Technische Universität München
TUM School of Medicine and Health

# Untersuchung kortikaler funktioneller Reorganisation motorisch eloquenter Hirnareale mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS)

**Marc Fabian Grziwotz**

Vollständiger Abdruck der von TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines
**Doktors in der Medizinischen Wissenschaft (Dr. med. sci.)**
genehmigten Dissertation.

**Vorsitz:** Prof. Dr. Angelika Harbauer

**Prüfende der Dissertation:**

1. Prof. Dr. Sandro M. Krieg
2. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

Die Dissertation wurde am 17.10.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.03.2025 angenommen.

*für*

*meine Eltern & Katharina*

# INHALTSVERZEICHNIS

**ABKÜRZUNGEN ..... V**

**1. EINLEITUNG ..... 1**

1.1 GLIOME – MALIGNE HIRNEIGENE TUMORE ..... 1

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE ..... 1

1.1.2 HISTOLOGISCHE EINTEILUNG ..... 1

1.1.3 DIAGNOSTIK ..... 4

1.1.4 THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN ..... 8

1.2 NEURONALE PLASTIZITÄT ..... 12

1.3 ZIELSETZUNG DIESER STUDIE ..... 17

**2. MATERIAL UND METHODEN ..... 18**

2.1 BERÜCKSICHTIGUNG ETHISCHER STANDARDS ..... 18

2.2 AUSWAHL DER STUDIENTEILNEHMER*INNEN ..... 18

2.3 STUDIENDESIGN ..... 19

2.4 NAVIGIERTE TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (NTMS) ..... 21

2.4.1 GRUNDPRINZIPIEN ..... 21

2.4.2 KARTIERUNG DES MOTORISCHEN KORTEX ..... 23

2.4.2.1 FUNKTION DES NTMS-SYSTEMS ..... 23

2.4.2.2 VORBEREITUNG DER PATIENT*INNEN ..... 25

2.4.2.3 BESTIMMUNG DER MOTORISCHEN REIZSCHWELLE ..... 27

2.4.2.4 DURCHFÜHRUNG DER KARTIERUNG ..... 29

2.4.3 STATISCHE AUSWERTUNG DER STIMULATIONSERGEBNISSE ..... 32

**3. ERGEBNISSE ..... 34**

3.1 PATIENT*INNENCHARAKTERISTIKA ..... 34

3.2 KONTROLLGRUPPE ..... 36

3.3 RESTING-MOTOR-THRESHOLD (RMT) ..... 36

3.4 VERLAGERUNG DES COG IN DER KONTROLLGRUPPE ..... 38

3.5 VERLAGERUNG DES COG IN DER PATIENT*INNENGRUPPE ..... 39

3.6 LOKALISATION DES MOTORISCHEN REPRÄSENTATIONSAREALS .....42

**4. DISKUSSION.....44**

4.1 BEANTWORTUNG DER HYPOTHESE.....44

4.2 INTERPRETATION DER COG-VERLAGERUNGEN .....44

4.3 UNTERSCHIEDE IN DER STIMULATIONSINTENSITÄT .....48

4.4 BETEILIGUNG NICHT-MOTORISCHER KORTIKALER REGIONEN .....49

4.5 LIMITATIONEN DER STUDIE .....51

**5. SCHLUSSFOLGERUNG .....52**

**6. ZUSAMMENFASSUNG .....53**

**7. SUMMARY.....54**

**8. DANKSAGUNG.....55**

**9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....56**

**10. TABELLENVERZEICHNIS.....56**

**LITERATURVERZEICHNIS .....57**

# ABKÜRZUNGEN

| | |
|---|---|
| 5`-ALA | 5`-Aminolävulinsäure |
| ADM | Musculus abductor digiti minimi |
| APB | Musculus abductor pollicis brevis |
| BOLD | Blood-Oxygenation-Level Dependent |
| CoG | Center of gravity |
| CST | Corticospinal tract |
| DCS | Direct cortical stimulation |
| DLPFC | Dorsolateraler präfrontaler Kortex |
| DTI | Diffusion-Tensor-Bildgebung |
| EMG | Elektromyogramm |
| FCR | Musculus flexor carpi radialis |
| FLAIR | Fluid attenuated inversion recovery |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| GC | Musculus gastrocnemius |
| KPS | Karnofsky-Index |
| LGG | Low grade Glioma |
| MEP | Motorisch evoziertes Potential |
| MFG | Mittlerer frontaler Gyrus |
| MRS | Magnetresonanzspektroskopie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |

| | |
|---|---|
| nTMS | Navigierte transkranielle Magnetstimulation |
| OS | Overall survival |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | Progression-free survival |
| PMC | Prämotorischer Kortex |
| PrG | Präzentraler Gyrus |
| RMT | Resting motor threshold |
| SFG | Superiorer frontaler Gyrus |
| SMA | Supplementärmotorischer Kortex |
| SMG | Supramarginaler Gyrus |
| SPC | Superiorer parietaler Kortex |
| TA | Musculus tibialis anterior |
| TMZ | Temozolomid |
| TTF | Tumortherapiefelder |
| ZNS | Zentralnervensystem |

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Gliome – maligne hirneigene Tumore

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz für maligne Tumore des Zentralnervensystems (ZNS) betrug im Jahr 2018 in Deutschland 7,5/100.000 bei Frauen und 10/100.000 bei Männern (Robert-Koch-Institut, 2021). Die größte Subgruppe stellen hierbei die „Gliome“ dar, also primäre ZNS-Tumore die eine histologische Ähnlichkeit mit normalen Gliazellen (bspw. Astrozyten oder Oligodendrozyten) aufweisen (Ostrom et al., 2020). Obwohl diese Tumore insgesamt nur circa 1,4% aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland ausmachen, tragen sie überproportional zur krebsbedingten Morbidität und Mortalität bei. Die altersstandardisierte Sterberate liegt für Frauen bei 3,9/100.000 und für Männer bei 5,9/100.000. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für diese malignen hirneigene Tumore gibt das Robert-Koch-Institut mit nur 24% für Frauen und 21% für Männer an. Betrachtet man nur die Untergruppe der Glioblastome, die allein immerhin knapp die Hälfte der bösartigen Krebserkrankungen des ZNS ausmacht, ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 7,2% sogar noch einmal deutlich niedriger (Ostrom et al., 2020).

### 1.1.2 Histologische Einteilung

Die historisch gewachsene Einteilung in langsam progrediente („low-grade“) und aggressiv fortschreitende („high-grade“) Gliome gilt als überholt und wurde von der WHO-Klassifikation für Tumore des ZNS abgelöst, die neben histopathologischen Kriterien nunmehr auch molekulare Biomarker berücksichtigt (Louis et al., 2016). Diese integrierte, histomolekulare Diagnose trägt den unterschiedlichen biologischen

Eigenschaften der jeweiligen Tumorentitäten besser Rechnung und ermöglicht damit eine präzisere Unterscheidung zwischen rein morphologisch schwierig zu differenzierenden Tumoren, wie bspw. zwischen Astrozytomen und Oligodendrogliomen. Aufgrund neuer molekularer Erkenntnisse und der Entdeckung weiterer eigenständiger Tumorentitäten wurde kurz nach Veröffentlichung der ersten WHO-Klassifikation 2016 das Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy - Not officially WHO (cIMPACT-NOW) gegründet, welches seither in regelmäßigen Abständen Empfehlungen zur Aktualisierung der Hirntumorklassifikation abgibt (Brat et al.,2018 und 2020; Ellison et al., 2020; Louis et al., 2018 und 2020). Die meisten dieser Vorschläge wurden in der aktuell gültigen 5. Auflage der WHO-Klassifikation berücksichtigt (Louis et al., 2021). Neben einer Bestimmung der Tumorart sieht die Klassifikation für die integrierte Diagnosestellung auch eine Gradierung des Tumors mit Zuordnung zu den ZNS-WHO-Graden vor. Diese werden, analog zur histologischen Gradierung von Tumoren in anderen Organsystemen, in die Grade 1 bis 4 unterteilt, womit in der aktuellen Klassifikation auch bei Gliomen die historisch gewachsene Verwendung von römischen Zahlen (WHO-Grade I bis IV) zugunsten der arabischen Zahlen verlassen wurde. Dem ZNS-WHO-Grad 1 werden niedriggradige Tumore zugeordnet, wie man sie insbesondere auch im pädiatrischen Bereich antrifft. Beispiele hierfür sind das pilozytische Astrozytom und das diffuse Astrozytom, MYB-/MYBL1-alteriert.

Die häufigsten Gliome im Erwachsenenalter sind das Astrozytom, IDH-mutiert, das Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert sowie das Glioblastom, IDH-Wildtyp. Der Nachweis einer Missens-Mutation im Isozitratdehydrogenase-1- oder seltener im Isozitratdehydrogenase-2-

Gen (IDH 1/2) ist namensgebendes molekulares Merkmal der IDH-mutierten Astrozytome. Zudem weisen IDH-mutierte Astrozytome mehrheitlich auch einen Verlust der nukleären Expression von ATRX (engl. Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability Syndrome) auf. Der Nachweis eines ATRX-Verlustes reicht in der klinischen Praxis bei IDH-mutierten Astrozytomen zur Diagnosestellung aus. Ist die ATRX-Expression dagegen erhalten, ist eine weitere Untersuchung auf eine 1p/19q-Kodeletion nötig, um das IDH-mutierte Astrozytom von einem IDM-mutierten und 1p/19q-kodeletieren Oligodendrogliom zu unterscheiden.

Anhand histologischer Merkmale, wie einer erhöhten mitotischen Aktivität, werden sowohl Astrozytome als auch Oligondendrogliome in die ZNS-WHO-Grade 2 und 3 eingeteilt. Die Verwendung der vormals üblichen Begriffe „diffuses“ und „anaplastisches“ Astrozytom bzw. Oligodendrogliom für diese Graduierungsstufen wird in der neuen WHO-Klassifikation nicht mehr empfohlen. Ebenso wird der Begriff „Glioblastom“ nicht mehr für die IDH-mutierten Astrozytome des ZNS-WHO-Grades 4 verwendet, da sich diese Tumore pathogenetisch und klinisch klar von den Glioblastomen, IDH-Wildtyp unterscheiden (Brat et al., 2020). Neben histologischen Merkmalen, wie dem Vorhandensein von Gefäßproliferationen und/oder Nekrosen, reicht auch der Nachweis einer homozygoten Deletion der zyklinabhängigen Kinaseinhibitoren 2A und 2B (engl. Cyclin-dependent Kinase; CDKN2A/B) als molekularer Marker für die Einstufung eines IDH-mutierten Astrozytoms in den ZNS-WHO-Grad 4 aus, da diese Veränderung unabhängig von histologischen Merkmalen mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (Shirahata et al., 2018).

Glioblastome, IDH-Wildtyp weisen in der Regel typische histologische Merkmale der Anaplasie, wie Gefäßproliferate und/oder Nekrosen, auf

und werden daher dem ZNS-WHO-Grad 4 zugeordnet. Fehlen diese Veränderungen, kann auch der Nachweis einer oder mehrerer der drei folgenden molekularen Alterationen herangezogen werden, um ein diffuses Astrozytom, IDH-Wildtyp dem ZNS-WHO-Grad 4 zuzuordnen: Eine Amplifikation des epidermalen Wachstumfaktorrezeptorgens (engl. Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR), eine Mutation im Promotor des Telomerase-Reverse-Transkriptasegens (TERT) sowie ein kombinierter Gewinn von Chromosom 7 und gleichzeitiger Verlust von Chromosom 10 (+7/-10) (Brat et al., 2018). Ein weiterer regelhaft bestimmter molekularer Biomarker in dieser Tumorgruppe ist die Methylierung des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) Promotors, da der Nachweis dieser Mutation mit einem besseren Therapieansprechen auf eine Chemotherapie mit alkylierenden Zytostatika, wie bspw. Temozolomid (TMZ), assoziiert ist (Weller et al., 2021).

### 1.1.3 Diagnostik

Je nach Lokalisation können Gliome durch unterschiedliche fokal-neurologische Defizite wie bspw. Paresen oder Sprachstörungen, aber auch durch kognitive Einschränkungen oder eine Wesensveränderung symptomatisch werden. Häufigste Erstsymptome sind dennoch bei circa 50 Prozent der Patient*innen unspezifische Kopfschmerzen, gefolgt von epileptischen Anfällen, die bei circa 20 bis 40 Prozent die Erstmanifestation der Erkrankung darstellen. Klinische Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung wie Einschränkungen der Vigilanz oder Nüchternerbrechen treten vor allem bei hochproliferativen Tumoren mit bereits deutlich raumforderndem Effekt auf und sind heute aufgrund der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten ein seltenes Symptom bei

Erstdiagnose (Omuro et al., 2013). Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung beträgt drei Monate, kann jedoch bei langsam wachsenden Gliomen auch deutlich länger sein.

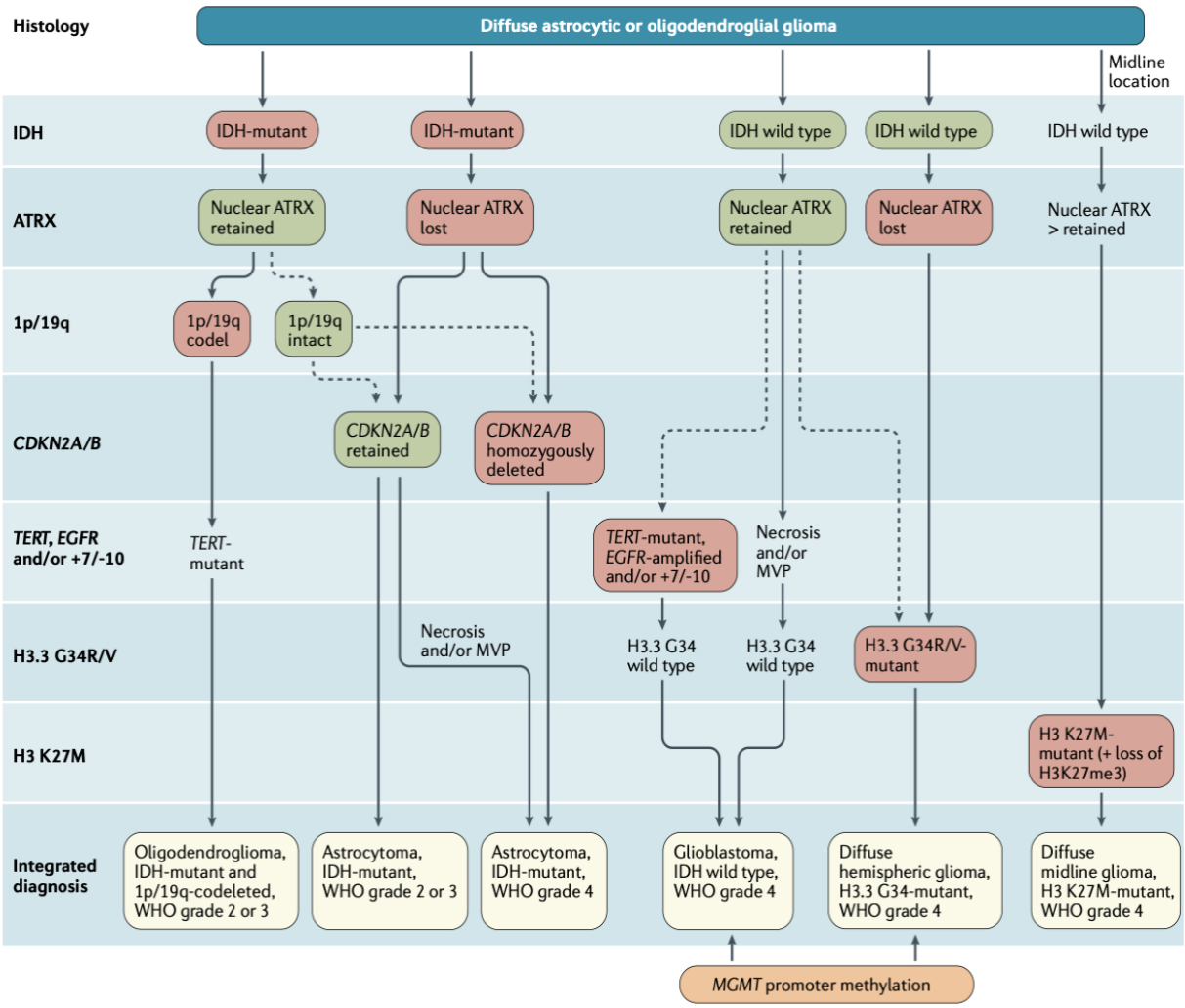


***Abbildung 1: Integrierte Diagnostik*** *der häufigsten diffusen astrozytären und oligodendroglialen Gliome im Erwachsenenalter (aus Weller et al. 2021; Creative Commons License).*

Diagnostisches Mittel der ersten Wahl bei klinischem Verdacht auf einen Hirntumor ist aufgrund der hohen räumlichen Auflösung, insbesondere des Hirnparenchyms, die kraniale Magnetresonanztomographie (MRT). Nach aktuellen Empfehlungen sollten dabei mindestens eine dreidimensionale T1-gewichtete Sequenz sowie eine T2-gewichtete,

„Fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Sequenz in mindestens zwei Ebenen jeweils vor und nach Kontrastmittelgabe erhoben werden, wobei die maximale Schichtdicke 5 mm nicht überschreiten sollte. Bei bildgebenden Kontrollen sollte zudem zur Verlaufsbeurteilung, und insbesondere auch zur Beurteilung eines Therapieansprechens, darauf geachtet werden, standardisierte Sequenzparameter und, wenn möglich, auch dieselbe Einrichtung bzw. dasselbe Gerät zu verwenden (Wen et al., 2010, Ellingson 2015). Dieses Vorgehen kann den Behandler dabei unterstützen, ein Tumorrezidiv frühzeitig zu erkennen und besser von einem Pseudoprogress, d.h. einer scheinbaren Größenzunahme des Tumors aufgrund einer vermehrten Kontrastmittelaufnahme der angrenzenden Areale, welche vor allem in den ersten 12 Wochen nach Radiochemotherapie auftreten kann und als Therapiefolge zu werten ist, abzugrenzen (Brandsma et al., 2008).

Die Bedeutung zusätzlicher Untersuchungsmodalitäten, wie bspw. der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) oder der Positronenemissionstomographie (PET) für den klinischen Alltag ist Gegenstand aktueller Forschung (Steidl et al., 2021). Bei Tumoren in der Nähe von sog. „eloquenten“ Hirnarealen, also bspw. im Bereich des Motorkortex oder der Sprachkortizes (Wernicke- und Broca-Areal), können zudem zur Abschätzung der Operabilität und gleichzeitig maximalem neurologischen Funktionserhalt verschiedene Methoden zur Gehirnkartierung zum Einsatz kommen. Die funktionelle Magnetresonanztomographen (fMRT) bspw. misst Veränderungen der cerebralen Gewebsdurchblutung, welche durch einen erhöhten Energie- und dadurch Sauerstoffbedarf aktivierter Nervenzellen zustande kommen. Hierbei werden diese Areale reaktiv hyperperfundiert und es kommt temporär zu einem Überangebot an oxygeniertem Hämoglobin (Fox et al.,

1986; Raichle et al., 1976). Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin führen in der Folge zu diskreten Magnetfeldveränderungen, dem sog. Blood-Oxygenation-Level Dependent Effekt (BOLD-Effekt), welche als Signalveränderungen in der fMRT dargestellt werden können (Ogawa et al., 1990; Thulborn et al., 1982). Ein Vergleich von Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten (Ruhezustand und stimulierter Zustand) ermöglicht die Visualisierung neuronaler Aktivität.

