

**Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München**

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer

**Einfluss und Nutzen der navigierten
transkraniellen Magnetstimulation (nTMS) in
der Bestrahlungsplanung maligner
Gehirntumore**

Maximilian Josef Schwendner

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg
2. Prof. Dr. Stephanie E. Combs

Die Dissertation wurde am 17.02.2020 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 14.07.2020 angenommen.

***für
meine Eltern***

INHALTSVERZEICHNIS

1. Abkürzungen	1
2. Einleitung	3
2.1. <i>Maligne Erkrankungen des Gehirns</i>	3
2.2. <i>Moderne diagnostische Verfahren in der Therapieplanung von Gehirntumoren.....</i>	7
2.2.1. Magnetresonanztomographie	7
2.2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	8
2.2.3. Positronenemissionstomographie.....	8
2.2.4. Diffusions-Tensor-Bildgebung	9
2.2.5. Magnetenzephalographie	9
2.2.6. Direkte kortikale Stimulation	10
2.2.7. Navigierte transkranielle Magnetstimulation	10
2.2.8. Multimodale Ansätze zur Kombination von Bildgebungsmethoden.....	12
2.3. <i>Operative Therapie von Gehirntumoren in eloquenten Kortexarealen</i>	13
2.4. <i>Strahlentherapie von Gehirntumoren in eloquenten Kortexarealen</i>	14
2.5. <i>Fragestellung und Zielsetzung der Studie</i>	15
3. Material und Methoden	16
3.1. <i>Berücksichtigung ethischer Standards im Studiendesign</i>	16
3.2. <i>Patientenauswahl</i>	16
3.3. <i>Bildgebung</i>	17
3.4. <i>Navigierte transkranielle Magnetstimulation.....</i>	17
3.4.1. <i>Aufbau des nTMS-Systems</i>	17
3.4.2. <i>Durchführung der nTMS-Motorikkartierung</i>	19
3.4.3. <i>Auswertung der Kartierung</i>	25
3.5. <i>Integration von nTMS in die Strahlentherapieplanung</i>	29
3.6. <i>Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung von nTMS-Daten.....</i>	31
3.6.1. <i>Bestrahlungstechnik</i>	31
3.6.2. <i>Bestrahlungsplanung und Bestrahlungsmodalitäten</i>	32
3.6.3. <i>Integration des primären Motorkortex als Risikostruktur</i>	41
3.6.4. <i>Hilfsstrukturen zur Evaluation des Potentials der Dosisreduktion</i>	43
3.7. <i>Dosimetrische Analyse und Datenauswertung.....</i>	46

3.8. Statistische Auswertung	47
4. Ergebnisse	49
4.1. Hochgradige Gliome.....	49
4.2. Metastasen	58
5. Diskussion	67
5.1. Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	67
5.2. Funktionelle Bildgebung in der Strahlentherapie.....	70
5.3. Potential einer Reduktion der Bestrahlungsdosis in eloquenten Kortexarealen.....	72
5.4. Limitationen und Ausblick.....	74
6. Zusammenfassung.....	76
7. Abbildungsverzeichnis	78
8. Tabellenverzeichnis	80
9. Danksagung	81
10. Curriculum Vitae	82
12. Publikationen	83
13. Referenzen.....	85

1. ABKÜRZUNGEN

BMRC	British Medical Research Council
BOLD	„blood oxygenation level dependent“
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume (Klinisches Zielvolumen)
DCS	Direkte kortikale Stimulation
Dmean	Arithmetischer Mittelwert der Bestrahlungsdosis im angegebenen Volumen
Dmax	Maximale Bestrahlungsdosis im angegebenen Volumen
DICOM	Digitale Bildgebung und -kommunikation in der Medizin
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EMG	Elektromyographie
FET	O-(2-[18F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin
FLAIR	„fluid attenuated inversion recovery“
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
PACS	„picture archiving and communication system“
GTV	Gross Tumor Volume (Makroskopisches Tumolvolumen)
HFSRT	Hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie
HGG	Hochgradige Gliome
IDH-1/2	Isocitrat-Dehydrogenase-1/2
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
KOF	Körperoberfläche
M.	Musculus
MEG	Magnetenzephalographie
MEPs	Motorisch evozierte Potentiale
MGMT	O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation
OAR	„organ at risk“ (Risikostuktur)
OP	Operation
PACS	„picture archiving and communication system“

PET	Positronenemissionstomographie
PTV	Planning Target Volume (Planungszielvolumen)
rMT	„resting motor threshold“ (individuelle nTMS Stimulationsintensität)
RT	Radiotherapie
ROI	„region of interest“
SIB	Simultan integrierter Boost
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
VMAT	Volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. EINLEITUNG

2.1. Maligne Erkrankungen des Gehirns

Im Jahr 2014 wurden bei circa 249.000 Männern und 227.000 Frauen in Deutschland Tumorerkrankungen neu diagnostiziert, davon betrafen ca. 1,5% das zentrale Nervensystem (ZNS) (Koch-Institut et al., 2017). Die altersstandardisierte Inzidenzrate für Tumoren des ZNS im Jahr 2014 betrug dabei 7,6 je 100.000 bei Männern und 5,4 je 100.000 bei Frauen (Koch-Institut et al., 2017). 80% aller primären, malignen Tumore des zentralen Nervensystems sind Gliome und 45,2% davon Glioblastome, was somit die häufigste primäre maligne Tumorerkrankung des ZNS des Erwachsenen darstellt (Ostrom et al., 2013; Visser et al., 2015).

Primäre Tumore des ZNS werden durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in vier Grade unterteilt. Im Rahmen der fünften Neuerung der WHO-Klassifikation im Jahre 2016 erfolgte eine umfassende Überarbeitung der Einteilung der Hirntumore. Dabei wurde in der Einteilung der Tumoren ein zusätzlicher Schwerpunkt auf die molekularbiologische Charakterisierung von Hirntumoren gelegt (Reifenberger et al., 2017). Zur Klassifikation der Gliome werden dabei der Mutationsstatus der Gene für TP53, ATRX und die Isocitrat-Dehydrogenase-1/2 (IDH-1/2) miteinbezogen (Reifenberger et al., 2017). Die R132H-Mutation ist hierbei die häufigste Mutation der IDH-1 (Hartmann et al., 2009). Charakteristisch für die Entität der Oligodendrogliome ist zudem eine 1p/19p Co-Deletion (Felsberg et al., 2004; Hartmann et al., 2009). Glioblastome sind zu über 90% IDH-Wildtyp; eine IDH-Mutation tritt bei sekundären Glioblastomen durch maligne Transformation niedriggradiger Gliome auf (Reifenberger et al., 2017).

Gliome lassen sich in WHO Grad I bis WHO Grad IV unterteilen. Zu WHO Grad I wird unter anderem das pilozytische Astrozytom gezählt. Das diffuse Astrozytom sowie das Oligodendrogliom werden dem WHO Grad II zugeordnet, während das anaplastische Astrozytom und anaplastische Oligodendrogliom dem WHO Grad III entsprechen (Louis et al., 2016). Das Glioblastoma multiforme wird unabhängig von Genmutationen dem WHO Grad IV zugeordnet (Louis et al., 2016).

Die häufigsten intrazerebralen Neoplasien stellen Hirnmetastasen dar. Diese werden auch als sekundäre Hirntumore bezeichnet und entstehen durch die Metastasierung extrakranieller Krebserkrankungen. Durch eine alternde Bevölkerung und effektivere Krebstherapien mit verlängerten Lebenserwartungen ist die Inzidenz sekundärer Hirntumore

steigend. In Abhängigkeit von der Anzahl sowie der anatomischen Lage können diese mit ausgeprägten Symptomen einhergehen. Etwa 10% der Patienten mit systemisch ausgebreiteten Malignomen entwickeln im Verlauf Gehirnmastasen, wobei die wahre Inzidenzrate jedoch höher zu liegen scheint, sodass in manchen Quellen Inzidenzraten bis zu 45% angegeben werden (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Barnholtz-Sloan et al., 2012; Nayak et al., 2012; Schouten et al., 2002). So betrug die absolute populationsbezogene Inzidenz von Gehirnmastasen über die letzten fünf Jahrzehnte etwa 7 bis 15 je 100.000 Personen (Counsell et al., 1996; Smedby et al., 2009; Sperduto et al., 2010; Walker et al., 1985). Etwa ein Drittel der Primärtumore der Gehirnmastasen sind Lungenkarzinome, Mammakarzinome oder maligne Melanome (Nussbaum et al., 1996; Taillibert et al., 2015). In Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie z.B. Anzahl und Lokalisation der Mastasen, Karnofsky-Index, neurologische Defizite, Tumorentität und extrakranielle Tumormanifestation stehen eine Reihe von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Nach der Sicherung der Diagnose eines malignen Gehirntumors wird unter Einbeziehung des Patienten ein individuelles Therapiekonzept erstellt.

Die Therapieplanung für primäre Hirntumore erfolgt stets im Rahmen eines multidisziplinären Teams aus Neurochirurgen, Strahlentherapeuten, Neuroonkologen, Neuroradiologen und Neuropathologen. In der Therapie von Gliomen, insbesondere von Glioblastomen, kommt vor allem eine operative Therapie mit adjuvanter Strahlentherapie und Chemotherapie in Frage. Bei Patienten unter 70 Jahren mit guten prognostischen Faktoren und einem Karnofsky-Index-Wert über 70 erfolgt zunächst eine größtmögliche Resektion des Tumors. Eine komplette Resektion ist dabei mit dem besten Patientenoutcome verbunden (Stummer et al., 2008; Vuorinen et al., 2003). Die postoperative Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 50 - 60 Gy in Einzeldosen zu 1,8 - 2,0 Gy ist ein essentielles Element der Standardtherapie (Laperriere et al., 2002). Der aktuelle Therapiestandard der Strahlentherapie von Glioblastomen nach Stupp et al. gemäß des Studienprotokolls EORTC-NCIC NCT00006353 sieht eine sechswöchige Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy aus Einzeldosen zu je 2 Gy an je fünf Tagen pro Woche vor (Stupp et al., 2005; Villa et al., 2014). Simultan zur Bestrahlung erfolgt die tägliche Gabe des alkylierenden Chemotherapeutikums Temozolomid in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Nach der kombinierten Therapie folgen 6 Zyklen Temozolomid à 28 Tage mit 150-200 mg/m² KOF an Tag 1 bis 5 (Stupp et al., 2005). Dabei profitieren vor allem Patienten mit Promoter-Hypermethylierung des O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase(MGMT)-Gens von der Gabe von Temozolomid (Hegi et al., 2005; Stupp et al., 2009; Villa et al., 2014). Auch bei älteren Patienten über 70 Jahren kann dieses Therapieschema analog angewandt werden (Combs et al., 2008). Für Patienten, die für das adjuvante Therapieschema nach

Stupp et al. nicht in Frage kommen, stehen diverse alternative Kombinationstherapien und Monotherapien zur Verfügung. In Therapieschemata mit hypofraktionierter Strahlentherapie werden Bestrahlungsdosen von 30 bis 45 Gy eingesetzt (Bingham et al., 2018; Zarnett et al., 2015). Eine ergänzende Gabe von Temozolomid zeigte in Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu einer alleinigen hypofraktionierten Bestrahlung (Perry et al., 2017). In der Monotherapie von Patienten über 65 Jahren mit der Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms oder Glioblastoms empfiehlt sich abhängig von der MGMT-Promoter-Methylierung eine Bestrahlung mit einer Dosis von 60 Gy oder eine Therapie mit Temozolomid (Wick et al., 2012).

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Glioblastomen im Zeitraum von 2005 bis 2008 in den Vereinigten Staaten betrug 9,7 Monate, bei Patienten mit operativer Therapie gefolgt von Strahlentherapie betrug die mediane Überlebenszeit 14,2 Monate (Johnson et al., 2012). Bei Patienten ohne Bestrahlung lag die mediane Überlebenszeit bei 2,9 Monaten (Johnson et al., 2012). Darüber hinaus spielt auch das Alter eine erhebliche Rolle. So lag die mediane Überlebenszeit der Patienten in der Altersgruppe von 20 bis 29 Jahre bei 31,9 Monaten, in der Altersgruppe über 80 Jahre betrug diese lediglich 5,6 Monate (Johnson et al., 2012). Studien aus anderen Ländern zeigen ähnliche Überlebensraten auf (Ho et al., 2014; Stupp et al., 2009; Visser et al., 2015)

Auch in der Therapie von Gehirnmetastasen hat die Strahlentherapie einen entscheidenden Stellenwert. Für Patienten mit multiplen Gehirnmetastasen ist eine Ganzhirnbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30 Gy in zehn Fraktionen zu je 3 Gy eine gängige Therapiemethode und erzielte in Studien eine Symptomverbesserung sowie eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von drei auf sechs Monate (Sneed et al., 1996; Soffiatti et al., 2017; Tsao et al., 2018). Höhere Gesamtdosen zeigten keine Verbesserung des Überlebens (Soffiatti et al., 2017; Tsao et al., 2012). Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand sowie mit schlechter Prognose ist auch ein Fraktionierungsschema mit vier Fraktionen à 5 Gy möglich (Soffiatti et al., 2017; Tsao et al., 2018). Im Rahmen der Therapie des fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinoms wird die Ganzhirnbestrahlung auch zu prophylaktischen Zwecken eingesetzt (Slotman et al., 2007). Zu den Nebenwirkungen der Ganzhirnbestrahlung gehören strahleninduzierte kognitive Defizite. Um dies zu vermeiden kann eine Bestrahlung unter Schonung des Hippocampus erfolgen, jedoch wird dies im klinischen Alltag nur selten umgesetzt, da aufgrund der aktuellen Studienlage noch keine klare Empfehlung besteht (Gondi et al., 2019; Gondi et al., 2014).

Neben der Bestrahlung des gesamten Gehirns können einzelne Gehirnmetastasen mit verschiedenen Therapieverfahren auch gezielt lokal bestrahlt werden. Gemäß Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie kann bei einzelnen Metastasen mit einem

Durchmesser von bis zu 3 cm sowie bei bis zu vier Metastasen mit einem Durchmesser unter 2,5 cm eine Bestrahlung mit stereotaktische Radiochirurgie mit einer Einzeldosis von 20 Gy erfolgen (Kocher et al., 2014). Auch für Patienten mit bis zu zehn Metastasen mit Durchmesser unter 3 cm kommt die stereotaktische Radiochirurgie in Frage (Routman et al., 2018; Yamamoto et al., 2014). Bei größeren Läsionen oder Läsionen nahe strahlensensibler Strukturen (Hirnstamm, Chiasma, Sehnerv) kommt hingegen häufig eine fraktionierte stereotaktische Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30 - 36 Gy zum Einsatz (Ernst-Stecken et al., 2006; Kim et al., 2011).

Die Wirkung systemischer Chemotherapeutika auf Gehirnmastasen ist vor allem durch die Blut-Hirn-Schranke limitiert. Eine gezielte medikamentöse Tumorthapie richtet sich auf spezifische Strukturen im Tumorgewebe und muss daher individuell für die jeweilige Tumorentität gewählt werden (Iuchi et al., 2013; Lin et al., 2009; McArthur et al., 2017).

Eine operative Therapie kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einzelnen Gehirnmastasen und kontrolliertem extrakraniellen Tumorleiden durchgeführt werden (Kalkanis et al., 2010; Weller, 2014). Diese wird dabei meist mit einer adjuvanten hypofraktionierten Strahlentherapie oder einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert (Keller et al., 2017; Mahajan et al., 2017; Specht et al., 2016). Die Bestrahlung reduziert das Risiko eines Rezidivs sowie das Risiko, an einer neurologisch bedingten Ursache zu sterben (Kocher et al., 2011; Patchell et al., 1998; Sivasanker et al., 2018). Verglichen mit einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung bietet eine Resektion mit adjuvanter Strahlentherapie eine verlängerte Überlebenszeit, geringere Rezidivraten und eine verbesserte Lebensqualität (Patchell et al., 1990).

Die Diagnose von Gehirnmastasen reduziert die Langzeitüberlebensrate von Patienten mit Tumorerkrankungen deutlich. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Gehirnmastasen wurde in einer multizentrischen Studie mit 5067 Patienten im Zeitraum von 1985 bis 2007 von Sperduto et al. mit 7,23 Monate beziffert und variierte dabei abhängig von der Tumorentität zwischen 4,90 Monaten bei kleinzelligen Lungenkarzinomen und 11,93 Monaten bei Brustkrebs (Sperduto et al., 2010). Neben der Entität des Primärtumors zählen zu den weiteren prognostischen Faktoren vor allem die Anzahl der Gehirnmastasen und der Karnofsky Index des Patienten (Sperduto et al., 2010).

In der Therapie von malignen primären Gehirntumoren und Gehirnmastasen wird eine maximale Überlebensrate und Lebensqualität unter minimalen Nebenwirkungen angestrebt. Zur Auswahl des optimalen Therapieschemas muss zwischen dem Gewinn an Überlebenszeit einerseits und den potentiellen Therapienebenwirkungen andererseits abgewogen werden. Eine Rücksprache mit dem Patienten im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung ist dabei obligatorisch. Betrachtet man die Therapie von

Glioblastomen, so blieb das grundlegenden Therapieschema nach Stupp et al. seit über einem Jahrzehnt nahezu unverändert (Kazda et al., 2018). Durch Optimierungen in der operativen Therapie, der Strahlentherapie und im Management therapiebedingter Nebenwirkungen konnte das Patientenoutcome im Verlauf jedoch verbessert werden (Kazda et al., 2018). Verfahren zur funktionellen Bildgebung sowie Methoden zur Kartierung von Gehirnfunktionen ermöglichen bereits präoperativ eine verbesserte Einschätzung des Operationsrisikos im Hinblick auf das Risiko therapiebedingter neurologischer Defizite und eine Abschätzung des maximal möglichen Resektionsausmaßes des Tumors (Sollmann et al., 2018; Wengenroth et al., 2011). In der Strahlentherapie ermöglichen moderne konformale Bestrahlungstechniken auf Grundlage präziser Bildgebungsdaten eine gezielte Bestrahlung des Tumorgewebes bei gleichzeitig verbesserter Schonung des umliegenden Normalgewebes. Hierdurch kann eine Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen erzielt werden. (Chang et al., 2008; Navarria et al., 2016).

