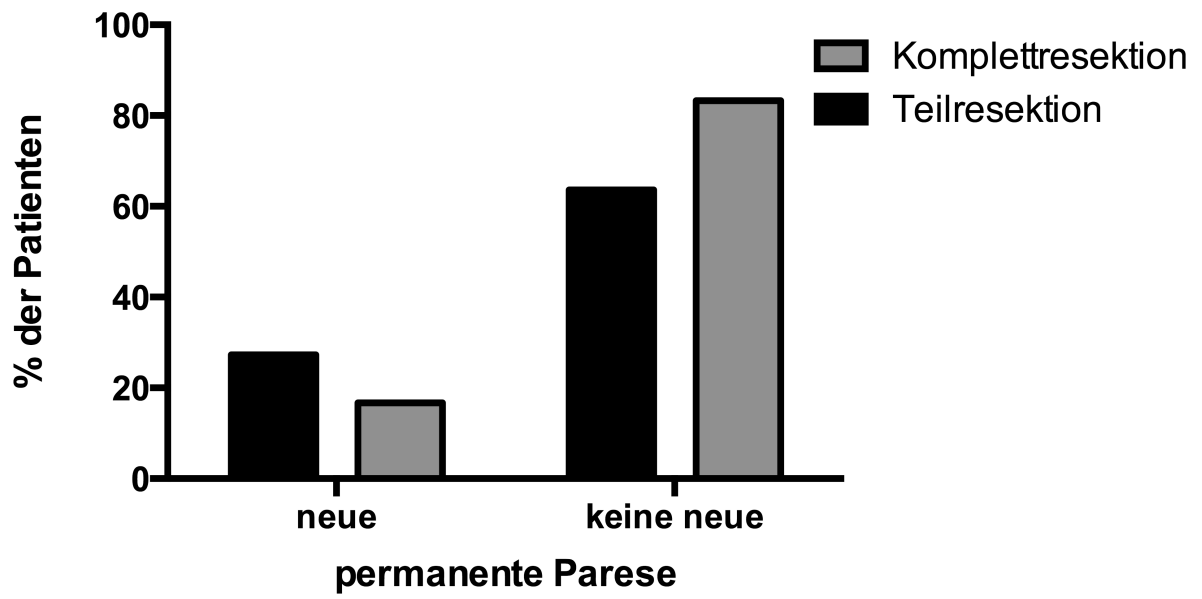


Abbildung 29: Säulendiagramm zum Vergleich neu aufgetretener Defizite in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der Nicht-nTMS-Gruppe ( $p=0,3802$ ).



## 4. DISKUSSION

---

Der positive Einfluss, den die nTMS durch die Identifizierung des Motorikzentrums auf die Operationsplanung bei Läsionen in der Nähe eloquenter Gehirnareale hat, konnte bereits nachgewiesen werden (Picht et al., 2012, Krieg et al., 2012). Nichtsdestotrotz fehlen bis heute eindeutige Daten darüber, wie sich die präoperative Kartierung mittels nTMS tatsächlich auf den klinischen Verlauf der Patienten auswirkt. Daher wurde diese Studie durchgeführt, um den Evidenzlevel für diese neue Untersuchungsmethode, welche einen erheblichen Einfluss auf die zukünftige neurochirurgische Behandlung haben könnte, zu steigern.

### 4.1. Präoperatives nTMS

Da eine präoperative Kartierung bei allen 100 Patienten (100%) der nTMS-Gruppe möglich war, kann die Untersuchungsmethode als sehr zuverlässig angesehen werden. Darüber hinaus empfand kein Patient die nTMS Untersuchung als schmerzhaft, und lediglich 6% der Patienten empfanden die Untersuchung als unangenehm (Abbildung 14). Zur Einordnung soll hier eine Studie von Murphy angeführt werden, die zeigt, dass von 939 erwachsenen Patienten in Michigan 14,3% an Klaustrophobie litten und daher nicht in der Lage waren, ohne Sedierung ein MRT zu durchlaufen (Murphy and Brunberg, 1997). Im Gegensatz dazu war eine Untersuchung mittels nTMS in dieser Studie immer ohne Sedierung oder ähnliche Hilfsmittel möglich. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich nicht notwendig, dass der Patient zur Durchführung der nTMS-Untersuchung bei Bewusstsein ist. Während der Untersuchung kam es in wenigen Fällen sogar vor, dass Patienten einschliefen. Dies hatte keinen fest-

stellbaren Einfluss auf die Untersuchung, so dass sich die Untersuchung problemlos weiterführen ließ.

#### **4.2. Einfluss der nTMS Daten auf den Neurochirurgen**

Es konnte gezeigt werden, dass die Gesamtkraniotomiegröße der nTMS-Gruppe mit  $22,4 \pm 8,3 \text{ cm}^2$  im Vergleich zu  $26,7 \pm 11,3 \text{ cm}^2$  in der Nicht-nTMS-Gruppe um circa  $4 \text{ cm}^2$  kleiner ausfiel ( $p=0,0023$ ; Abbildung 17). Dieser Umstand könnte dadurch erklärt werden, dass der Neurochirurg durch die präoperative nTMS Untersuchung bereits recht genau wusste, wo der motorische Kortex im individuellen Gehirn des Patienten lag. Daher konnte er die Kraniotomie mittels Neuronavigation und integrierten nTMS-Punkten gezielter setzen, ohne auf der Suche nach dem Motorkortex eine größere Kraniotomie durchführen zu müssen (Krieg et al., 2012).

Obwohl sowohl in ap-Ausdehnung, lateraler Ausdehnung und Gesamtkraniotomiegröße ein signifikanter Unterschied zwischen nTMS und Nicht-nTMS-Gruppe gezeigt werden konnte, fällt kritisch betrachtet dennoch auf, dass die Medianwerte der jeweiligen Ausdehnungen nicht sehr weit auseinander liegen (Abbildung 15-17). Dieser Umstand könnte nahe legen, dass es sich nicht in allen Fällen um wirklich klinisch relevante Unterschiede in der Kraniotomieausdehnung handelt. Eventuell kam es hier durch mehrere Einzelfälle zu einer Verzerrung der Statistik. Daher sollte dieser Aspekt in ähnlichen Studien auf seine wirkliche klinische Bedeutsamkeit überprüft werden.

Für die Operationsdauer ließ sich kein signifikanter Zeitunterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen (Abbildung 18). Dieser Umstand könnte so erklärt werden, dass die eigentliche Operationstechnik mittels DCS für beide Patientenkollektive identisch war.

In der Theorie könnte jedoch angenommen werden, dass sich die Operationsdauer ohne die zusätzlichen Daten der präoperativen nTMS-Untersuchung verlängern würde. Denn es wäre eine längere und gründlichere Suche nach dem Motorkortex nötig. Jedoch kann man als Gegenargument anführen, dass die mittels nTMS zusätzlich gewonnene Sicherheit über die Lage des Motorkortex ebenfalls zu einer Verlängerung der Operationsdauer führen kann. So kam es, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, unter anderem zu einer signifikant höheren Rate an Komplettresektionen in der nTMS-Gruppe. Eine Komplettresektion in der Nähe des Motorkortex führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer längeren Operationszeit als eine Teilresektion. Dieser Umstand könnte zu einer Angleichung der Operationsdauer in beiden Gruppen beigetragen haben. Darüber hinaus kam es zu Studienzwecken teilweise noch zu weiteren Stimulationen der Patienten während der Operation, dies konnte ebenfalls zu längeren Operationszeiten führen.

#### **4.3. Operationsbedingte Auswirkungen auf die Motorik**

Was die Entstehung einer operationsbedingten transienten Parese betraf, so zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die Wahrscheinlichkeit unter einer neuen, durch die Operation bedingten permanente Parese zu leiden, war für die Nicht-nTMS-Gruppe jedoch um 47% erhöht. Unter Einschluss der klinischen Verbesserung in die Statistik konnte ein eindeutig signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. So zeigte sich sowohl eine deutlich häufigere Verbesserung der vorbestehenden Lähmung der Patienten der nTMS-Gruppe, als auch eine seltenere Verschlechterung im Sinne einer neuen permanenten Parese (Abbildung 20).

Dieses Ergebnis, dass die präoperative nTMS tatsächlich in der Lage ist, das Risiko für eine operationsbedingte permanente Parese zu senken, stellt sich als Kernauss-

sage dieser Studie dar. Denn so konnte erstmals gezeigt werden, dass die nTMS die operationsbedingte Defizitrate für Hirntumorpatienten effektiv senken kann, wie dies Duffau et al. zuvor für das intraoperative Monitoring bei Gliomresektionen als zusätzliche neurophysiologische Technik ebenfalls zeigen konnten (Duffau et al., 2005).