Im Vergleich zum aktuellen Goldstandard der Gehirnkartierung, der direkten kortikalen Stimulation (engl. Direct Cortical Stimulation; DCS), bei der Hirnareale direkt auf der Kortexoberfläche elektrisch stimuliert werden, hat sich die fMRT allerdings als weniger reliabel gezeigt (Roux et al., 2003; Havel et al., 2006; Giussani et al., 2010). So können insbesondere in unmittelbarer Tumornähe aufgrund einer durch pathologische Gefäßneubildung veränderten cerebralen Durchblutungssituation die Ergebnisse der fMRT unpräzise und deren Aussagekraft somit limitiert sein (Holodny et al., 1999; Hou et al., 2006; Fraga de Abreu et al., 2016). Da der Einsatz von DCS, trotz hoher Sensitivität bei der Identifikation eloquenter Hirnareale (Mandonnet et al., 2010), aufgrund ihrer Invasivität begrenzt ist, konnte sich mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) in den letzten Jahren ein weiteres Verfahren zur Gehirnkartierung etablieren. Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein nicht-invasives Verfahren zur Stimulation von Gehirnarealen. Dabei wird eine Magnetspule auf den Kopf gelegt, die ein elektromagnetisches Feld erzeugt. Dieses Feld induziert elektrische Ströme in der darunter liegenden Kortexoberfläche, wodurch spezifische Gehirnregionen aktiviert oder inhibiert werden können (Barker et al., 1985). Die neurophysiologischen Grundlagen werden später im Detail erläutert. Ähnlich wie bei der DCS können mittels TMS neben sensomotorischen

Arealen auch höhere Hirnfunktionen, wie bspw. die Sprache, mit hoher Präzision kartiert werden (Maccabee et al., 1991; Spena et al., 2010). In Kombination mit einem Neuronavigationssystem, als sogenannte navigierte TMS (nTMS), liefert dieses Verfahren Ergebnisse, die sehr gut mit denen der intraoperativen DCS korrelieren (Picht et al., 2009; Krieg et al., 2012; Tarapore et al., 2012). Im Vergleich zur fMRT hat sich nTMS, insbesondere bei der Kartierung motorischer Kortexareale bei Patient*innen mit perirolandischen Tumoren, als das präzisere Verfahren erwiesen (Coburger et al., 2013). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Methoden zur prä- und intraoperativen Gehirnkartierung, bei Neoplasien in motorisch eloquenten Arealen, zu einem höheren Resektionsausmaß und auch zu einer geringeren Rate an operationsbedingten fokalneurologischen Defiziten, ergo zu einem insgesamt besseren Operationsergebnis führt (De Witt Hamer et al., 2012; Krieg et al., 2014 und 2016; Luna et al., 2021; Picht et al., 2016). Eine präoperative Gehirnkartierung mittels nTMS, welche als nicht-invasive Untersuchungsmethode von den meisten Patient*innen gut toleriert wird, sollte daher nach Möglichkeit bei allen Hirntumoren in eloquenten Lokalisationen durchgeführt werden (Picht, 2014; Tarapore et al., 2016).

### 1.1.4 Therapeutische Möglichkeiten

In der Therapie von Gliomen gilt es einen Kompromiss zwischen der Radikalität der Behandlung und damit einhergehend einem potenziellen Zugewinn an Überlebenszeit sowie der Prävention neuer neurologischer Defizite und dem Erhalt der Lebensqualität zu finden. Trotz des medizinischen Fortschritts, gerade auch in der Onkologie, hat sich in den letzten zwanzig Jahren an den grundlegenden Therapiekonzepten in der Behandlung von Gliomen wenig geändert; so findet bspw. das bereits

2005 publizierte Therapieschema nach Stupp zur Therapie von Glioblastomen heute nach wie vor Anwendung (Stupp et al., 2005; Kazda et al., 2018).

Der Stellenwert einer möglichst vollständigen operativen Tumorresektion ist unumstritten, da diese sowohl mit höheren Raten an progressionsfreiem Überleben (engl. Progression-free Survival; PFS) nach sechs Monaten als auch mit einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (engl. Overall Survival; OS) assoziiert ist (Stummer et al., 2006; Kreth et al., 2013). Eine Komplettresektion verbessert zudem auch das Ansprechen auf eine adjuvante Radiochemotherapie (Stummer et al., 2012). Aber auch bei Patient*innen mit nicht vollständig resektablen Tumoren sollte eine Operation angestrebt werden, da auch subtotale Resektionen zu einem längeren OS beitragen können (Bette et al., 2018). Die Limitation der operativen Therapie stellt oftmals das diffuse und auch teilweise deutlich über den makroskopisch erkennbaren Tumor hinaus in das angrenzende Hirngewebe infiltrierende Wachstum von Gliomen dar, welches die Radikalität der Operation unter dem Gesichtspunkt eines möglichst hohen Funktionserhalts begrenzt (Sahm et al., 2012; Osswald et al., 2015). Daher kommen, neben den oben genannten Methoden zur präoperativen Gehirnkartierung, zur Prävention periprozeduraler Schädigung eloquenter Hirnstrukturen auch andere, größtenteils intraoperative, Verfahren wie Neuromonitoring, infrarotgestützte Neuronavigation, intraoperative Ultraschall- und MRT-Diagnostik sowie fluoreszenzgestützte Resektionen mit 5`-Aminolävulinsäure (engl. Aminolevulinic Acid; ALA) zur Anwendung (Stummer et al., 2006; Senft et al., 2011; De Witt Hammer et al., 2012).
Weiterhin ist die Strahlentherapie, oftmals in Kombination mit einer pharmakologischen Therapie als Radiochemotherapie, seit langer Zeit

elementarer Bestandteil der Gliomtherapie, da sie zu einer signifikanten Steigerung der medianen Überlebenszeit der Patient*innen führt (Walker et al, 1978). Das Bestrahlungsprotokoll hängt dabei von der Tumorhistologie, der Gradierung, sowie Prognosefaktoren wie dem Alter, dem Karnofsky-Index (engl. Karnofsky Performance Status; KPS) und dem verbleibenden postoperativen Resttumorvolumen ab. So sieht der aktuelle Therapiestandard bei Glioblastomen für Patient*innen unter 70 Jahren und in gutem allgemeinem und neurologischem Zustand eine sechswöchige adjuvante Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy aufgeteilt in je 2 Gy-Fraktionen an 5 Tagen die Woche vor (Stupp et al., 2005). Dieses Therapieschema kann unverändert oder mit einer etwas reduzierten Gesamtdosis von 50 Gy auch bei Patient*innen über 70 Jahren mit guten prognostischen Faktoren zur Anwendung kommen (Keime-Guibert et al., 2007; Combs et al., 2008). Patient*innen im fortgeschrittenen Lebensalter und/oder in schlechtem Allgemeinzustand können mit einer hypofraktionierten Strahlentherapie, beispielsweise mit 40 Gy in 15 Fraktionen, behandelt werden (Roa et al., 2015).

Das Chemotherapeutikum Temozolomid als oral verfügbares und Blut-Hirn-Schranken-gängiges DNA-Alkylans stellt aktuell das Standardmedikament in der Gliomtherapie dar. Temozolomid kommt bspw. im Therapieprotokoll nach Stupp simultan zur Strahlentherapie in einer Dosis von 75 mg/m$^2$ KOF täglich und anschließend in einer Erhaltungstherapie mit 6 Zyklen und einer Dosis von 150 - 200 mg/m$^2$ KOF an 5 von 28 Tagen zur Anwendung (Stupp et al., 2005). Aber auch die Zugabe von Temozolomid zu hypofraktionierten Strahlentherapieschemata (Roa et al., 2015) verbessert das Gesamtüberleben bei älteren Patient*innen (Perry et al., 2017). Der Nutzen von Temozolomid ist hierbei allerdings weitestgehend auf

Patient*innen mit MGMT-Promotor-methylierten Gliomen beschränkt (Hegi et al., 2005; Perry et al., 2017). Als weitere Chemotherapeutika werden auch Nitrosoharnstoffe wie Gib (CCNU) eingesetzt, welche sich insb. in der Behandlung von Patient*innen mit einem Tumorprogress als wirksam erwiesen haben (Batchelor et al., 2013; Wick et al., 2017). Neue Antikörpertherapieoptionen, sogenannte „Targeted Therapies“, bspw. mit Immuncheckpoint- oder BRAF-Inhibitoren konnten sich in Studien bislang nicht gegen die „klassischen“ Chemotherapeutika durchsetzen (Reardon et al., 2020; Omuro et al., 2023). Lediglich der VEGF-Inhibitor Bevacizumab konnte einen positiven Effekt auf das PFS in der Behandlung von Patient*innen mit progredienten Glioblastomen zeigen und ist deshalb für diese Indikation bspw. in den USA, bislang jedoch nicht in der Europäischen Union, zugelassen (Wick et al., 2017).

Nach aktueller Leitlinie sollte mit den Patient*innen nach abgeschlossener Radiochemotherapie auch die Möglichkeit einer Behandlung mit elektrischen Wechselfeldern, sogenannten Tumortherapiefeldern (engl. Tumor Treating Fields; TTF), besprochen werden (Wick et al., 2021). Diese Behandlungsmethode, die zusätzlich zur Standarderhaltungstherapie mit Temozolomid in einer Phase-3-Studie bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem Glioblastom eingesetzt wurde, war hier mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens assoziiert (Stupp et al., 2017). Dennoch wird die Rolle von TTF aufgrund ungeklärter Fragen zur Wirksamkeit, hoher Therapiekosten und begrenzter Akzeptanz von Patient*innenseite weiterhin kontrovers diskutiert (Bernard-Arnoux et al., 2016).

## 1.2 Neuronale Plastizität

Unter dem Begriff der neuronalen Plastizität versteht man gemeinhin die Fähigkeit des Gehirns zur Selbstreorganisation und Adaptation im Zuge von Entwicklung, Lernprozessen oder Krankheit (Classen, 2013).
Dieses Konzept wurde zuerst von Bethe und Fischer 1929 beschrieben (Bethe et Fischer, 1931) und anschließend von Donald Hebb 1949 in seiner Theorie über die synaptische Plastizität, welche noch heute als neurophysiologische Grundlage von Lernen und Gedächtnis gilt, wieder aufgefasst. Die Kernaussage dieser Theorie lautet „wenn ein Axon der Zelle A […] Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentials in B größer wird“.
Dies wird im Englischen oft als „what fires together, wires together“ zusammengefasst (Hebb, 1949).

Man unterscheidet eine natürliche, eine homöostatische sowie eine postläsionale Plastizität. Während die beiden erstgenannten eine wichtige Rolle in der Hirnentwicklung und bei Lernprozessen spielen (Dayan & Cohen, 2011; Kolb & Gibb, 2011), beschreibt letztere die funktionelle Reorganisation des Nervensystems als Antwort auf eine akute oder chronische Schädigung mit dem Ziel eines möglichst vollständigen Funktionserhalts (Duffau et al., 2006). Lange Zeit ging man allerdings von einer eher limitierten Regenerationsfähigkeit des Gehirns aus, da man aus Tierexperimenten wusste, dass Neurogenese, also die Neubildung von Nervenzellen aus pluripotenten Stammzellen, nur in wenigen Regionen des Gehirns, wie beispielsweise dem Bulbus olfactorius oder dem Hippocampus, und dort nur in sehr begrenztem Umfang möglich ist (Gould

et al., 1999; Kumar et al., 2019). Des Weiteren legten klinische Daten aus der Schlaganfallforschung nahe, dass sich nach akuter Hirnschädigung nur eine Minderheit der Betroffenen wieder vollständig und ohne bleibende neurologische Defizite erholt (Varona et al., 2004; Sennfält et al., 2019). Dies führte dazu, dass die bereits 1861 bzw. 1874 von Broca und Wernicke postulierte Hypothese von der Organisation des Gehirns in sogenannten „eloquenten Arealen“, deren Schädigung unweigerlich zu einem irreversiblen Funktionsverlust führt, zum Teil bis heute Bestand hat (Broca, 1861; Wernicke,1874).

Neue Erkenntnisse aus der Hirntumorforschung stellten die Allgemeingültigkeit dieser Hypothese allerdings zunehmend infrage.
Entscheidend hierfür war vor allem die zunehmende Anzahl an Berichten über eine teilweise oder sogar vollständige Genesung nach Läsionen ebendieser „eloquenten“ Regionen bei Schlaganfall- und Hirntumorpatient*innen (Rijntjes & Weiler, 2002; Duffau et al., 2003; Cramer & Riley, 2008). Weiterhin konnten Duffau et al. zeigen, dass insbesondere bei Patient*innen mit niedriggradigen Gliomen (engl. Low-grade Glioma; LGG) eine Resektion von Gehirngewebe auch innerhalb der sogenannten „eloquenten Areale“ ohne postoperative neurologische Funktionseinschränkungen möglich ist (Duffau et al., 2003). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Desmurget et al. die ebenfalls bei Patient*innen mit niedriggradigen Gliomen zeigen konnten, dass es bei langsam progredienten Läsionen zu kompensatorischen Reorganisationsprozessen der betroffenen Hirnregionen kommt und dadurch auch ausgedehnte Tumorresektionen in diesen Arealen ohne bleibende funktionelle Einschränkungen durchgeführt werden können (Desmurget et al., 2007).

Aber auch sub- und perakute Schädigungen des Gehirns, wie bspw. schnell wachsende, hochgradige Gliome oder Schlaganfälle, können neuronale Reorganisationsprozesse initiieren. Dennoch führen solche Schädigungsmuster öfter zu permanenten neurologischen Defiziten, da in diesen Fällen das plastische Potenzial des Gehirns auch überschritten werden kann (Rossini et al., 2003; Dimyan & Cohen, 2011; Cargnelutti et al., 2020, Nieberlein et al., 2023).

Im Wesentlichen konnten in der Literatur bislang vier verschiedene Muster tumor-induzierter kortikaler Plastizität beschrieben werden: 1) Verbleib des Funktionsareals im Tumorgebiet, 2) Reorganisation in periläsional gelegenen Regionen, 3) Reorganisation in entfernten Regionen in der ipsilateralen Hemisphäre und 4) Reorganisation in der kontralateralen Hemisphäre (Desmurget et al., 2007; Nieberlein et al., 2023).
Eine gewisse Hierarchie in der Abfolge dieser Kompensationsmechanismen liegt nahe und wurde bei Schlaganfallpatient*innen bereits nachgewiesen: Wenn die cerebrale Funktion durch Reorganisation im ursprünglichen Funktionsareal selbst nicht adäquat aufrechterhalten werden kann, müssen zusätzlich Areale im jeweiligen funktionellen Netzwerk rekrutiert werden. Dies geschieht zuerst periläsional, im Verlauf werden aber auch entfernte Areale in der ipsilateralen und abschließend, aufgrund einer reduzierten transcallosalen Inhibition (Tantillo et al., 2016), homologe Areale in der kontralateralen Hemisphäre miteinbezogen (Duffau, 2001; Rijntjes & Weiler, 2002; Lüdemann-Podubecká & Nowak, 2016). Inwieweit diese Mechanismen auch gleichzeitig auftreten und somit additive Effekte zum Funktionserhalt beitragen, ist nicht abschließend geklärt.

Postläsionale Plastizität kann somit als ein kontinuierlicher Prozess verstanden werden, der eine Reorganisation und Anpassung der neuronalen Funktionsareale im kurz-, mittel- und auch langfristen Verlauf ermöglicht und eine optimale Funktionsweise des Gehirns zum Ziel hat. Diese Reorganisationsprozesse können bei Hirntumorpatient*innen zum einen durch das Tumorwachstum an sich, zum anderen, insbesondere in der postoperativen Phase, aber auch durch Effekte der Resektion oder der adjuvanten Behandlung (bspw. Bestrahlung, Chemotherapie, etc.) bedingt sein (Nieberlein et al., 2023). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Rehabilitationsbehandlung bei Schlaganfallpatient*innen Auswirkungen auf die kortikale Reorganisation motorischer Areale hat (Takeuchi & Izumi., 2013), weshalb solche Effekte durchaus auch bei Hirntumorpatient*innen denkbar wären.

Duffau et al. konnten mittels direkter kortikaler Stimulation nachweisen, dass es bei Patient*innen mit niedriggradigen Tumoren im Bereich des primären Motorkortex unmittelbar nach erfolgter Tumorresektion zu einer Demaskierung (engl. Unmasking) von bisher ungenutzten intrakortikalen Verbindungen kommt. Diese kann im Sinne einer kurzfristigen Reorganisation des motorischen Netzwerkes verstanden werden (Duffau, 2001). Als neurophysiologische Grundlage hierfür wird der Wegfall von inhibitorischen GABAergen Interneuronen und die damit einhergehende Umwandlung von bislang inaktiven Synapsen zu nun funktionellen horizontalen Verbindungen zwischen motorischen Pyramidenzellen angenommen (Malenka & Nicoli, 1997; Blitz et al., 2004). Aber auch mittel- und langfristige kortikale Reorganisationsprozesse konnten sowohl bei hoch- als auch bei niedriggradigen Gliomen durch wiederholte intraoperative Kartierungen (Duffau et al., 2002; Takahashi et al., 2012)

oder postoperative Kartierungen nachgewiesen werden (Conway et al., 2017; Barz et al, 2018).
Als zugrundeliegende Mechanismen werden hierfür zum einen Änderungen in der synaptischen Übertragung, im Wesentlichen in Anlehnung an das Konzept der synaptischen Plastizität als Grundlage für Lernprozesse und Gedächtnisbildung (Magee & Griebeger, 2020), zum anderen aber auch strukturelle postläsionale Anpassungsprozesse wie Neosynaptogenesis (Lamprecht & LeDoux, 2004), „Axonal-sprouting“ (Selzer, 2003; Harris et al., 2013) und Veränderung der glialen Zellstrukturen (Allen & Lyons, 2018; Sancho et al., 2021) diskutiert.

Die klinische Relevanz neuronaler Plastizität wird durch den Fall eines 20-jährigen Patienten mit LGG im Bereich des primären Motorkortex deutlich. Bei diesem Patienten wurde eine mehrstufige Operationsstrategie gewählt, da eine vollständige Tumorresektion zu Beginn nur mit einem hohen Risiko für ein postoperatives motorisches Funktionsdefizit möglich gewesen wäre. Nach zwei Teilresektionen konnte mittels repetitiven nTMS-Kartierungen nach 18 Monaten eine Verlagerung der kortikalen Repräsentation der motorischen Funktion vom präzentralen zum postzentralen Gyrus festgestellt werden, wodurch das betroffene Areal außerhalb des zu resezierenden Bereiches lag. Dies ermöglichte in einer abschließenden dritten Operation eine vollständige Tumorresektion ohne bleibendes Funktionsdefizit (Takahashi et al., 2012).

In Anbetracht einer zunehmenden Individualisierung der Medizin stellt sich daher die Frage, wie zuverlässig man neuronale Plastizität bei Patient*innen messbar machen und in der Entscheidungsfindung für oder wider einzelner Therapiekonzepte berücksichtigen kann.

## 1.3 Zielsetzung dieser Studie

Eine vorangegangene retrospektive Studie konnte bereits zeigen, dass sich nTMS eignet kortikale Plastizität in motorischen Arealen bei Hirntumorpatient*innen zu untersuchen (Conway et al., 2017). Hierbei wurden prä- und postoperative Kartierungsergebnisse miteinander verglichen, sodass Daten zu Reorganisationsprozessen im weiteren Zeitverlauf, insb. auch ohne einen dazwischenliegenden operativen Eingriff als möglichen Confounder, weiterhin fehlen.

Die im Folgenden dargestellte longitudinale Studie wurde daher mit der Hypothese durchgeführt, dass funktionelle Reorganisation in kortikalen motorischen Arealen bei Patient*innen mit motoreloquenten Gliomen stattfindet und mittels regelmäßigen nTMS-Kartierungen untersucht werden kann.

# 2. MATERIAL UND METHODEN

## 2.1 Berücksichtigung ethischer Standards

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligt (192/18) und unter Berücksichtigung der ethischen Richtlinien für medizinische Forschung am Menschen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patient*innen und Proband*innen wurden vorab ausführlich über das Studienprotokoll aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme ein.