2.2. Moderne diagnostische Verfahren in der Therapieplanung von Gehirntumoren

2.2.1. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das mit Hilfe eines Magnetfeldes und Radiowellen eine präzise Darstellung von Weichteilstrukturen und Nervengewebe ermöglicht. Technisch basiert diese Untersuchung darauf, dass Protonen über einen Eigendrehimpuls, den Spin, verfügen. Legt man ein Magnetfeld an, so führt dies zur Ausrichtung der Protonen entlang eines longitudinalen Vektors, der entlang des Magnetfelds verläuft (Currie et al., 2013). Die Rotation der Protonen um das angelegte Magnetfeld wird als Präzession bezeichnet. Die Frequenz der Präzession, die sogenannte Lamorfrequenz, ist dabei abhängig von der Magnetstärke (Weishaupt, 2014). Werden Protonen in einem starken, konstanten Magnetfeld mit einem Hochfrequenzimpuls, welcher der Lamorfrequenz der Protonen entspricht, angeregt, führt dies zur Synchronisierung der Protonen und zur Entstehung eines Vektors transversal zum Magnetfeld (Weishaupt, 2014). Wird der Hochfrequenzimpuls pausiert, führt dies zur Relaxation der Protonen mit Abnahme des Transversalvektors und Zunahme des Longitudinalvektors. Die Dauer der Relaxation ist dabei abhängig von der Homogenität und Zusammensetzung des Gewebes.

Auf diese Weise wird mit dem MRT-Gerät ein Magnetresonanzsignal erzeugt, das von den Empfangsspulen registriert wird. Dieses entsteht durch einen Impuls in der Lamorfrequenz und ist abhängig vom Magnetfeld des MRT-Gerätes und der Protonendichte sowie den T1- und T2-Relaxationszeiten des Gewebes (Weishaupt, 2014). So kann der Bildkontrast und damit die MRT-Bildgebung erstellt werden. Ein MRT-Gerät ist dazu aus Magnetspulen,

Hochfrequenzsender, Hochfrequenzempfänger, Computer und Hilfsgeräten aufgebaut (Weishaupt, 2014).

2.2.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) basiert technisch auf den Prinzipien der Magnetresonanztomographie und ermöglicht die Darstellung des Aktivitätsniveaus bestimmter Gehirnareale. In aktivierten Hirnarealen kommt es zu einer Durchblutungsänderung des Gewebes, wodurch auf deren neuronale Aktivität geschlossen werden kann. Bei gesteigerter neuronaler Aktivierung bewirkt die neurovaskuläre Kopplung eine überproportional gesteigerte Durchblutung, wodurch das lokale Verhältnis von oxgeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin zunimmt (Fox et al., 1986; Raichle et al., 1976; Roland et al., 1976). Dieses Verhältnis lässt sich durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxgeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin mittels „blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-Kontrast in der fMRT-Bildgebung darstellen (Ogawa et al., 1990; Thulborn et al., 1982). Um Rückschlüsse auf die neuronale Aktivierung zu ziehen, werden fMRT-Aufnahmen zunächst im Ruhezustand und anschließend im stimulierten, aktiven Zustand durchgeführt. fMRT Daten sind jedoch schlecht reproduzierbar und im Vergleich zum Goldstandard, der intraoperativen direkten kortikalen Stimulation, ungenau und daher für die operative Therapie nicht zur alleinigen Entscheidungsfindung ausreichend (Havel et al., 2006; Roux et al., 2003).

Vor allem in der Nähe von Tumoren, insbesondere von Glioblastomen, kann die Darstellung eloquenter Kortexareale mittels fMRT unpräzise sein (Holodny et al., 1999). Durch tumorbedingte Neovaskularisationen, die abhängig von der Entität und Lage des Tumors zu eloquenten Kortexarealen sind, kommt es zu einer Entkopplung zwischen Durchblutung und neuronaler Aktivität (Fraga de Abreu et al., 2016; Hou et al., 2006). So führt die veränderte Durchblutungssituation bei Glioblastomen nahe des primären Motorkortex zu signifikant niedrigeren Aktivitätsniveaus in der fMRT Bildgebung (Fraga de Abreu et al., 2016).

2.2.3. Positronenemissionstomographie

Strukturelle Bildgebungsverfahren zur Darstellung von malignen Gliomen und Gehirnmetastasen erfassen teilweise nicht die gesamte Tumorausbreitung.

Ergänzend zur strukturellen Bildgebung besteht im Rahmen der Tumordiagnostik auch die Möglichkeit zur Darstellung metabolischer Vorgänge mit Hilfe radioaktiver Tracer. Dazu wird bei malignen Gliomen und Gehirnmetastasen eine Positronenemissionstomographie (PET) mit der radioaktiven Aminosäure O-(2-[18F]-Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) durchgeführt (Chen, 2007). Die Darstellung der Traceraufnahme in der FET-PET hilft bei der Biopsieplanung im Rahmen der Diagnosesicherung, der Erfassung der exakten Tumorausbreitung und der Differenzierung zwischen Tumorrezidiv und therapiebedingten Veränderungen (Belohlavek

et al., 2003; Gempt et al., 2015; Langen et al., 2017). In der Strahlentherapieplanung ermöglicht dieses Verfahren eine präzisere Bestrahlungsplanung. So ist das mittels FET-PET ermittelte Planungszielvolumen (PTV) größer als das PTV, welches alleinig anhand einer strukturellen MRT-Bildgebung berechnet wird, und ermöglicht eine genauere Vorhersage eines Rezidivs als die MRT Bildgebung alleine (Harat et al., 2016; Rieken et al., 2013). Die Kombination aus MRT und FET-PET liefert die genauesten Ergebnisse für die Strahlentherapieplanung (Lundemann et al., 2017). Darüber hinaus stellt bei Glioblastomen das mit Hilfe des FET-PET ermittelte biologische Tumervolumen einen unabhängigen prognostischen Faktor dar (Poulsen et al., 2017; Suchorska et al., 2015).

2.2.4. Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ermöglicht eine Darstellung der Faserbahnen des Gehirns. Die DTI ist eine diffusionsgewichtete Bildgebung und basiert auf der Messung der Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe. Pro Volumeneinheit (Voxel) kann ein Diffusions-Tensor und damit die Stärke, Anisotropie und Ausrichtung der Diffusion berechnet werden (Basser et al., 2002). In der weißen Substanz kommt es durch die Nervenfasern zu großen Richtungsrestriktionen in der Diffusion von Wassermolekülen; es herrscht also eine hohe fraktionelle Anisotropie mit gerichteter Diffusion entlang der Nervenfaserverläufe. Mit Hilfe mathematischer Algorithmen können damit Faserbahnen dreidimensional rekonstruiert und dargestellt werden (Basser et al., 1994; Pierpaoli et al., 1996). Präoperativ ermöglicht die Traktographie eine präzise Darstellung der Lage des Tumors in Relation zum Verlauf spezifischer Faserbahnen (Clark et al., 2003; Witwer et al., 2002). Diese Daten helfen bei der Entscheidungsfindung über das operative Vorgehen und können intraoperativ in der Neuronavigation eingesetzt werden, um die Sicherheit der Operation (OP) zu erhöhen (Coenen et al., 2001; Nimsky et al., 2005). Dabei ist jedoch zu beachten, dass insbesondere Gliome durch ihr infiltratives Wachstum eine Auswirkung auf die umliegende weiße Substanz haben können, indem diese nahegelegene Faserbahnen verdrängen, infiltrieren, beschädigen und ödematöse Schwellungen verursachen (Jellison et al., 2004). So besteht in der Umgebung von Gliomen das Risiko, das wahre Ausmaß der Faserbahnen zu unterschätzen, weshalb ergänzend ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring notwendig ist (Burgel et al., 2009; Kinoshita et al., 2005).

2.2.5. Magnetenzephalographie

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist ein diagnostisches Verfahren, das magnetische Felder, die durch neuronale Aktivität im Gehirn induziert werden, erfassen kann (Reite et al., 1976). Zur Erfassung der Magnetfelder werden supraleitende Quanteninterferometer als Sensoren verwendet, die mit flüssigem Helium gekühlt werden (Sato et al., 1991; Singh, 2014). Zudem muss das Gerät aufwändig von störenden Magnetfeldern aus der Umgebung

abgeschirmt werden. Die gewonnenen Daten werden meist zur besseren Darstellung mit einer MRT-Bildgebung fusioniert (Makela et al., 2006). Dies ermöglicht eine exakte räumliche und zeitliche Auflösung (Singh, 2014). Die MEG ermöglicht so eine nicht-invasive Kartierung der Gehirnareale für Motorik, Sensorik, Sehen, Hören und Sprache (Makela et al., 2006; Sato et al., 1991). Dieses Untersuchungsverfahren ist jedoch sehr aufwändig und teuer, sodass es im klinischen Alltag nicht zum Einsatz kommt.

2.2.6. Direkte kortikale Stimulation

Die direkte kortikale Stimulation (DCS) stellt den Goldstandard der Gehirnkartierung dar und ermöglicht die Identifikation eloquenter Strukturen mit sehr hoher Sensitivität (Mandonnet et al., 2010). Mit Hilfe von Elektroden, die intraoperativ direkt auf die Kortexoberfläche aufgelegt werden, werden Gehirnareale elektrisch stimuliert, wodurch eine individuelle Kartierung motorischer, sensibler und höherer Hirnfunktionen erfolgen kann (Macdonald, 2006; Spina et al., 2010). Durch die Stimulation direkt auf der Kortexoberfläche werden dazu nur sehr geringe Stimulationsintensitäten benötigt (Sala et al., 2003). Der Einsatz von DCS ermöglicht vor allem bei Läsionen nahe eloquenter Hirnareale ein höheres Resektionsausmaß und reduziert die Rate an operationsbedingten neurologischen Defiziten (De Witt Hamer et al., 2012; Sanai et al., 2010). Bei Läsionen nahe des Motorkortex erfolgt im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings die DCS beispielsweise zur Stimulation nahegelegener motorisch eloquenter Kortexareale. Die Stimulation der Kortexareale erfolgt wahlweise mit einer monopolaren Elektrode oder einer Streifenelektrode und kann sowohl zur Kartierung der Kortexoberfläche als auch zur kontinuierlichen Überwachung eingesetzt werden (Sala et al., 2003). Die Ableitung der induzierten motorisch evozierten Potentiale (MEPs) erfolgt dabei mit Hilfe von Nadelelektroden, die an den zu stimulierenden Muskeln angebracht werden (Kombos et al., 2001; Sala et al., 2003). Ein Abfall der Potentiale oder Veränderungen in der Latenzzeit der MEPs sind dabei als Warnkriterien zu sehen (Kombos et al., 2001; Sala et al., 2003).

2.2.7. Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Ähnlich der intraoperativen direkten kortikalen Stimulation, in der die elektrische Stimulation meist direkt auf der Kortexoberfläche erfolgt, kann eine Stimulation eloquenter Kortexareale auch nicht-invasiv transkraniell durchgeführt werden. Eine transkranielle Magnetstimulation am Menschen wurde erstmalig im Jahre 1985 von Anthony Barker durchgeführt (Barker et al., 1985). Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Eine Magnetspule, die tangential am Schädel angelegt wird, erzeugt für eine kurze Dauer ein Magnetfeld, das durch Induktion ein elektrisches Feld generiert (Barker et al., 1985; Hallett, 2000; Ravazzani et al., 1996). Die Form der Magnetspule und die gewählte Stimulationsintensität sind dabei wesentliche Einflussfaktoren

auf das induzierte elektrische Feld (Ravazzani et al., 1996; Ruohonen et al., 1999; Ruohonen et al., 2010). Als Magnetspule kommen je nach Applikationsart verschiedene Spulenformen zum Einsatz. Häufig sind kreisförmige Einzelspulen und Achterspulen, die eine Kombination aus zwei aneinander angeordnete Einzelspulen sind. Die Einzelspule wird meist tangential auf die Kopfoberfläche aufgesetzt und ermöglicht eine großflächige Stimulation, was besonders bei ungenauer Lage der zu stimulierenden Struktur von Vorteil ist (Ruohonen J., 2005). Die Achterspule erzeugt ein elektrisches Feld, das stärker und räumlich klarer begrenzt ist, als das einer Einzelspule und sich dadurch vor allem zur fokalen Stimulation beispielsweise im Rahmen der Kartierung von Gehirnfunktionen eignet (Hallett, 2007; Ruohonen J., 2005). Dabei erreicht die Achterspule am Kreuzungspunkt der beiden Einzelspulen die höchste Magnetfeldstärke (Cohen et al., 1990).

Die elektrischen Potentialänderungen in den stimulierten Kortexarealen führen zur Depolarisation von Nervenzellen, welche bei Erreichen eines gewissen Schwellenwerts Aktionspotentiale hervorrufen (Ruohonen et al., 2010). Durch die sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Wirkung des elektrischen Feldes können Kortexareale kurzfristig moduliert werden (Hallett, 2000, 2007). Das Magnetfeld der TMS induziert ein elektrisches Feld parallel zur Kortexoberfläche, wodurch vor allem horizontal orientierte neuronale Bestandteile stimuliert werden (Brasil-Neto et al., 1992; Day et al., 1989). So wird die niedrigste Stimulationsschwelle der Neuronen bei Orientierung des Coils longitudinal zur Verlaufsrichtung der Axone erreicht (Day et al., 1989; Ranck, 1975). Eine geringe Stimulationsintensität ermöglicht eine exakte, punktuelle Kartierung der Gehirnoberfläche, da es so zu einem schnellen Abfall des induzierten elektrischen Feldes kommt.

Da eine Wirkung von TMS auch über den Zeitraum der Stimulation hinaus beobachtet werden konnte, kommt insbesondere die repetitive transkranielle Magnetstimulation bei einer Vielzahl an therapeutischen Indikationen zum Einsatz (Hallett, 2007; Ruohonen et al., 2010). Dazu gehört vor allem die Therapie von Depressionen (Berlim et al., 2013; Brunelin et al., 2007). Weitere therapeutische Einsatzbereiche der TMS sind unter anderem chronischer Schmerz, chronischer Tinnitus sowie die Rehabilitation nach Schlaganfällen (Hallett, 2007; Lefaucheur, 2006; Smith et al., 2016; Yilmaz et al., 2014).

Zu diagnostischen Zwecken können eloquente Gehirnareale für Motorik, Sprache, Sensorik und höhere kognitive Funktionen mittels TMS beeinflusst werden (Maccabee et al., 1991). In der Kartierung des primären Motorkortex kommt es zu einer Stimulation des Tractus corticospinalis durch die Aktivierung von Synapsen und durch eine direkte Stimulation von Axonen tief in der grauen Substanz (Amassian et al., 1992). So können bei Stimulation des Motorkortex motorisch evozierte Potentiale (MEPs) abgeleitet werden (Hallett, 2000; Ruohonen et al., 2010).

Der diagnostische Einsatz von TMS erfordert einen präzisen Einsatz des Magnetfeldes und eine hohe Ortsauflösung der Stimulationspunkte. Aufgrund interindividueller Unterschiede, wie beispielweise Kopfgröße, Kopfform und Lage sowie Orientierung der Kortexareale ist eine Positionierung der Magnetspule anhand anatomischer Landmarken ungenau (Cykowski et al., 2008; Ruohonen et al., 2010). Deshalb kommt eine navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) zum Einsatz, bei der TMS mit einer Neuronavigation kombiniert wird (Ruohonen et al., 2010). Zur Navigation stehen grundsätzlich zwei unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Die Navigation kann mit einer Orientierung anhand von Linien oder anhand des induzierten elektrischen Feldes der Magnetspule erfolgen (Ruohonen et al., 2010; Sollmann et al., 2016). Eine Navigation anhand des elektrischen Feldes ermöglicht eine Erfassung der individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten in Kombination mit den Stimulationsparametern wie Stimulationsintensität und Ausrichtung der Magnetspule (Bijsterbosch et al., 2012; Danner et al., 2012; Ruohonen et al., 2010). Damit kann eine Positionierung der Spule mit einer Genauigkeit von bis zu 2 mm erreicht werden (Schmidt et al., 2015).

So ermöglicht nTMS eine präzise Lokalisation motorisch eloquenter Kortexareale und erzielt Ergebnisse, die sehr gut mit der intraoperativen DCS, dem Goldstandard der Kartierung des Motorkortex, korrelieren (Krieg et al., 2012; Picht et al., 2009; Picht et al., 2011; Takahashi et al., 2013; Tarapore et al., 2012). Im Vergleich zwischen nTMS und dem ebenfalls nicht-invasivem fMRT bietet nTMS eine präzisere Identifikation des Motorkortex bei Patienten mit perirolandischen Tumoren (Coburger et al., 2013; Mangraviti et al., 2013; Niyazov et al., 2005; Weiss Lucas et al., 2017).

Da nTMS eine sichere Untersuchungsmethode ist, die vom Patienten gut toleriert wird, sollte der präoperative Einsatz von nTMS bei allen Patienten mit Läsionen nahe eloquenter Gehirnareale in Erwägung gezogen werden (Picht, 2014; Tarapore et al., 2016).

2.2.8. Multimodale Ansätze zur Kombination von Bildgebungsmethoden

Funktionelle und strukturelle Bildgebungsmethoden liefern jeweils wichtige Informationen im Rahmen der Diagnose und Therapie von Hirntumoren. Um die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden zu verbessern gibt es viele Ansätze, verschiedene Bildgebungsmodalitäten zusammenzuführen.

So werden die Daten der funktionellen PET-Aufnahmen mit den anatomischen Computertomographie(CT)-Aufnahmen in der PET-CT-Bildgebung fusioniert.

Dies ist auch bei Motorik- und Sprachkartierungen mit nTMS möglich. Hier werden die Daten der Stimulationspunkte mit einer hochauflösenden MRT-Aufnahme fusioniert und gemeinsam mit dieser gespeichert.