Die eventuell auffallende Diskrepanz zwischen 9 und 15 Monaten im mittleren Beobachtungszeitraum für beide Gruppen lässt sich dadurch erklären, dass es sich bei der Nicht-nTMS-Gruppe um eine historische Kontrollgruppe handelt. Dadurch lagen bereits mehr Daten zum Langzeitverlauf vor. Dies beeinflusst allerdings nicht die Ergebnisse dieser Studie, da hier nur die progressionsfreien Intervalle zwischen beiden Gruppen verglichen wurden. Außerdem auffällig ist die mit 16,2% in der nTMS-Gruppe und 19,1% in der Nicht-nTMS-Gruppe vergleichsweise hohe Rate an operationsbedingten Paresen in beiden Patientenkollektiven, während ähnliche Studien eine motorische Verschlechterung von 2%-13% der Patienten nach Tumorexstirpation im Langzeitverlauf nachweisen konnten (Chang et al., 2011, De Witt Hamer et al., 2012, Stummer et al., 2008). Hierbei handelt es sich jedoch wahrscheinlich nur um eine artifizielle Erhöhung, welche aufgrund der sehr strikten Kategorisierung bei der Datenanalyse entstanden ist, da bereits kleinste Veränderungen in der motorischen Funktion als operationsbedingte Parese gewertet wurden statt alltagseinschränkender Paresen in den meisten anderweitig publizierten Studien.

Neben der bereits erwähnten Studie von Duffau et al. aus dem Jahr 2005 über den Einfluss der DCS für die Gliomentfernung ist dies die zweite Studie, die den klinischen Nutzen einer zusätzlichen neurophysiologischen Technik für Patienten mit Raumforderungen in der Nähe des Motorkortex direkt nachweisen konnte. Denn analog zu Duffau et al. konnte in dieser Studie ebenfalls eine Senkung der postoperativen Defizitraten durch die neue Untersuchungsmodalität festgestellt werden (Duffau et al., 2005).

#### **4.4. Auswirkungen einer präoperativen Parese**

In der Langzeitbeobachtung der nTMS-Gruppe zeigte sich postoperativ ein Unterschied im neurologischen Status zwischen den Patienten, die eine präoperative Parese aufwiesen und denen, bei denen dies nicht der Fall war.

In der Nicht-nTMS-Gruppe ließ sich jedoch keine Auswirkung einer präoperativen Parese auf den postoperativen Status der Patienten nachweisen.

Dieser Unterschied kommt am ehesten dadurch zustande, dass es in der nTMS-Gruppe mit circa 35% der Patienten im Langzeitverlauf viel häufiger zu einer Verbesserung des neurologischen Status kam, als in der Nicht-nTMS-Gruppe (ca. 4%).

Eine klinische Verbesserung setzt eine präoperativ bestehende Parese in dieser Studie per definitionem voraus. Denn es konnte ohne das Vorhandensein einer präoperativen Parese laut Auswertungsmaßstab nicht zu einer Verbesserung bei den Patienten kommen. Deshalb zeigt sich der neurologische Status in der nTMS-Gruppe abhängig von dem Vorhandensein einer präoperativen Parese und in der Nicht-nTMS-Gruppe unabhängig davon.

#### **4.5. Auswirkungen der Tumorart**

Wie bereits erwähnt, konnte weder für eine bestimmte Tumorart an sich noch bei einer der beiden Gruppen ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer permanenten operationsbedingten Parese in der Langzeitbeobachtung gezeigt werden (Abbildung 23-25).

#### **4.6. Auswirkungen der Tumorlokalisation**

Es konnten keine Auswirkungen der Tumorlokalisation auf das Risiko für eine operationsbedingte permanente Parese festgestellt werden (Abbildung 26-27). Dieser

Umstand erscheint überraschend, da man mit steigender Nähe zum primären Motor-kortex theoretisch auch mit steigenden postoperativen Komplikationen rechnen würde. Allerdings konnte gezeigt werden, dass gerade die Patienten mit frontalen oder parietalen Läsionen der nTMS-Gruppe weniger postoperative Paresen aufwiesen (Abbildung 26). Dieser Umstand könnte jedoch so erklärt werden, dass bei Tumoren in direkter Nähe zum primären Motorkortex eventuell eine detaillierte Darstellung der motorischen Zentren durchgeführt wurde. Darüber hinaus nimmt wohl auch die Vorsicht des Operateurs mit zunehmender Nähe des Operationsgebietes zu motorisch wichtigen Zentren zu, so dass dieser jeden Resektionsschritt der Operation womöglich mit noch mehr Sorgfalt durchführt.

#### **4.7. Resttumor und Resektionsausmaß**

In den postoperativen MRT-Bildern ließ sich für die nTMS-Gruppe eine niedrigere Resttumorrates als für die Nicht-nTMS-Gruppe nachweisen. Auch der Anteil der unerwarteten postoperativen Tumorreste zeigte sich in der Nicht-nTMS-Gruppe deutlich erhöht (Abbildung 28).

Dies widersprach der eigentlichen Erwartung, dass die nTMS-Daten den Chirurgen eher dazu verleiten würden, risikoärmer und damit funktionserhaltender zu operieren. Dies ließe in der Theorie eher eine gleiche oder sogar höhere Resttumorrates in der nTMS-Gruppe erwarten.

Tatsächlich lässt sich dieses Phänomen aber auch so erklären, indem man die nTMS-Untersuchung als größeren Sicherheitsfaktor für den Chirurgen ansieht. Somit wäre dieser durch die Absicherung, welche er durch die nTMS-Daten erhält, in der Lage das Resektionsausmaß selbstbewusster zu vergrößern und dadurch mehr Komplettresektionen zu erzielen.

Diese Stärkung des Sicherheitsempfindens und damit auch des Selbstvertrauens des Chirurgen mit der Folge eines erweiterten Resektionsausmaßes ohne häufigere Folgeschäden konnte auch in anderen ähnlichen Studien für die präoperative nTMS nachgewiesen werden (Krieg et al., 2012, Picht et al., 2012, Frey et al., 2014).

Auch für die DCS konnten sehr ähnliche Effekte nachgewiesen werden: ein ebenfalls erhöhtes Resektionsausmaß bei dennoch niedrigerer operationsbedingter Morbidität (Duffau et al., 2005, De Witt Hamer et al., 2012, Chang et al., 2011).

Außerdem fällt bezüglich des Resektionsausmaßes in dieser Studie auf, dass generell eine anderen Studien vergleichbare Rate von subtotalen Resektionen vorlag.

#### **4.8. Auswirkungen des Resektionsausmaßes**

Es ließen sich keine Auswirkungen des Resektionsausmaßes auf den neurologischen Status der Patienten in beiden Gruppen nachweisen. Weder eine Teilresektion noch eine Kompletresektion führte zu einem gehäuften oder erniedrigten Auftreten von operationsbedingten permanenten Paresen (Tabelle 3, Abbildung 29). Es konnte jedoch wiederholt und für hohe Fallzahlen gezeigt werden, dass eine Ausweitung der Tumorresektion bei Patienten mit LGG zu besseren klinischen Ergebnissen führt (Smith et al., 2008, Capelle et al., 2013, Jakola et al., 2012). In einer aktuellen Metaanalyse konnte außerdem nachgewiesen werden, dass auch ältere Patienten mit höhergradigen Gliomen (= high-grade gliomas: HGG) von einer Kompletresektion profitieren. So wurden für Kompletresektionen bei diesen Patienten längere Überlebensraten, schnellere Erholungsphasen und weniger operationsbedingte Paresen nachgewiesen (Almenawer et al., 2015).

## 4.9. Funktionale Bildgebung

Bei der DCS handelt es sich um den derzeitigen Goldstandard zur Kartierung des Motorkortex. Dies wurde in dieser Arbeit bereits wiederholt dargestellt (Duffau et al., 2005, Tharin and Golby, 2007, Berger et al., 1990). Jedoch handelt es sich bei dieser Untersuchungsmethode um eine rein invasive Methode, die meist nur im Rahmen einer Tumorexstirpation durchgeführt wird. Es ist jedoch wichtig, geeignete nicht-invasive Verfahren zur Verfügung zu haben, um zusätzlich Aussagen über die prä- und postoperative physiologische Hirnaktivität treffen zu können.