## 2.2 Auswahl der Studienteilnehmer*innen

Für die Studie wurden Patient*innen der neurochirurgischen Klinik der Technischen Universität München ausgewählt, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Motoreloquenter hirneigener Tumor
- Geplante Tumorresektion in o.g. Abteilung
- Alter von mindestens 18 Jahren
- Schriftliche Einwilligung zur Studie

Patient*innen mit schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 60) vor Studienbeginn oder Kontraindikationen für die Durchführung der nTMS (bspw. ein Herzschrittmacher oder ein Cochlea-Implantat) konnten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Zudem wurde eine Kontrollgruppe mit gesunden Proband*innen gebildet, die untenstehende Einschlusskriterien erfüllen mussten:

- Keine intrakranielle Pathologie
- Alter von mindestens 18 Jahren
- Schriftliche Einwilligung zur Studie
- Keine Kontraindikationen für TMS (s.o.)

## 2.3 Studiendesign

Die Studie wurde als prospektive kontrollierte Kohortenstudie konzipiert, der Studienablauf ist in Abbildung 2 detailliert dargestellt.
Alle Patient*innen erhielten sowohl im Rahmen der präoperativen Vorbereitung als auch bei den anschließenden Verlaufskontrollen eine umfangreiche craniale MRT-Bildgebung in der neuroradiologischen Abteilung der Technischen Universität München mittels 3-Tesla MRT. Neben T2-, FLAIR- und Diffusions-Tensor-Sequenzen (DTI) wurde zu jedem Zeitpunkt auch eine dreidimensionale, kontrastverstärkte T1-gewichtete Sequenz gefahren, auf deren Grundlage die nTMS-Motorikkartierungen erstellt wurden. Zudem wurden alle Patient*innen zu jedem Zeitpunkt ausführlich klinisch-neurologisch mit besonderem Augenmerk auf das Vorliegen von motorischen Defiziten untersucht. Die Befunde wurden in Anlehnung an das British Medical Research Council (BMRC) in Kraftgraden (0-5) festgehalten (Matthews, 1977).

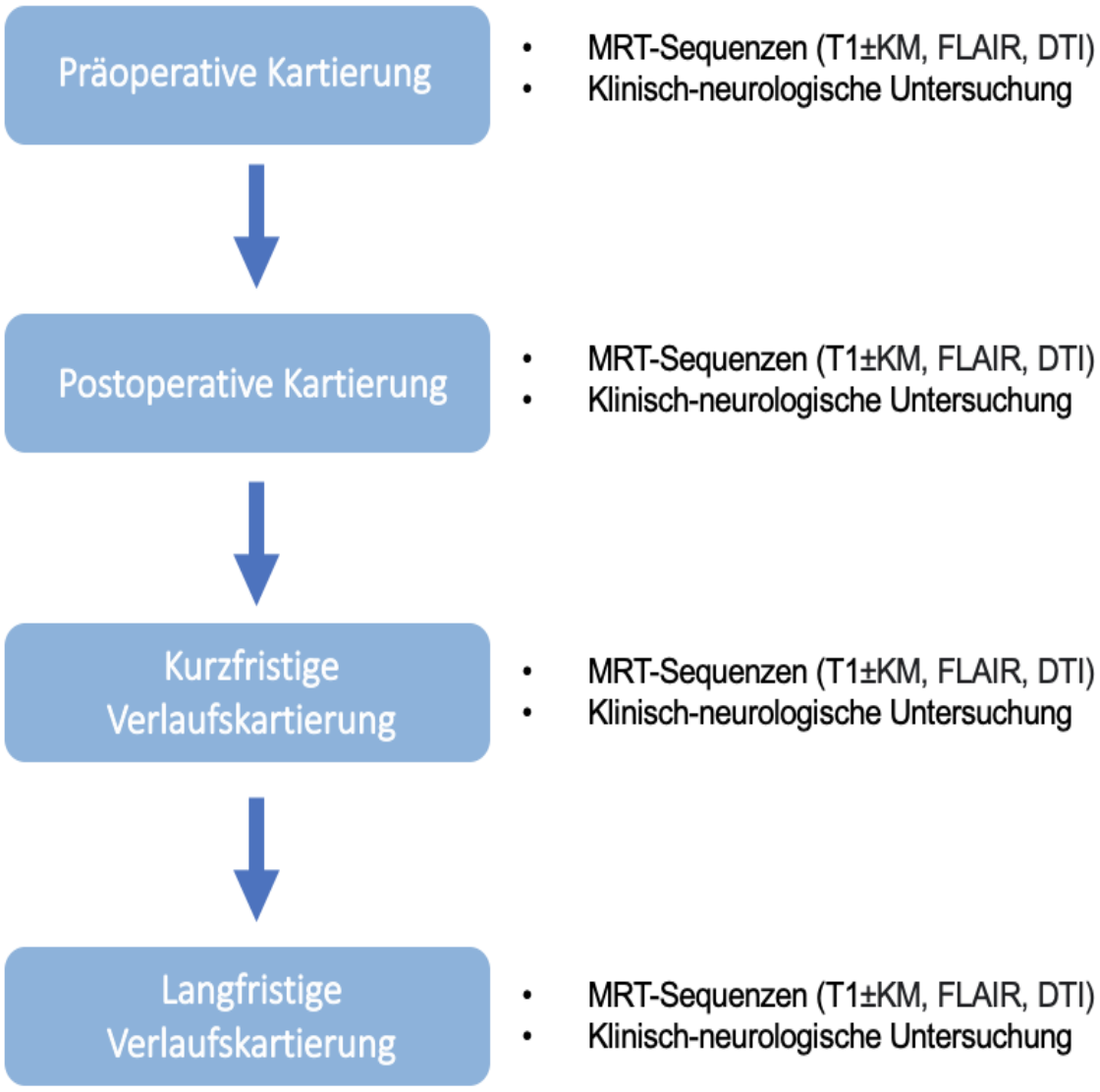


***Abbildung 2: Studienablauf in der Patient*innengruppe.*** *Die Abbildung zeigt die Zeitpunkte der nTMS-Kartierungen sowie ergänzend durchgeführten Untersuchungen.*

Die Proband*innen in der Kontrollgruppe erhielten einmalig eine craniale MRT-Bildgebung ohne Kontrastmittelgabe im o.g. 3-Tesla MRT.

Die nTMS-Kartierungen wurde in dieser Gruppe daher auf Grundlage einer dreidimensionalen, nicht-kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenz erstellt. Bei jeder Proband*in wurden eine Referenzkartierung sowie zwei Verlaufskartierungen durchgeführt (siehe Abb. 3).

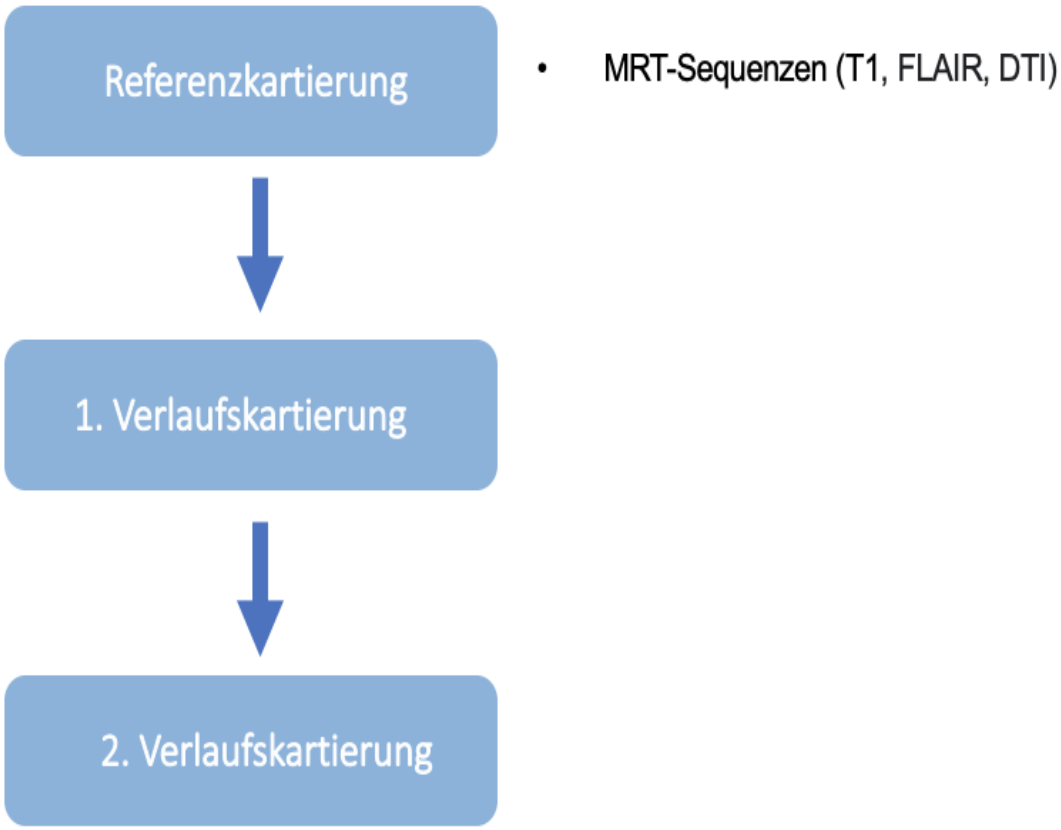


***Abbildung 3: Studienablauf in der Kontrollgruppe.***

## 2.4 Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS)

### 2.4.1 Grundprinzipien

Die transkranielle Magnetstimulation basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion, welches bereits 1831 von Michael Faraday beschrieben wurde (Faraday, 1831). Durch die aufliegende TMS-Spule wird kurzzeitig (für etwa 100 µs) ein starkes magnetisches Feld (zwischen 1 und 2,7 Tesla) an der Schädelkalotte erzeugt, welches wiederum ein elektrisches Feld an der Kortexoberfläche induziert. Das elektrische Feld bewirkt eine lokale Änderung des Transmembranpotentials und damit eine Depolarisation kortikaler Neurone. Bei Stimulation des Motorkortex wird die elektrische Erregung

über den kortikospinalen Trakt (engl. Corticospinal Tract; CST) an die α-Motorneurone im vorderen Rückenmark und von dort an die korrespondierenden Muskeln weitergeleitet, an denen sie als motorisch evoziertes Potential (MEP) abgeleitet werden kann.

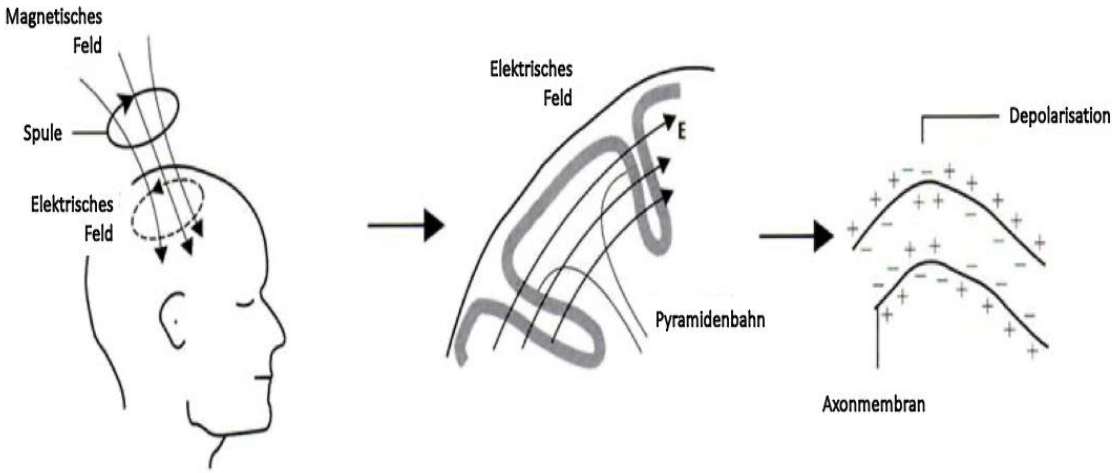


***Abbildung 4: Grundprinzipien der transkraniellen Magnetstimulation*** *(nach Ruohonen, 1998, Erlaubnis zur Nutzung/Veröffentlichung durch den Autor erteilt.)*

Der Einsatz eines Ortungssystems, welches die Position der TMS-Spule mit der des zu Untersuchenden in Beziehung setzt, ermöglicht präzise abzuschätzen, wo ein magnetisches Feld erzeugt wurde. Das induzierte elektrische Feld wird dann auf einem aus den MRT-Bildern rekonstruierten dreidimensionalen Kopfmodell visualisiert und erlaubt dem Untersuchenden einzelne Kortexareale mit hoher Ortsauflösung zu stimulieren; diese Technik bezeichnet man als nTMS.

### 2.4.2 Kartierung des motorischen Kortex

#### 2.4.2.1 Funktion des nTMS-Systems

Im Rahmen dieser Studie wurden alle Kartierungen am selben nTMS-Gerät der Firma Nexstim (eXimia NBS-System, Version 5; Nextim Plc., Helsinki, Finnland) und von zwei erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Der Ablauf der Kartierung wird in den folgenden Abschnitten exemplarisch für die Patient*innengruppe beschrieben, wurde aber gleichsam auch in der Kontrollgruppe so durchgeführt.
Der Aufbau des nTMS-Systems ist in Abb. 5 zu sehen. Ein biphasische, achtförmige Spule (50mm Radius) erzeugt bei Betätigung des Fußpedals einen singulären magnetischen Puls und das korrespondierende elektrische Feld wird auf dem linken Bildschirm visualisiert. Bei dieser Spulenform liegt das Maximum des magnetischen Feldes im Bereich der Überlappung der beiden kreisförmigen Spulen, was zu einer höheren Fokalität des elektrischen Feldes und dadurch zu präziseren Stimulationsergebnissen führt (Hallett, 2000).

Die MEPs der zum Stimulationsort kontralateralen Extremität werden über Oberflächenelektroden (Ag/AgCl Elektrode. Neuroline 720; Ambu, Bad Nauheim Deutschland) abgeleitet und am rechten Bildschirm als Elektromyogramm (EMG) dargestellt. Ein Infrarotsystem, bestehend aus einer stereotaktischen Kamera (Polaris Spectra; Polaris Waterloo, Canada), dem am Kopf des zu Untersuchenden befestigten Headtracker sowie reflektierenden Kugeln an der Stimulationsspule, erfasst die Position der Spule und des Headtrackers in Relation zueinander und ermöglicht dem Untersucher dadurch die Navigation des Stimulationsortes auf der Kortexoberfläche.

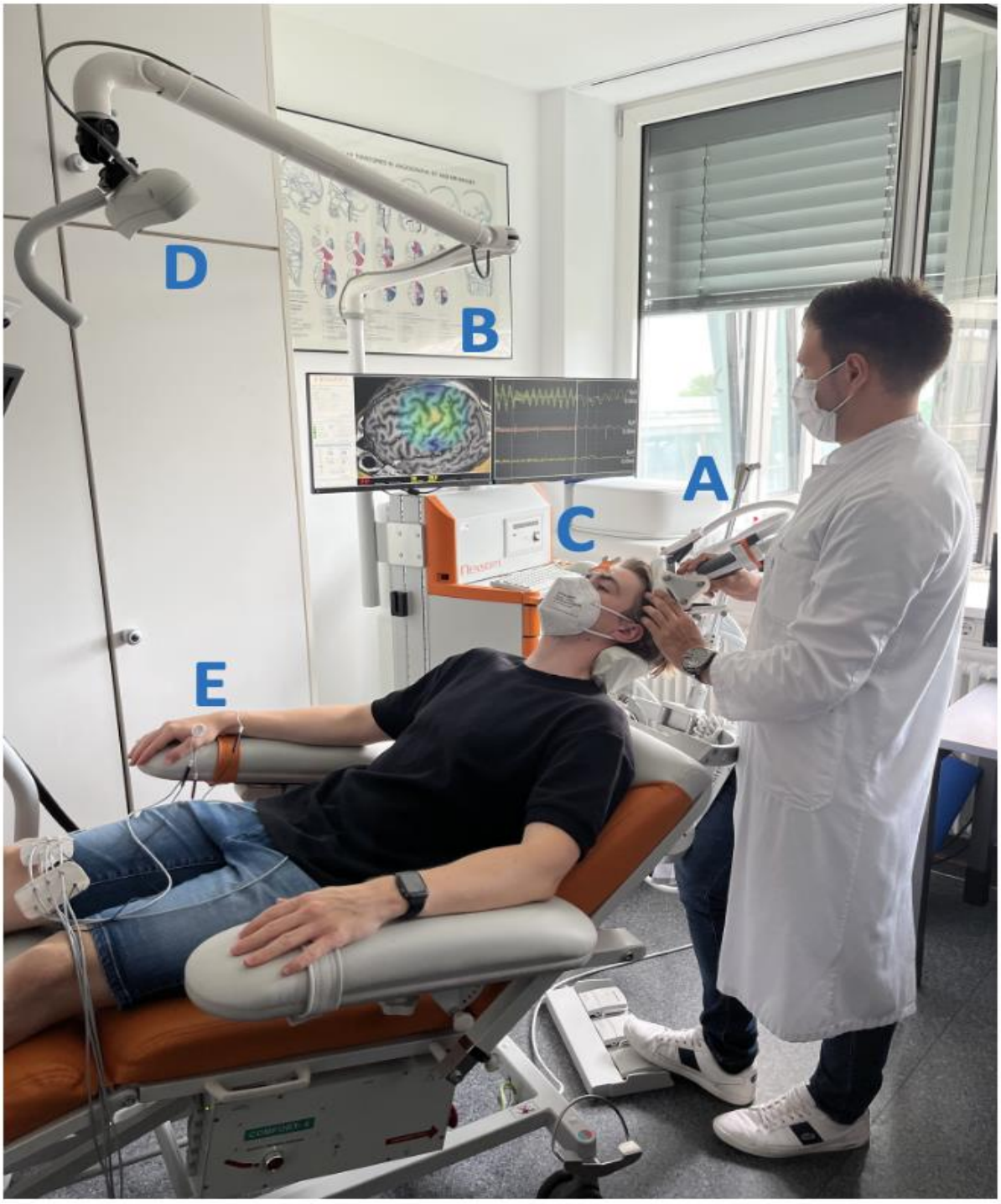


***Abbildung 5: Aufbau des Nexstim eXimia Systems (Nextim Plc., Helsinki, Finnland)**. Die Abbildung zeigt exemplarisch den Aufbau des nTMS-Systems bestehend aus der Stimulations-Spule (A), zwei Bildschirmen (B) zur Visualisierung der Untersuchungsergebnisse, einem Headtracker (C) und einer stereotaktischen Kamera (D) zur Navigation sowie EMG-Elektroden (E) zur Ableitung der MEPs.*