Die DTI ist ein Verfahren zur Darstellung von Fasernbahnen. Sollen dabei nur ausgewählte Faserbahnen dargestellt werden, so werden neben der DTI auch das jeweilige Gehirnareal

der Ursprungs- und Endpunkte der Faserbahnen, der sogenannten „region of interest“ (ROI), benötigt. Sowohl Daten aus anatomischer Bildgebung als auch aus funktioneller Bildgebung wie fMRT und nTMS oder intraoperative Daten aus subkortikaler elektrischer Stimulation können in die DTI eingebunden werden (D'Andrea et al., 2012; Staempfli et al., 2008; Zhu et al., 2014). Dies ermöglicht insbesondere bei Gehirntumoren in eloquenter Lage zusätzlich zur Identifikation eloquenter Kortexareale auch eine fokussierte und präzisere Beurteilung des Verlaufs eloquenter Faserbahnen (Negwer et al., 2017; Sollmann et al., 2018).

2.3. Operative Therapie von Gehirntumoren in eloquenten Kortexarealen

Der operativen Entfernung des Tumors kommt in der Therapie maligner Gehirntumoren ein hoher Stellenwert zu. In der Therapie von Glioblastomen hat die operative Tumorentfernung einen erheblichen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten. Ziel der Operation ist es, eine makroskopisch komplette Resektion des Tumors zu erreichen, denn Patienten mit einer Resektion von mehr als 98% des Tumorgewebes überleben signifikant länger als Patienten mit einem höheren Anteil an Resttumorgewebe (Lacroix et al., 2001). Jedoch sollte auch in Situationen, in denen eine komplette Tumorexstirpation nicht erreicht werden kann, eine Resektion angestrebt werden, denn auch subtotale Resektionen tragen zu einer Überlebensverlängerung bei (Bette et al., 2018; Sanai et al., 2011; Stummer et al., 2009). Eine komplette Tumorexstirpation hat zudem positive Auswirkungen auf die Ansprechraten einer adjuvanten Chemotherapie (Stummer et al., 2009).

Für Patienten mit Gehirnmetastasen verbessert eine operative Therapie ebenfalls die Überlebensraten und die Lebensqualität (Patchell et al., 1990). Dabei korreliert der postoperative Tumorrest mit den lokalen Rezidivraten (Kamp et al., 2015). Kommt es jedoch zu operativ bedingten neurologischen Defiziten, resultiert dies nicht nur in einer verschlechterten Lebensqualität, sondern hat auch einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit (McGirt et al., 2009).

Um neurologische Defizite zu minimieren, erfolgt die Operation unter Hilfe von Neuronavigation, einem computergestützten Verfahren zur präzisen Orientierung im Operationssitus. Der Einsatz von Neuronavigation ermöglicht eine präzise Darstellung des Tumors in Beziehung zu den umliegenden Strukturen (Ivanov et al., 2009). Dazu werden zur Darstellung anatomischer Strukturen vor allem hochauflösende MRT-Aufnahmen eingesetzt. Jedoch kann in die Neuronavigation auch die Traktographie und funktionelle Bildgebung - beispielweise in Form von fMRT - eingebunden werden (Kumar et al., 2014). Die intraoperative Lageveränderung der Gehirnstrukturen im Verlauf der Operation stellt dabei ein Risiko in der navigationsgestützten Resektion dar, und muss berücksichtigt werden

(Nimsky et al., 2007). Deshalb kommt insbesondere bei Operationen nahe eloquenter Strukturen zusätzlich die DCS zum Einsatz.

Auch nTMS hat einen großen Stellenwert in der operativen Therapie. Durch die Möglichkeit des präoperativen und nicht-invasiven Einsatzes bietet nTMS insbesondere in Kombination mit der DTI eine bessere Evaluation des OP-Risikos und dient als Beurteilungshilfe zur Resektabilität des Tumors (Frey et al., 2014; Rosenstock et al., 2017; Sollmann et al., 2018). Sowohl bei Patienten mit Gliomen als auch bei Patienten mit Gehirnetastasen verbessert der präoperative Einsatz von nTMS das Operationsergebnis durch ein ausgedehnteres Resektionsausmaß der Tumoren und eine verminderte Rate an neurologischen Defiziten (Krieg et al., 2016; Picht et al., 2016). Zudem bietet die nTMS im Hinblick auf den operativen Ablauf Vorteile, wie eine bessere Planung des Zugangswegs, eine kürzere OP-Dauer und kleinere Kraniotomiezugänge (Krieg et al., 2016). Deshalb kommt nTMS insbesondere im Rahmen der OP-Planung bereits in mehreren Zentren routinemäßig zum Einsatz (Sollmann et al., 2017).

2.4. Strahlentherapie von Gehirntumoren in eloquenten Kortexarealen

Der operativen Therapie maligner Gehirntumore folgt meist eine Radiotherapie (RT), die in der Regel mit einer Systemtherapie kombiniert wird. Im Rahmen der Vorbereitung der Bestrahlung werden individuelle Bestrahlungspläne erstellt. Dazu ist eine genaue Definition der Zielvolumina und Risikostrukturen notwendig. Nur so kann eine sichere Bestrahlung des kompletten Tumolvolumens erreicht und gleichzeitig die Nebenwirkungsrate reduziert werden. In der RT-Planung werden dazu anatomische Bildgebungsverfahren eingesetzt, um Risikostrukturen wie Hirnstamm, Hippocampus, Sehnerven, Chiasma opticum, Augenlinsen und die Hypophyse zu identifizieren und in der Bestrahlung zu schonen (Kirkpatrick et al., 2011; Scoccianti et al., 2015).

Eloquente Kortexareale werden in der Strahlentherapieplanung bisher nicht als Risikostruktur berücksichtigt. Jedoch kann es nach Bestrahlung eloquenter Kortexareale wie zum Beispiel des Motor- und Sprachkortex und angrenzender Bereiche aufgrund von Ödembildung und Strahlennekrosen zu passageren als auch manifesten motorischen Defiziten kommen, die teilweise eine erneute Operation erfordern (Kim et al., 2007; Luther et al., 2013). Duffey et al. berichten von bestrahlungsinduzierten Motorikdefiziten selbst Jahre nach der Bestrahlung (Duffey et al., 1996).

Die Identifikation eloquenter Kortexareale ist in der Strahlentherapie auf nicht-invasive Verfahren begrenzt. Im Rahmen von Studien wurden fMRT und Magnetenkephalographie bereits zur Identifikation eloquenter Kortexareale eingesetzt, um diese in der RT zu schonen

(Aoyama et al., 2004; Witt et al., 1996). Im Falle einer Bildgebung mittels fMRT muss jedoch die Ungenauigkeit dieses Verfahrens insbesondere in der Nähe von malignen Gehirntumoren berücksichtigt werden (Havel et al., 2006).

Auch nTMS wurde bereits in der Radiochirurgie zur Kartierung eloquenter Kortexareale vor der Bestrahlung - ähnlich der präoperativen Anwendung von nTMS - eingesetzt (Conti et al., 2013; Picht et al., 2014). Der Einsatz von nTMS hatte dabei Einfluss auf die Indikationsstellung, ermöglichte eine bessere Risiko-Nutzen-Abwägung und beeinflusste in einem Großteil der Patienten die Planung der Radiochirurgie und die Bestrahlungsdosis (Picht et al., 2014).

2.5. Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Die nTMS wurde bis dato noch nicht in der Planung der stereotaktischen Bestrahlung hochgradiger Gliome (WHO-Grad III und IV) sowie in der stereotaktisch fraktionierten Strahlentherapie von Resektionshöhlen nach Metastasenexstirpation angewandt. Das Ziel dieser Studie war der Einsatz der nTMS-basierten Motorikkartierung in der Planung der adjuvanten Strahlentherapie nach Resektion hochgradiger Gliome und Hirnmetastasen in motorisch eloquenter Lage. Es sollte evaluiert werden, ob eine Integration der nTMS-Daten in die RT-Planung technisch möglich ist. In dieser Studie wurde geprüft, ob und in welchem Ausmaß eine Schonung motorisch eloquenter Kortexareale in den Bestrahlungsschemata maligner Gliome und zerebraler Metastasen möglich ist, ohne die therapeutische Wirkung der RT zu limitieren.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Berücksichtigung ethischer Standards im Studiendesign

Das Protokoll dieser Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar geprüft und für ethisch unbedenklich befunden (Zulassungsnummer: 5883/13). Die Studie wurde entsprechend der Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine Aufklärung der Patienten erfolgte jeweils in schriftlicher und mündlicher Form. Bei Einwilligung des Patienten erfolgte die Einbeziehung in die Studie.

3.2. Patientenauswahl

Insgesamt wurden 75 Patienten für die Studie ausgewählt. Die Gruppe der hochgradigen Gliome (HGG) bestand aus 45 Patienten (4 WHO Grad III, 41 WHO Grad IV), die Gruppe der Metastasen aus 30 Patienten.

Ausgewählt wurden Patienten, die eine operative Therapie mit Ziel der Gesamtentfernung des Tumors wünschten und im Rahmen der OP-Vorbereitung eine nTMS-Motorikkartierung an unserem Haus erhielten, in der motor-positive nTMS-Stimulationspunkte gefunden wurden. Die Bestrahlung der Resektionshöhle musste innerhalb von 3 Monaten nach der operativen Therapie erfolgen, die Patienten durften dabei im geplanten Bestrahlungsfeld noch nicht vorbestrahlt worden sein.

Unter den Patienten mit HGG erfolgte für 30 Patienten eine Neuberechnung der Bestrahlungspläne, in der Gruppe der Metastasen waren dazu insgesamt 11 Patienten geeignet. Die Auswahl geeigneter Patientenfälle erfolgte unter Zusammenschau verschiedener Parameter. Die nTMS-Motorikareale wurden im Hinblick auf die mittlere Bestrahlungsdosis, die relativen Volumenverhältnissen zu den Isodosen und dem Bestrahlungszielvolumen sowie den Abstand zwischen den nTMS-Motorikarealen und dem Tumor beurteilt. Lagen die nTMS-Motorikareale überwiegend im PTV oder erhielten sie nur eine sehr geringe Strahlungsdosis, boten die Patienten nur ein geringes Potential an Dosisreduktion. Für diese Patienten wurden daher keine neuen Bestrahlungspläne erstellt.

Zu den generellen Ausschlusskriterien der Studie zählten neben Schwangerschaft und Minderjährigkeit die generellen Kontraindikationen für eine nTMS-Motorikkartierungen (beispielsweise Metallimplantate wie Cochlea-Implantate und Herzschrittmacher).

3.3. Bildgebung

Im Rahmen der OP-Vorbereitung wurde eine kraniale Magnetresonanztomographie(cMRT)-Bildgebung erstellt. Diese umfasste unter anderem eine „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Sequenz und dreidimensionale T1-gewichtete MRT-Aufnahmen sowohl vor als auch nach Kontrastmittel-Gabe (Gadopentetate-Dimeglumin; Magnograf, Marotrust GmbH, Jena, Germany), die jeweils mit einem 3-Tesla MRT (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands B.V.) erstellt wurden. Die T1-gewichteten MRT-Aufnahmen mit Kontrastmittel wurden für die präoperative nTMS-Motorikkartierung eingesetzt.

Innerhalb von 48h nach der Operation wurde erneut eine MRT-Bildgebung erstellt, die unter anderem die präoperativ verwendeten Sequenzen enthielt und um weitere diffusionsgewichtete Sequenzen und T2-Sequenzen ergänzt wurde, um potentielle Tumorreste, Nachblutungen und Ischämieareale zu identifizieren.

Für die Bestrahlungsplanung wurde eine aktuelle MRT-Bildgebung inklusive FLAIR und T1-Sequenz benötigt. In den meisten Fällen erfolgte daher eine weitere MRT-Bildgebung wenige Tage vor Beginn der Bestrahlung. Zusätzlich wurde zur Bestrahlungsplanung eine CT-Aufnahme (Somatom Emotion 16, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) erstellt.

3.4. Navigierte transkranielle Magnetstimulation

3.4.1. Aufbau des nTMS-Systems

In dieser Studie wurde eine Motorikkartierung mit navigierter transkranieller Magnetstimulation durchgeführt. Dazu wurde ein nTMS-System der Firma Nexstim (Nexstim Plc., Helsinki, Finland) verwendet, das eine Navigation anhand des elektrischen Feldes ermöglicht. Die zentrale Steuereinheit ist ein Computer mit einem Nexstim eXimia NBS System (Version 4.3; Nexstim Plc., Helsinki, Finland). Diese Software integriert die cMRT-Aufnahmen des Patienten, steuert den gesamten Ablauf des Motorikmappings inklusive der Stimulationen, registriert die Aufnahmen der Elektromyographie (EMG), übernimmt die Datenspeicherung und dient zur Auswertung der Stimulationspunkte im Anschluss.

Die Stimulation erfolgt durch eine Stimulationseinheit mit einer Magnetspule in Achterform. Mit drei Fußpedalen werden die Stimationsparameter eingestellt und zudem die Stimulation ausgelöst. Die Stimulationseinheit ist an ein System zur Navigation gekoppelt. Dieses besteht aus einem Infrarotsystem mit einer Kamera (Polaris Spectra; Polaris, Waterloo, Ontario, Canada) und reflektierenden Kugeln. Diese reflektierenden Kugeln werden an allen Bestandteilen des nTMS-Systems angebracht, die eine Integration in die Navigation benötigen. Dazu gehören eine Stimulationsspule, ein Digitalisierungswerkzeug für den Prozess der Registrierung des Patientenkopfes und ein Brillengestell oder ein Stirnband, das

eine Ausrichtung des Kopfes des Patienten in Bezug auf das dreidimensionale Modell der MRT-Bildgebung ermöglicht (Abbildung 1). Die Aufzeichnung der MEPs der Stimulationen des Motorkortex erfolgt mittels 6-Kanal-Elektromyographie. Ein elektrisch einstellbarer Patientenstuhl ermöglicht eine komfortable Sitzposition des Patienten und optimiert die Kopfpositionierung für eine präzise Stimulation (Abbildung 1).



Abbildung 1: Aufbau des Systems zur Motorikkartierung

Das Bild zeigt exemplarisch den Aufbau des nTMS-Systems, bestehend aus einem Computer mit dem Programm Nexstim eXimia 4.3 sowie zwei Bildschirmen, jeweils zur Darstellung der Stimulation (linker Bildschirm) sowie der Elektromyographieaufnahme

(rechter Bildschirm). Die Stimulation erfolgt mit einer Magnetspule, zur Navigation werden die abgebildete Infrarotkamera sowie reflektierende Kugeln an der Spule sowie der Navigationsbrille des Patienten benötigt.

3.4.2. Durchführung der nTMS-Motorikkartierung

3.4.2.1. Vorbereitung der Kartierung

Für die präoperative nTMS-Motorikkartierung wird eine dreidimensionale T1-gewichtete MRT-Bildgebung mit Kontrastmittel verwendet. Diese wird in ein Nexstim eXimia NBS System (Version 4.3; Nexstim Plc., Helsinki, Finland) eingespielt, welches daraus ein dreidimensionales Kopfmodell des Patienten für die navigierte Stimulation rekonstruiert.

Mit Hilfe eines EMG-Geräts werden am Patienten Muskelaktivitäten, die durch die Stimulation des Motorkortexes ausgelöst werden, erfasst. Für das Mapping der oberen Extremitäten werden dazu die Muskelaktivitäten der Muskeln *Musculus (M.) abductor pollicis brevis*, *M. abductor digiti minimi*, *M. flexor carpi radialis* und *M. biceps brachii* der kontralateralen Seite der kortikalen Stimulation registriert. Für jeden Muskel werden Oberflächenelektroden (Neuroline 720; Ambu, Bad Nauheim, Germany) an den Hautarealen direkt über den jeweiligen Muskelbäuchen sowie an naheliegenden Hautarealen mit Knochenkontakt angebracht. Eine separate Erdungselektrode wird zusätzlich ipsilateral zur Stimulationsseite angebracht. In der Kartierung der unteren Extremitäten werden die Muskelaktivitäten der Muskeln *M. tibialis anterior* und *M. gastrocnemius* analog mittels EMG erfasst.

3.4.2.2. Registrierung des Patienten

Zu Beginn der Kartierung erfolgt die sogenannte Registrierung. Dabei erfolgt eine Korrelation zwischen der Kopfoberfläche des Patienten mit der Kortexoberfläche in der MRT-Bildgebung (Krieg, 2017). Dazu werden anatomische Landmarken knorpeliger sowie knöcherner Strukturen verwendet, um eine präzise Navigation während der Motorkartierung gewährleisten zu können. Zur Registrierung des Patienten werden zunächst der rechte und linke Ohrknorpel sowie die Nasenwurzel manuell in der MRT-Bildgebung ausgewählt (Abbildung 2). Anschließend werden diese drei Landmarken am Kopf des Patienten mit einem Digitalisierungswerkzeug eingelesen. Dazu müssen im Registrierungsprozess das Brillengestell und das Digitalisierungswerkzeug simultan von der Infrarotkamera erfasst werden.