Da sich die MEG-Untersuchung trotz präziser räumlicher und zeitlicher Auflösung aufgrund ihrer Unwirtschaftlichkeit nicht bewährt hat (Tarapore et al., 2012, Vitikainen et al., 2009) handelt es sich bei den zurzeit wohl geeignetsten nicht-invasiven Methoden um die fMRT und die nTMS. Der große Vorteil der fMRT ist die breite Verfügbarkeit der Untersuchung, da heutzutage in jeder größeren klinischen Einrichtung in der Regel mindestens ein MRT zur Verfügung steht. Außerdem handelt es sich bei der fMRT um eine im Vergleich zur nTMS länger etablierte Untersuchungstechnik, sodass wahrscheinlich ein höheres Maß an Erfahrungswerten für diese vorliegt. Gerade deshalb handelt es sich um eine akzeptierte und oft angewandte Technik, der auch eine recht gute Korrelation zur DCS nachgewiesen werden konnte (FitzGerald et al., 1997, Roux et al., 2003, Yetkin et al., 1997). Wie jedoch bereits dargelegt zeigt sich die fMRT allein aufgrund ihrer Funktionsweise als äußerst störungsanfällig. Denn sie misst nicht direkt die Funktion des Gehirns, sondern soll indirekt einen gesteigerten Stoffwechsel in aktivierten Hirnarealen nachweisen. Als Basis dafür dient der fMRT die neurovaskuläre Kopplung (Siehe Kapitel 1.4.5.) Da es jedoch tumorbedingt zu einer Störung der neurovaskulären Kopplung kommen kann, erscheint die fMRT zur präoperativen Kartierung von Hirntumorpatienten nicht angemessen (Sollmann et al., 2013b). So konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass



die fMRT ungeeignet zur Auffindung motorischer Areale bei Patienten mit Tumoren in der Nachbarschaft von eloquenten Hirnarealen ist (Hou et al., 2006, Krishnan et al., 2004, Lehericy et al., 2000, Rutten and Ramsey, 2010, Coburger et al., 2013).

Darüber hinaus handelt es sich bei der fMRT um eine sehr zeitaufwendige Untersuchung, bei welcher der Patient Handlungsabläufe ausführen muss, ohne deren korrekte Ausführung eine Messung nicht möglich ist. Gerade bei Patienten mit Raumforderungen nahe eloquenter Hirnareale und daraus resultierender Parese kann es sein, dass diese Handlungsabläufe nicht mehr korrekt ausgeführt werden können (Coburger et al., 2013). Außerdem macht auch eine notwendige Sedierung bei klaustrophobischen Patienten eine Willkürbewegung zumeist unmöglich und schließt damit auch ein adäquates fMRT aus. Ähnliche Ausschlusskriterien für die fMRT, nicht jedoch die nTMS, sind ein zu niedriges Patientenalter, Metallimplantate, unkooperatives Patientenverhalten und Bewusstlosigkeit (Forster et al., 2011, Picht et al., 2011b, Picht et al., 2011a). Ein ähnlicher Aspekt zeigt sich in der Kartierung des Motorkortex sehr junger Kinder, welche noch nicht in der Lage sind die notwendigen Handlungsabläufe, die zur korrekten Durchführen einer fMRT notwendig sind, auszuführen. Hier konnte gezeigt werden, dass sich die nTMS-Untersuchung sinnvoll bei Kindern durchführen lässt und daher auch bei diesem Patientenkollektiv zu einer wichtigen prädiktiven Untersuchungsmethode werden könnte, denn bei dem jüngsten erfolgreich untersuchten Patienten handelt es sich um ein dreijähriges Kind (Coburger et al., 2012).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die nTMS im Vergleich zur fMRT deutlich häufiger durchführbar ist und damit die zuverlässigere Untersuchungsmethode zu sein scheint. Dazu kommt als wesentlicher Faktor, dass die nTMS sich in Studien im Vergleich zur fMRT durch eine präzisere oder mindestens gleichwertige Darstellung der relevanten motorischen Areale hervortun konnte (Forster et al., 2011,

Krieg et al., 2012, Tarapore et al., 2012, Weiss et al., 2012). Darüber hinaus konnte der nTMS eine gute Reliabilität nachgewiesen werden, die sich unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers zeigt (Weiss et al., 2012, Zdunczyk et al., 2013). Alles in allem stellt sich die nTMS derzeit wahrscheinlich als geeignetstes und preiswertes Werkzeug zur nicht-invasiven Kartierung des Motorkortex dar (Coburger et al., 2013, Forster et al., 2011, Paiva et al., 2012, Picht et al., 2009, Krieg et al., 2012, Picht et al., 2011a, Tarapore et al., 2012).

#### **4.10. Anwendungsgrenzen der nTMS**

Die Genauigkeit der motorischen Kartierung durch die nTMS kann durch unterschiedliche Störfaktoren beeinflusst werden. Zu diesen Störfaktoren zählen unter anderem die Definition der motorischen Erregungsschwelle, Registrierungsfehler, Fehler in der Neuronavigation sowie das Auftreten des sogenannten „Brain-shifts“, einer Verlagerung des Gehirns nach der Durotomie. Unter dieser Verlagerung des Gehirns versteht man die Tatsache, dass es durch die Eröffnung der Schädelkalotte zu anatomischen Verschiebungen des Hirnparenchyms kommen kann. Diese Verschiebung ist Folge von unterschiedlichen wechselwirkenden Faktoren, wie Gewebeeigenschaften, die Drainage von Liquor, die Applikation von chirurgischen Instrumenten und reaktive Hirnschwellungen. Benutzt der Operateur ein intraoperatives Neuronavigationssystem kann es, bedingt durch diese Verlagerung, zu Abweichungen zwischen der tatsächlichen anatomischen Lage von Strukturen und den präoperativ mittels Bildgebung erfassten Daten kommen (Suess et al., 2006). Dessen ungeachtet beeinträchtigt die Verlagerung des Gehirns die praktische Anwendung der implementierten nTMS-Daten für die Operation kaum, da diese Daten dem Operateur hauptsächlich dazu dienen, vor und zu Beginn der Operation einen Eindruck über die anatomischen Beziehungen zwischen Tumor und Funktionsgewebe zu bekommen. Darüber hinaus

helfen die Daten dem Operateur, die Position für die Kraniotomie genauer festzulegen.

Ein weiterer Hauptnutzen der Implementierung der nTMS-Daten in die intraoperative Neuronavigation besteht darin, dass der Gyrus praecentralis unmittelbar nach der Kraniotomie leichter identifiziert werden kann. Diese Identifizierung gelingt sehr sicher, da die Verlagerung des Gehirns zu Beginn der Operation noch am geringsten ausgeprägt ist (Suess et al., 2006) und es sich außerdem im Durchschnitt um Verschiebungen von circa zwei Millimetern handelt, welchen zur Identifikation eines kompletten Gyrus eine vernachlässigbare Relevanz beigemessen werden kann (Hastreiter et al., 2004). Zusammenfassend konnten in dieser Studie daher keine gravierenden Auswirkungen der Verlagerung des Gehirns auf die intraoperative Eignung der nTMS-Daten festgestellt werden.

Um eine gute und reproduzierbare Kartierung mittels nTMS anzufertigen, ist es jedoch von höchster Wichtigkeit ein vernünftiges Stimulationsprotokoll zu etablieren. Wie schon erwähnt, gibt es neben der beschriebenen Verlagerung des Gehirns noch eine Reihe anderer Störfaktoren, die hierbei beachtet werden müssen.

Diese sind beispielsweise:

- Form und Ausrichtung der magnetischen Spule (Danner et al., 2008)
- Abstand der Spule zum Kopf (Julkunen et al., 2012)
- gewählte Amplituden und Latenzparameter der MEPs (Säisänen, 2011)
- präzise Bestimmung des rMT (Julkunen et al., 2011)
- akkurate Abnahme der MEPs an sorgfältig ausgewählten Muskeln
- Stimulationsintensität und Ruhephase des Muskels nach der Stimulation (Saisanen et al., 2008)
- Registrierungs- oder Navigationsfehler

Besonders wichtig ist die korrekte und reproduzierbare Positionierung der Spule, da diese die Position des gesetzten Stimulus auf der Kortexoberfläche determiniert und damit die Intensität der MEPs direkt beeinflusst (Mills et al., 1992, Fox et al., 2004).