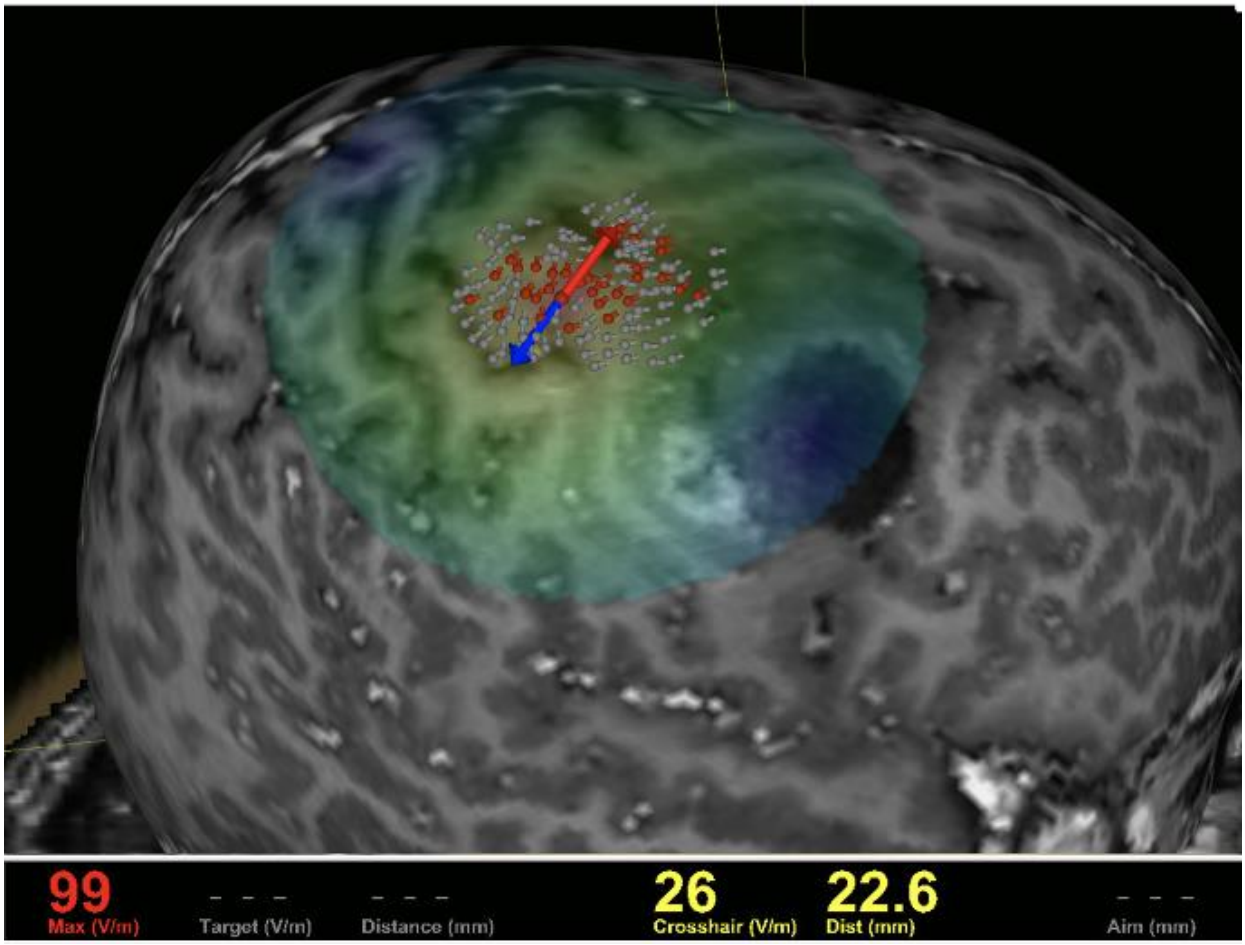


***Abbildung 6: Visualisierung des elektrischen Feldes auf der Kortexoberfläche**, zusätzlich Quantifizierung der induzierten elektrischen Feldstärke in V/m.*

#### 2.4.2.2 Vorbereitung der Patient*innen

Zuerst wird die dreidimensionale, kontrastverstärkte T1-MRT-Sequenz des zu Untersuchenden in das Nexstim NBS System (Version 5; Nextim Plc., Helsinki, Finnland) eingespielt und daraus ein dreidimensionales Kopfmodell für die TMS-Navigation rekonstruiert. Bei der Lagerung der Patientin*innen ist auf eine möglichst bequeme Sitzposition zu achten, insbesondere die Extremitäten sollten entspannt abgelegt werden können, um dadurch später EMG-Artefakte zu vermeiden. Während der Untersuchung wird die Muskelaktivität der oberen und unteren Extremität mittels 6-Kanal-EMG kontinuierlich erfasst. Als Referenz für die obere

Extremität werden der Musculus abductor pollicis brevis (APB), der Musculus abductor digti minimi (ADM) sowie der Musculus flexor carpi radialis (FCR) abgeleitet. Für die untere Extremität sind es der Musculus tibialis anterior (TA) und der Musculus gastrocnemius (GC). Hierfür werden für jeden Muskel Hautelektroden (Ag/AgCl Elektrode. Neuroline 720; Ambu, Bad Nauheim Deutschland) kontralateral zur kortikalen Stimulation über dem entsprechenden Muskelbauch sowie an einer nahegelegenen Referenzstelle mit Knochenkontakt aufgeklebt. Zusätzlich wird noch eine Erdungselektrode ipsilateral zur kortikalen Stimulation angebracht.

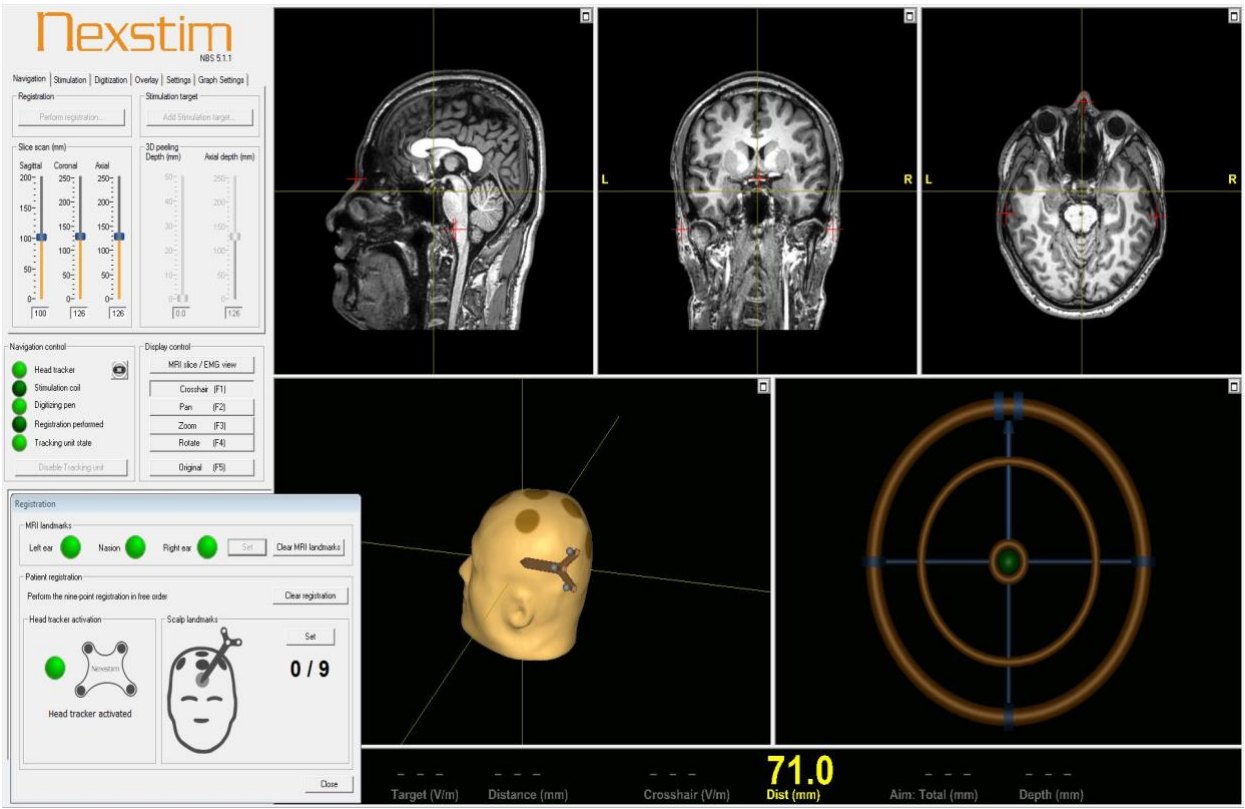


***Abbildung 7: Benutzeroberfläche beim Registrierungsprozess.*** *Links oben befindet sich das Eingabefeld, rechts davon schließen sich die MRT-Bilder in sagittaler, koronarer und transversaler Schnittführung an. In allen Bildern sind die anatomischen Landmarken bereits mit roten Kreuzen markiert. Im Feld links unten wird der Fortschritt der Registrierung angezeigt. Rechts daneben sind die Kontrollpunkte an der Kopfoberfläche sowie der Pointer visualisiert.*

Nach der Verkabelung erfolgt die Registrierung, d.h. es wird eine Verknüpfung zwischen dem Kopf des zu Untersuchenden und den eingelesenen MRT-Sequenzen hergestellt. Dazu werden anatomische Landmarken zuerst händisch auf den MRT-Bildern markiert und dann dem System mittels „Pointer“ physisch am zu Untersuchenden demonstriert und mit Betätigung des Fußpedals bestätigt. Dabei werden standardmäßig der rechte und linke Ohrknorpel sowie die Nasenwurzel als anatomische Landmarken verwendet. Im nächsten Schritt werden neun weitere Kontrollpunkte an der Kopfoberfläche des zu Untersuchenden mit dem Pointer registriert (siehe Abb. 7). Nach Abschluss dieses Prozesses kann mit der Stimulation begonnen werden.

#### 2.4.2.3 Bestimmung der motorischen Reizschwelle

Jede Kartierung setzt die Bestimmung der individuellen motorischen Reizschwelle (engl. Resting Motor Threshold; RMT) voraus. Diese wird von verschiedenen Faktoren, wie bspw. dem Geschlecht oder der Einnahme einer antikonvulsiven Medikation, beeinflusst und kann auch generell interindividuell stark variieren (Ziemann et al., 1996; Sollmann et al., 2017a); bei derselben Person bleibt der RMT aber im Zeitverlauf relativ konstant (Forster et al., 2014; Conway et al., 2017).

Die Stimulation beginnt in der Regel mit 30 bis 35% der maximalen Stimulationsintensität am sogenannten „Hand Knob“, einer omega-förmigen Ausbuchtung des präzentralen Gyrus (engl. Precentral Gyrus, PrG), da an dieser Stelle typischerweise das kortikale Repräsentationsareal der Handmuskeln lokalisiert ist (Yousry et al., 1997; Niskanen et al., 2010).

Von dieser Startposition ausgehend erfolgt zunächst eine grobe Kartierung (15 - 20 mm Abstände zwischen den Stimulationspunkten) des

PrG sowie der benachbarten kortikalen Strukturen. Ziel dieses sogenannten „Rough-Mappings“ ist es Stimulationspunkte zu finden, die MEPs für die Handmuskeln (ADM und APB) mit einer Amplitude zwischen 100 und 500 µV produzieren. Bei deutlich höheren Amplituden sollte die Stimulationsintensität verringert, bei niedrigeren Amplituden oder fehlenden MEPs entsprechend erhöht werden. Aufgrund der Anatomie des präzentralen Kortex ist darauf zu achten eine Ausrichtung der Magnetspule senkrecht zum Sulcus centralis einzuhalten, um optimale Stimulationsergebnisse zu erzielen (Brasil-Neto et al.,1992).

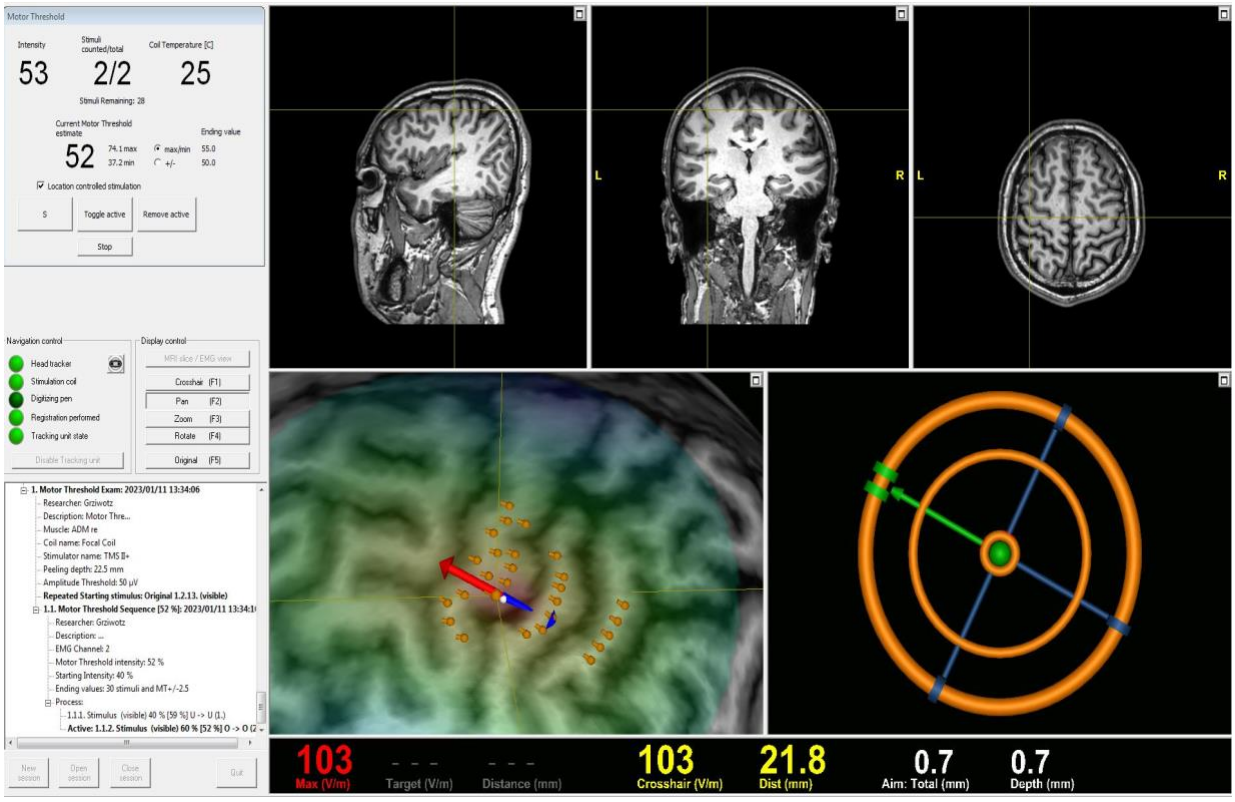


***Abbildung 8: Benutzeroberfläche bei der Bestimmung des RMT.*** *Im Bildfenster links oben wird die aktuelle Stimulationsintensität sowie der geschätzte MT angezeigt. In der unteren Bildhälfte sind die Stimulationspunkte des Rough-Mappings dargestellt. Der rotblaue Pfeil zeigt die Ausrichtung des Magnetfeldes senkrecht zum Sulcus centralis an. Das Aiming-Tool ganz rechts hilft dem Untersuchenden den ausgewählten Stimulationspunkt zur MT-Bestimmung zu reproduzieren.*

Die Ergebnisse dieser ersten Kartierung werden anschließend analysiert und derjenige Stimulationspunkt, der bei niedrigster Stimulationsintensität konstant die höchsten MEPs für ADM und/oder APB zeigt, zur Bestimmung des RMT ausgewählt. Dieser wird vom Untersucher auf seine Reproduzierbarkeit sowie Optimierbarkeit bzgl. der Angulation der Magnetspule hin überprüft. Durch wiederholte Stimulation des ausgewählten Punktes ermittelt das NBS-System anhand der Rossini-Rothwell-Methode dann den RMT als niedrigste Stimulationsintensität, die in einem entspannten Handmuskel in 5 von 10 Stimulationen ein MEP mit einer Amplitude von mindestens 50 µV auslösen kann (Rossini et al., 2015).

#### 2.4.2.4 Durchführung der Kartierung

Anschließend erfolgt die eigentliche Kartierung der motorischen Areale der oberen und unteren Extremität. Dazu werden die Abstände zwischen den einzelnen Stimulationspunkten auf 5 bis 10 mm verkürzt.

Diejenigen Stimulationspunkte, die bei mindestens einem der abgeleiteten Muskeln ein MEP ≥ 50 µV produzieren, werden als TMS-positiv klassifiziert. Die Kartierung wird, ausgehend vom „hand knob“ für die obere Extremität bzw. vom medialen Ende des PrG nahe der Fissura longitudinalis für die untere Extremität, solange in eine Richtung fortgesetzt, bis zwei Stimulationspunkte nacheinander nur MEPs < 50 µV (TMS-negativ) liefern. Dieses Vorgehen hilft dem Untersucher, die Rate an falsch-negativen Stimulationspunkten zu reduzieren. Für die obere Extremität beträgt die Stimulationsintensität 105 bis 110% des RMT; die Ausrichtung des Magnetfeldes ist perpendikular zum jeweils stimulierten Gyrus. Für die untere Extremität wird eine Stimulationsintensität von 130% des RMT gewählt, die noch erhöht werden kann, sollten sich keine MEPs

produzieren lassen. Die Ausrichtung des Magnetfeldes erfolgt hier senkrecht zum Interhemisphärenspalt (Krieg et al., 2017).

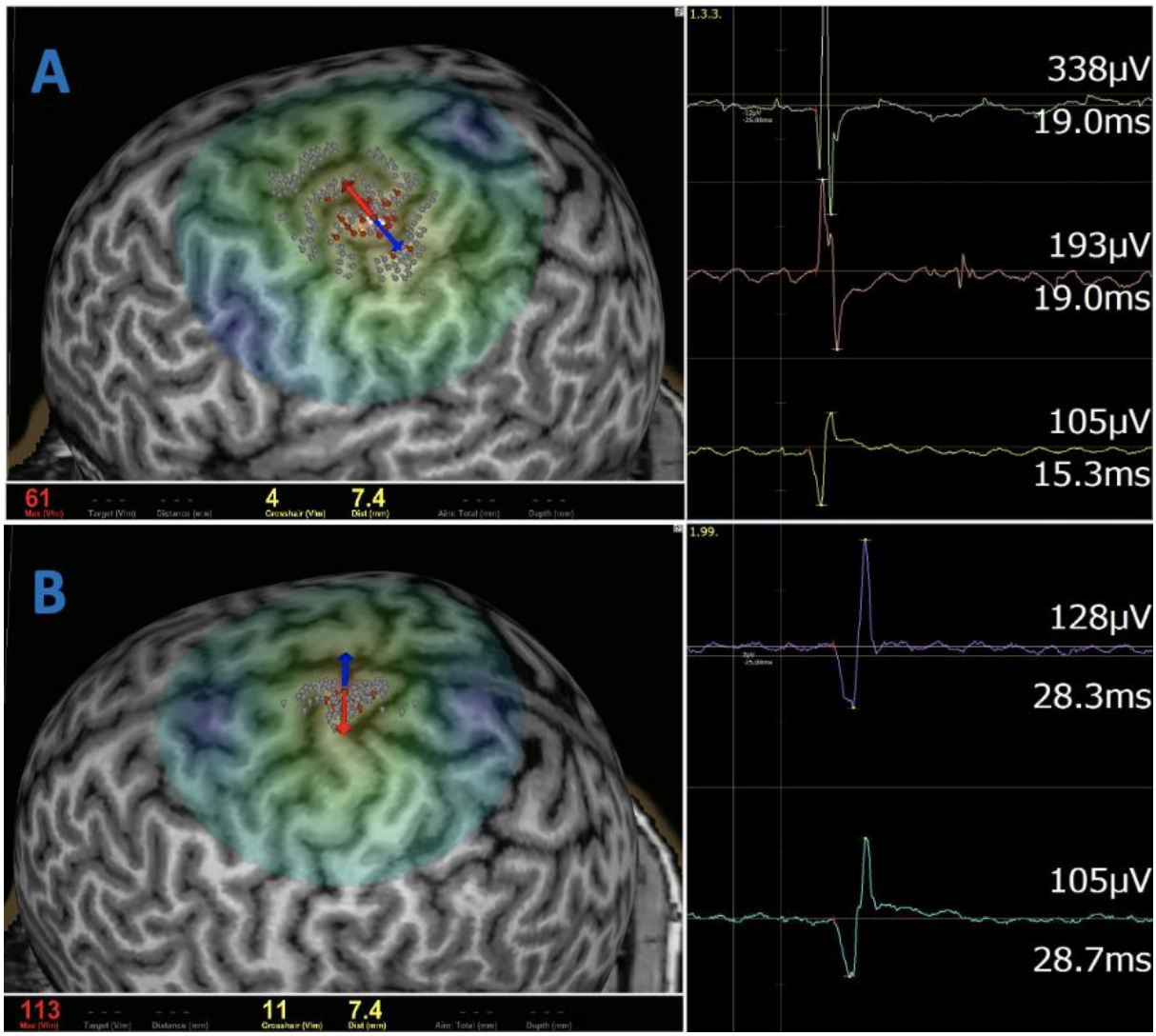


***Abbildung 9: Visualisierung der Motorikkartierung einer Probandin.*** *Die Stimulationspunkte werden nach Höhe der Amplitude der MEPs farblich unterschiedlich dargestellt: Grau < 50 µV, Rot 50 - 499 µV**,** Gelb 500 - 999 µV, Weiß ≥ 1000 µV.* ***A****: Kartierung des Motorareals der oberen Extremität. Der rotblaue Pfeil zeigt die Ausrichtung des Magnetfeldes senkrecht zum jeweils stimulierten Gyrus an. Rechts daneben werden die korrespondierenden MEPs für ADM (grün), APB (rot) und FCR (gelb) mit Amplitude und Latenz dargestellt.* ***B:*** *Kartierung des Motorareals der unteren Extremität. Die Ausrichtung des Magnetfeldes ist hier senkrecht zur Fissura longitudinalis. Die korrespondierenden MEPs für TA (violett) und GC (türkis) sind wiederum rechts daneben abgebildet.*

Nach dem dargestellten Prinzip wurde in der Patient*innengruppe jeweils die vom Tumor betroffene Hemisphäre kartiert, in der Kontrollgruppe wurden beide Hemisphären untersucht.