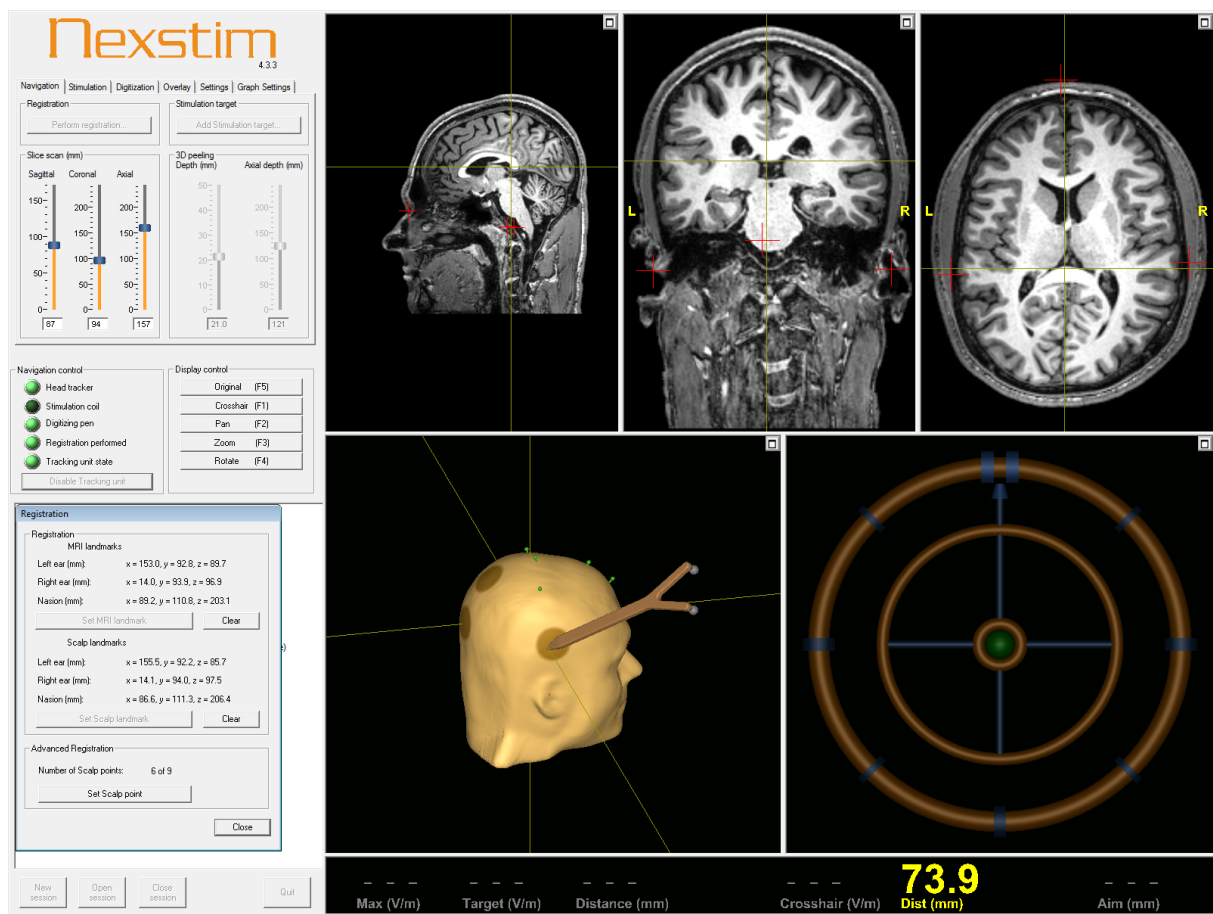


Abbildung 2: Benutzeroberfläche des nTMS-Systems zur Registrierung des Patienten

Auf der linken Seite der Benutzeroberfläche befinden sich die Eingabefelder des nTMS-Systems. Diese ermöglichen unter anderem die Einstellung der Schnittebenen der cMRT-Aufnahmen und die Festlegung der Stimulationsparameter. In den cMRT-Aufnahmen des Patienten in sagittaler, koronarer und transversaler Ansicht wurden die anatomischen Landmarken des Patienten am rechten und linken Ohrknorpel sowie an der Nasenwurzel rot markiert. Die Registrierung des Patienten erfolgt über die manuelle Erfassung der drei festgelegten anatomischen Landmarken sowie anhand von neun Kontrollpunkten auf der Kopfoberfläche mittels eines Digitalisierungswerkzeuges. Die bereits erfassten anatomischen Registrierungspunkte werden mit ihrer Position in einem Zusatzfenster links unten gezeigt.

Im nächsten Schritt müssen neun Kontrollpunkte auf der Kopfoberfläche des Patienten eingelesen werden (Abbildung 3). Dieses Vorgehen zur Registrierung des Patienten ermöglicht eine Stimulation mit einer Präzision von 5 mm (Schmidt et al., 2015).

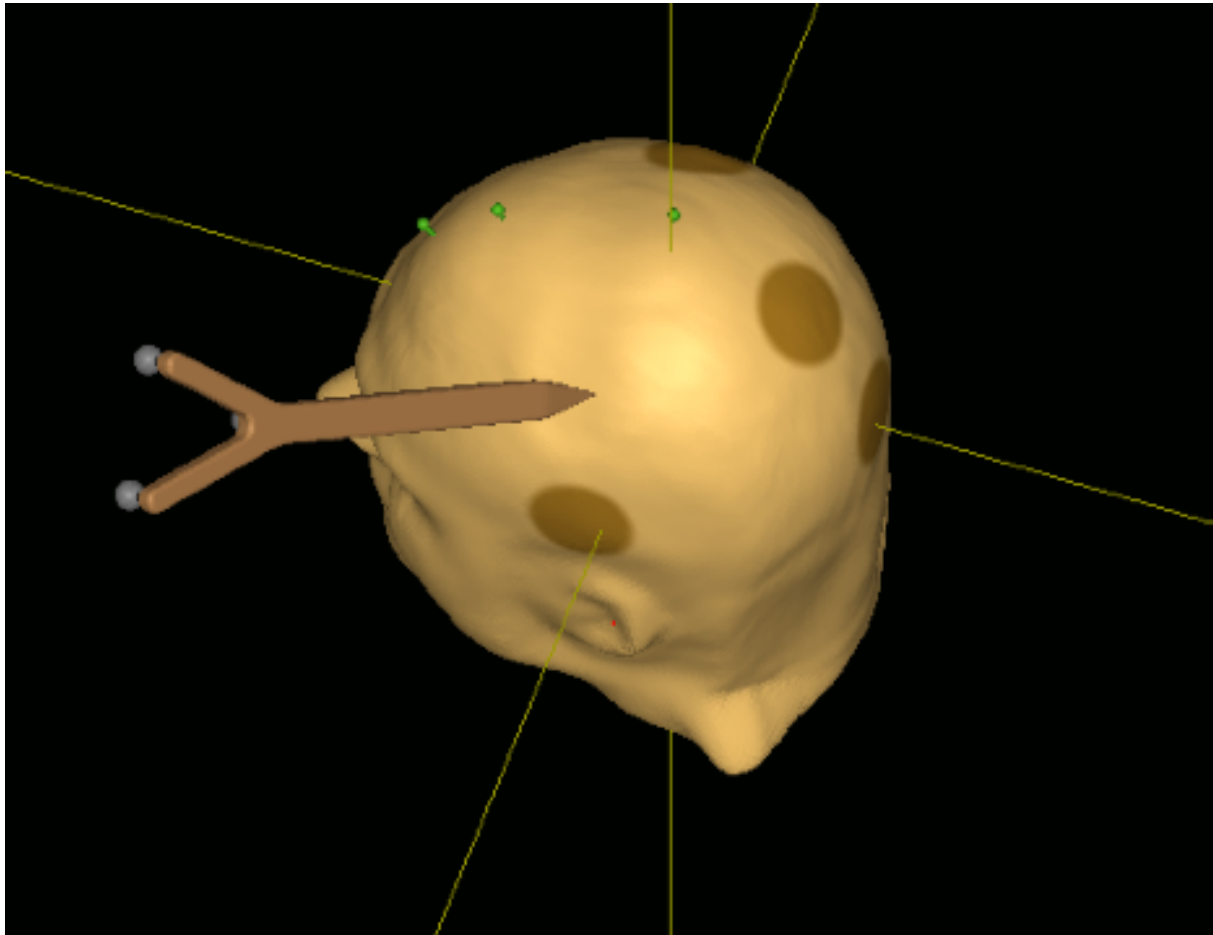


Abbildung 3: Registrierung des Patienten anhand anatomischer Landmarken

Dieses Bildfenster zeigt das Kopfmodell eines Patienten inklusive des Digitalisierungswerkzeuges zur Erfassung der Kontrollpunkte auf der Kopfoberfläche nach Erfassung der drei anatomischen Landmarken. Die braun markierten kreisförmigen Kontrollpunkte werden nach erfolgter Registrierung als grüne Stecknadeln dargestellt.

3.4.2.3. Bestimmung der individuellen Stimulationsintensität

Beginnen wird mit der Kartierung der Gehirnoberfläche auf der Läsionsseite. Aufgrund des Aufbaus des Kortex in kortikalen Säulen erfolgt die Ausrichtung der Magnetspule senkrecht auf den nahegelegenen Sulcus (Brasil-Neto et al., 1992; Picht, 2014). Zunächst erfolgt eine grobe Kartierung im Bereich des Gyrus präcentralis. Es werden Stimulationspunkte gesucht, bei denen bereits bei geringer Stimulationsintensität MEPs registriert werden können. Dazu wird der Gyrus präcentralis mit verschiedenen Intensitäten stimuliert, bis Kortexareale gefunden werden, die auf Stimulation MEPs der Muskeln der oberen Extremitäten im Bereich von 0,1 – 0,5 mV zeigen. Dazu orientiert man sich insbesondere an einer Verdickung des Gyrus präcentralis in die Richtung des Sulcus centralis, dem sogenannten „hand knob“, in dessen Nähe zumeist Motorikareale der Handmuskeln lokalisiert sind (Niskanen et al., 2010; Wassermann et al., 1996). Zu Beginn wählt man einen größeren Abstand zwischen den

einzelnen Stimulationspunkte als in der anschließenden exakten Kartierung. Nach der groben Kartierung werden die Stimulationspunkte analysiert. Es wird ein Stimulationspunkt ausgewählt, der bei geringer Stimulationsintensität klare MEPs vor allem in den Ableitungen der Muskeln M. abductor pollicis brevis und M. abductor digiti minimi zeigt. Dieser wird nun zur Bestimmung der individuellen Stimulationsschwelle („Resting Motor Threshold“ = rMT) verwendet. Dazu werden für diesen Punkt zunächst verschiedene Angulierungen der Spule getestet, um die ideale Ausrichtung der Spule zu finden, bei der die stärksten MEPs ausgelöst werden. Dabei ist die Orientierung der Spule zumeist senkrecht auf den zu stimulierenden Gyrus. Daraufhin erfolgt die Bestimmung des individuellen rMT des Patienten. Anhand von mindestens zehn Stimulationen des ausgewählten Stimulationspunkt wird die individuelle Stimulationsintensität errechnet (Abbildung 4). Zur optimalen Orientierung und Positionierung der Spule dient eine optische Angulierungshilfe (Abbildung 4). Eine Stimulation wird dabei von der Software nur unter optimaler Ausrichtung der Spule ausgeführt.

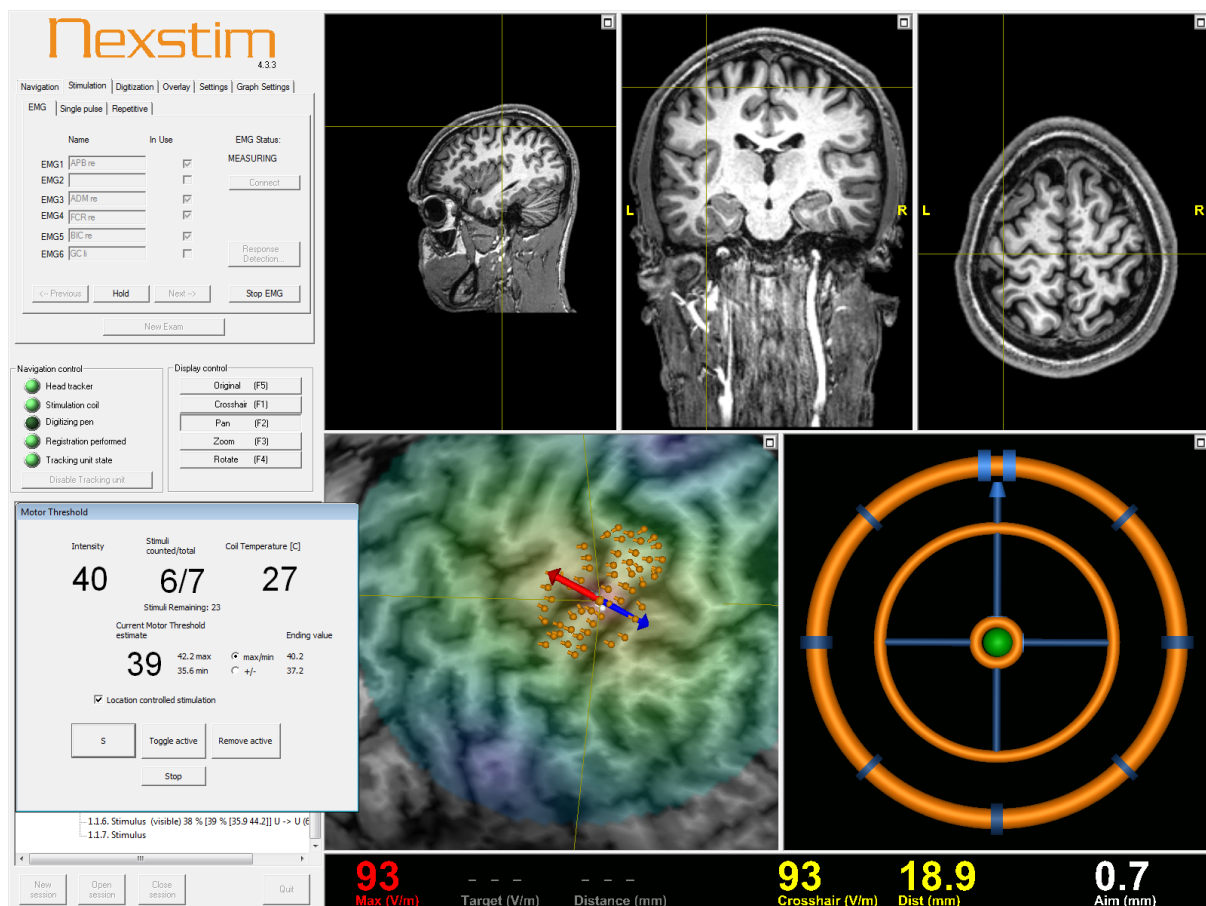


Abbildung 4: Benutzeroberfläche des nTMS-Systems während der Bestimmung der individuellen Stimulationsschwelle des Patienten

Das Bildfenster unten rechts visualisiert die Positionierung und Ausrichtung der Magnetspule in Bezug auf den festgelegten Stimulationspunkt. Nur bei optimaler Einstellung wird die

zentrale Kugel grün dargestellt und eine Stimulation ermöglicht. Das Zusatzfenster links zeigt die aktuelle Stimulationsintensität und die aktuelle Schätzung der individuellen Stimulationsschwelle.

3.4.2.4. Kartierung der Kortexareale

Zunächst erfolgt die Kartierung der oberen Extremitäten des Patienten. Dazu wird eine Stimulationsintensität von 110% des rMT verwendet. Dabei wird zunächst die Kortexoberfläche des Gyrus präcentralis und Gyrus postcentralis mit einem Abstand von 5-10 mm zwischen den einzelnen Stimulationspunkten kartiert. Die Orientierung der Spule ist dabei senkrecht auf den jeweiligen Gyrus (Abbildung 5). Um alle motor-positiven Kortexareale zu erfassen, müssen zur kompletten Kartierung alle motor-positiven Stimulationspunkte durch zwei Reihen von nTMS-Stimulationspunkten ohne MEP-Antwort abgegrenzt werden. So können positive Stimulationspunkte auch bei verstreuter Lage erfasst werden (Krieg, 2017).

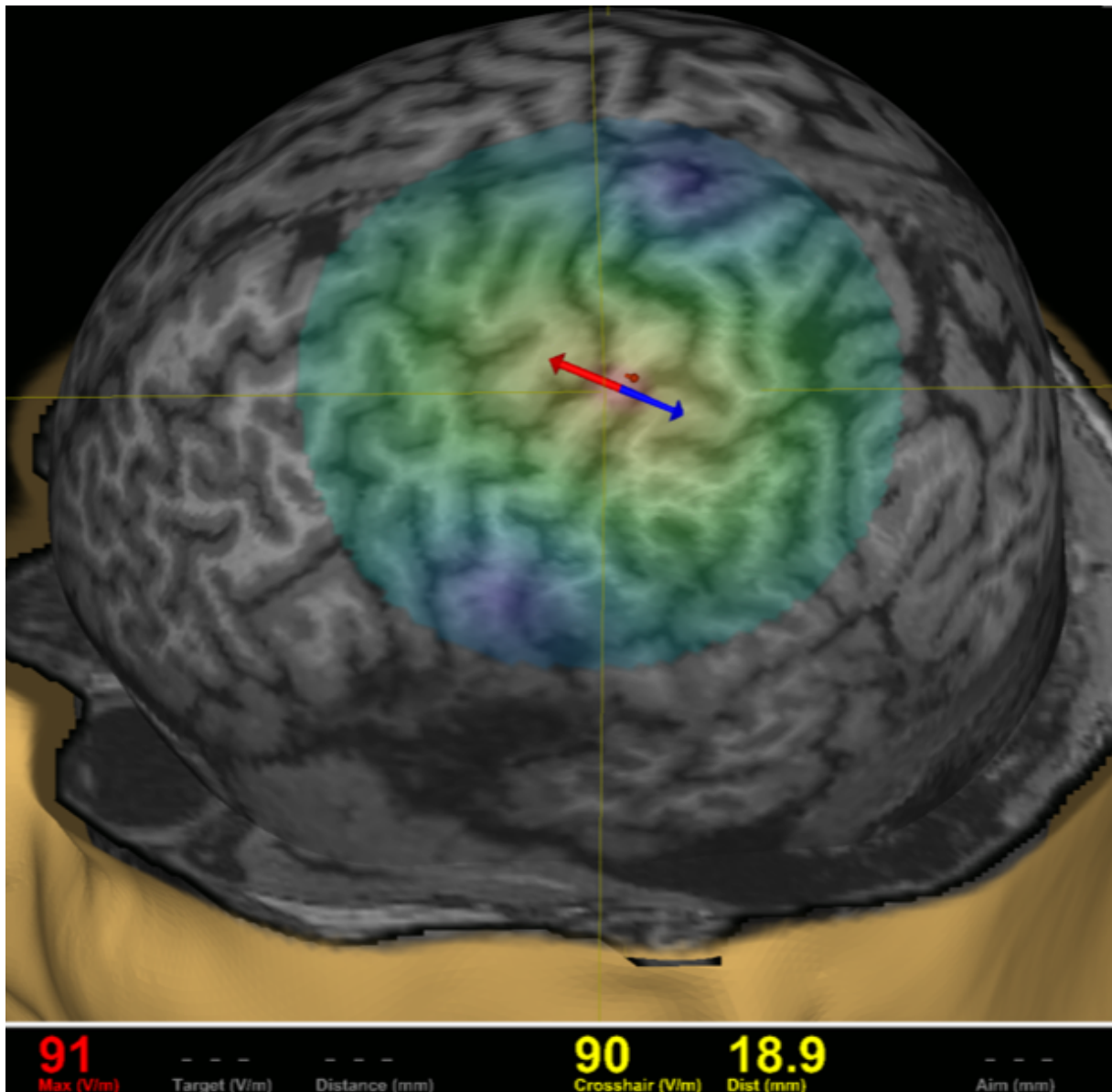


Abbildung 5: Orientierung der Magnetspule zur Kartierung der oberen Extremitäten

Die Orientierung der Magnetspule wird mit Hilfe eines rot-blauen Pfeils dargestellt. Die maximale Stärke des elektrischen Feldes bei Stimulation wird unten links in V/m eingeblendet. Zur Kartierung der Motorikareale der oberen Extremitäten ist eine Orientierung der Spule senkrecht auf den zu stimulierenden Gyrus nötig.