Ein weiterer ebenso wichtiger Parameter ist die präzise Bestimmung des rMT, weil dieser entscheidende Auswirkung auf die Kartierung des Motorkortex hat. Denn die Wahl des rMT hat ebenfalls direkten Einfluss auf die Intensität der MEPs. Bei zu niedrig angesetztem rMT ist es möglich, motorisch aktive Areale in der Kartierung nicht abzubilden, obwohl sie eigentlich vorhanden sind. In diesem Fall könnte die Stimulationsintensität unter Umständen nicht ausreichen, um zu einem MEP zu führen. Umgekehrt kann es bei einem zu hoch angesetzten rMT zu falsch positiven Ergebnissen kommen, da eine zu hohe Stimulationsintensität zu einer Erregung von motorischen Nachbararealen und damit fälschlich zu MEPs führen könnte. Deshalb wurde auf die korrekte Bestimmung des rMT in dieser Studie großer Wert gelegt, weshalb diese Bestimmung des rMT den Großteil der gesamten nTMS-Untersuchungszeit in Anspruch nahm. Zusätzlich kam bei jedem Patienten das im eXimia-System festgelegte Programm zur korrekten Errechnung der Schwelle zum Einsatz (siehe Kapitel 2.3.2.).

Daraus folgt, dass es sich auch bei der Bestimmung des Hotspots selbst um einen essentiellen Parameter handelt, weil dieser wiederum die Grundlage für den rMT darstellt. Hierzu konnte jedoch ebenfalls mit dem eXimia-System eine gute Reliabilität nachgewiesen werden (Sollmann et al., 2013a).

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass durch die Einführung der Navigation in die TMS heutzutage eine hohe Präzision mit zuverlässiger und reproduzierbarer Kartierung nachgewiesen werden kann, wie sie auch bei dem in dieser Studie eingesetzten eXimia-System gegeben ist. Für die eingesetzte Navigationssoftware eXimia konnten

bei der Wiederholung von Stimuli lediglich Abweichungen von  $\pm 2$  mm und  $\pm 2$  Grad gemessen werden. Dennoch muss sich der Untersucher gut mit dem System und der dazugehörigen Theorie auskennen, um bei der Kartierung nach Möglichkeit alle Störfaktoren zu minimieren (Julkunen et al., 2009, Forster et al., 2012).

#### **4.11. Zukünftige Bedeutung der nTMS für die Neurochirurgie**

Durch die nTMS ist man im Stande bereits präoperativ eine präzisere Aussage über die Tumorlokalisation besonders in Bezug auf die Nähe zu motorischen Zentren zu treffen. Dadurch lassen sich die Risiken für eine operationsbedingte Parese ebenfalls präziser einschätzen und so die Aufklärung der Patienten verbessern. Folglich ließe sich auch die Therapieplanung gemeinsam mit dem Patienten und seinen individuellen Erwartungen besser gestalten. Diese bessere Aufklärung und die aktive Therapieplanung mit dem Patienten könnten zu einer deutlichen Steigerung der Patientenzufriedenheit führen, die ein wichtiger Faktor im klinischen Alltag ist.

Ein weiterer wichtiger Punkt für den Einsatz der nTMS ist der Einfluss, den die zusätzlichen präoperativen Daten auf den Chirurgen haben. Es konnte, wie erwähnt, bereits ein positiver Einfluss auf das Vorgehen des Chirurgen mit einer Erweiterung des Resektionsausmaßes von Raumforderungen und einer damit verbundenen höheren Zahl von Komplettresektionen gezeigt werden (Krieg et al., 2012, Picht et al., 2012, Frey et al., 2014). Jedoch zeichnet sich aktuell in Deutschland immer noch die Tendenz vieler neurochirurgischer Zentren zu einer passiven Haltung und damit oft zu einer konservativen Therapie solcher Raumforderungen ab. Gerade in der Nähe eloquenter Areale werden die neurologischen Folgen einer Operation für den Patienten gefürchtet (Seiz et al., 2011). Diese Haltung steht der Tatsache entgegen, dass das Resektionsausmaß neuroonkologischer Tumore in der Regel direkt mit einer Verlängerung des Patientenüberlebens assoziiert ist (Stummer et al., 2008,

Sanai and Berger, 2008a, Capelle et al., 2013, Jakola et al., 2012). Daher könnte gerade die nTMS als einfach anzuschaffende, nicht-invasive und präoperative Methode in der Lage sein, frühzeitig zu einer größeren Akzeptanz der operativen Therapie solcher Läsionen beizutragen, indem sie dem Chirurgen mehr Sicherheit für derartige Operationen gibt oder hilft die operablen Tumoren herauszufiltern.

Darüber hinaus ist die nTMS auch im Stande, Fälle zu demaskieren, bei denen die anatomische Lage einen Befall des Motorkortex vermuten lässt, obwohl die Raumforderung in Wirklichkeit keinen Bezug zum Motorkortex aufweist. Ab einer mittels nTMS ermittelten Entfernung zwischen Tumor und Pyramidenbahn von zehn Millimetern konnte eine Beteiligung motorischer Zentren durch den Tumor ausgeschlossen werden. In diesen Fällen war eine Tumorexzision komplikationslos möglich (Frey et al., 2014). nTMS könnte somit auch in derlei defensiver ausgerichteten neurochirurgischen Abteilungen zu einer höheren Resektionsrate führen.

Unabhängig von dieser Einsatzmöglichkeit der nTMS werden bereits auch andere Ansätze für künftige Einsätze erforscht. So wird die nTMS aktuell auch eingesetzt, um das viel diskutierte Thema der postläsionalen Plastizität zu erforschen, da sie als nicht-invasive und dennoch sehr präzise Methode leicht einsetzbar ist. So zeigten Forster et al. 2012 beispielsweise, dass es gut möglich ist, die postläsionale Plastizität des menschlichen Gehirns mittels der nTMS darzustellen. Hierzu wurde ein Patientenkollektiv mit niedriggradigen Gliomen jeweils vor der Tumorexstirpation und nach einer Beobachtungszeit von mindestens zwölf Monaten mittels nTMS kartiert. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden ebenfalls vor und nach der definierten Verlaufszeit kartiert. Vermutlich aufgrund der sehr kleinen Gruppengröße von jeweils fünf Personen konnte bezüglich der plastischen Reorganisation zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Jedoch wurde gezeigt, dass man mittels nTMS sehr gut in der Lage ist, eine

Kartierung exakt zu reproduzieren. Damit eignet sich die nTMS sehr gut zur Auffindung von plastischen Veränderungen im funktionalen Hirngewebe. Somit könnte die nTMS durch ein besseres Verständnis der neurofunktionalen Dynamik in Zukunft die therapeutische Strategie bei derartigen Patienten beeinflussen oder sogar verändern (Forster et al., 2012, Tharin and Golby, 2007).

Auch andere Studien waren in der Lage, den sinnvollen Einsatz der nTMS für die Entdeckung und Aufzeichnung postläsionaler Plastizität zu zeigen. So konnten Takahashi et. al. 2012 in einem Fallbeispiel eines Patienten nach Gliomexstirpation erstmals eine mittels nTMS aufgezeichnete plastische Verschiebung des Motorkortex vom Gyrus praecentralis zum Gyrus postcentralis eindeutig durch die DCS belegen, die in mehrstufigen Folgeoperationen durchgeführt wurde (Takahashi et al., 2012).

Außerdem konnten Malcolm et. al. 2006 ebenfalls die gute Reliabilität und damit Eignung der nTMS zur Erforschung plastischer Umstrukturierung des Gehirns nachweisen (Malcolm et al., 2006).

Darüber hinaus gibt es verschiedene interessante Ansätze, wie man die nTMS schon präoperativ einsetzen könnte, um Aussagen bezüglich einer möglichen plastischen Reorganisation nach Tumorentfernung zu treffen. So konnten O'Shea et al. 2007 beispielsweise zeigen, dass es schon bei einer kurzfristigen einseitigen Ausschaltung des dorsalen PMA zu einer kompensatorischen Überaktivierung in dem kontralateralen dorsalen PMA kommt. Die Ausschaltung des PMA wurde in dieser Studie mittels repetitiver nTMS durchgeführt, wie sie für die Sprachkartierung eingesetzt wird. Die PMA-Aktivität wurde vor und nach der Stimulation durch eine fMRT-Untersuchung nachgewiesen. Diese kompensatorische Überaktivierung auf der kontralateralen Seite war anatomisch und funktional eindeutig den Bewegungen zuzuordnen und wurde als direkte kompensatorische Aktivierung der Gegenseite gedeutet. Die Grundannahme hierfür beruht auf der Tatsache, dass bei der Erforschung unilatera-

ler Schlaganfälle ein ähnliches Phänomen entdeckt wurde. Nach einem Schlaganfall kommt es ebenfalls kompensatorisch zu einer Überaktivierung der Motorikareale der gesunden Seite bei Bewegung der betroffenen Extremität (O'Shea et al., 2007).