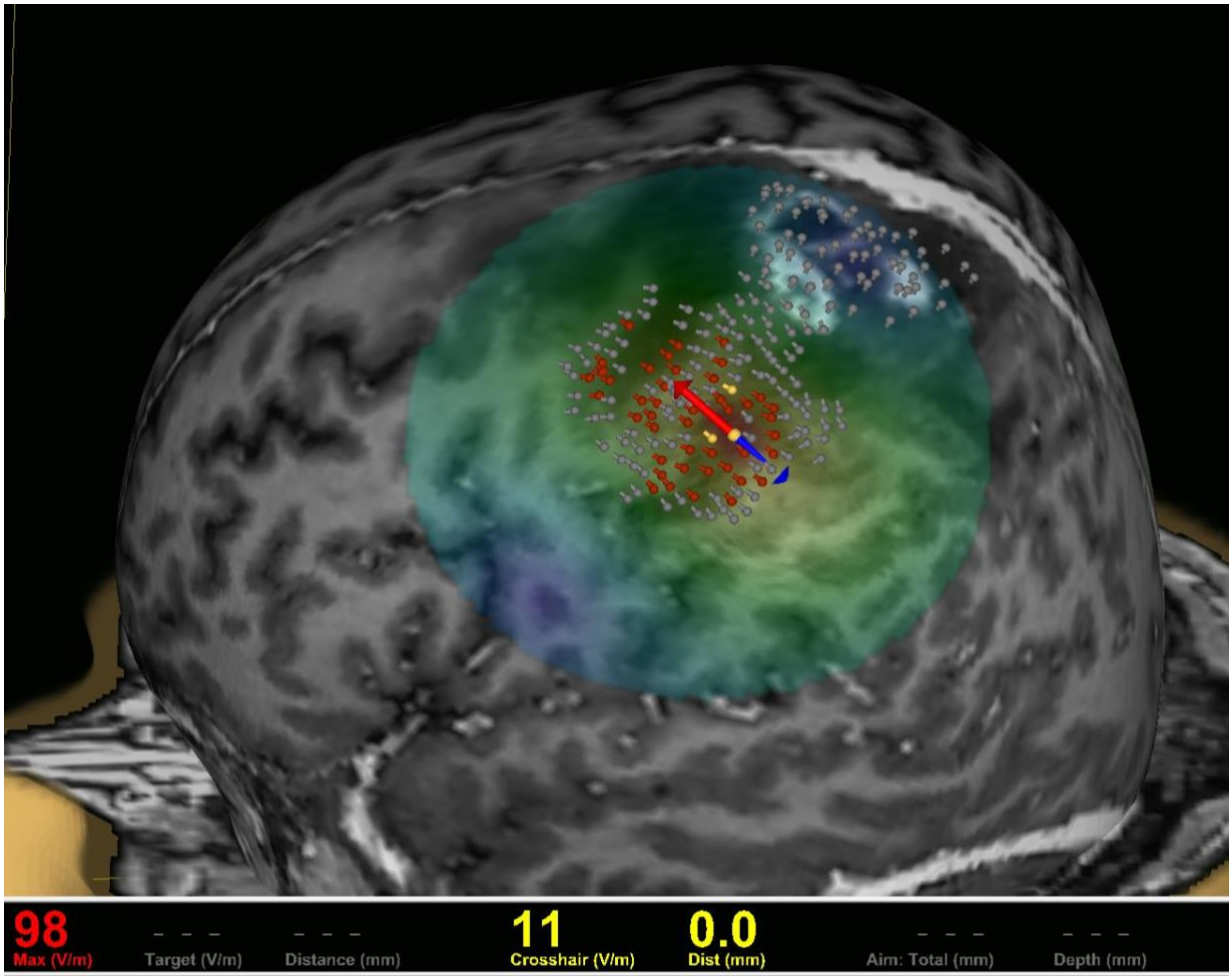


***Abbildung 10: Visualisierung der Motorikkartierung eines Patienten mit motor-eloquentem Gliom der linken Hemisphäre.*** *Die Stimulationspunkte werden nach Höhe der Amplitude der MEPs farblich unterschiedlich dargestellt: Grau < 50 µV, Rot 50 - 499 µV, Gelb 500 - 999 µV, Weiß ≥ 1000 µV.*

### 2.4.3 Statische Auswertung der Stimulationsergebnisse

Für die weitere Auswertung wurden die Amplituden und Latenzen der MEPs jedes einzelnen Stimulationspunktes analysiert und dabei Artefakte bspw. durch Muskelzittern oder Eigenbewegung der Patient*innen entfernt. Zudem wurden MEPs unter 50 µV und MEPs mit für die jeweilige Muskelgruppe unüblichen Latenzen (Normwerte OE: 15 - 30 ms, UE: 25 - 45 ms) verworfen. Die Daten der verbliebenen Stimulationspunkte wurden für weitere Analysen als TXT-Datei exportiert. Die Stimulationsergebnisse für die untere Extremität wurden in dieser Studie nicht weiter analysiert, da aufgrund der tief gelegenen kortikalen Repräsentation dieses Motorikareals im Bereich der Mantelkante nicht für alle Patient*innen ausreichend positive Stimulationspunkte erhoben werden konnten.

Um die Ergebnisse der einzelnen Patient*innen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten miteinander vergleichen zu können, wurden die Stimulationspunkte sowie die individuellen T1-MRT-Sequenzen mit einem brain template (AAL90) coregistriert und anhand der normalisierten Koordinaten der MEPs das center of gravity (CoG) für das kortikale Repräsentationsareal der stimulierten Muskelgruppen sowie auch das aller ausgewerteten MEPs kalkuliert.

Die Berechnungen wurden anhand der nachfolgenden Formeln in Matlab (Version: 2016b, https://www.mathworks.com/) durchgeführt:
$\boldsymbol{xCoG = \Sigma x} \times \frac{\boldsymbol{nMEP}}{\boldsymbol{nMV}}$ , $\boldsymbol{yCoG = \Sigma y} \times \frac{\boldsymbol{nMEP}}{\boldsymbol{nMV}}$ und $\boldsymbol{zCoG = \Sigma z} \times \frac{\boldsymbol{nMEP}}{\boldsymbol{nMV}}$ , wobei nMEP für die normalisierten Amplituden aller korrespondierenden MEPs und nMV für das normalisierte Kartierungsvolumen als Summation aller MEPs steht (Wassermann et al., 1992; Barz et al., 2018). Die Koordinatenachsen wurden hierbei mit x für medial nach lateral, y für posterior nach anterior und z für kaudal nach kranial bezeichnet.

Anschließend wurden die euklidischen Abstände zwischen den CoGs aufeinanderfolgender Untersuchungen berechnet.

Der euklidische Abstand d in einem dreidimensionalen Raum ist definiert als: $\boldsymbol{d(P,Q) = \sqrt{(q1 - p1)^2 + (q2 - p2)^2 + (q3 - p3)^2}}$; gemeinhin wird hier von der sogenannten „Luftlinie“ gesprochen.

Die Ergebnisse wurden miteinander, sowie gegen die korrespondierenden Daten aus der Kontrollgruppe, bzw. der aus der Literatur ermittelten Retest-Reliabilität, verglichen; hierfür wurde ein Einstichproben-t-test verwendet. Zum Vergleich der Richtung der CoG-Verlagerung entlang der Koordinatenachsen wurde zudem eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt.

Zur weiteren Auswertung wurden die Stimulationsergebnisse sowie die berechneten CoGs auf das AAL90 template übertragen und mittels Matlab toolbox BrainNetViewer (Xia 2013) als Heatmaps visualisiert. Hierdurch konnten die Verlagerung der CoGs im Zeitverlauf sowie die involvierten kortikalen Areale weiter untersucht werden.

Für alle statistischen Analysen in dieser Studie wurde GraphPad Prism (Version 9.4.1; GraphPad Software, San Diego, USA) verwendet.

# 3. ERGEBNISSE

## 3.1 Patient*innencharakteristika

Im Zeitraum von September 2018 bis Juli 2020 wurden insgesamt 20 Patient*innen mit hirneigenen Tumoren in motoreloquenten Arealen für die Studie rekrutiert. Bei einem Patienten erfolgte bei schlechtem Allgemeinzustand eine Therapiezieländerung hin zu einem palliativen Konzept, bei einem weiteren konnte die initiale Verdachtsdiagnose eines Glioms histologisch nicht bestätigt werden, drei weitere entschieden sich nach erfolgter Tumorresektion doch gegen weitere Verlaufskartierungen, sodass für die nachfolgenden Analysen die verbleibenden 15 Patient*innen herangezogen wurden. Unter diesen befanden sich zwei Personen mit Astrozytomen WHO Grad 2, jeweils drei mit Oligodendrogliomen WHO Grad 2 und 3, jeweils eine mit Astrozytomen WHO Grad 3 und 4 sowie fünf weitere mit Glioblastomen WHO Grad 4.

Die Tumorlokalisation war in 60% (n = 9) rechtshemisphärisch, in den übrigen 40% (n = 6) linkshemisphärisch. Zwei Drittel der Patient*innen waren männlich, ein Drittel weiblich; das mediane Alter in der Kohorte betrug 47 Jahre (Maximum 73 Jahre, Minimum 28 Jahre).
Der Studieneinschluss erfolgte bei der Mehrheit der Patient*innen (n = 11) bei Erstdiagnose, in vier Fällen bei Diagnose eines Tumorrezidivs. Während des Beobachtungszeitraums kam es bei insgesamt fünf Patient*innen zu einem relevanten Tumorprogress, welcher eine erneute operative Resektion notwendig machte, bei zwei dieser Patient*innen wurde anschließend eine weitere Verlaufskartierung durchgeführt.
Eine detaillierte Übersicht über die Patient*innencharakteristika ist in Tabelle 1 dargestellt.

| Pat-ID | Geschlecht/ Alter [Jahre] | Diagnose | Lokalisation | Resektions-ausmaß | nTMS (n)* | Motorisches Defizit Präoperativ \| Postoperativ \| im Verlauf | | | Tumorrezidiv |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | M/31 | Oligodendromgliom, WHO 3 | R, frontal | GTR | 4 | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 2 | M/61 | GBM, WHO 4 | L, parietal | STR | 4 | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 3 | M/41 | Astrozytom, WHO 4 | L, frontal | GTR | 4 | OEx 4/5** UEx 3/5 | OEx 4/5 UEx 4/5 | OEx 3/5 UEx 4/5 | Nein |
| 4 | W/47 | Oligodendrogliom, WHO 3 | L, frontal | STR | 4 | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 5 | M/28 | Oligodendrogliom, WHO 2 | R, frontal | GTR | 4 | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 6 | W/43 | Oligodendrogliom, WHO 3 | R, frontal | STR | 4 | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 7 | W/49 | Oligodendrogliom, WHO 2 | R, frontal | GTR | 4 | Nein | OEx 4/5 UEx 4/5 | Nein | Nein |
| 8 | M/60 | GBM, WHO 4 | R, frontal | GTR | 4 | Nein | Nein | Nein | Ja |
| 9 | M/48 | GBM, WHO 4 | R, parietal | GTR | 4 | Nein | Nein | Nein | Ja |
| 10 | W/57 | Astrozytom, WHO 3 | L, frontal | STR | 4 | Nein | Nein | Nein | Nein |
| 11 | M/56 | GBM, WHO 4 | L, frontal | STR | 3 | Nein | OEx 4/5 UEx 4/5 | OEx 4/5 UEx 3/5 | Ja |
| 12 | M/46 | Astrozytom, WHO 2 | R, frontal | STR | 3 | OEx 4/5 | Nein | Nein | Nein |
| 13 | M/73 | GBM, WHO 4 | L, parietal | GTR | 3 | OEx 3/5 | OEx 2/5 | OEx 2/5 | Nein |
| 14 | M/28 | Oligodendrogliom, WHO 2 | R, frontal | GTR | 3 | Nein | Nein | Nein | Ja |
| 15 | W/44 | Astrozytom, WHO 2 | R, frontal | GTR | 3 | Nein | Nein | Nein | Nein |

nTMS = navigierte transkranielle Magnetstimulation; M = männlich; W = weiblich; GBM= Glioblastom; WHO = World health organisation Graduierung; R = rechtshemisphärisch; L = linkshemisphärisch; GTR = gross total resektion/Komplettresektion, STR = subtotale Resektion, OEx = obere Extremität, UEx = untere Extremität
*Anzahl der nTMS-Kartierung, inklusive der präoperativen Kartierung
** Kraftgrade nach MRC-Skala

***Tabelle 1: Patient*innencharakteristika***

Bei allen Patient*innen wurden nTMS-Motorikkartierungen der Tumorhemisphäre jeweils präoperativ und postoperativ nach im Mittel 118 ± 22 Tagen sowie im kurzfristigen Verlauf nach im Mittel 221 ± 29 Tagen durchgeführt. Zudem konnte bei zehn Patient*innen eine weitere Kartierung im langfristigen Verlauf nach im Mittel 425 ± 75 Tagen erfolgen.

## 3.2 Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe wurden insgesamt fünf Proband*innen (vier weiblich, einer männlich; medianes Alter 26 Jahre, Maximum 31 Jahre, Minimum 23 Jahre) rekrutiert. Keiner der Teilnehmenden litt unter einer neurologischen oder psychiatrischen Grunderkrankung oder nahm regelmäßig Medikamente ein, welche die kortikale Erregbarkeit beeinflussen könnten (bspw. Antiepileptika).

Bei allen Proband*innen wurden von demselben Untersucher insgesamt drei nTMS-Motorikkartierungen beider Hemisphären durchgeführt, mit einem Abstand von im Mittel 113 ± 5 Tagen zwischen der ersten und zweiten sowie 190 ± 1 Tagen zwischen der ersten und letzten Kartierung.

## 3.3 Resting-Motor-Threshold (RMT)

Der RMT lag in der Patient*innengruppe bei den präoperativen Kartierungen im Mittel bei 37 ± 9,9 % (71 ± 13,8 V/m) der maximal möglichen Stimulationsintensität mit einer großen interindividuellen Spannweite zwischen 22 % (54 V/m) und 58 % (98 V/m). Der RMT erwies sich in dieser Studie als ein im Zeitverlauf äußerst stabiler und gut reproduzierbarer Stimulationsparameter mit Mittelwerten von 38 ± 13,5 % (67 ± 21,3 V/m) postoperativ, sowie 38 ± 11,9 % (75 ± 21 V/m) in den kurzfristigen und 34 ± 11,7 % (60 ± 19,8 V/m) in den langfristigen Verlaufsuntersuchungen.

In der Kontrollgruppe war der RMT im Zeitverlauf ebenso konstant, die Stimulationsintensität lag aber im Mittel mit 30 ± 5,7 % (61 ± 15,6 V/m) unter der in der Patient*innengruppe ($p = 0.0007$).

| Linke Hemisphäre | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Prob-ID | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] |
| 1 | 2,32 | 5,34 | 1,95 | 8,42 | 0,91 | 6,62 |
| 2 | 11,69 | 10,34 | 10,44 | 5,57 | 3,98 | 4,36 |
| 3 | 10.95 | 7,00 | 9,75 | 2,69 | 0,79 | 2,69 |
| 4 | 5,85 | 7,74 | 6,19 | 5,59 | 7,13 | 5,59 |
| 5 | 5,82 | 5,58 | 5,67 | 4,72 | 6,88 | 5,77 |
| MW | 7,33 | 7,20 | **6,80** | 5,40 | 3,94 | **5,01** |
| SEM | 1,76 | 0,90 | **1,53** | 0,92 | 1,38 | **0,68** |
| **Rechte Hemisphäre** | | | | | | |
| Prob-ID | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] |
| 1 | 8,77 | 3,59 | 4,62 | 11,47 | 2,69 | 6,20 |
| 2 | 5,26 | 3,92 | 5,26 | 2,49 | 2,43 | 2,49 |
| 3 | 7,66 | 4,90 | 7,34 | 2,19 | 3,74 | 3,07 |
| 4 | 4,30 | 4,32 | 4,81 | 5,65 | 8,28 | 6,04 |
| 5 | 10,14 | 10,32 | 9,19 | 11.16 | 8,88 | 10,45 |
| MW | 7,23 | 5,41 | **6,24** | 6,59 | 5,20 | **5,70** |
| SEM | 1,08 | 1,25 | **0,88** | 2,02 | 1,40 | **1,42** |

Median = CoG APB u. FCR; Ulnar = CoG ADM; Ges = CoG aller Muskelgruppen; MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes.

***Tabelle 2: Verlagerung des Center of Gravity (CoG) in der Kontrollgruppe*** *zwischen der Referenz- sowie der ersten Verlaufskartierung (links) sowie zwischen der ersten und zweiten Verlaufskartierung (rechts).*

## 3.4 Verlagerung des CoG in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe kam es über alle Muskelgruppen und beide Hemisphären gemittelt zu einer Verlagerung des CoG von 6,5 ± 2,6 mm zwischen Referenz- und erster Verlaufskartierung sowie 5,3 ± 2,4 mm zwischen den beiden Verlaufskartierungen (siehe Tabelle 2).
Die gemessenen Werte liegen damit im Bereich der in vorangegangen Untersuchungen ermittelten Test-Retest-Reliabilität von nTMS-Motorikkartierungen (Weiss et al., 2013; Forster et al., 2014). Zur Einordnung der CoG-Verlagerung (engl. Shift) in der Patient*innengruppe wurde im Folgenden ein Wert von 6,0 mm für die Test-Retest-Reliabilität herangezogen. Eine Übersicht über die individuellen CoG-shifts in der Kontrollgruppe ist in Tabelle 2 aufgeführt.