Die Kartierung der unteren Extremitäten erfolgt mit einer Intensität von mindestens 130% des rMT. Hierbei wird eine Stimulation der Gyrus präcentralis und Gyrus postcentralis nahe des Interhemisphärenspaltes sowie 2 cm rostral und kaudal entlang des Interhemisphärenspaltes durchgeführt. Die Orientierung des Coils ist in diesem Fall senkrecht zum Interhemisphärenspalt (Abbildung 6).

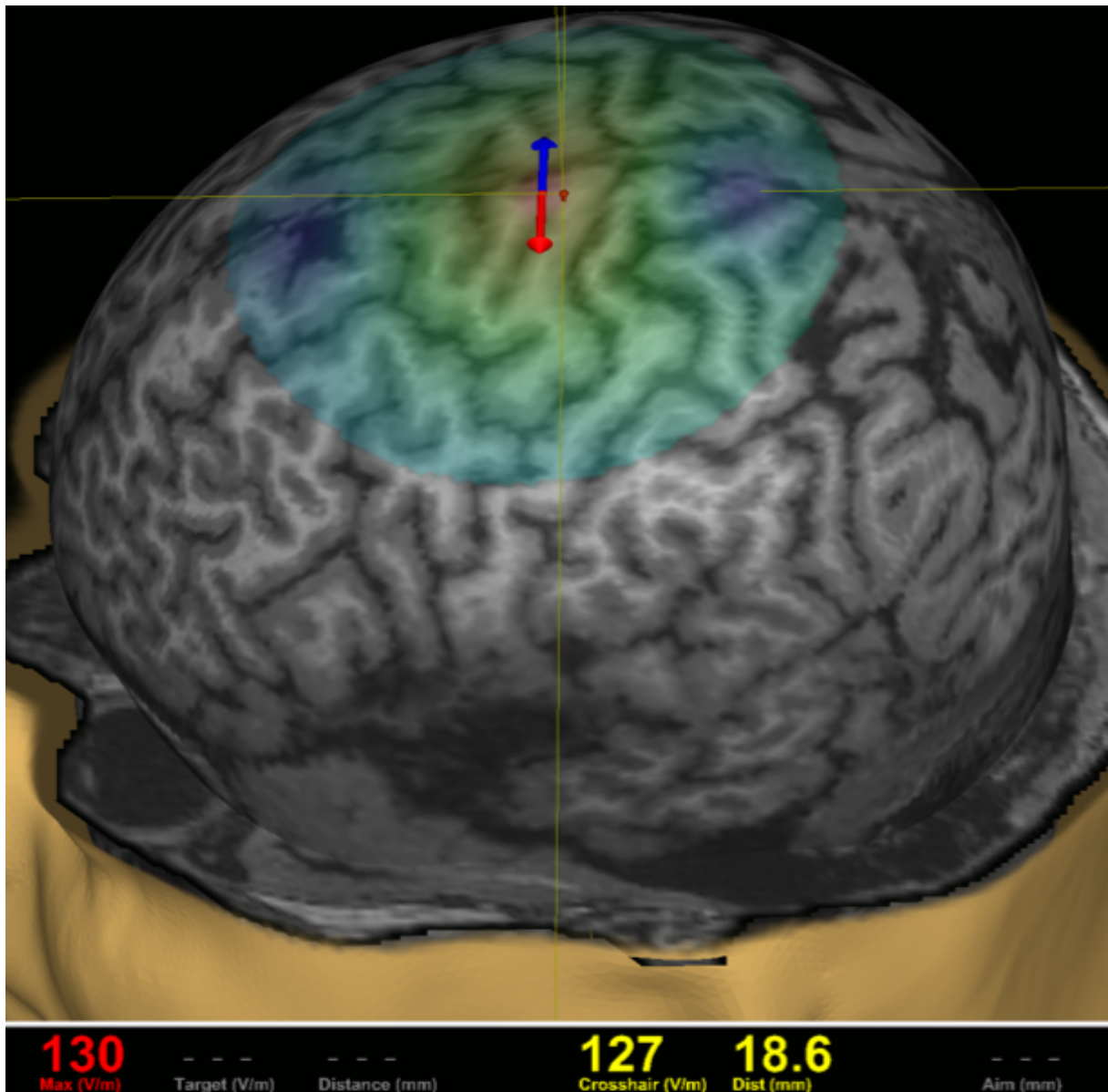


Abbildung 6: Orientierung der Magnetspule zur Kartierung der unteren Extremitäten
 Die Orientierung der Magnetspule wird mit Hilfe eines rot-blauen Pfeils dargestellt. Die maximale Stärke des elektrischen Feldes bei Stimulation wird unten links in V/m eingeblendet. Die Kartierung der unteren Extremitäten erfolgt mit einer Spulenorientierung senkrecht auf den Interhemisphärenspalt.

Zur Kartierung der zweiten Gehirnhälfte werden erneut EMG-Elektroden auf der kontralateralen Körperhälfte angebracht werden. Das Mapping folgt dem gleichen Ablauf, hier wird ebenfalls mit der Suche des Hotspots und Bestimmung des rMT begonnen.

3.4.3. Auswertung der Kartierung

In der Auswertung erfolgt eine Beurteilung der Stimulationspunkte mit Hilfe der EMG-Aufzeichnungen (Abbildung 7). Dabei werden die Latenzzeit und die Amplitude der MEPs

analysiert. Beträgt die MEP-Amplitude eines Stimulationpunktes mindestens $50\ \mu\text{V}$ und liegt die MEP-Latenzzeit im Rahmen der spezifischen MEP-Latenzzeit für die oberen und unteren Extremitäten, so wird dieser Stimulationspunkt als motor-positiv gewertet (Abbildung 7). Nur diese Stimulationspunkte werden in der Generierung des nTMS-Motorikareals berücksichtigt (Abbildung 8).

Anschließend wird die MRT-Bildgebung mit integrierten nTMS-Stimulationspunkten im DICOM(Digitale Bildgebung und Kommunikation in der Medizin)-Format exportiert. Diese Daten können nun zur Traktographie und OP-Planung eingesetzt werden.



Abbildung 7: Elektromyographieableitungen motor-positiver Stimulationspunkte der oberen und unteren Extremitäten

Dieser Ausschnitt der Benutzeroberfläche des nTMS-Systems zeigt die EMG-Ableitungen motor-positiver Stimulationspunkte einer Motorikkartierung. Zur Kartierung der oberen Extremitäten (Abbildung A) werden die Ableitungen von *M. abductor pollicis brevis* (grün), *M. abductor digiti minimi* (gelb), *M. flexor carpi radialis* (hellblau) und *M. biceps brachii* (violett) registriert. Für die unteren Extremitäten (Abbildung B) werden die Muskelaktivitäten von *M. tibialis anterior* und *M. gastrocnemius* verwendet.

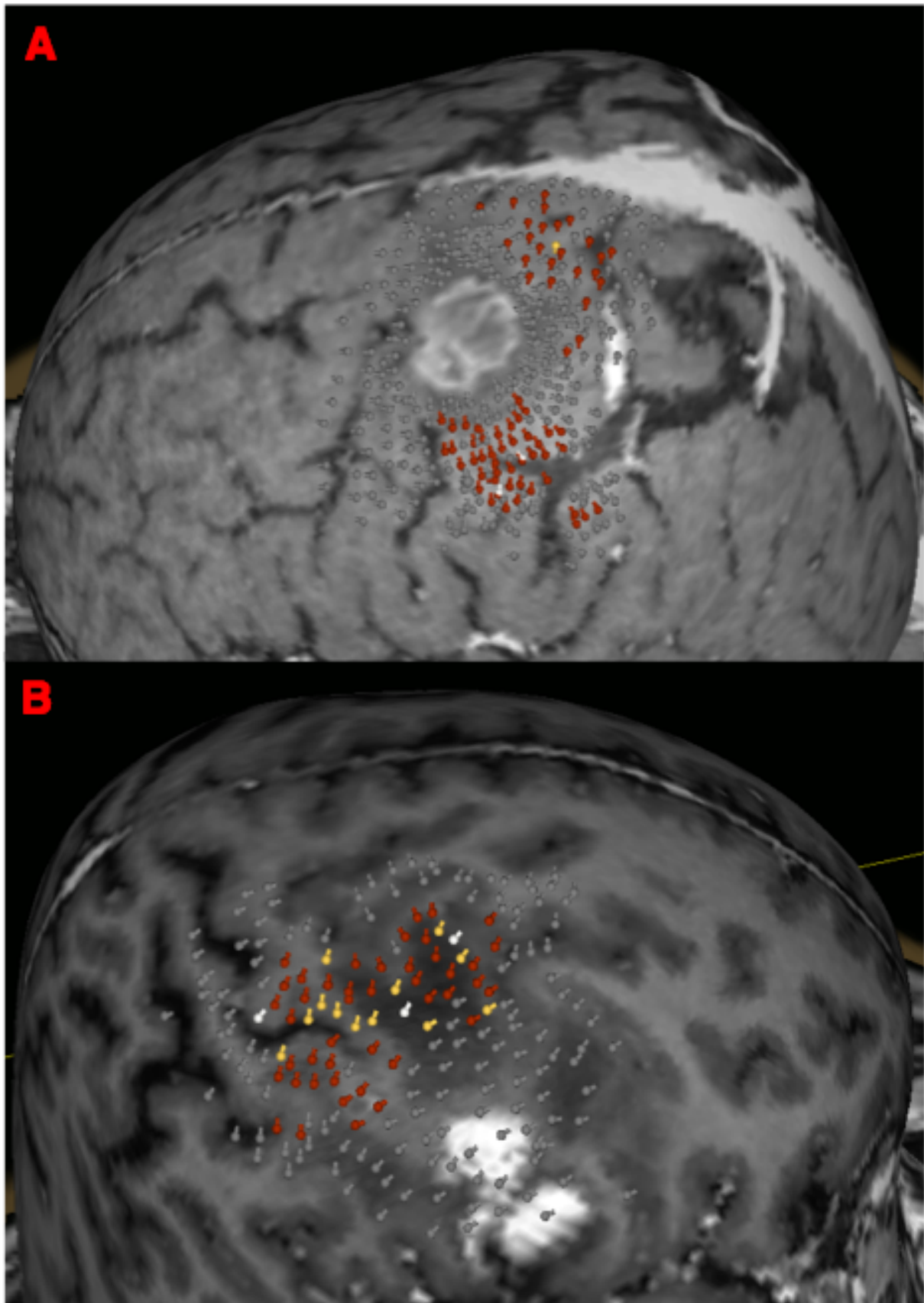


Abbildung 8: Darstellung der Stimulationspunkte einer Motorikkartierung

Diese Abbildung zeigt die Stimulationspunkte einer Motorikkartierung eines Patienten mit einem Glioblastom in der linken Hemisphäre (A) sowie eines Patienten mit einer

supratentoriellen Gehirnmetastase in der linken Hemisphäre (B). Die grau dargestellten Stimulationspunkte zeigten auf Stimulation keine MEPs über 50 μV und wurden daher als motor-negativ gewertet. Motor-positive Stimulationspunkte werden farbig dargestellt (rot > 50 μV , gelb > 500 μV , weiß > 1000 μV).

3.5. Integration von nTMS in die Strahlentherapieplanung

Nach der Auswertung der nTMS Motorikkartierung mit einem Nexstim eXimia NBS System (Version 4.3; Nexstim Plc., Helsinki, Finland) werden die positiven Stimulationspunkte zusammen mit dem MRT-Datensatz im DICOM-Format exportiert. Im DICOM-Format können die Daten in ein Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem („picture archiving and communication system“ = PACS) geladen werden. Die Software zur Strahlentherapieplanung (Eclipse, Version 13.0; Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) kann auf das PACS-System zugreifen. So kann die MRT-Bildgebung inklusive der nTMS-Stimulationspunkte importiert werden und diese dem jeweiligen Patienten in der RT-Planungssoftware zugewiesen werden (Abbildung 9).

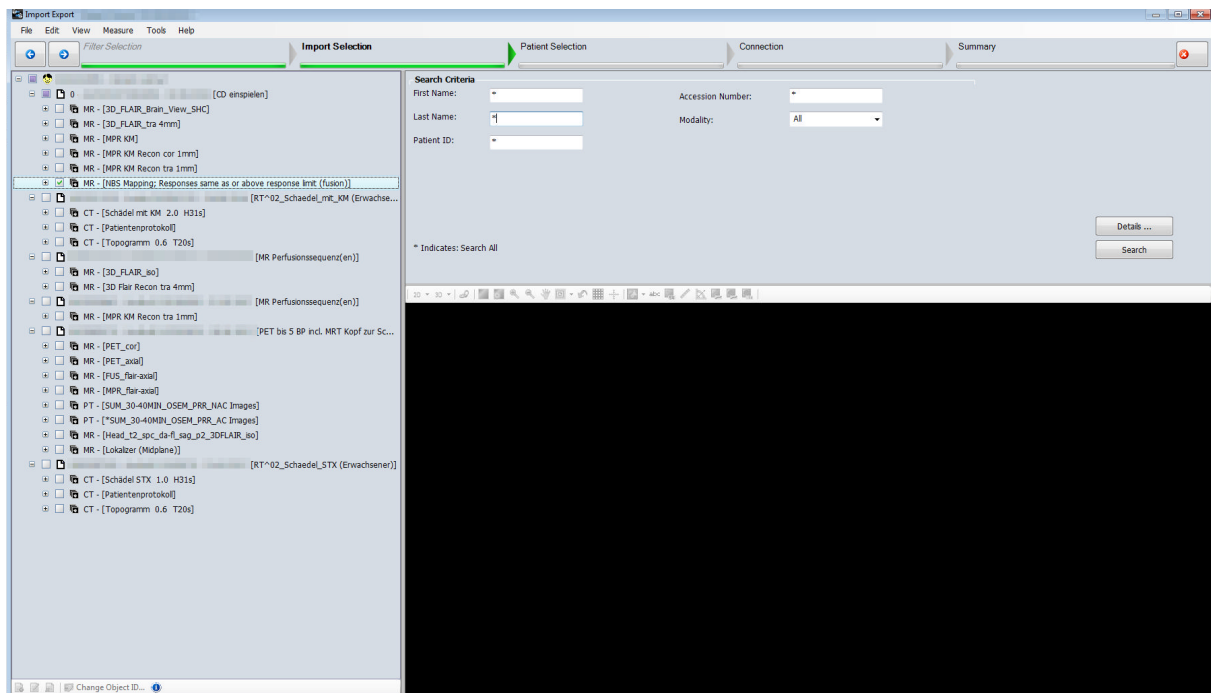


Abbildung 9: Bildimportfunktion der Bestrahlungsplanungssoftware

Die Registrierfunktion „Registration“ der RT-Planungsfunktion enthält die Importfunktion „Import Export“. Diese ermöglicht den Import von Patientenaufnahmen in die RT-Planungssoftware. Zunächst werden die Datenquelle und der jeweilige Patient ausgewählt. Im exemplarischen Patientenfall werden alle Aufnahmen des Patienten, die im PACS gespeichert sind, dargestellt. Die hier ausgewählte cMRT-Bildgebung der nTMS-Motorikkartierung im DICOM-Format kann anschließend in den Patientenordner der RT-

Planungssoftware importiert werden. Damit steht sie zur weiteren RT-Planung zur Verfügung.

Die importierte Aufnahme kann anschließend dargestellt werden und kann gemeinsam mit den bereits vorhandenen Patientenaufnahmen zur weiteren Bearbeitung genutzt (Abbildung 10).



Abbildung 10: Registrierfunktion der Bestrahlungsplanungssoftware

Die Registrierfunktion „Registration“ der RT-Planungssoftware ermöglicht den Import und die Verwaltung der Patientenaufnahmen. Hier ist in einem exemplarischen Patientenfall die neu importierte cMRT-Bildgebung der nTMS-Untersuchung dargestellt. Die motor-positiven nTMS-Stimulationspunkte kommen in dieser Aufnahme als weiße Quader zur Darstellung.

Im nächsten Schritt werden diese MRT-Aufnahmen mit der Planungs-CT-Aufnahme fusioniert (Abbildung 11). Die Fusion erfolgt dabei automatisiert durch die eingebettete Funktion „Auto Matching“ (Abbildung 11). Im Falle von Ungenauigkeiten besteht zusätzlich die Möglichkeit zur manuellen Korrektur. Auch die postoperative MRT-Bildgebung wird mit dem Planungs-CT-Aufnahme fusioniert. Dies ermöglicht eine Integration der Risikostrukturen und Zielvolumina der präoperativen sowie der postoperativen MRT-Bildgebung in die Planungs-CT-Aufnahme. Die Fusion der verschiedenen Aufnahmen ermöglicht somit eine Konturierung der jeweiligen Strukturen in der bevorzugten Bildgebung und eine Darstellung aller Strukturen in jeder der verknüpften Aufnahmen.