Aufbauend auf diesem Wissen könnte man zukünftig versuchen, über präoperative Untersuchungen mittels nTMS auch eine Aussage darüber zu treffen, bei welchen Raumforderungen trotz einer Resektion kein neues permanentes neurologisches Defizit zu erwarten wäre, da eine Übernahme der Funktion durch andere Gehirnareale möglich wäre. Damit wäre der Neurochirurg in der Lage, dem Patienten präoperativ eine bessere Prognose über Langzeitfolgen der Operation zu stellen. Eventuell wäre er sogar in der Lage, das Resektionsausmaß auf zuvor als inoperabel angesehene Gebiete auszuweiten, um so eine größere Tumorsektion zu erreichen. Obwohl es sich hierbei um eine sehr theoretische Überlegung handelt, wäre es von großem Nutzen, frühzeitig Aussagen über eine mögliche Plastizität von Hirnstrukturen treffen zu können, insbesondere weil der Goldstandard der DCS dazu nicht in der Lage ist und daher in der Kritik steht, teilweise das Resektionsausmaß nicht zu maximieren. Dies wird so begründet, dass DCS zwar mit Sicherheit in der Lage ist durch direkte Stimulation des Gehirns auch eine direkte motorische Antwort in den betroffenen Muskeln zu erzeugen, allerdings bei diesem Vorgang meist außer Acht gelassen wird, dass eine so erzeugte motorische Antwort nicht zwangsläufig unentbehrliche Gehirnareale als Ursprung haben muss (Rutten and Ramsey, 2010). Als Beispiel kann unter anderem eine Studie über niedriggradige Gliome angeführt werden (Krainik et al., 2004). Diese zeigt, dass gerade motorische Funktionen aus posterior gelegenen Anteilen des SMA nach einer Resektion ebendieser Anteile zumindest teilweise durch neu rekrutierte SMAs auf der kontralateralen Seite der Raumforderung übernommen werden können. Diese SMAs könnten aber durch die DCS während der Operation als eloquente Areale aufgefasst werden, wenn sie eine



motorische Antwort in den jeweiligen Muskeln des Patienten hervorrufen würden. Dies würde jedoch nur mit Sicherheit zeigen, dass bei einer Resektion jener Areale trotz positiver DCS Antworten direkte postoperative neurologische Defizite des Patienten die Folge wären. Diese Defizite könnten sich im Langzeitverlauf allerdings als transient erweisen. So könnte der Patient im besten Fall durch Rekrutierung anderer Gehirnareale sogar wieder einen klinischen Normalstatus erreichen.

Daher muss man, wenn man bei der DCS von dem Auffinden eloquenter Gehirnareale spricht, eigentlich zwischen zwei Arten unterscheiden:

1. Eloquente Areale, deren Aufgaben nach einer Resektion durch plastische Veränderungen des Gehirns nach der Operation wieder übernommen werden können und die daher reseziert werden können.
2. Eloquente Areale, deren Aufgaben nach einer Resektion tatsächlich unweigerlich verloren gehen und die daher nicht reseziert werden sollten.

Da die DCS dazu allerdings nicht in der Lage ist, bringt diese Methode den Operateur eventuell dazu, das Resektionsausmaß aus Angst vor operationsbedingten neurologischen Defiziten zu gering zu halten, obwohl in manchen Fällen eine größere Resektion des Tumors unter Inkaufnahme transienter postoperativer Defizite für den Patienten eventuell möglich wäre (Rutten and Ramsey, 2010). Genau an dieser Stelle könnte die nTMS ihren Einsatz finden, um bereits vor der Operation wirklich eloquente von scheinbar eloquenten Arealen im Gehirn zu unterscheiden. Hierzu könnte zum Beispiel, wie in der Studie von O'Shea et al. 2007, durch repetitive Ausschaltung motorischer Areale überprüft werden, ob eine Funktionsübernahme durch andere Kortexareale möglich wäre (O'Shea et al., 2007). Dies ist jedoch nur ein hypothetisches Einsatzgebiet der nTMS, welches durch fundierte Studien überprüft werden sollte.

#### **4.12. Limitationen dieser Studie**

Im Prinzip ist der theoretische Ansatz dieser Studie, ein neu rekrutiertes mit einem historischen Patientenkollektiv zu vergleichen, gut dazu geeignet, den Evidenzlevel für eine neue Untersuchungsmethode zu steigern. Die Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass beide Gruppen exakt dieselben Therapieschritte in derselben Klinik durchlaufen, wobei für die eine Gruppe zusätzlich die neue Untersuchungsmodalität eingesetzt wird. Zu erwähnen ist deshalb, dass alle Eingriffe durch dasselbe Chirurgenteam durchgeführt wurden, auch in der Kontrollgruppe. Außerdem wurden alle Operationen unter Neuronavigation und IOM durchgeführt.

Dasselbe Prinzip wurde auch schon in Vorgängerstudien, zum Beispiel zur Steigerung des Evidenzlevels der DCS als neue intraoperative Kartierungsmethode, eingesetzt (Duffau et al., 2005). Um den Evidenzlevel dieser Untersuchungsmethode zu erhöhen, wäre eine kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie, bei der beide Vergleichsgruppen simultan mit dem direkten Vergleich zum Goldstandard der DCS aufgezeichnet werden der wünschenswerteste Ansatz. Jedoch ist es, wie auch bereits im Fall der DCS, schwer, Unterstützung für eine derartige Studie zu finden, wenn die zu untersuchende Methode bereits soweit etabliert ist, dass einige Behandler nicht mehr darauf verzichten wollen. Dies liegt an dem Nutzen, welcher durch die präoperative Kartierung mittels nTMS bereits nachgewiesen wurde. So wäre es allein aus ethischer Sicht schwer, einem Patientenkollektiv einer randomisierten Studie die zurzeit beste verfügbare ärztliche Versorgung vorzuenthalten, welche angesichts dieser Arbeit auch die präoperative Kartierung mittels nTMS beinhalten sollte.

#### **4.13. Schlussfolgerung und Konsequenzen**

Es handelt sich bei dieser Forschungsarbeit um die erste Studie, die in einem direkten Gruppenvergleich den Evidenzlevel der nTMS für die präoperative Kartierung von Raumforderungen mit Bezug zum Motorkortex erhöhen konnte. Gerade deshalb wurden alle 100 konsekutiven Patienten nach fortlaufender Kartierung in unserer Klinik in diese Studie eingeschlossen, ohne dass eine Vorauswahl aus geeigneten Personen getroffen wurde. So konnte das größtmögliche Maß an Allgemeingültigkeit erreicht werden, ohne sich auf eine bestimmte Tumorart zu fokussieren. Dennoch erscheint eine weitere randomisierte Studie zum Vergleich mit dem Goldstandard der DCS notwendig, um den höchsten Evidenzlevel für diese neue Methode zu erlangen. An dieser Stelle soll jedoch erwähnt werden, dass bis heute auch für die DCS keine Evidenz ersten Grades vorliegt, obwohl diese Technik in den meisten Ländern fest in die neurochirurgische Regelversorgung integriert ist. Wie in dieser Studie basiert der derzeit höchste verfügbare Evidenzgrad für die DCS ebenfalls auf einer direkten Gruppenvergleichsstudie mit einer historischen Kontrollgruppe (Duffau et al., 2005). Zusammenfassend soll der in dieser Arbeit nachgewiesene positive Effekt der nTMS auf den neurologischen Status der Patienten im Langzeitverlauf dazu beitragen, diese neue Untersuchungsmethode zukünftig stärker in den Behandlungsablauf ähnlicher Raumforderungen zu integrieren, um betroffenen Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Ebenso soll diese Arbeit als Anreiz dienen, weitere Studien über den Nutzen und die Wertigkeit der nTMS anzustoßen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

**Einführung:** Für die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) konnte bei motorisch eloquenten Raumforderungen im Gehirn bereits ein Einfluss auf Operationsindikation sowie Operationsplanung nachgewiesen werden. Dennoch gibt es bislang keine ausreichende Evidenz dafür, dass diese zusätzlichen präoperativen funktionellen Daten einen Einfluss auf den klinischen Verlauf und das Operationsergebnis haben. Deshalb ist das Ziel dieser Studie, den Effekt der präoperativen Kartierung mittels nTMS auf die Therapie von Patienten, die unter Läsionen in oder nahe motorisch eloquenten Gehirnarealen leiden, nachzuweisen.