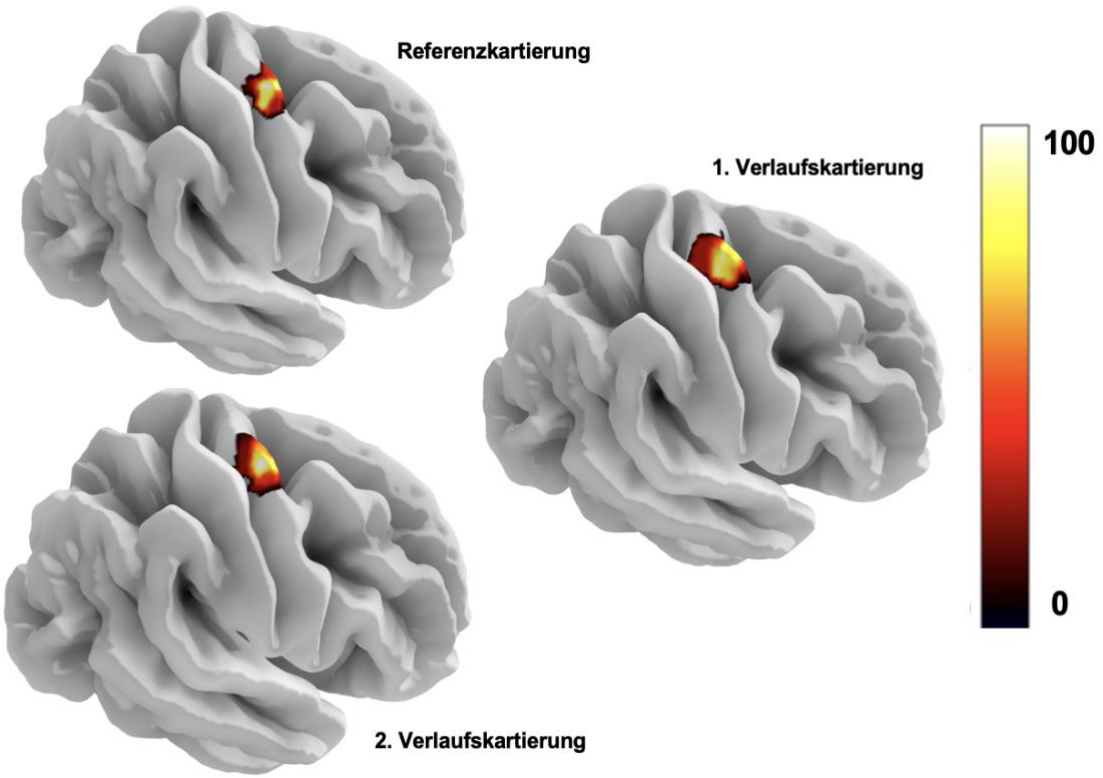


***Abbildung 11: Lokalisation des Center of gravity (CoG) in der Kontrollgruppe.*** *Die Heatmaps visualisieren Überschneidungen in der Position der CoGs der einzelnen* Proband**innen entsprechend der dargestellten* Farbkodierung.

## 3.5 Verlagerung des CoG in der Patient*innengruppe

Zwischen den prä- und postoperativen Kartierungen kam es über alle Muskelgruppen und beide Hemisphären gemittelt zu einer Verlagerung des CoG um 7,12 ± 4,23 mm (p = 0,324); zwischen den postoperativen und kurzfristigen Verlaufskartierungen betrug der mittlere CoG shift 6,00 ± 2,48 mm (p = 0.999). Im kurzfristen Verlauf konnte damit in unserer Kohorte auf Gruppenebene keine signifikante Verlagerung des CoGs im Vergleich zur angenommen Test-Retest-Reliabilität beobachtet werden. Im Gegensatz dazu lagen die gemessenen Werte für den mittleren CoG shift zwischen kurz- und langfristiger Verlaufskartierung mit 8,01 ± 3,43 mm (p = 0.096) bzw. 10,40 ± 4,23 mm (p = 0.009) zwischen präoperativer und langfristiger Verlaufskartierung deutlich höher und waren in letzterem Fall auch auf Gruppenebene als signifikant zu werten.

Betrachtet man die Kartierungsergebnisse der einzelnen Patient*innen individuell, kam es zudem zwischen der prä- und postoperativen Kartierung bei zwei Patient*innen mit Tumoren in der linken und bei vier Patient*innen mit Tumoren in der rechten Hemisphäre zu signifikanten CoG-Verlagerungen, sowie im weiteren Verlauf auch zwischen postoperativer und kurzfristiger Verlaufskartierung bei einer weiteren Person mit rechtshemispherieller Tumorlokalisation. Zwischen kurz- und langfristiger Verlaufskartierung konnten bei jeweils einer Person mit Tumor in der linken und einer mit Tumor in der rechten Hemisphäre signifikante CoG-shifts beobachtet werden.
Somit kam es über den gesamten Untersuchungszeitraum in unserer Kohorte bei 60% (9 von 15) der Patient*innen zu signifikanten Verlagerungen der CoGs. Eine Übersicht über die individuellen CoG-shifts aller Patient*innen ist in Tabelle 3 aufgeführt.

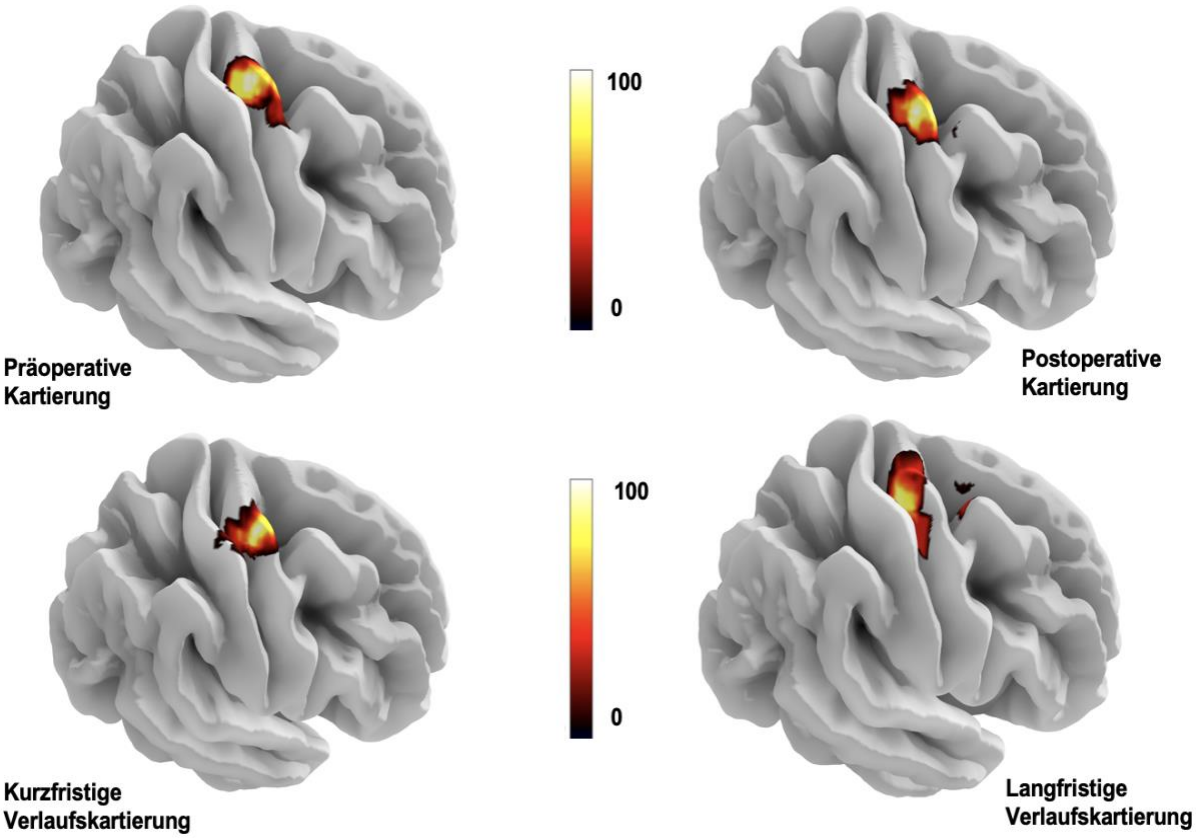


***Abbildung 12: Lokalisation des Center of gravity (CoG) bei Patient*innen mit Tumoren der rechten Hemisphäre im Zeitverlauf****. Die Heatmaps visualisieren Überschneidungen in der Position der CoGs der einzelnen Patient*innen entsprechend der dargestellten Farbkodierung.*

Die CoG-Verlagerungen waren jeweils entlang der Y-Achse, d.h. in posterior-anteriorer Richtung, am größten und unterschieden sich signifikant von denen entlang der anderen Koordinatenachsen ($p_{yx}$ = 0,049 bzw. $p_{yz}$ = 0,003); zwischen Verlagerungen entlang der X- und Z-Achse bestanden dagegen keine signifikanten Unterschiede ($p_{xz}$ = 0,568). Die Richtung der signifikanten CoG-shifts war dabei jeweils weg von der Resektionshöhle, die CoGs entfernten sich also von der ehemaligen Tumorlokalisation.

**Linke Hemisphäre**

| Pat-ID | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4,94 | 2,93 | 4,03 | 4,11 | 4,12 | 3,87 | -° | -° | -° |
| 2 | 5,79 | 8,33 | 6,08 | 4,78 | 4,15 | 4,34 | 10,90 | 7,33 | 7,23 |
| 3 | 12,16 | -° | 12,16* | 5,63 | -° | 5,63 | 7,72 | - | 7,72 |
| 4 | 9,51 | 6,33 | 6,37 | 10,59 | 10,32 | 10,32* | -° | -° | -° |
| 5 | 16,52 | 14,68 | 16,52* | 7,81 | 9,54 | 8,63 | 4,36 | 4,35 | 3,77 |
| 6 | 3,28 | 4,34 | 3,28 | 7,45 | 11,59 | 6,83 | 10,92 | 16,05 | 10,07* |
| MW | 8,70 | 7,32 | **8,07** | 6,73 | 7,94 | **6,60** | 8,48 | 9,24 | **7,20** |
| SEM | 2,05 | 2,05 | **2,12** | 0,97 | 1,59 | **1,03** | 1,56 | 3,51 | **1,30** |

**Rechte Hemisphäre**

| Pat-ID | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] | Median [mm] | Ulnar [mm] | Ges [mm] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 10,18 | 2,39 | 1,80 | 11,11 | 4,64 | 4,03 | -° | -° | -° |
| 2 | 2,35 | 4,58 | 2,33 | 2,01 | 2,25 | 1,47 | 15,49 | 14,24 | 15,49* |
| 3 | 6,48 | 3,91 | 5,39 | 5,03 | 7,23 | 6,21 | 8,50 | 7,74 | 8,45 |
| 4 | 10,52 | 23,00 | 10,39* | 2,92 | 2,94 | 2,67 | 3,48 | 5,06 | 3,08 |
| 5 | 9,73 | 13,09 | 10,55* | 9,29 | -° | 9,29* | -° | -° | -° |
| 6 | 3,68 | 7,04 | 4,20 | 6,99 | 9,71 | 7,88 | -° | -° | -° |
| 7 | 10,71 | 8,78 | 9,91* | 7,20 | 7,27 | 6,99 | 9,52 | 7,16 | 8,38 |
| 8 | 3,88 | 13,31 | 3,88 | 6,86 | 7,19 | 6,86 | 6,93 | 5,31 | 6,93 |
| 9 | 9,88 | 10,12 | 9,86* | 5,28 | 7,52 | 4,98 | 9,60 | 6,79 | 9,02* |
| MW | 7,49 | 9,58 | **6,48** | 6,30 | 6,09 | **5,60** | 8,92 | 7,72 | **8,56** |
| SEM | 1,13 | 2,12 | **1,22** | 0.96 | 0,90 | **0,84** | 1,61 | 1,37 | **1,64** |

Median = CoG APB u. FCR; Ulnar = CoG ADM; Ges = CoG aller Muskelgruppen; MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes, °keine Werte vorhanden; *signifikante CoG-Verlagerung.

***Tabelle 3: Verlagerung des Center of Gravity (CoG) in der Patient*innengruppe*** *zwischen prä- und postoperativer Kartierung (links), zwischen postoperativer und kurzfristiger Verlaufskartierung (Mitte) sowie zwischen kurz- und langfristigen Verlaufskartierung (rechts).*

## 3.6 Lokalisation des motorischen Repräsentationsareals

In Bezug auf die Lokalisation des kortikalen motorischen Repräsentationsareals konnten anatomische Regionen, wie der präzentrale und der postzentrale Gyrus (PoG), identifiziert werden, in welchen sich im Zeitverlauf durchweg MEPs reproduzieren ließen und die damit über alle Kartierungen hinweg als konstante Regionen Bestandteil des motorischen Repräsentationsareals waren. Demgegenüber standen Regionen, deren Beteiligung am motorischen Repräsentationsareal im Zeitverlauf deutlich inkonstanter war und die daher ein mögliches strukturelles Korrelat für kortikale Plastizität darstellten. Als solche variablen Regionen stellten sich der superiore frontale Gyrus (SFG) und der supramarginale Gyrus (SMG) heraus. Die ermittelte Gesamtausdehnung des motorischen Repräsentationsareals blieb dagegen im Zeitverlauf weitestgehend konstant ($p = 0.969$).

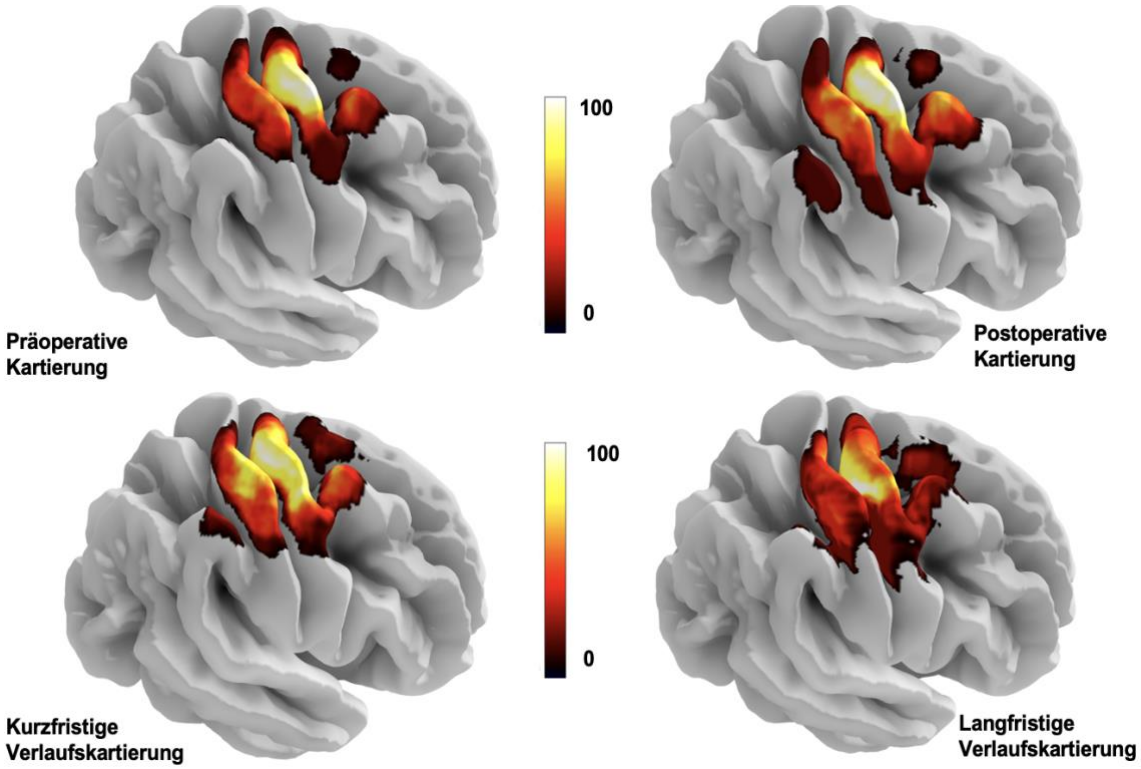


***Abbildung 13: Lokalisation des motorischen Repräsentationsareals bei Patient*innen mit Tumoren der rechten Hemisphäre im Zeitverlauf.*** *Die Heatmaps visualisieren Überschneidungen der Kartierungsergebnisse der einzelnen Patient*innen entsprechend der dargestellten Farbkodierung.*

# 4. DISKUSSION

## 4.1 Beantwortung der Hypothese

Zu Beginn stellten wir die Hypothese auf, dass funktionelle Reorganisationsprozesse in kortikalen motorischen Arealen bei Patient*innen mit motoreloquenten Gliomen stattfinden und mittels regelmäßigen nTMS-Kartierungen nachvollzogen werden können. Um diese Hypothese zu testen, führten wir eine prospektive Studie mit wiederholten nTMS-Motorikkartierungen zu definierten Zeitpunkten bei Gliompatient*innen durch und verglichen die Stimulationsergebnisse. In der Auswertung der Daten konnten wir bei individueller Betrachtung funktionelle Reorganisationsprozesse bei mehr als der Hälfte unserer Patient*innen nachweisen. Weiterhin zeigten sich auch auf Gruppenebene im langfristigen Verlauf signifikante Veränderungen des kortikalen motorischen Repräsentationsareals.
Im folgenden Abschnitt werden wir unsere Ergebnisse diskutieren und in den Kontext der aktuellen Literatur einordnen.

## 4.2 Interpretation der CoG-Verlagerungen

Als messbares Korrelat für die kortikale funktionelle Reorganisation motorisch eloquenter Hirnareale wurden insbesondere Verlagerungen in der Position der CoGs herangezogen. Diese weisen im Vergleich zu anderen Messparametern, wie bspw. der Position von Hotspots oder der Größe des motorischen Repräsentationsareals, bei wiederholten nTMS-Kartierungen eine höhere Reliabilität auf. Dadurch werden Veränderungen im Zeitverlauf, die sich durch Messungenauigkeiten ergeben könnten, unwahrscheinlicher (Forster et al., 2014; Nazarova et al., 2021). Für eine möglichst genaue Berechnung der CoGs ist eine Kartierung mit ausreichend vielen positiven Stimulationspunkten

notwendig. Dies konnte, mit Ausnahme des COG für den ADM bei einem Patienten aufgrund einer bereits vorbestehenden Armparese, in allen Fällen erreicht werden.
Zur weiteren Einordnung der Ergebnisse ist es entscheidend, ab wann die gemessene Verlagerungen der CoGs über das Maß der zu erwartenden Messungenauigkeit der Methodik hinausgehen, und somit als Ausdruck kortikaler Plastizität zu werten sind. Hierfür wurde aus der Literatur die Test-Retest-Reliabilität für nTMS-Motorikkartierungen ermittelt, welche in den nachfolgend aufgeführten Studien im Bereich von 6 mm liegt (Wolf et al., 2004; Corneal et al., 2005; McGregor et al., 2012; Forster et al., 2014; Barz et al., 2018). Dieser Wert deckt sich auch mit den Ergebnissen aus unserer Kontrollgruppe, sodass wir für die statische Auswertung 6 mm als Referenzwert annahmen und die CoG-Verlagerungen individuell und auf Gruppenebene dagegen verglichen.

In unserer Studie traten bei 60 % (9 von 15) der Patient*innen über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikante Verlagerungen der CoGs auf. Diese Verlagerungen wurden bei sechs Patientinnen zwischen der prä- und postoperativen Kartierung festgestellt, während sie bei den übrigen im weiteren Verlauf beobachtet wurden. Bei zwei der erst genannten Patient*innen konnte zudem eine weitere Verlagerung des CoG sowohl im kurz- als auch im langfristigen Verlauf festgestellt werden. Hierbei sei nochmals erwähnt, dass bereits die kurzfristige Verlaufskartierung im Durchschnitt nach 7 Monaten und somit mit erheblichem zeitlichem Abstand zum operativen Eingriff durchgeführt wurde. Somit kann eine Verlagerung der motorischen Areale nicht allein durch den operativen Eingriff und dem damit verbunden mechanischen Effekt, wie von Conway et al. beim Vergleich von prä- und postoperativen

Kartierungsergebnissen von 22 Patient*innen mit perirolandischen Gliomen zur Diskussion gestellt, erklärt werden (Conway et al., 2017).
Zu ähnlichen Resultaten gelangten zudem auch Barz et al., die bei circa 40% (6 von 14) ihrer Hirntumorpatient*innen eine funktionelle Reorganisation von kortikalen Motorikarealen in einem postoperativen Nachbeobachtungszeitraum von längstens 4 Jahren ohne erneuten neurochirurgischen Eingriff nachweisen konnten (Barz et al., 2018).
In unserer Studie wurde eine Zunahme der durchschnittlichen CoG-Verlagerung im gesamten Patient*innenkollektiv über den Untersuchungszeitraum hinweg festgestellt. Dies weist ebenfalls eher auf langfristige kortikale Reorganisationsprozesse (engl. Long-term Plasticity) als auf unmittelbar durch die Operation ausgelöste Effekte hin (Duffau, 2001; Duffau et al., 2002).
Weiterhin steht diese Beobachtung im Einklang mit der von Conway et al. beschriebenen positiven Korrelation zwischen dem Ausmaß des CoG-shifts und der Länge des Beobachtungszeitraums (Conway et al., 2017).