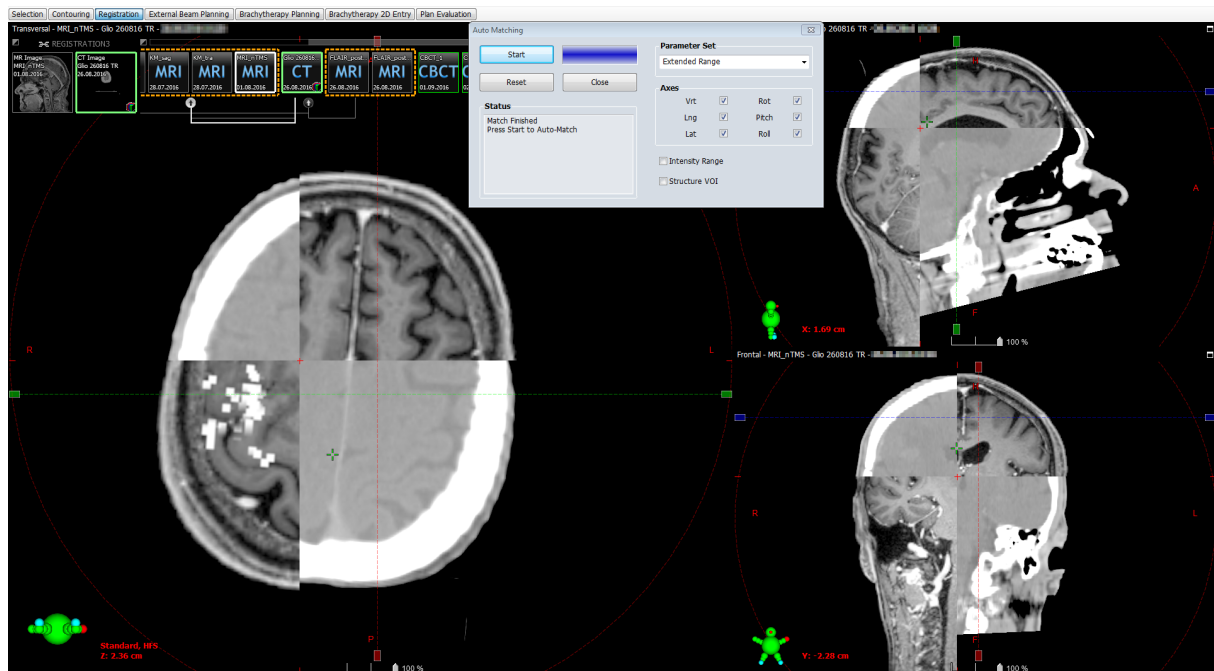


Abbildung 11: Automatische Fusion einer Planungs-CT-Aufnahme mit einer cMRT-Bildgebung

Die Registrierfunktion „Registration“ ermöglicht eine automatische Fusion der Planungs-CT-Aufnahme inklusive der Bestrahlungsvolumina mit der präoperativen cMRT-Aufnahme inklusive der nTMS-Stimulationspunkte. Das eingeblendete Fenster zeigt dabei die Funktion „Auto Matching“ zur automatisierten Fusion beider Aufnahmen. Eine Fensterungsfunktion ermöglicht eine manuelle Überprüfung der Fusion von der cMRT- und CT-Aufnahmen.

3.6. Bestrahlungsplanung unter Berücksichtigung von nTMS-Daten

3.6.1. Bestrahlungstechnik

Die perkutane Strahlentherapie maligner Gehirntumore erfolgt mit Hilfe moderner Bestrahlungstechniken, wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT). In der IMRT wird der Tumor aus festen Winkelstellungen bestrahlt. Die Bestrahlungsintensität innerhalb der Bestrahlungsfelder kann individuell angepasst werden. Dazu befindet sich im Kopf des Bestrahlungsgerätes ein strahlenabsorbierendes Blendensystem, ein Mehrblattkolimator (Teh et al., 1999). Im Vergleich zur konventionellen dreidimensionalen Strahlentherapie ermöglicht dies eine präzisere Bestrahlung des Zielvolumens unter Schonung umliegender Risikostrukturen (Hermanto et al., 2007; MacDonald et al., 2007). Die volumetrisch modulierte Rotationsbestrahlung (VMAT) ist eine sehr winkelgetreue Bestrahlungstechnik angelehnt an die konventionelle IMRT. In der VMAT erfolgt die Bestrahlung unter Rotation der Bestrahlungseinheit, der Gantry, mit kontinuierlicher Anpassung des Bestrahlungsfeldes

mittels Mehrblattkollimator (Otto, 2008). Dieses dynamische Verfahren ermöglicht im Vergleich zur IMRT kürzere Behandlungszeiten bei zugleich geringer Toxizität (Andrevska et al., 2014; Ma et al., 2010). Da die VMAT eine bessere Schonung der Risikostrukturen im umliegenden Hirngewebe erzielt, wird dieses Verfahren in der Therapie von Gliomen und von Metastasen bevorzugt (Andrevska et al., 2014; Briere et al., 2017; Croker et al., 2016).

Alle Bestrahlungspläne dieser Studie wurden als VMAT-IMRT-Pläne für Geräte mit zwei Bestrahlungsbögen (Arcs) berechnet. Die Bestrahlung erfolgte mit 6 MeV Photonen aus einem Linearbeschleuniger (LINAC) mit Mehrblattkollimator (Varian, USA) (Specht et al., 2016). Zur korrekten Positionierung des Patienten im Bestrahlungsgerät wurde eine Gesichtsmaske aus thermoplastischem Material (Brainlab, Germany) verwendet. Die tägliche Positionskontrolle im Bestrahlungsgerät erfolgte bei Gliomen mittels Cone-Beam-CT-Bildgebung. Für Patienten mit Gehirnmetastasen wurde ein ExacTrac Positionierungssystem (Brainlab, Germany) inklusive CT-Bildgebung eingesetzt.

3.6.2. Bestrahlungsplanung und Bestrahlungsmodalitäten

Für die Definition der Zielvolumina in der Bestrahlungsplanung ist eine aktuelle, hochauflösende anatomische Bildgebung notwendig. Dazu wird eine kontrastmittelverstärkte CT-Aufnahme des Kopfes mit einer Schichtdicke von maximal 3mm und eine cMRT-Bildgebung, welche aufgrund eines möglichen Tumorwachstums nicht älter als 14 Tage sein sollte, eingesetzt (Jansen et al., 2000; Niyazi et al., 2016). Die Bildgebung mittels MRT dient der genauen Darstellung der anatomischen Strukturen des Weichteilgewebes, während die Computertomographie die Abgrenzung der Knochenstrukturen und die genaue Festlegung der Bestrahlungsfelder ermöglicht. Für die genaue Planung der Bestrahlung werden jeweils spezifische Zielvolumina definiert, die abhängig von der Art des Tumors und des Bestrahlungsschemas sind.

3.6.2.1. Bestrahlungsschema hochgradiger Gliome

Diese Studie umfasst die adjuvante Strahlentherapie von HGG. Da es bei Glioblastomen fast immer zu Rezidiven an der ursprünglichen Tumorlokalisierung kommt, wird postoperativ die Resektionshöhle bestrahlt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Bestrahlungspläne der HGG zu ermöglichen, wurden diese für alle HGG einheitlich gemäß des Bestrahlungsschemas nach Stupp et. al mit 30 Bestrahlungsfractionen à 2 Gy berechnet (Stupp et al., 2005). Für die Planung der Bestrahlung und Berechnung der Bestrahlungsdosis müssen exakte Zielvolumina definiert werden (Abbildung 12). Im Falle der HGG setzten sich diese wie folgt zusammen (Diehl et al., 2019; Niyazi et al., 2016):

GTV (Gross Tumor Volume): makroskopisches Tumolvolumen, das der Resektionshöhle und den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der T1-Sequenz der MRT-Bildgebung entspricht.

CTV (Clinical Target Volume): klinisches Zielvolumen, das das GTV zuzüglich eines Sicherheitsrandes von 2,0 cm umfasst und optional um T2-FLAIR-hyperintense Areale mit einem Sicherheitssaum von 1,0 cm erweitert wird.

PTV (Planning Target Volume): Planungs-Zielvolumen, das aus dem CTV zusätzlich eines Sicherheitsrandes von 0,3-0,5cm erstellt wird.

Boostvolumen: zusätzliches Zielvolumen, das sich aus dem GTV und einem Randsaum von 5mm zusammensetzt und für die Bestrahlungspläne mit zusätzlicher Dosiserhöhung mittels simultan integriertem Boost (SIB) benötigt wird.

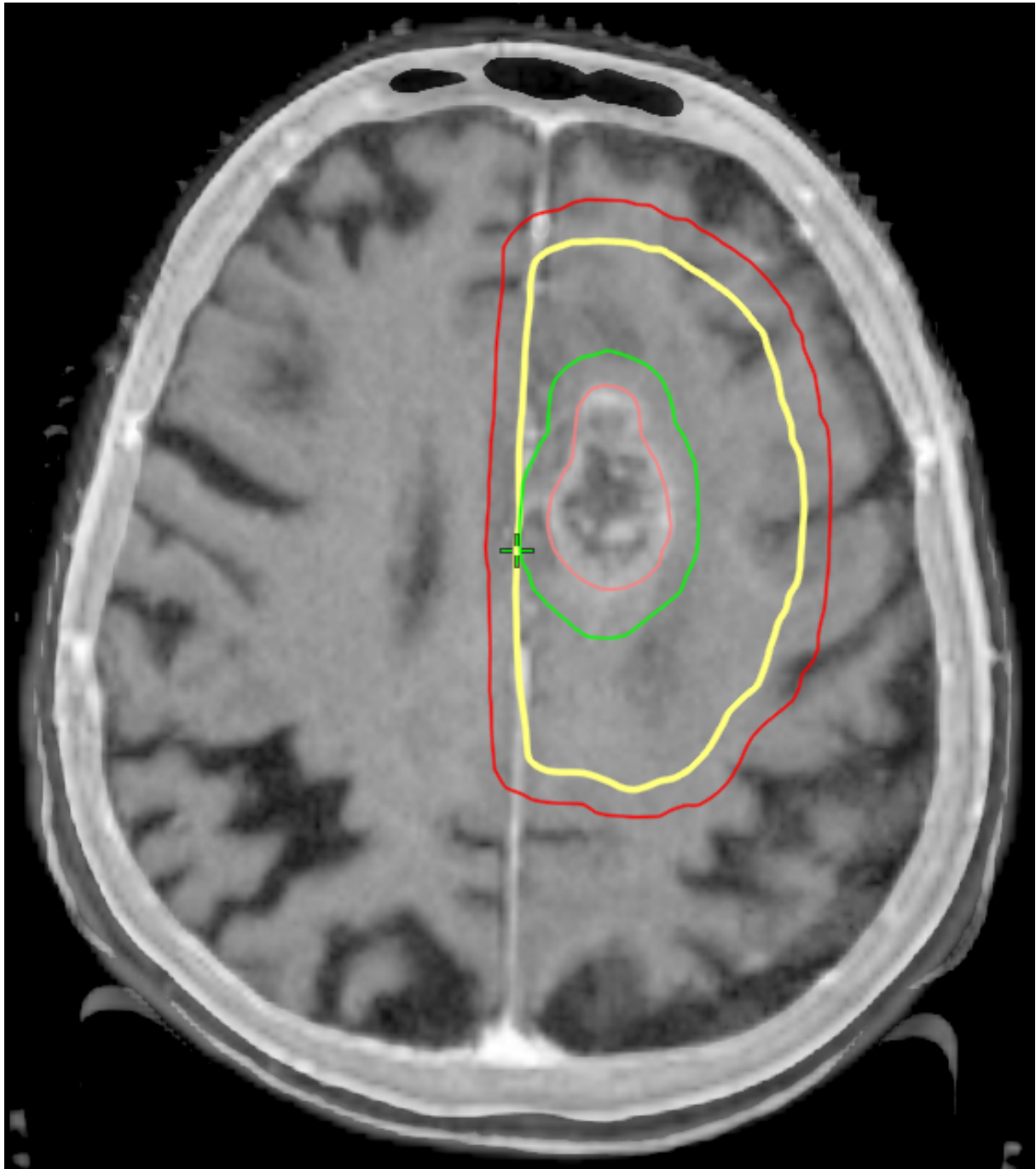


Abbildung 12: Darstellung der Zielvolumina in der Bestrahlungsplanung von hochgradigen Gliomen

Die Abbildung zeigt die Zielvolumina GTV (pink), CTV (gelb), PTV (rot) und Boostvolumen (grün) in der RT-Planung von HGG in einer fusionierten Darstellung aus dem Planungs-CT und der präoperativen T1-cMRT-Aufnahme eines exemplarischen Patientenfalls.

Durch das CTV kann eine mögliche mikroskopische Ausbreitung des Tumors abgedeckt werden. Der Sicherheitsrand im PTV ist notwendig um Ungenauigkeiten zu kompensieren, die sich aus der Fusion von MRT- und CT-Bildgebung, der Positionierung des Patienten im Bestrahlungsgerät und unvermeidbaren minimalen Bewegungen des Patienten

zusammensetzen. Die therapeutische Bestrahlungsdosis von 60 Gy wird auf das PTV normiert, sodass mindestens 95% des PTVs in der 95%-Isodose liegen, also mindestens 95% der Bestrahlungsdosis erhalten (Niyazi et al., 2016). Als Planungsziel wurde auf eine mediane Bestrahlungsdosis von 60 Gy normiert, sodass mindestens 50% des PTV mit mindestens 60 Gy bestrahlt wurden (Diehl et al., 2019). Die tolerierte Minimaldosis betrug dabei 95% der Gesamtdosis (57 Gy), die tolerierte Maximaldosis war 107% (64,2 Gy). Die RT-Planerstellung erfolgte gemäß des Berichts Nummer 83 der internationalen Kommission für Bestrahlungseinheiten und –messungen (ICRU 83) (Hodapp, 2012; ICRU, 2010). Für die zusätzlich berechneten Bestrahlungspläne mit simultan integriertem Boost erfolgt im Rahmen der Bestrahlung eine Dosiserhöhung innerhalb dieses Boostvolumens. Die mediane Dosis innerhalb des Boostvolumens beträgt dabei 70 Gy (Diehl et al., 2019).

Neben der Definition der Zielvolumina stellt die Konturierung der Risikostrukturen einen ebenso wichtigen Bestandteil der Strahlentherapieplanung dar. Dadurch sollen die therapiebedingten Nebenwirkungen minimiert werden. Zu den Risikostrukturen des Bestrahlungsfelds des Gehirns gehören insbesondere die Sehnerven inklusive Chiasma opticum, die Augen inklusive Retinae und Linsen, die Cochleae, die Hypophyse, der Hypothalamus, der Hirnstamm sowie die Tränendrüsen (Tabelle 1) (Niyazi et al., 2016; Scocciati et al., 2015). Diese werden ebenso konturiert, um die Bestrahlungsdosis der jeweiligen Risikostruktur („organ at risk“ = OAR) in der Berechnung der Bestrahlungspläne zu berücksichtigen, um diese so niedrig wie möglich zu halten. Für die OARs sind dazu vor allem der arithmetische Mittelwert der Bestrahlungsdosis im angegebenen Volumen (D_{mean}) und die maximale Bestrahlungsdosis im angegebenen Volumen (D_{max}) von Bedeutung (Niyazi et al., 2016).

Risikostruktur	Dosisziel
Hirnstamm	$D_{mean} \leq 54\text{Gy}$; 1-10 cm³ $D_{mean} < 59\text{ Gy}$ (peripher)
Chiasma opticum	$D_{max} < 55\text{Gy}$
Cochlea	Idealerweise einseitig $D_{mean} < 45\text{ Gy}$
Macula	$D_{mean} < 45\text{Gy}$
Tränendrüse	$D_{max} < 40\text{Gy}$
Linse	Idealerweise $D_{mean} < 6\text{ Gy}$; maximal $D_{mean} < 10\text{Gy}$
Sehnerv	$D_{max} \leq 54\text{Gy}$
Hypophyse	$D_{max} < 50\text{Gy}$

Tabelle 1: Dosisbeschränkungen anatomischer Risikostrukturen

Die Tabelle zeigt die Dosisbeschränkungen der Risikostrukturen in der Bestrahlungsplanung von HGG (in Anlehnung an Tabelle 2 aus (Niyazi et al., 2016))

Elementares Element dieser Studie war die Einführung des primären Motorkortex als Risikostruktur. Der primäre Motorkortex wurde mittels nTMS-Motorikkartierung erfasst. Analog zu den anderen Risikostrukturen kann in der RT-Planung auch die Dosis dieser Struktur begrenzt werden. Die Bestrahlungsdosis innerhalb der nTMS Motorikareale wurde auf eine **mittlere Dosis von 45 Gy** beschränkt (Diehl et al., 2019). Anteile der Motorikareale, die innerhalb des PTVs lagen, konnten nicht berücksichtigt werden, da die therapeutisch essentielle Dosis des PTVs nicht eingeschränkt werden sollte (Diehl et al., 2019). Für die Patienten mit HGG wurden jeweils drei Bestrahlungspläne erstellt (Abbildung 13) (Diehl et al., 2019):

Konventioneller Bestrahlungsplan: Aktueller Therapiestandard für HGG mit einem Bestrahlungsschema aus 30 Fraktionen zu je 2 Gy ohne Berücksichtigung der nTMS-Daten.

Bestrahlungsplan unter Berücksichtigung der nTMS-Daten: Konventionelles Bestrahlungsschema, jedoch mit Begrenzung der mittleren Dosis der nTMS-Motorikareale außerhalb des PTVs auf 45 Gy (Diehl et al., 2019).