**Methoden:** Eine Kohorte von 100 konsekutiven Patienten mit supratentoriellen Läsionen in oder nahe motorisch eloquenten Arealen wurde mittels nTMS in den Jahren 2010 bis 2013 präoperativ kartiert und anhand dieser Daten operiert. In dieser Studie wurde dieser Kohorte nun eine Kontrollkohorte von 100 Patienten, welche ohne nTMS Daten in den Jahren 2006 bis 2010 operiert wurden, mittels eines Paarvergleichs gegenübergestellt.

**Ergebnisse:** Die Patienten in der nTMS-Gruppe zeigten eine signifikant niedrigere Resttumorratenrate in der postoperativen MRT-Bildgebung (OR 0,3828; 95% KI 0,2062–0,7107). 12% der Patienten in der nTMS-Gruppe und 1% der Patienten in der Nicht-nTMS-Gruppe zeigten eine Verbesserung, während jeweils 75% und 81% aus der nTMS und Nicht-nTMS-Gruppe keine Veränderung zeigten und jeweils 13% und 18% der Patienten aus der nTMS und Nicht-nTMS-Gruppe eine neue permanente Lähmung im Langzeitverlauf aufwiesen ( $p=0,0057$ ). Darüber hinaus zeigte die nTMS-Gruppe eine kleinere Kraniotomiegröße (nTMS-Gruppe:  $22,4 \pm 8,3 \text{ cm}^2$ ; Nicht-nTMS-Gruppe:  $26,7 \pm 11,3 \text{ cm}^2$ ;  $p=0,0023$ ).

**Schlussfolgerung:** Dies ist die erste Studie, die tatsächlich den Nutzen der präoperativen Kartierung des Motorkortex mittels nTMS nachweist. Daher erhöht diese Arbeit den Evidenzlevel für diese neue Untersuchungsmodalität, sodass die Nutzung von nTMS zur präoperativen Kartierung des Motorkortex bei derartigen Läsionen nach den Ergebnissen dieser Arbeit empfohlen werden kann. Nebenwirkungen wurden bei allen 100 Patienten nicht beobachtet.

## 6. REFERENZEN

---

- ALMENAWER, S. A., BADHIWALA, J. H., ALHAZZANI, W., GREENSPOON, J., FARROKHAYAR, F., YARASCAVITCH, B., ALGIRD, A., KACHUR, E., CENIC, A., SHARIEFF, W., KLURFAN, P., GUNNARSSON, T., AJANI, O., REDDY, K., SINGH, S. K. & MURTY, N. K. 2015. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.*
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BAVELIER, D. & NEVILLE, H. J. 2002. Cross-modal plasticity: where and how? *Nat Rev Neurosci*, 3, 443-52.
- BERGER, M. S. & OJEMANN, G. A. 1992. Intraoperative brain mapping techniques in neuro-oncology. *Stereotact Funct Neurosurg*, 58, 153-61.
- BERGER, M. S., OJEMANN, G. A. & LETTICH, E. 1990. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg.Clin.N.Am.*, 1, 65-80.
- BRAUN, C. 2007. [Magnetoencephalography: a method for the study of brain function in neurosurgery]. *Z Med Phys*, 17, 280-7.
- BRODMANN, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*, Leipzig, Johann Ambrosius Barth.
- BYRNE, J. H. 1997. Synapses. Plastic plasticity. *Nature*, 389, 791-2.
- CAPELLE, L., FONTAINE, D., MANDONNET, E., TAILLANDIER, L., GOLMARD, J. L., BAUCHET, L., PALLUD, J., PERUZZI, P., BARON, M. H., KUJAS, M., GUYOTAT, J., GUILLEVIN, R., FRENAY, M., TAILLIBERT, S., COLIN, P., RIGAU, V.,

- VANDENBOS, F., PINELLI, C., DUFFAU, H. & FRENCH RESEAU D'ETUDE DES, G. 2013. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg*, 118, 1157-68.
- CHANG, E. F., CLARK, A., SMITH, J. S., POLLEY, M. Y., CHANG, S. M., BARBARO, N. M., PARSA, A. T., MCDERMOTT, M. W. & BERGER, M. S. 2011. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article. *J Neurosurg*, 114, 566-73.
- COBURGER, J., KARHU, J., BITTL, M. & HOPF, N. J. 2012. First preoperative functional mapping via navigated transcranial magnetic stimulation in a 3-year-old boy. *J Neurosurg Pediatr*, 9, 660-4.
- COBURGER, J., MUSAHL, C., HENKES, H., HORVATH-RIZEA, D., BITTL, M., WEISSBACH, C. & HOPF, N. 2013. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev*, 36, 65-75; discussion 75-6.
- DANNER, N., JULKUNEN, P., KONONEN, M., SAISANEN, L., NURKKALA, J. & KARHU, J. 2008. Navigated transcranial magnetic stimulation and computed electric field strength reduce stimulator-dependent differences in the motor threshold. *J Neurosci Methods*, 174, 116-22.
- DE WITT HAMER, P. C., ROBLES, S. G., ZWINDERMAN, A. H., DUFFAU, H. & BERGER, M. S. 2012. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 30, 2559-65.
- DRAGANSKI, B., GASER, C., BUSCH, V., SCHUIERER, G., BOGDAHN, U. & MAY, A. 2004. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 311-2.

- DUFFAU, H. 2005. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol*, 4, 476-86.
- DUFFAU, H., CAPELLE, L., DENVIL, D., SICHEZ, N., GATIGNOL, P., LOPES, M., MITCHELL, M. C., SICHEZ, J. P. & VAN EFFENTERRE, R. 2003. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 901-7.
- DUFFAU, H., LOPES, M., ARTHUIS, F., BITAR, A., SICHEZ, J. P., VAN EFFENTERRE, R. & CAPELLE, L. 2005. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 845-51.
- FARADAY, M. 1839. *Experimental Researches in Electricity*, London, R. and J.E. Taylor.
- FITZGERALD, D. B., COSGROVE, G. R., RONNER, S., JIANG, H., BUCHBINDER, B. R., BELLIVEAU, J. W., ROSEN, B. R. & BENSON, R. R. 1997. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18, 1529-39.
- FORSTER, M. T., HATTINGEN, E., SENFT, C., GASSER, T., SEIFERT, V. & SZELENYI, A. 2011. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery*, 68, 1317-24; discussion 1324-5.
- FORSTER, M. T., SENFT, C., HATTINGEN, E., LOREI, M., SEIFERT, V. & SZELENYI, A. 2012. Motor cortex evaluation by nTMS after surgery of central region tumors: a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)*, 154, 1351-9.



- FOX, P. T., NARAYANA, S., TANDON, N., SANDOVAL, H., FOX, S. P., KOCHUNOV, P. & LANCASTER, J. L. 2004. Column-based model of electric field excitation of cerebral cortex. *Hum Brain Mapp*, 22, 1-14.
- FREY, D., SCHILT, S., STRACK, V., ZDUNCZYK, A., ROSLER, J., NIRLAULA, B., VAJKOCZY, P. & PICT, T. 2014. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol*.
- GIUSSANI, C., ROUX, F. E., OJEMANN, J., SGANZERLA, E. P., PIRILLO, D. & PAPAGNO, C. 2010. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery*, 66, 113-20.
- GROSS, C. G. 2000. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci*, 1, 67-73.
- HASTREITER, P., REZK-SALAMA, C., SOZA, G., BAUER, M., GREINER, G., FAHLBUSCH, R., GANSLANDT, O. & NIMSKY, C. 2004. Strategies for brain shift evaluation. *Med Image Anal*, 8, 447-64.
- HOU, B. L., BRADBURY, M., PECK, K. K., PETROVICH, N. M., GUTIN, P. H. & HOLODNY, A. I. 2006. Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage*, 32, 489-97.
- ILMONIEMI, R. J., RUOHONEN, J. & KARHU, J. 1999. Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng*, 27, 241-84.
- IVANCO, T. L. & GREENOUGH, W. T. 2000. Physiological consequences of morphologically detectable synaptic plasticity: potential uses for examining recovery following damage. *Neuropharmacology*, 39, 765-76.