In Bezug auf die eingangs erläuterten Modelle für postläsionale kortikale Plastizität weisen unsere Ergebnisse auf eine initiale Reorganisation im ursprünglichen Funktionsareal, und damit meist auch im Tumorgebiet hin. So kam es in den postoperativen und in den kurzfristigen Verlaufskartierungen nur zu Verlagerungen der CoGs innerhalb des PrG und damit innerhalb primären motorischen Funktionsareal.
Im langfristigen Verlauf konnten wir dann auch eine Reorganisation in periläsional gelegene Regionen mit Verlagerung der CoGs nach anterior in den mittleren frontalen Gyrus (MFG) sowie nach posterior in den anterioren postzentralen Gyrus (aPoG) nachvollziehen.

Die Tatsache, dass die Verlagerung der CoGs bezogen auf die Koordinatenachsen insbesondere in posterior-anteriorer Richtung erfolgte, spricht für die Reliabilität der gemessenen Werte. In den meisten vorherigen Studien wurde nämlich eine hohe Test-Retest-Variabilität für CoG-Shifts in medio-lateraler, nicht jedoch in posterior-anteriorer Richtung beschrieben (Forster et al., 2014; Sollmann et al., 2013).

Auch Barz et al. konnten signifikante Verlagerungen der CoGs vor allem in posterior-anteriorer Richtung nachweisen (Barz et al., 2018). Interessant ist hierbei, dass sich die CoGs bei signifikanten Verlagerungen sowohl in der zuvor genannten Studie als auch in unserer Kohorte von der ehemaligen Tumorlokalisation wegbewegten. Diese Beobachtungen stimmen auch mit den intraoperativen Ergebnissen von Southwell et al. überein. In zwei aufeinanderfolgenden Operationen derselben Hirntumorpatient*innen konnten sie mithilfe direkter kortikaler Stimulation motorische Areale in unmittelbarer Nähe zum Tumor identifizieren, die sich in der ersten, aber nicht mehr in der zweiten Operation abgrenzen ließen und sich ebenfalls von der Tumorlokalisation entfernten (Southwell et al., 2016). Zu anderen Ergebnissen kamen Conway et al. in deren Studie die CoGs in der postoperativen Kartierung tendenziell näher an der Resektionshöhle lagen als präoperativ gemessen (Conway et al., 2017).

Ein möglicher Erklärungsansatz für die verschiedenen Beobachtungen liegt in der unterschiedlichen Länge des Untersuchungszeitraums. Während zwischen der präoperativen und langfristigen Verlaufskartierung in unserer Studie maximal 18 Monate lagen, waren es bei Conway et al. 41 Monate. Es könnte sich daher bei den beobachteten Veränderungen um unterschiedliche zeitliche Phasen kortikaler Plastizität handeln. Dies wird durch Beobachtungen bei Schlaganfallpatient*innen unterstützt, die

eine Schädigung der kortikospinalen Bahnen mit konsekutiver Hemiparese erlitten hatten. Im Zuge der Rehabilitation zeigte sich hier eine variierende Aktivierung unterschiedlicher ipsi- und kontralateraler kortikaler Areale im Zeitverlauf, was auf eine dynamische Reorganisation des motorischen Netzwerks hindeutet (Marshall et al., 2000).

Insgesamt ist hervorzuheben, dass, obwohl auf Gruppenebene nur im langfristigen Verlauf signifikante Unterschiede nachgewiesen werden konnten, bei individueller Betrachtung der Patient*innen bei mehr als der Hälfte im Untersuchungszeitraum eine Reorganisation kortikaler motorischer Funktionsareale stattfand. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung von nTMS als Diagnostikum bei Hirntumorpatient*innen, auch in der Entwicklung individualisierter Therapiekonzepte.

## 4.3 Unterschiede in der Stimulationsintensität

Insgesamt kam es im longitudinalen Verlauf sowohl in der Patient*innen als auch in der Kontrollgruppe zu keinen signifikanten Veränderungen des RMT, was für eine hohe Reliabilität unserer Kartierungsergebnisse spricht (Hermsen et al., 2016; Dyke et al., 2018; Ferland et al., 2019).
Der RMT war in unserer Patient*innengruppe im Durchschnitt höher als in der Kontrollgruppe. Dieselbe Beobachtung wurde für Hirntumorpatient*innen kürzlich in zwei anderen Studien (Neville et al., 2021; Rizzo et al., 2021) und für Schlaganfallpatient*innen in der Akutphase bereits 2008 gemacht (Swayne et al., 2008). Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass die durch eine erhöhte glutamaterge und/oder reduzierte GABAerge Neurotransmission von Gliomzellen ausgelöste Exzitotoxizität und der damit einhergehende Untergang motorischer Neurone in den primären kortikalen Motorikarealen die Grundlage für die reduzierte kortikale Erregbarkeit

bzw. den höheren RMT sein könnten (Marcus et al., 2010; Tantillo et al., 2020).

In der Patient*innengruppe konnten zudem große interindividuelle Unterschiede in der Stimulationsintensität beobachtet werden. Die zugrundeliegenden Faktoren wurden bereits in vorangegangenen Studien untersucht. Dabei wurden allgemeine wie auch tumorspezifische Faktoren identifiziert, die den RMT beeinflussen können. So konnte gezeigt werden, dass Frauen und jüngere Personen im Durchschnitt höhere Stimulationsintensitäten aufweisen. Weiterhin kann bei Tumorpatientinnen eine Infiltration des PrG einen höheren RMT bedingen. Ein höheres Tumorgrading, das Vorliegen eines perilesionalen Ödems sowie die Einnahme des Antikonvulsivums Levetiracetam waren hingegen mit einem niedrigeren RMT assoziiert (Sollman et al., 2017; Eibl et al., 2023). Diese Faktoren könnten auch zu den Unterschieden in unserer Studie beigetragen haben, aufgrund der geringeren Gruppengröße konnte dies aber nicht eindeutig nachgewiesen werden.

## 4.4 Beteiligung nicht-motorischer kortikaler Regionen

In unserer Kohorte variierte die Beteiligung einzelner kortikaler Regionen am motorischen Repräsentationsareal über den Untersuchungszeitraum. Die Einteilung der Kortexoberfläche in unterschiedliche Regionen erfolgte hierbei in Anlehnung an das von Corina et al. publizierte „cortical parcellation system“ (CPS). So waren Regionen wie der pPrG, als Teil des anatomisch definierten primären Motorkortex, aber auch prä- und supplementärmotorische Areale wie der aPrG oder der MFG über alle Kartierungen hinweg konstante Bestandteile des motorischen Repräsentationsareals, während die Beteiligung des supramarginalen

Gyrus (SMG) sowie des superioren frontalen Gyrus (SFG) über den Untersuchungszeitrum deutlich variabler war (Corina et al., 2005).
Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von Herbet et al. überein, die zeigen konnten, dass es trotz des hohen neuroplastischen Potenzials kortikaler Areale im Vergleich zu subkortikalen Faserbahnen, insbesondere in den primären sensomotorischen und unimodalen assoziierten Regionen, in geringerem Maße zu funktioneller Reorganisation kommt (Herbet et al., 2016).

Bryszewski et al. beschrieben zudem eine kompensatorisch erhöhte Aktivität sekundär motorischer Funktionsareale, wie bspw. des prä- (PMC) oder supplementärmotorischen Kortex (SMA), nach Tumorresektion bei Patient*innen mit low-grade Gliomen (Bryszewski et al., 2013).
Ähnliche Aktivierungsmuster konnten auch bei Schlaganfallpatient*innen beobachtet werden (Lüdemann-Podubecká & Nowak, 2016). Zudem wurde in dieser Patient*innengruppe, analog zu unseren Ergebnissen, ebenfalls eine Beteiligung nicht-motorischer Areale, wie bspw. von Anteilen des superioren parietalen (SPC) oder des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), am motorischen Funktionsareal beschrieben (Rossini et al., 2003).
Eine Verlagerung in noch distantere kortikale Regionen konnten wir in unserer Kohorte nicht beobachten und ist auch für Reorganisationsprozesse im motorischen Repräsentationsareal nicht anzunehmen. Im Gegensatz dazu konnten bei Läsionen in sprachelokuenten Arealen Reorganisationsprozesse unter Einbeziehung distanter Areale in der ipsi- aber auch der kontralateralen Hemisphäre nachgewiesen werden. Ein Grund hierfür könnte die Organisation der Sprachfunktion in einem weitläufigen kortikalen und subkortikalen Netzwerk mit höherem Adaptationspotential sein (Nieberlein et al., 2023).

## 4.5 Limitationen der Studie

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie im Einklang mit vorangegangen Forschungsarbeiten stehen, gilt es einige Einschränkungen zu beachten. Zum einen ist die Verallgemeinerbarkeit aufgrund der Gruppengröße und der Heterogenität der Kohorte begrenzt, zum anderen konnten nur bei der Hälfte der initial rekrutierten Patient*innen alle drei vorgesehenen Verlaufskartierungen durchgeführt werden.

Der Hauptgrund für ein verfrühtes Ausscheiden aus der Studie war, insbesondere bei Patient*innen mit höhergradigen Gliomen, ein rascher Tumorprogress und die damit verbundenen körperlichen, aber auch motivationalen, Einschränkungen. Aufgrund des begrenzten Stichprobenumfangs war es nicht sinnvoll möglich weitere Subgruppenanalysen durchzuführen. Die möglichen Zusammenhänge zwischen funktioneller Reorganisation und Faktoren wie bspw. dem Resektionsausmaß, dem Tumorgrading oder dem Bestehen von motorischen Defiziten sollten daher Gegenstand nachfolgender Untersuchungen sein.

Zudem wären Patient*innen mit nicht motoreloquenten Gliomen eine adäquatere Kontrollgruppe als gesunde Proband*innen, da hierdurch mögliche Effekte der Operation auf die Kartierungsergebnisse besser kontrolliert werden könnten.

Zuletzt beschränkte sich diese Studie auf die Untersuchung kortikaler Reorganisationsprozesse; inwieweit zusätzlich subkortikale Plastizität bei motoreloquenten Gliomen eine Rolle spielt, und kortikale Anpassungsprozesse beeinflussen kann, wird in einer anderen Arbeit weiter untersucht.

# 5. SCHLUSSFOLGERUNG

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die funktionelle Reorganisation kortikaler motorischer Areale bei Gliompatient*innen regelhaft und insbesondere im langfristigen Verlauf stattfindet. Dabei werden auch periläsionale kortikale Regionen, wie der SMG und SFG, kompensatorisch in das motorische Netzwerk mit einbezogen.

Mit Hilfe von nTMS können diese plastischen Veränderungen nicht-invasiv untersucht werden, weshalb longitudinale Kartierungen bei Patient*innen mit nicht vollständig zu resezierenden Tumoren oder Tumorrezidiven regelhaft durchgeführt werden sollten. Dies ermöglicht es, im Sinne eines individualisierten Behandlungskonzepts weitere operative Therapien gezielt zu planen und durchzuführen.

Aber auch generell kann nTMS dazu beitragen die Reorganisationsprozesse des Gehirns in Zukunft noch besser zu verstehen. Denn, frei nach Carr und Shepherd, ohne ein Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen müssen wir dieselben Therapieabläufe immer wieder in exakt derselben Weise durchführen, ohne wichtige von weniger wichtigen Teilen unterscheiden oder die Therapiekonzepte für die Patient*innen langfristig verbessern zu können (Carr & Shepherd, 1987).

# 6. ZUSAMMENFASSUNG

Postläsionale neuronale Plastizität bezeichnet die Fähigkeit des Gehirns zur Selbstreorganisation und Anpassung durch akute oder chronische Schädigung und wurde bei Gliompatient*innen bereits in retrospektiven Studien nachgewiesen. Wir untersuchten nun in einer prospektiven Studie an Patienten mit Tumoren in motor-eloquenten Hirnarealen, ob und in welchem Ausmaß funktionelle Reorganisationsprozesse nach erfolgter Tumorresektion stattfinden. Hierfür führten wir mittels nTMS postoperativ sowie im kurz- und langfristigen Verlauf Kartierungen der kortikalen motorischen Hirnareale durch und verglichen die Ergebnisse miteinander. Es ließen sich bei mehr als der Hälfte unserer Patient*innen signifikante Verlagerungen der CoGs im Sinne einer funktionellen Reorganisation nachweisen, welche insbesondere im langfristigen Verlauf stattfanden. Weiterhin konnten wir zeigen, dass auch benachbarte kortikale Regionen, wie der SMG und SFG, kompensatorisch in das motorische Netzwerk miteinbezogen werden. Diese plastischen Veränderungen können mit Hilfe von nTMS nicht-invasiv gemessen werden, weshalb die Methode in der Diagnostik von Hirntumorpatient*innen zur Optimierung und Individualisierung der Therapiekonzepte regelhaft Anwendung finden sollte.

# 7. SUMMARY

Post-lesional neuronal plasticity refers to the ability of the brain to reorganize and adapt itself due to acute or chronic damage and has already been demonstrated in glioma patients in retrospective studies. In a prospective study in patients with tumors in motor-eloquent brain areas, we now investigated whether and to what extent functional reorganization processes take place after tumor resection. To this end, we used nTMS to map the cortical motor brain areas postoperatively and in the short and long term and compared the results with each other. In more than half of our patients, significant shifts of the CoGs in the sense of a functional reorganization could be detected. These plastic changes took place especially in the long-term course. Furthermore, we were able to show that neighboring cortical regions, such as the SMG and SFG, are also compensatorily involved in the motor network. These plastic changes can be measured non-invasively with the help of nTMS, which is why the method should be used regularly in the diagnostics of brain tumour patients to optimize and individualize therapy concepts.

# 8. DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich allen Personen, die mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben, meinen Dank aussprechen.

Zuallererst möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe TMS am Klinikum rechts der Isar für ihren Beitrag zum Gelingen dieser Studie danken.
Mein besonderer Dank gilt hierbei Axel Schröder für die Einarbeitung in die Methodik sowie PhD Dr. Haosu Zhang für sein Engagement und seine Hilfsbereitschaft bei der Auswertung der Studienergebnisse.

Insbesondere danke ich auch meinem Mentor PD Dr. Sebastian Ille für seine Unterstützung und die Supervision dieses Projektes sowie meinem Betreuer Prof. Dr. Sandro Krieg, der mir diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht hat.

Des Weiteren danke ich dem Promotionsprogramm Translationale Medizin der Technischen Universität München sowie der Else Kröner-Fresenius-Stiftung für die Unterstützung meiner Forschungsarbeit. Hervorheben möchte hier die Programmkoordinatorin Dr. Heike Blaudzun, die mir bei allen organisatorischen Fragen stets weiterhelfen konnte.

Nicht zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern, Roswitha und Herbert, meiner Freundin Katharina sowie allen Freunden bedanken, die mich auf diesem langen Weg begleitet haben. Ohne eure Unterstützung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen!

# 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Integrierte Diagnostik der häufigsten Gliome im Erwachsenenalter.....5
Abbildung 2: Studienablauf in der Patient*innengruppe.....20
Abbildung 3: Studienablauf in der Kontrollgruppe. .....21
Abbildung 4: Grundprinzipien der transkraniellen Magnetstimulation.....22
Abbildung 5: Aufbau des Nexstim eXimia Systems.....24
Abbildung 6: Visualisierung des elektrischen Feldes auf der Kortexoberfläche.....25
Abbildung 7: Benutzeroberfläche beim Registrierungsprozess .....26
Abbildung 8: Benutzeroberfläche bei der Bestimmung des RMT .....28
Abbildung 9: Visualisierung der Motorikkartierung einer Probandin .....30
Abbildung 10: Visualisierung der Motorikkartierung eines Patienten.....31
Abbildung 11: Lokalisation des CoG in der Kontrollgruppe.....38
Abbildung 12: Lokalisation des CoG in der Patient*innengruppe .....40
Abbildung 13: Lokalisation des motorischen Areals in der Patient*innengruppe .....43

# 10. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Patient*innencharakteristika.....35
Tabelle 2: Verlagerung des CoG in der Kontrollgruppe .....37
Tabelle 3: Verlagerung des CoG in der Patient*innengruppe.....41

# LITERATURVERZEICHNIS


Allen NJ, Lyons DA. Glia as architects of central nervous system formation and function. Science. 2018 Oct 12;362(6411):181-185.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985 May 11;1(8437):1106-7.

Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, Mason W, Mikkelsen T, Phuphanich S, Ashby LS, Degroot J, Gattamaneni R, Cher L, Rosenthal M, Payer F, Jürgensmeier JM, Jain RK, Sorensen AG, Xu J, Liu Q, van den Bent M. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3212-8.

Barz A, Noack A, Baumgarten P, Seifert V, Forster MT. Motor Cortex Reorganization in Patients with Glioma Assessed by Repeated Navigated Transcranial Magnetic Stimulation-A Longitudinal Study. World Neurosurg. 2018 Apr;112:e442-e453.

Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. Neuro Oncol. 2016 Aug;18(8):1129-36.

Bethe A, Fischer E. Die Anpassungsfähigkeit (Plastizität) des Nervensystems. In: Bethe A, von Bergmann G, Emden G, et al, eds. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Vol 15/2. Berlin: Springer, 1931:1045–130.

Bette S, Barz M, Wiestler B, Huber T, Gerhardt J, Buchmann N, Combs SE, Schmidt-Graf F, Delbridge C, Zimmer C, Kirschke JS, Meyer B, Ryang YM, Ringel F, Gempt J. Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. Ann Surg Oncol. 2018 Feb;25(2):558-564.

Blitz DM, Foster KA, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity: a comparison of two synap-ses. Nat Rev Neurosci. 2004 Aug;5(8):630-40.

Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet Oncol. 2008 May;9(5):453-61.

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. J Clin Neurophysiol. 1992 Jan;9(1):132-6.

Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A, Weller M.

cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". Acta Neuropathol. 2018 Nov;136(5):805-810.

Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figrarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, Holland EC, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters B, Komori T, Kros JM, Louis DN, McLean C, Perry A, Reifenberger G, Sarkar C, Stupp R, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. Acta Neuropathol. 2020 Mar;139(3):603-608.

Broca P. Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la moitié postérieure des deuxième et troisième circonvolutions frontales. Bulletins de la Société Anatomique de Paris. 1861, 36, 398-407.

Bryszewski B, Tybor K, Ormezowska EA, Jaskólski DJ, Majos A. Rearrangement of motor centers and its relationship to the neurological status of low-grade glioma examined on pre- and postoperative fMRI. Clin Neurol Neurosurg. 2013 Dec;115(12):2464-70.

Cargnelutti E, Ius T, Skrap M, Tomasino B. What do we know about pre- and postoperative plasticity in patients with glioma? A review of neuroimaging and intraoperative mapping studies. Neuroimage Clin. 2020;28:102435.

Carr JH, Shepherd R. Motor relearning programme for stroke. Butterworth Heinemann Physiotherapy, London. 1987.

Classen J. Plasticity. Handb Clin Neurol. 2013; 116:525-34.