Bestrahlungsplan mit simultan integriertem Boost unter Berücksichtigung der nTMS-Daten: Bestrahlungsschema mit zusätzlicher Dosiserhöhung im Boostvolumen auf 70 Gy und Dosisbegrenzung der nTMS-Motorikareale außerhalb des PTVs auf 45 Gy (Diehl et al., 2019)

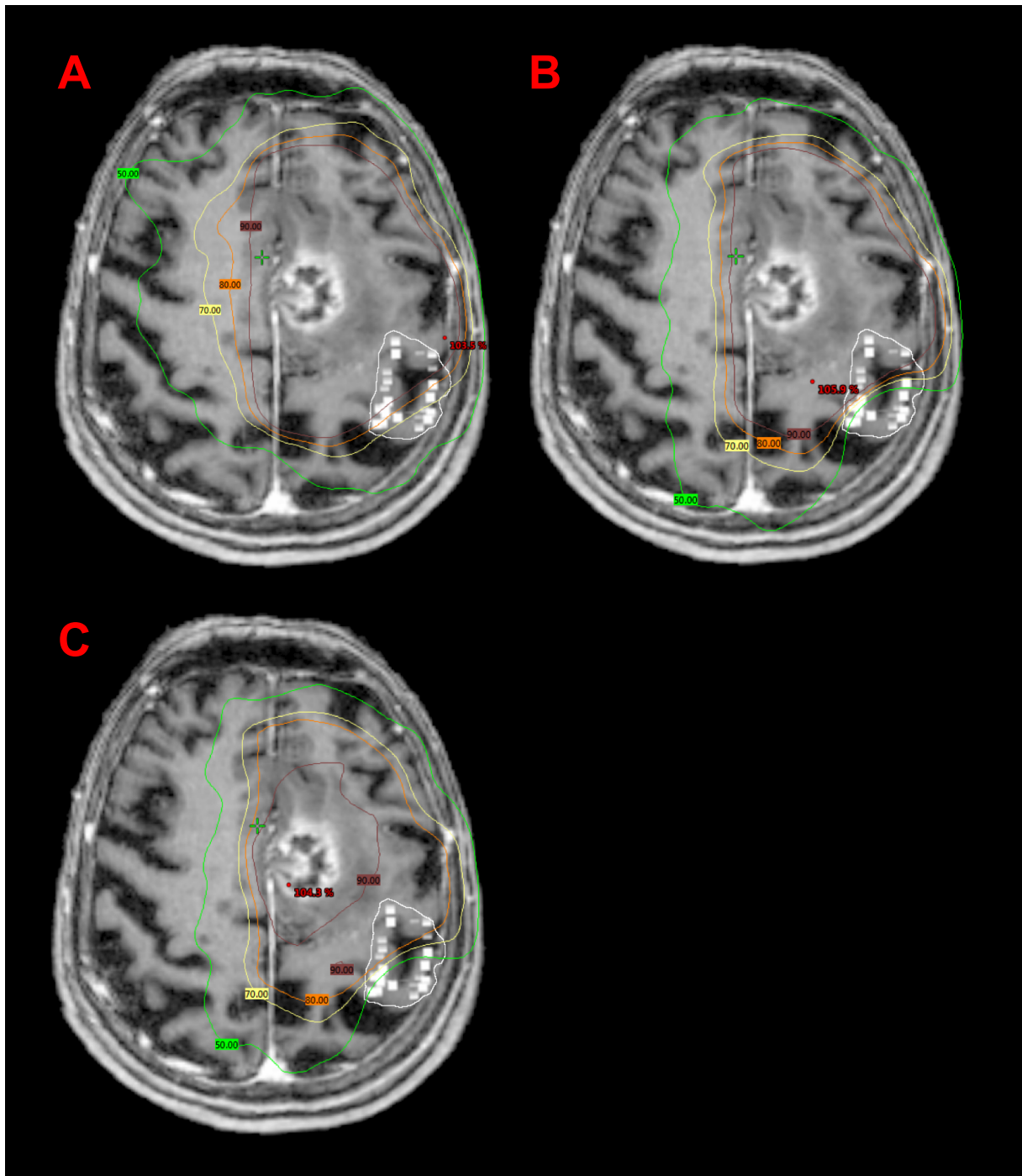


Abbildung 13: Dosisverteilung der Bestrahlungspläne mit und ohne Berücksichtigung der nTMS-Daten sowie mit simultan integriertem Boost

Dargestellt ist die Dosisverteilung der drei Bestrahlungsplanmodalitäten in der präoperativen cMRT-Aufnahme eines exemplarischen Patienten: RT-Plan ohne Berücksichtigung der nTMS-Daten (A), RT-Plan mit nTMS-Daten (B) und RT-Plan mit SIB bis 70 Gy inklusive nTMS-Daten (C). Die 90%- (braun), 80%- (orange), 70%- (gelb) und 50%-Isodosen (grün) sind jeweils für die Bestrahlungsdosis von 60 Gy (Pläne A und B) beziehungsweise 70 Gy (Plan C) dargestellt.

3.6.2.2. Bestrahlungsschema Metastasen

Für die Gruppe der Metastasen ist das Vorgehen in der RT-Planung ähnlich. Als Bestrahlungsschema kommt die hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie (HFSRT) zum Einsatz. Eine Gesamtdosis von 35 Gy wird dabei in 7 Fraktionen zu jeweils 5 Gy abgegeben. Die Zielvolumina der HFSRT sind dabei wie folgt definiert (Abbildung 14) (Combs et al., 2018; Schwendner et al., 2018):

GTV (*Gross Tumor Volume*): makroskopisches Tumolvolumen, das der Resektionshöhle und den kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der T1-Sequenz der MRT-Bildgebung entspricht.

CTV (*Clinical Target Volume*): Klinisches Zielvolumen, das aus dem GTV zusätzlich eines Sicherheitsrandes von 0,2 cm erstellt wird.

PTV (*Planning Target Volume*): Planungs-Zielvolumen, das aus dem CTV zusätzlich eines Sicherheitsrandes von 0,1cm - 0,3 cm erstellt wird.

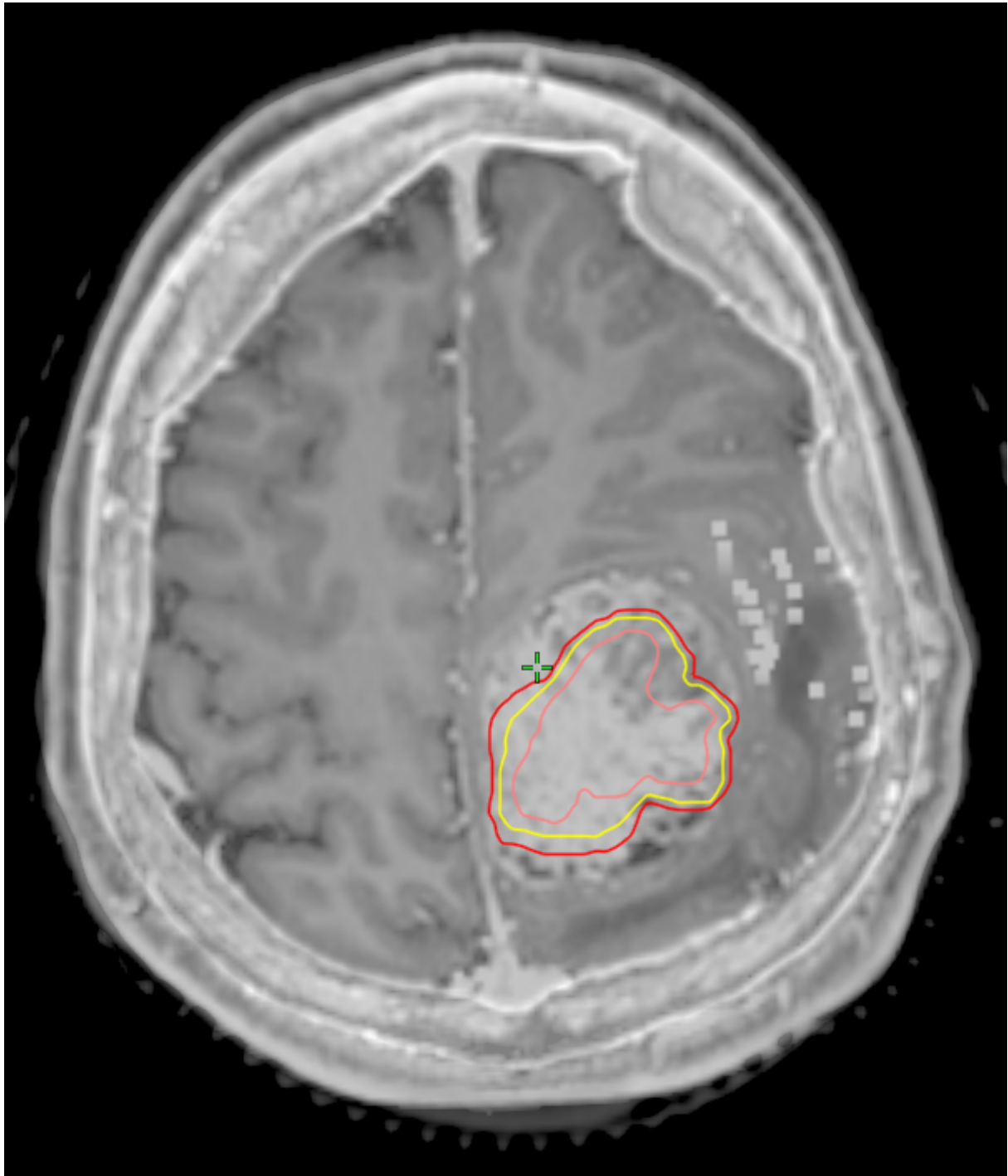


Abbildung 14: Darstellung der Zielvolumina in der Bestrahlungsplanung von Gehirnetastasen

Die Zielvolumina GTV (pink), CTV (gelb) und PTV (rot) zur RT-Planung der HFSRT sind in einer Fusion aus dem Planungs-CT und der präoperativer T1-MRT-Aufnahme anhand eines exemplarischen Patientenfalls dargestellt.

Der Sicherheitsrand des CTVs deckt die potentielle mikroskopische Ausbreitung des Tumors ab und hat einen erheblichen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle (Choi et al., 2012). Die

gesamte Bestrahlungsdosis des PTVs von 35 Gy wurde auf die konformal umschließende 95%-Isodose normiert (Combs et al., 2018).

Auch in der RT-Planung der Metastasen erfolgt eine Konturierung der Risikostrukturen. Dabei werden vergleichbare Strukturen und Grenzwerte wie in der RT-Planung der HGG verwendet (Scocciati et al., 2015). Die motor-positiven Kortextareale werden in dieser Studie ebenfalls als zusätzliche Risikostruktur definiert. Aufgrund des Bestrahlungskonzepts der HFSRT mit einer daraus resultierenden anderen biologisch wirksamen Dosis auf das gesunde umliegende Gehirngewebe wurde die Bestrahlungsdosis innerhalb der nTMS-Motorikareale auf eine **mittlere Dosis von 15 Gy** beschränkt (Schwendner et al., 2018). Um den therapeutischen Effekt der Bestrahlung nicht zu beeinträchtigen, wurde auch hier keine Dosisreduktion im PTV vorgenommen.

Für die Patienten mit Metastasen dieser Studie wurden jeweils zwei Bestrahlungspläne erstellt (Abbildung 15) (Schwendner et al., 2018):

konventioneller Bestrahlungsplan: aktueller Therapiestandard der HFSRT für Metastasen mit einem Bestrahlungsschema aus 7 Fraktionen zu je 5 Gy ohne Berücksichtigung der nTMS-Daten

Bestrahlungsplan unter Berücksichtigung der nTMS-Daten: Bestrahlungsschema der HFSRT, jedoch mit Begrenzung der mittleren Dosis der nTMS Motorikareale außerhalb des PTVs auf 15 Gy (Schwendner et al., 2018)

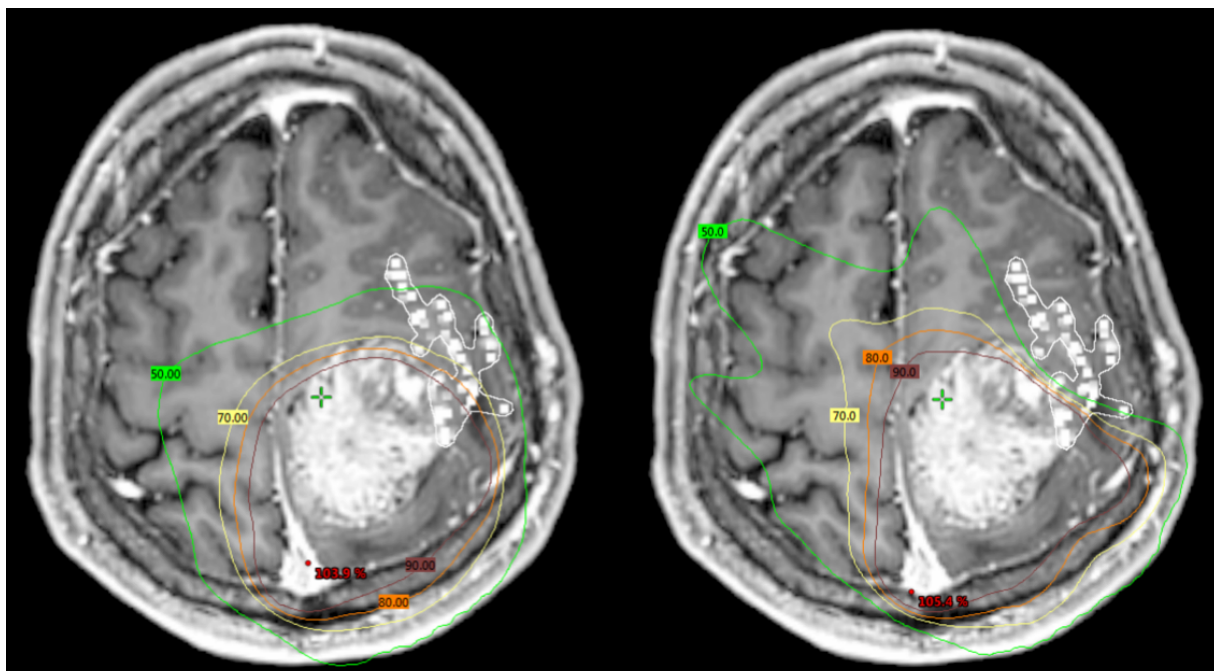


Abbildung 15: Dosisverteilung der Bestrahlungspläne mit und ohne Berücksichtigung der nTMS-Daten

Mit der Konturierfunktion der RT-Planungssoftware können manuell Zielvolumina und Risikostrukturen erstellt werden. Für die motor-positiven Stimulationspunkte wird eine neue Risikostruktur - hier bezeichnet als „TMS-Cloud“ - erstellt.



Abbildung 17: Konturierung nTMS-motor-positiver Stimulationspunkte als Risikostruktur

Alle motor-positiven Stimulationspunkte werden in der cMRT-Aufnahme in weißen Quadrern dargestellt. Diese werden manuell mit dem Markierungswerkzeug „Brush“ in den transversalen Schichten der MRT-Bildgebung erfasst und zu einer Risikostruktur - der „TMS-Cloud“ - zusammengeführt. In diesem Beispiel sind die Stimulationspunkte, die bereits als Teil der Risikostruktur erfasst wurden, weiß umrandet.

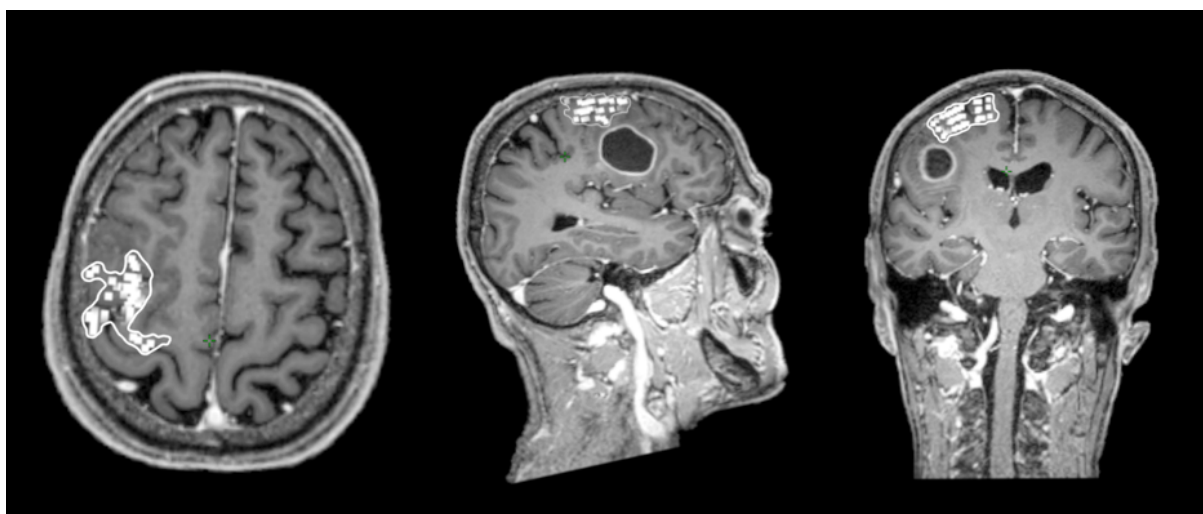


Abbildung 18: Darstellung nTMS-motor-positiver Stimulationspunkten als Risikostruktur



Abbildung 20: Schnittmengenstruktur aus der nTMS-Risikostruktur und der 90%-Isodose

Die Schnittmengenfunktion „Boolean“ ermöglicht eine Erstellung neuer Strukturen aus bereits vorhandenen Strukturen. Dieses Beispiel zeigt eine neu erstellte Hilfsstruktur („TMS90“), die sich aus der Schnittmenge der nTMS-Risikostruktur (weiß umrandet) und der 90%-Isodose zusammensetzt. Diese ist in der transversalen Ansicht der cMRT-Aufnahme als gelb umrandete Struktur dargestellt.