- JACOBS, K. M. & DONOGHUE, J. P. 1991. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 251, 944-7.
- JAKOLA, A. S., UNSGARD, G., MYRMEL, K. S., KLOSTER, R., TORP, S. H., LINDAL, S. & SOLHEIM, O. 2012. Low grade gliomas in eloquent locations - implications for surgical strategy, survival and long term quality of life. *PLoS One*, 7, e51450.
- JULKUNEN, P., RUOHONEN, J., SAASKILAHTI, S., SAISANEN, L. & KARHU, J. 2011. Threshold curves for transcranial magnetic stimulation to improve reliability of motor pathway status assessment. *Clin Neurophysiol*, 122, 975-83.
- JULKUNEN, P., SAISANEN, L., DANNER, N., AWISZUS, F. & KONONEN, M. 2012. Within-subject effect of coil-to-cortex distance on cortical electric field threshold and motor evoked potentials in transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*, 206, 158-64.
- JULKUNEN, P., SAISANEN, L., DANNER, N., NISKANEN, E., HUKKANEN, T., MERVAALA, E. & KONONEN, M. 2009. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage*, 44, 790-5.
- KEIL, J., ADENAUER, H., CATANI, C. & NEUNER, F. 2009. Imaging cortical activity following affective stimulation with a high temporal and spatial resolution. *BMC Neurosci*, 10, 83.
- KOMBOS, T., SUESS, O., FUNK, T., KERN, B. C. & BROCK, M. 2000. Intra-operative mapping of the motor cortex during surgery in and around the motor cortex. *Acta Neurochir.(Wien)*, 142, 263-268.
- KRAINIK, A., DUFFAU, H., CAPELLE, L., CORNU, P., BOCH, A. L., MANGIN, J. F., LE BIHAN, D., MARSAULT, C., CHIRAS, J. & LEHERICY, S. 2004. Role of the healthy

- hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology*, 62, 1323-32.
- KRIEG, S. M., SCHAFFNER, M., SHIBAN, E., DROESE, D., OBERMULLER, T., GEMPT, J., MEYER, B. & RINGEL, F. 2013a. Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials during resection of metastases in motor-eloquent brain regions: clinical article. *J Neurosurg*, 118, 1269-78.
- KRIEG, S. M., SHIBAN, E., BUCHMANN, N., GEMPT, J., FOERSCHLER, A., MEYER, B. & RINGEL, F. 2012. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*, 116, 994-1001.
- KRIEG, S. M., SHIBAN, E., BUCHMANN, N., MEYER, B. & RINGEL, F. 2013b. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol*, 124, 522-7.
- KRINGS, T., BUCHBINDER, B. R., BUTLER, W. E., CHIAPPA, K. H., JIANG, H. J., ROSEN, B. R. & COSGROVE, G. R. 1997. Stereotactic transcranial magnetic stimulation: correlation with direct electrical cortical stimulation. *Neurosurgery*, 41, 1319-25; discussion 1325-6.
- KRINGS, T., CHIAPPA, K. H., FOLTYS, H., REINGES, M. H., COSGROVE, G. R. & THRON, A. 2001. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. *Neurosurg Rev*, 24, 171-9.
- KRISHNAN, R., RAABE, A., HATTINGEN, E., SZELENYI, A., YAHYA, H., HERMANN, E., ZIMMERMANN, M. & SEIFERT, V. 2004. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery*, 55, 904-14; discussion 914-5.

- LEHERICY, S., DUFFAU, H., CORNU, P., CAPELLE, L., PIDOUX, B., CARPENTIER, A., AULIAC, S., CLEMENCEAU, S., SICHEZ, J. P., BITAR, A., VALERY, C. A., VAN EFFENTERRE, R., FAILLOT, T., SROUR, A., FOHANNO, D., PHILIPPON, J., LE BIHAN, D. & MARSAULT, C. 2000. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg*, 92, 589-98.
- MALCOLM, M. P., TRIGGS, W. J., LIGHT, K. E., SHECHTMAN, O., KHANDEKAR, G. & GONZALEZ ROTH, L. J. 2006. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol*, 117, 1037-46.
- MANGRAVITI, A., CASALI, C., CORDELLA, R., LEGNANI, F. G., MATTEI, L., PRADA, F., SALADINO, A., CONTARINO, V. E., PERIN, A. & DIMECO, F. 2013. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci*, 34, 1551-7.
- MERTON, P. A. & MORTON, H. B. 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285, 227.
- MILLS, K. R., BONIFACE, S. J. & SCHUBERT, M. 1992. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 17-21.
- MIRANDA, P. C., DE CARVALHO, M., CONCEICAO, I., LUIS, M. L. & DUCLA-SOARES, E. 1997. A new method for reproducible coil positioning in transcranial magnetic stimulation mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105, 116-23.
- MURPHY, K. J. & BRUNBERG, J. A. 1997. Adult claustrophobia, anxiety and sedation in MRI. *Magn Reson Imaging*, 15, 51-4.

- NEULOH, G., PECHSTEIN, U., CEDZICH, C. & SCHRAMM, J. 2007. Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery*, 61, 337-346.
- O'SHEA, J., JOHANSEN-BERG, H., TRIEF, D., GOBEL, S. & RUSHWORTH, M. F. 2007. Functionally specific reorganization in human premotor cortex. *Neuron*, 54, 479-90.
- OGAWA, S., TANK, D. W., MENON, R., ELLERMANN, J. M., KIM, S. G., MERKLE, H. & UGURBIL, K. 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 5951-5.
- PAIVA, W. S., FONOFF, E. T., MARCOLIN, M. A., CABRERA, H. N. & TEIXEIRA, M. J. 2012. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 8, 197-201.
- PENFIELD, W. R., T. 1950. *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function.*, Oxford, England, Macmillan.
- PICHT, T., KRIEG, S. M., SOLLMANN, N., ROSLER, J., NIRLAULA, B., NEUVONEN, T., SAVOLAINEN, P., LIOUMIS, P., MAKELA, J. P., DELETIS, V., MEYER, B., VAJKOCZY, P. & RINGEL, F. 2013. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery*, 72, 808-19.
- PICHT, T., MULARSKI, S., KUEHN, B., VAJKOCZY, P., KOMBOS, T. & SUESS, O. 2009. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*, 65, 93-8; discussion 98-9.
- PICHT, T., SCHMIDT, S., BRANDT, S., FREY, D., HANNULA, H., NEUVONEN, T., KARHU, J., VAJKOCZY, P. & SUESS, O. 2011a. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*, 69, 581-8; discussion 588.

- PICHT, T., SCHMIDT, S., WOITZIK, J. & SUESS, O. 2011b. Navigated brain stimulation for preoperative cortical mapping in paretic patients: case report of a hemiplegic patient. *Neurosurgery*, 68, E1475-80; discussion E1480.
- PICHT, T., SCHULZ, J., HANNA, M., SCHMIDT, S., SUESS, O. & VAJKOCZY, P. 2012. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery*, 70, 1248-56; discussion 1256-7.
- ROUX, F. E., BOULANOUAR, K., LOTTERIE, J. A., MEJDOUBI, M., LESAGE, J. P. & BERRY, I. 2003. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery*, 52, 1335-45; discussion 1345-7.
- RUOHONEN, J. & KARHU, J. 2010. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol.Clin.*, 40, 7-17.
- RUTTEN, G. J. & RAMSEY, N. F. 2010. The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery. *Neurosurg Focus*, 28, E4.
- SÄISÄNEN, L. 2011. *Human Motor Cortex Function Characterized by Navigated Transcranial Magnetic Stimulation*. Doctoral Dissertation, University of Eastern Finland.
- SAISANEN, L., PIRINEN, E., TEITTI, S., KONONEN, M., JULKUNEN, P., MAATTA, S. & KARHU, J. 2008. Factors influencing cortical silent period: optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J Neurosci Methods*, 169, 231-8.
- SANAI, N. & BERGER, M. S. 2008a. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62, 753-64; discussion 264-6.

- SANAI, N. & BERGER, M. S. 2008b. Mapping the horizon: techniques to optimize tumor resection before and during surgery. *Clin. Neurosurg.*, 55, 14-19.
- SCHMIDT, R., LANG, F. & HECKMANN, M. 2011. *Physiologie des Menschen*, Heidelberg, Springer.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. & SCHUMACHER, U. 2009. *Prometheus - Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie ; 115 Tabellen*, Thieme.
- SEIZ, M., FREYSCHLAG, C. F., SCHENKEL, S., WEISS, C., THOME, C., SCHMIEDER, K., STUMMER, W. & TUETTENBERG, J. 2011. Management of patients with low-grade gliomas - a survey among German neurosurgical departments. *Cent Eur Neurosurg*, 72, 186-91.
- SMITH, J. S., CHANG, E. F., LAMBORN, K. R., CHANG, S. M., PRADOS, M. D., CHA, S., TIHAN, T., VANDENBERG, S., MCDERMOTT, M. W. & BERGER, M. S. 2008. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*, 26, 1338-45.
- SOLLMANN, N., HAUCK, T., OBERMULLER, T., HAPFELMEIER, A., MEYER, B., RINGEL, F. & KRIEG, S. M. 2013a. Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor pollicis brevis muscle. *BMC Neurosci*, 14, 94.
- SOLLMANN, N., PICHT, T., MAKELA, J. P., MEYER, B., RINGEL, F. & KRIEG, S. M. 2013b. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative language mapping in a patient with a left frontoopercular glioblastoma. *J Neurosurg*, 118, 175-9.
- STUMMER, W., PICHLMEIER, U., MEINEL, T., WIESTLER, O. D., ZANELLA, F. & REULEN, H. J. 2006. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.*, 7, 392-401.