Coburger J, Musahl C, Henkes H, Horvath-Rizea D, Bittl M, Weissbach C, Hopf N. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. Neurosurg Rev. 2013 Jan;36(1):65-75; discussion 75-6.

Combs SE, Wagner J, Bischof M, Welzel T, Wagner F, Debus J, Schulz-Ertner D. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 15;70(4):987-92.

Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. Brain. 2010 Oct;133(10):2838-44.

Conway N, Wildschuetz N, Moser T, Bulubas L, Sollmann N, Tanigawa N, Meyer B, Krieg SM. Cortical plasticity of motor-eloquent areas measured by navigated transcranial magnetic stimulation in patients with glioma. J Neurosurg. 2017 Nov;127(5):981-991.

Corina DP, Gibson EK, Martin R, Poliakov A, Brinkley J, Ojemann GA. Dissociation of action and object naming: evidence from cortical stimulation mapping. Hum Brain Mapp. 2005 Jan;24(1):1-10.

Corneal SF, Butler AJ, Wolf SL. Intra- and intersubject reliability of abductor pollicis brevis muscle motor map characteristics with transcranial magnetic stimulation. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Aug;86(8):1670-5.

Cramer SC, Riley JD. Neuroplasticity and brain repair after stroke. Curr Opin Neurol. 2008 Feb;21(1):76-82.

Dayan E, Cohen LG. Neuroplasticity subserving motor skill learning. Neuron. 2011 Nov 3;72(3):443-54.

De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2559-65.

Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. Brain. 2007 Apr;130(Pt 4):898-914.

Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. Nat Rev Neurol. 2011 Feb;7(2):76-85.

Duffau H. Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Apr;70(4):506-13.

Duffau H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. J Clin Neurosci. 2006 Nov;13(9):885-97.

Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, Lopes M, Mitchell MC, Roche S, Muller JC, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. J Neurosurg. 2003 Apr;98(4):764-78.

Duffau H, Denvil D, Capelle L. Long term reshaping of language, sensory, and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Apr;72(4):511-6.

Dyke K, Kim S, Jackson GM, Jackson SR. Reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters across eight testing sessions. Brain Stimul. 2018 Nov-Dec;11(6):1393-1394.

Eibl T, Schrey M, Liebert A, Ritter L, Lange R, Steiner HH, Schebesch KM. Influence of clinical and tumor-specific factors on the resting motor threshold in navigated transcranial magnetic stimulation. Neurophysiol Clin. 2023 Dec;53(6):102920.

Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, Nelson SJ, Gerstner E, Alexander B, Goldmacher G, Wick W, Vogelbaum M, Weller M,

Galanis E, Kalpathy-Cramer J, Shankar L, Jacobs P, Pope WB, Yang D, Chung C, Knopp MV, Cha S, van den Bent MJ, Chang S, Yung WK, Cloughesy TF, Wen PY, Gilbert MR; Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol. 2015 Sep;17(9):1188-98.

Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, Hawkins C, Merchant TE, Pajtler K, Venneti S, Louis DN. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. Brain Pathol. 2020 Sep;30(5):863-866.

Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. Acta Neuropathol. 2019 Apr;137(4):683-687.

Ferland MC, Therrien-Blanchet JM, Lefebvre G, Klees-Themens G, Proulx S, Théoret H. Longitudinal assessment of 1H-MRS (GABA and Glx) and TMS measures of cortical inhibition and facilitation in the sensorimotor cortex. Exp Brain Res. 2019 Dec;237(12):3461-3474.

Forster MT, Limbart M, Seifert V, Senft C. Test-retest reliability of navigated transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Neurosurgery. 2014 Mar;10 Suppl 1:51-5; discussion 55-6.

Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1986 Feb;83(4):1140-4.

Fraga de Abreu VH, Peck KK, Petrovich-Brennan NM, Woo KM, Holodny AI. Brain Tumors: The Influence of Tumor Type and Routine MR Imaging Characteristics at BOLD Functional MR Imaging in the Primary Motor Gyrus. Radiology. 2016 Dec;281(3):876-883.

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

Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. Nat Neurosci. 1999 Mar;2(3):260-5.

Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. Neurosurgery. 2010 Jan;66(1):113-20.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature. 2000 Jul 13;406(6792):147-50.

Harris NG, Nogueira MS, Verley DR, Sutton RL. Chondroitinase enhances cortical map plasticity and increases functionally active sprouting axons after brain injury. J Neurotrauma. 2013 Jul 15;30(14):1257-69.

Havel P, Braun B, Rau S, Tonn JC, Fesl G, Brückmann H, Ilmberger J. Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. J Neurol. 2006 Apr;253(4):471-6.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):997-1003.

Herbet G, Maheu M, Costi E, Lafargue G, Duffau H. Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. Brain. 2016 Mar;139(Pt 3):829-44.

Hermsen AM, Haag A, Duddek C, Balkenhol K, Bugiel H, Bauer S, Mylius V, Menzler K, Rosenow F. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. J Neurol Sci. 2016 Mar 15;362:209-16.

Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Maldjian JA, Kalnin AJ. Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery. AJNR Am J Neuroradiol. 1999 Apr;20(4):609-12.

Hou BL, Bradbury M, Peck KK, Petrovich NM, Gutin PH, Holodny AI. Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. Neuroimage. 2006 Aug 15;32(2):489-97.

Kazda T, Dziacky A, Burkon P, Pospisil P, Slavik M, Rehak Z, Jancalek R, Slampa P, Slaby O, Lakomy R. Radiotherapy of Glioblastoma 15 Years after the Landmark Stupp's Trial: More Controversies than Standards? Radiol Oncol. 2018 Jun 6;52(2):121-128.

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, Guillamo JS, Jadaud E, Colin P, Bondiau PY, Meneï P, Loiseau H, Bernier V, Honnorat J, Barrié M, Mokhtari K, Mazeron JJ, Bissery A, Delattre JY; Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med. 2007 Apr 12;356(15):1527-35.

Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011 Nov;20(4):265-76.

Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M, Tonn JC; German Glioma Network. Gross

total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. Ann Oncol. 2013 Dec;24(12):3117-23.

Krieg SM, Lioumis P, Mäkelä JP, Wilenius J, Karhu J, Hannula H, Savolainen P, Lucas CW, Seidel K, Laakso A, Islam M, Vaalto S, Lehtinen H, Vitikainen AM, Tarapore PE, Picht T. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. Acta Neurochir (Wien). 2017 Jul;159(7):1187-1195.

Krieg SM, Picht T, Sollmann N, Bährend I, Ringel F, Nagarajan SS, Meyer B, Tarapore PE. Resection of Motor Eloquent Metastases Aided by Preoperative nTMS-Based Motor Maps-Comparison of Two Observational Cohorts. Front Oncol. 2016 Dec 21;6:261.

Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. Neuro Oncol. 2014 Sep;16(9):1274-82.

Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. J Neurosurg. 2012 May;116(5):994-1001.

Kumar A, Pareek V, Faiq MA, Ghosh SK, Kumari C. Adult neurogenesis in humans: A Review of Basic Concepts, History, Current Research, and Clinical Implications. Innov Clin Neurosci. 2019 May 1;16(5-6):30-37.

Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. Nat Rev Neurosci. 2004 Jan;5(1):45-54.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20.

Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.

Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, Batchelor TT, Cairncross JG, van den Bent M, Wick W, Wesseling P. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. Acta Neuropathol. 2018 Apr;135(4):639-642.

Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fouladi M, Fuller GN, Giannini C, Haberler C, Hawkins C, Komori T, Kros JM, Ng HK, Orr BA, Park SH, Paulus W, Perry A, Pietsch T, Reifenberger G, Rosenblum M, Rous B, Sahm F, Sarkar C, Solomon DA, Tabori U, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M, White VA, Ellison DW. cIMPACT-NOW

update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Brain Pathol. 2020 Jul;30(4):844-856.

Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, Capper D, Figarella-Branger D, Lopes MB, Wick W, van den Bent M. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). Acta Neuropathol. 2018 Mar;135(3):481-484.

Lüdemann-Podubecká J, Nowak DA. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? Neurosci Biobehav Rev. 2016 Oct;69:239-51.

Luna LP, Sherbaf FG, Sair HI, Mukherjee D, Oliveira IB, Köhler CA. Can Preoperative Mapping with Functional MRI Reduce Morbidity in Brain Tumor Resection? A Systematic Review and Meta-Analysis of 68 Observational Studies. Radiology. 2021 Aug;300(2):338-349.

Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Cracco JB, Eberle L, Rudell A. Stimulation of the human nervous system using the magnetic coil. J Clin Neurophysiol. 1991 Jan;8(1):38-55.

Magee JC, Grienberger C. Synaptic Plasticity Forms and Functions. Annu Rev Neurosci. 2020 Jul 8;43:95-117.

Malenka RC, Nicoll RA. Silent synapses speak up. Neuron. 1997 Sep;19(3):473-6.

Mandonnet E, Winkler PA, Duffau H. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. Acta Neurochir (Wien). 2010 Feb;152(2):185-93.

Marcus HJ, Carpenter KL, Price SJ, Hutchinson PJ. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. J Neurooncol. 2010 Mar;97(1):11-23. d

Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. Stroke. 2000 Mar;31(3):656-61.

Matthews WB. Aids to the examination of the peripheral nervous system. J Neurol Sci. 1977; 33:299.

McGregor KM, Carpenter H, Kleim E, Sudhyadhom A, White KD, Butler AJ, Kleim J, Crosson B. Motor map reliability and aging: a TMS/fMRI study. Exp Brain Res. 2012 May;219(1):97-106.

Nazarova M, Novikov P, Ivanina E, Kozlova K, Dobrynina L, Nikulin VV. Mapping of multiple muscles with transcranial magnetic stimulation: absolute and relative test-retest reliability. Hum Brain Mapp. 2021 Jun 1;42(8):2508-2528. #

Neville IS, Gomes Dos Santos A, Almeida CC, Hayashi CY, Solla DJF, Galhardoni R, de Andrade DC, Brunoni AR, Teixeira MJ, Paiva WS. Evaluation of Changes in

Preoperative Cortical Excitability by Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Brain Tumor. Front Neurol. 2021 Jan 22;11:582262.

Nieberlein L, Rampp S, Gussew A, Prell J, Hartwigsen G. Reorganization and Plasticity of the Language Network in Patients with Cerebral Gliomas. Neuroimage Clin. 2023;37:103326.

Niskanen E, Julkunen P, Säisänen L, Vanninen R, Karjalainen P, Könönen M. Group-level variations in motor representation areas of thenar and anterior tibial muscles: Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Study. Hum Brain Mapp. 2010 Aug;31(8):1272-80.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Dec;87(24):9868-72.

Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, Idbaih A, Reardon DA, Cloughesy T, Sumrall A, Baehring J, van den Bent M, Bähr O, Lombardi G, Mulholland P, Tabatabai G, Lassen U, Sepulveda JM, Khasraw M, Vauleon E, Muragaki Y, Di Giacomo AM, Butowski N, Roth P, Qian X, Fu AZ, Liu Y, Potter V, Chalamandaris AG, Tatsuoka K, Lim M, Weller M. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. Neuro Oncol. 2023 Jan 5;25(1):123-134.

Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1842-50.

Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M, Huang L, Ratliff M, Karimian Jazi K, Kurz FT, Schmenger T, Lemke D, Gömmel M, Pauli M, Liao Y, Häring P, Pusch S, Herl V, Steinhäuser C, Krunic D, Jarahian M, Miletic H, Berghoff AS, Griesbeck O, Kalamakis G, Garaschuk O, Preusser M, Weiss S, Liu H, Heiland S, Platten M, Huber PE, Kuner T, von Deimling A, Wick W, Winkler F. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. Nature. 2015 Dec 3;528(7580):93-8.

Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. Neuro Oncol. 2020 Oct 30;22(12 Suppl 2):iv1-iv96.

Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfinopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP; Trial Investigators. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1027-1037.

Picht T, Frey D, Thieme S, Kliesch S, Vajkoczy P. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):535-43.

Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. Neurosurgery. 2009 Dec;65(6 Suppl):93-8; discussion 98-9.

Picht T. Current and potential utility of transcranial magnetic stimulation in the diagnostics before brain tumor surgery. CNS Oncol. 2014 Jul;3(4):299-310.

Raichle ME, Grubb RL Jr, Gado MH, Eichling JO, Ter-Pogossian MM. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. Arch Neurol. 1976 Aug;33(8):523-6.

Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, Baehring J, Ahluwalia MS, Roth P, Bähr O, Phuphanich S, Sepulveda JM, De Souza P, Sahebjam S, Carleton M, Tatsuoka K, Taitt C, Zwirtes R, Sampson J, Weller M. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Jul 1;6(7):1003-1010.

Rijntjes M, Weiller C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. Prog Neurobiol. 2002 Feb;66(2):109-22.

Rizzo V, Terranova C, Raffa G, Cardali SM, Angileri FF, Marzano G, Quattropani MC, Germanò A, Girlanda P, Quartarone A. Cortical Excitability and Connectivity in Patients With Brain Tumors. Front Neurol. 2021 Aug 26;12:673836.

Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Hentati D, Guedes de Castro D, Dyttus-Cebulok K, Drodge S, Ghosh S, Jeremić B, Rosenblatt E, Fidarova E. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. J Clin Oncol. 2015 Dec 10;33(35):4145-50.

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin, 2021

Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol. 2015 Jun;126(6):1071-1107.

Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron JC. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. Lancet Neurol. 2003 Aug;2(8):493-502.

Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language

areas: correlation with direct cortical stimulation. Neurosurgery. 2003 Jun;52(6):1335-45; discussion 1345-7.

Ruohonen, J., & Katila. Transcranial magnetic stimulation: modelling and new techniques. Department of Engineering Physics and Mathematics, Helsinki University of Technology, Espoo, Finland, Dez, 1998.

Sahm F, Capper D, Jeibmann A, Habel A, Paulus W, Troost D, von Deimling A. Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. Arch Neurol. 2012 Apr;69(4):523-6.

Sancho L, Contreras M, Allen NJ. Glia as sculptors of synaptic plasticity. Neurosci Res. 2021 Jun;167:17-29.

Selzer ME. Promotion of axonal regeneration in the injured CNS. Lancet Neurol. 2003 Mar;2(3):157-66.

Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2011 Oct;12(11):997-1003.

Sennfält S, Norrving B, Petersson J, Ullberg T. Long-Term Survival and Function After Stroke: A Longitudinal Observational Study From the Swedish Stroke Register. Stroke. 2019 Jan;50(1):53-61.

Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, Koelsche C, Wefers A, Reinhardt A, Huang K, Sievers P, Shimizu H, Nanjo H, Kobayashi Y, Miyake Y, Suzuki T, Adachi JI, Mishima K, Sasaki A, Nishikawa R, Bewerunge-Hudler M, Ryzhova M, Absalyamova O, Golanov A, Sinn P, Platten M, Jungk C, Winkler F, Wick A, Hänggi D, Unterberg A, Pfister SM, Jones DTW, van den Bent M, Hegi M, French P, Baumert BG, Stupp R, Gorlia T, Weller M, Capper D, Korshunov A, Herold-Mende C, Wick W, Louis DN, von Deimling A. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. Acta Neuropathol. 2018 Jul;136(1):153-166.

Spena G, Nava A, Cassini F, Pepoli A, Bruno M, D'Agata F, Cauda F, Sacco K, Duca S, Barletta L, Versari P. Preoperative and intraoperative brain mapping for the resection of eloquent-area tumors. A prospective analysis of methodology, correlation, and usefulness based on clinical outcomes. Acta Neurochir (Wien). 2010 Nov;152(11):1835-46.

Steidl E, Langen KJ, Hmeidan SA, Polomac N, Filss CP, Galldiks N, Lohmann P, Keil F, Filipski K, Mottaghy FM, Shah NJ, Steinbach JP, Hattingen E, Maurer GD. Sequential implementation of DSC-MR perfusion and dynamic [18F]FET PET allows efficient differentiation of glioma progression from treatment-related changes. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jun;48(6):1956-1965.

Sollmann N, Bulubas L, Tanigawa N, Zimmer C, Meyer B, Krieg SM. The variability of motor evoked potential latencies in neurosurgical motor mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation. BMC Neurosci. 2017 Jan 3;18(1):5.

Sollmann N, Hauck T, Obermüller T, Hapfelmeier A, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor policis brevis muscle. BMC Neurosci. 2013 Sep 5;14:94.

Sollmann N, Tanigawa N, Bulubas L, Sabih J, Zimmer C, Ringel F, Meyer B, Krieg SM. Clinical Factors Underlying the Inter-individual Variability of the Resting Motor Threshold in Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping. Brain Topogr. 2017 Jan;30(1):98-121.

Southwell DG, Hervey-Jumper SL, Perry DW, Berger MS. Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex. J Neurosurg. 2016 May;124(5):1460-9.

Stummer W, Meinel T, Ewelt C, Martus P, Jakobs O, Felsberg J, Reifenberger G. Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. J Neurooncol. 2012 May;108(1):89-97.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 2006 May;7(5):392-401.

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.

Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Dec 19;318(23):2306-2316.

Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. Cereb Cortex. 2008 Aug;18(8):1909-22.

Takahashi S, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. Plastic relocation of motor cortex in a patient with LGG (low grade glioma) confirmed by NBS (navigated brain stimulation). Acta Neurochir (Wien). 2012 Nov;154(11):2003-8; discussion 2008.

Takahashi S, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. Neurosurg Focus. 2013 Apr;34(4):E3.

Takeuchi N, Izumi S. Rehabilitation with poststroke motor recovery: a review with a focus on neural plasticity. Stroke Res Treat. 2013;2013:128641.

Tantillo E, Vannini E, Cerri C, Spalletti C, Colistra A, Mazzanti CM, Costa M, Caleo M. Differential roles of pyramidal and fast-spiking, GABAergic neurons in the control of glioma cell proliferation. Neurobiol Dis. 2020 Jul;141:104942.

Tantillo G, Peck KK, Arevalo-Perez J, Lyo JK, Chou JF, Young RJ, Brennan NP, Holodny AI. Corpus Callosum Diffusion and Language Lateralization in Patients with Brain Tumors: A DTI and fMRI Study. J Neuroimaging. 2016 Mar-Apr;26(2):224-31.

Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. J Neurosurg. 2012 Aug;117(2):354-62.

Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, Shin Y, Kulchytska N, Meyer B, Berger MS, Nagarajan SS, Krieg SM. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. Clin Neurophysiol. 2016 Mar;127(3):1895-900.

Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. Biochim Biophys Acta. 1982 Feb 2;714(2):265-70.

Varona JF, Bermejo F, Guerra JM, Molina JA. Long-term prognosis of ischemic stroke in young adults. Study of 272 cases. J Neurol. 2004 Dec;251(12):1507-14.

Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg. 1978 Sep;49(3):333-43.

pas

Weiss C, Nettekoven C, Rehme AK, Neuschmelting V, Eisenbeis A, Goldbrunner R, Grefkes C. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex - retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. Neuroimage. 2013 Feb 1;66:531-42.

Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and

treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Mar;18(3):170-186.

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, Degroot J, Wick W, Gilbert MR, Lassman AB, Tsien C, Mikkelsen T, Wong ET, Chamberlain MC, Stupp R, Lamborn KR, Vogelbaum MA, van den Bent MJ, Chang SM. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28(11):1963-72.

Wernicke, C. Der aphasische Symptomenkomplex; Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Max Cohn & Weigert 1874.

Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idbaih A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golfinopoulos V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1954-1963.

Wick W. et al., Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 10.09.2023)

Wolf SL, Butler AJ, Campana GI, Parris TA, Struys DM, Weinstein SR, Weiss P. Intra-subject reliability of parameters contributing to maps generated by transcranial magnetic stimulation in able-bodied adults. Clin Neurophysiol. 2004 Aug;115(8):1740-7.

Xia M, Wang J, He Y. BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. PLoS One. 2013 Jul 4;8(7).

Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. Brain. 1997 Jan;120 ( Pt 1):141-57.

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Ann Neurol. 1996 Sep;40(3):367-78.