- STUMMER, W., REULEN, H. J., MEINEL, T., PICHLMEIER, U., SCHUMACHER, W., TONN, J. C., ROHDE, V., OPPEL, F., TUROWSKI, B., WOICIECHOWSKY, C., FRANZ, K., PIETSCH, T. & GROUP, A. L.-G. S. 2008. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62, 564-76; discussion 564-76.
- SUESS, O., SUESS, S., BROCK, M. & KOMBOS, T. 2006. Intraoperative electrocortical stimulation of Brodman area 4: a 10-year analysis of 255 cases. *Head Face.Med*, 2, 20.
- TAKAHASHI, S., JUSSEN, D., VAJKOCZY, P. & PICT, T. 2012. Plastic relocation of motor cortex in a patient with LGG (low grade glioma) confirmed by NBS (navigated brain stimulation). *Acta Neurochir (Wien)*, 154, 2003-8; discussion 2008.
- TAKAHASHI, S., VAJKOCZY, P. & PICT, T. 2013. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. *Neurosurg Focus*, 34, E3.
- TARAPORE, P. E., FINDLAY, A. M., HONMA, S. M., MIZUIRI, D., HOUDE, J. F., BERGER, M. S. & NAGARAJAN, S. S. 2013. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage*, 82, 260-72.
- TARAPORE, P. E., TATE, M. C., FINDLAY, A. M., HONMA, S. M., MIZUIRI, D., BERGER, M. S. & NAGARAJAN, S. S. 2012. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg*, 117, 354-62.
- THARIN, S. & GOLBY, A. 2007. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery. *Neurosurgery*, 60, 185-201; discussion 201-2.



- THULBORN, K. R., WATERTON, J. C., MATTHEWS, P. M. & RADDA, G. K. 1982. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*, 714, 265-70.
- UGURBIL, K., TOTH, L. & KIM, D. S. 2003. How accurate is magnetic resonance imaging of brain function? *Trends Neurosci*, 26, 108-14.
- VIETH, J. 1984. [Magnetoencephalography, a new function diagnostic method]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 15, 111-8.
- VITIKAINEN, A. M., LIOUMIS, P., PAETAU, R., SALLI, E., KOMSSI, S., METSAHONKALA, L., PAETAU, A., KICIC, D., BLOMSTEDT, G., VALANNE, L., MAKELA, J. P. & GAILY, E. 2009. Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates. *Neuroimage*, 45, 342-8.
- WEISS, C., NETTEKOVEN, C., REHME, A. K., NEUSCHMELTING, V., EISENBEIS, A., GOLDBRUNNER, R. & GREFKES, C. 2012. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex - Retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage*, 66C, 531-542.
- YETKIN, F. Z., MUELLER, W. M., MORRIS, G. L., MCAULIFFE, T. L., ULMER, J. L., COX, R. W., DANIELS, D. L. & HAUGHTON, V. M. 1997. Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18, 1311-5.
- ZDUNCZYK, A., FLEISCHMANN, R., SCHULZ, J., VAJKOCZY, P. & PICT, T. 2013. The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients. *Acta Neurochir (Wien)*, 155, 1309-17.

## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

ADM	Musculus abductor digiti minimi
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BCS	Musculus biceps brachii
BMRC	British Medical Research Council
BOLD	blood oxygenation level dependent
CMAP	compound muscle action potential
DCS	direkte kortikale Stimulation
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EMG	Elektromyographie
FCR	Musculus flexor carpi radialis
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GCN	Musculus gastrocnemius
HGG	höhergradige Gliome
IOM	intraoperatives Monitoring
LGG	niedriggradige Gliome
M1	primär-motorische Rinde
MEG	Magnetoenzephalographie
MEP	motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
nTMS	navigierte transkranielle Magnetstimulation
PMA	prämotorisches Areal
rMT	resting motor threshold
SMA	supplementär-motorisches Areal
TA	Musculus tibialis anterior
TES	transkranielle Elektrostimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 8. DANKSAGUNG

---

Als erstes möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Sandro Manuel Krieg meinen tiefsten Dank ausdrücken. Er führte mich in das wissenschaftliche Arbeiten ein und gab mir die Möglichkeit diese Doktorarbeit zu starten sowie abzuschließen. Er unterstützte mich engagiert und immer zuverlässig in allen Schaffungsphasen und auch darüber hinaus. Ohne diese Unterstützung wäre diese Dissertation sicherlich nicht möglich gewesen.

Des Weiteren richtet sich meine Dankbarkeit an die Mitglieder der TMS-Gruppe (in alphabetischer Reihenfolge: Lucia Bulubas, Theresa Hauck, Sebastian Ille, Stefanie Maurer, Nico Sollmann, Noriko Tanigawa), die sich stets durch ein hohes Maß an Einsatzbereitschaft, Kollegialität und Hilfsbereitschaft ausgezeichnet haben.

Mein Dank gilt außerdem auch dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer und seinem leitenden Oberarzt, Herrn Prof. Dr. med. Florian Ringel sowie allen Ärzten der neurochirurgischen Klinik, besonders für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung, ohne welche die erfolgreiche Durchführung meiner Dissertation unmöglich gewesen wäre.

Danken möchte ich zuletzt meiner Familie, besonders meinem Vater und meiner Mutter, meiner Schwester Lina und meinen Brüdern, meiner Oma und meiner Partnerin Ivy, außerdem Ulrike, Christian und meinen Freunden, die mir stets in allen Lebenslagen und ohne zu Zögern mit Rat und Tat zur Seite standen. Auch ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

## 9. LEBENS LAUF

---

### Persönliche Daten

Name: Jamil Sabih  
Geburtsdatum: 27.01.1989  
Geburtsort: Braunschweig  
Nationalität: Deutsch  
Eltern: Dr. Saleh Sabih  
Hildegard Ahrling-Sabih (geb.: Ahrling)

### Schul Ausbildung

1995-1999 Grunds chule: „Burgschule“ in Peine  
1999-2001 „Orientierungsstufe am Schlossberg“ in Peine  
2001-2008 Ratsgymnasium Peine

**Abitur** Juni 2008

### Studium

Okt. 2008 – Okt. 2010 Vorklinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der LMU München  
Okt. 2010 – Juni 2015 Klinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der TU München  
30. Juni 2015 erfolgreicher Abschluss der ärztlichen Prüfung  
24. Juli 2015 Erteilung der Approbation

## 10. VERÖFFENTLICHUNGEN

---

### 10.1. Poster

Präsentation auf dem „4th International Symposium on Navigated Brain Stimulation in Neurosurgery 2012“:

#### **fMRT vs TMS in motor mapping in 65 patients with tumors of the motor cortex**

Jamil Sabih<sup>1</sup> & Sandro M. Krieg<sup>1</sup>, Ehab Shiban<sup>1</sup>, Thomas Obermüller<sup>1</sup>, Anette Förschler<sup>2</sup>, Bernhard Meyer<sup>1</sup>, Florian Ringel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurochirurgische Klinik und Poliklinik; <sup>2</sup> Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

Präsentation auf dem „5th International Symposium on Navigated Brain Stimulation in Neurosurgery 2013“:

#### **Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions**

Jamil Sabih, Lucia Bulubasova, Thomas Obermüller, Chiara Negwer, Insa Janssen, Ehab Shiban, Bernhard Meyer, Florian Ringel, Sandro M. Krieg

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

## 10.2. Fachartikel

**Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions.**

Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, Shiban E, Meyer B, Ringel F.

Neuro Oncol. 2014 Sep;16(9):1274-82. doi: 10.1093/neuonc/nou007.

PMID: 24516237

**Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation.**

Krieg SM, Sollmann N, Obermueller T, Sabih J, Bulubas L, Negwer C, Moser T, Droese D, Boeckh-Behrens T, Ringel F, Meyer B.

BMC Cancer. 2015 Apr 8;15(1):231.

PMID: 25884404

(Stand: August 2015)