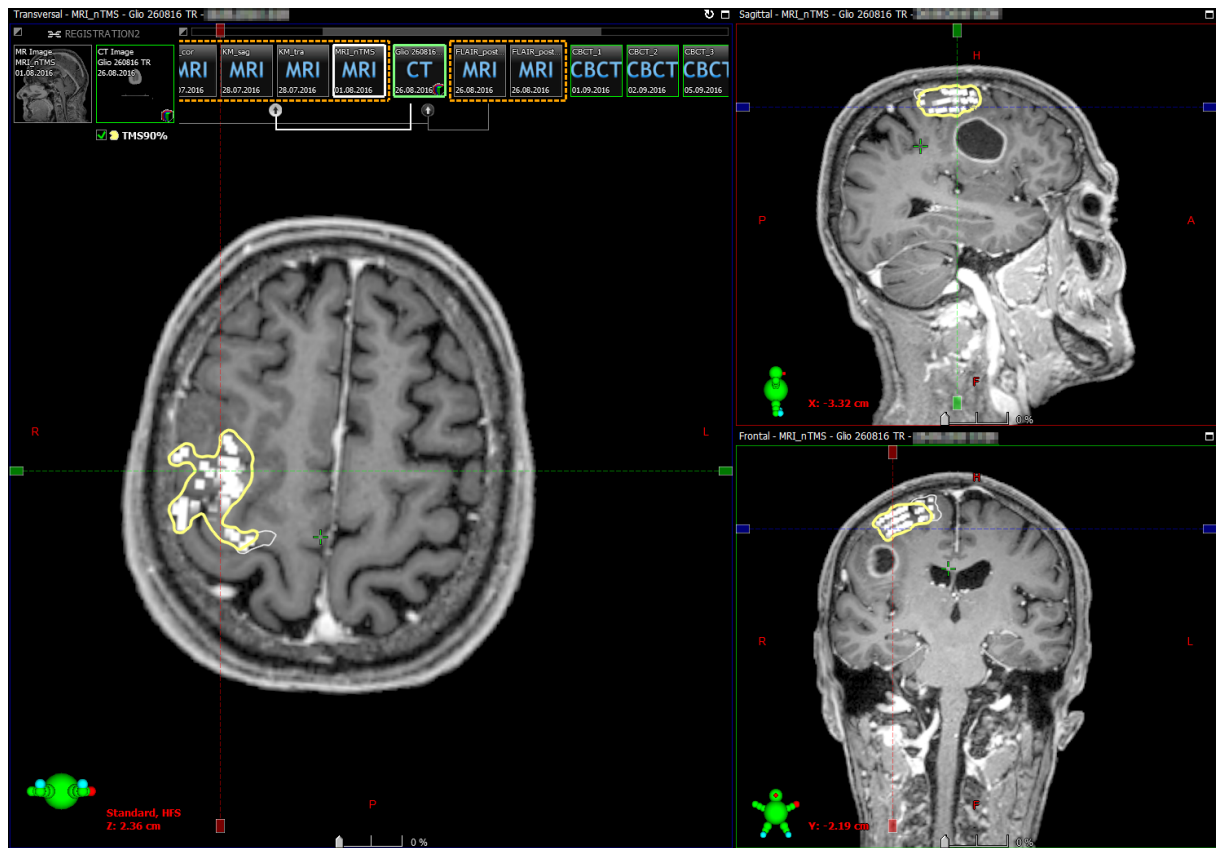


Abbildung 21: Schnittmengenstruktur aus der nTMS-Risikostruktur und der 90%-Isodose in axialer, sagittaler und frontaler Ansicht

Diese Abbildung zeigt die cMRT-Aufnahmen eines exemplarischen Patientenfalls in transversaler, sagittaler und frontaler Ansicht. Der mittels nTMS identifizierte primäre Motorkortex ist weiß umrandet, die Struktur „TMS90%“ aus der Schnittmenge der nTMS-Risikostruktur und der 90%-Isodose wird gelb umrandet abgebildet.

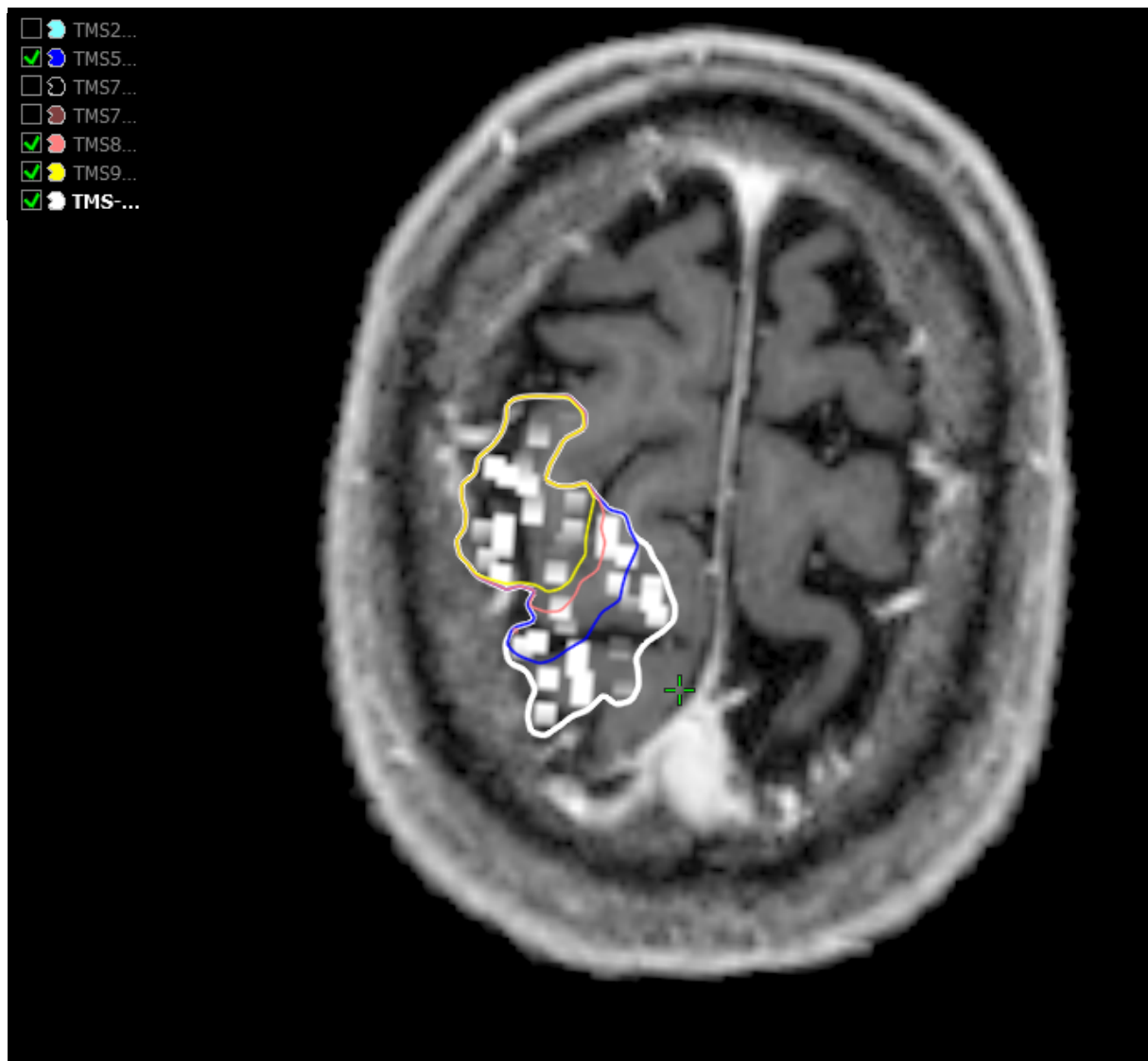


Abbildung 22: Schnittmengen der nTMS-Risikostruktur mit den Isodosen

Die Schnittmengen-Funktion „Boolean“ ermöglicht eine Erstellung neuer Strukturen aus bereits vorhandenen Strukturen. Hier sind exemplarisch in einem Patientenfall die Schnittmengen aus der nTMS-Risikostruktur (weiß umrandet) mit den Isodosen von 90%, 80% und 50% der gesamten Bestrahlungsdosis in gelb, rosa und blau dargestellt.

3.7. Dosimetrische Analyse und Datenauswertung

Die Auswertung und der Vergleich der Bestrahlungspläne erfolgte primär unter dosimetrischen Gesichtspunkten.

Ziel dieser Studie war die Reduktion der Strahlendosis auf den primären Motorkortex durch die Neuberechnung der RT-Pläne unter Berücksichtigung der Daten der nTMS-Motorikkartierungen. Dazu wurde der arithmetische Mittelwert der Bestrahlungsdosis (Dmean) dieses OAR zwischen den verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten verglichen (Abbildung 23). Ergänzend wurden die Volumenanteile der nTMS-Motorikareale für

verschiedene Isodosen bestimmt und in Dosis-Volumen-Kurven dargestellt, um die Dosisverteilung zu vergleichen (Abbildung 23).

Auch die Zielstrukturen und anatomischen Risikostrukturen wurden analysiert. So wurde das therapeutisch entscheidende PTV zwischen den verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten verglichen. Eine Dosisreduktion in diesem Zielvolumen sollte vermieden werden. Die Risikostrukturen wurden ebenso dosimetrisch ausgewertet, da für die verschiedenen OARs spezifischen Grenzwerte eingehalten werden müssen, um das Risiko strahlenbedingter Nebenwirkungen zu minimieren.

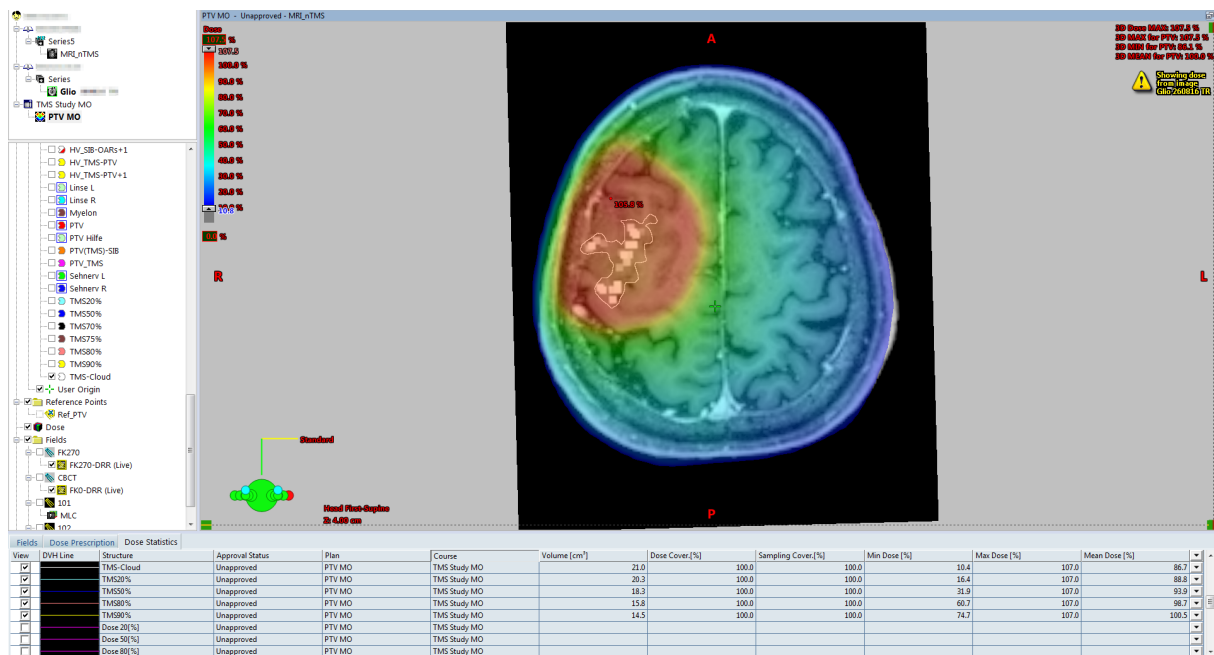


Abbildung 23: Benutzeroberfläche der Bestrahlungsplanungssoftware zur Evaluation der Bestrahlungspläne

Im Bildfenster ist die Dosisverteilung eines konventionellen Bestrahlungsplan für HGG mittels Farbverlauf dargestellt. Die Tabelle im unteren Bildanteil zeigt die Gesamtvolumina und Dosiswerte für Zielvolumina, Hilfsvolumina und Risikostrukturen.

3.8. Statistische Auswertung

Die verschiedenen Bestrahlungsmodalitäten jeweils mit und ohne Berücksichtigung der nTMS-Risikostruktur wurden bezüglich der mittleren Bestrahlungsdosis der nTMS-Risikostruktur analysiert. Ergänzend wurden die Bestrahlungspläne im Hinblick auf Volumenanteile der nTMS-Motorikareale mit bestimmten Bestrahlungsdosen, Zielstrukturen wie das PTV und anatomische Risikostrukturen analysiert. Es wurden gepaarte t-Tests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet, um diese Parameter der konventionellen RT-Pläne mit den Parametern der modifizierten RT-Plänen mit einer Dosisbeschränkung des nTMS-Motorikareals sowohl mit als ohne zusätzlichem SIB zu vergleichen.

Zur Datenauswertung und Erstellung der Graphen wurden SSPS (Version 24.0; IBM Inc., Armonk, NY, USA) und Prism (Version 7.0; GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) verwendet.

Die Ergebnisse werden in der Form Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Minimum – Maximum) angegeben.

4. ERGEBNISSE

4.1. Hochgradige Gliome

Für 30 Patienten mit Gliomen von WHO Grad III und IV wurden jeweils drei Bestrahlungspläne erstellt und umfassend dosimetrisch analysiert. 27 der 30 Patienten litten unter einem Glioblastom WHO Grad IV. Das Durchschnittsalter bei Ersttherapie betrug $57,8 \pm 14,5$ Jahre, 23 der Patienten waren männlichen Geschlechts und sieben weiblichen Geschlechts (Tabelle 2) (Diehl et al., 2019). In 19 Patienten war der Tumor überwiegend rechtsseitig lokalisiert, bei 11 Patienten überwiegend linksseitig und hatte in sagittaler Ausdehnung eine maximale Größe von $4,2 \pm 1,5$ cm (Diehl et al., 2019).

Alle Patienten wurden operativ therapiert. In zehn Fällen zeigte sich in der postoperativen MRT-Bildgebung ein Tumorrest, jedoch konnte bei allen Patienten ein Resektionsausmaß von über 80% erzielt werden (Diehl et al., 2019). Vergleicht man die Motorikfunktion präoperativ und am fünften postoperativen Tag, so kam es in sieben von 30 Fällen zu einer Verschlechterung und in zwei Fällen zu einer Verbesserung der Motorikfunktion (Diehl et al., 2019). Im Vergleich der präoperativen Motorikfunktion zur letzten Follow-Up Untersuchung nach $20,6 \pm 16,4$ Monaten kam es bei 15 Patienten zu einer Verschlechterung der Motorik und in zwei Fällen zu einer Verbesserung der motorischen Funktion. Bei fünf Patienten konnte ein Status der Motorikfunktion nach sechs Monaten nicht erhoben werden, da drei Patienten vor der Folgeuntersuchung starben und zwei Patienten nicht erschienen (Diehl et al., 2019).

Patientenzahl		30
Geschlecht (Patientenzahl)	Weiblich Männlich	7 23
Alter bei Ersttherapie (Mittelwert und Standardabweichung)		$57,8 \pm 14,5$ Jahre
WHO Grad (Patientenzahl)	III IV	3 27
Tumorbetreffene Hemisphäre (Patientenzahl)	Rechts Links	19 11
Resektionsausmaß (Patientenzahl)	>90% >80%	29 1
Maximaler Tumordurchmesser (Mittelwert und Standardabweichung)		$4,2 \pm 1,5$ cm

Abstand Tumor - nTMS-Areale (Mittelwert und Standardabweichung)			2,0 ± 1,6 cm
Motorikdefizite präoperativ (Patientenzahl)	BMRC	$\pm 4/5$ $\leq 3/5$	6 1
Motorikdefizite postoperativ (Patientenzahl)	BMRC	$\pm 4/5$ $\leq 3/5$	6 5
Motorikdefizite nach drei Monaten (Patientenzahl)	BMRC	$\pm 4/5$ $\leq 3/5$	12 1
Motorikdefizite nach sechs Monaten (Patientenzahl)	BMRC	$\pm 4/5$ $\leq 3/5$ „lost to follow-up“	5 3 5
Motorikdefizite in der letzten Folgeuntersuchung (Patientenzahl)	BMRC	$\pm 4/5$ $\leq 3/5$	6 11

Tabelle 2: Patienten- und Tumorcharakteristika der Patientengruppe mit HGG

Die Tabelle zeigt die Patientendaten und Tumorcharakteristika der 30 Patienten mit HGG, für die neue Bestrahlungspläne berechnet wurden. Alle Patienten erhielten präoperativ eine nTMS-Motorikkartierung und wurden adjuvant bestrahlt. Die Einteilung der Motorikfunktion erfolgte gemäß Einteilung des British Medical Research Council (BMRC), die Tumoreinteilung erfolgte gemäß WHO-Einteilung.

Der minimale Abstand zwischen Tumor und nTMS-motor-positiven Punkten lag bei $2,0 \pm 1,6$ cm (Tabelle 2) (Diehl et al., 2019). In den konventionelle Bestrahlungsplänen lag dabei der arithmetische Mittelwert der Bestrahlungsdosis (Dmean) des nTMS-Motorikareals bei $42,3 \pm 16,6$ Gy (Diehl et al., 2019). In diesen RT-Plänen wurden die nTMS-Motorikareale durchschnittlich zu $41,2\% \pm 29,4\%$ vom PTV bedeckt (Tabelle 3) (Diehl et al., 2019). Die 90%-Isodose und die 80%-Isodose bedeckten dabei 51,2% beziehungsweise 57,9% des OARs (Tabelle 3) (Diehl et al., 2019).

	nTMS-Motorikareal ∩ PTV	nTMS-Motorikareal ∩ 90%- Isodose	nTMS-Motorikareal ∩ 80%- Isodose	nTMS-Motorikareal ∩ 70%- Isodose	nTMS-Motorikareal ∩ 50%- Isodose	nTMS-Motorikareal ∩ 20%- Isodose
Mittelwert	41,2%	51,2%	57,9%	63,8%	75,6%	88,8%
Minimum	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Maximum	87,7%	95,8%	99,2%	100,0%	100,0%	100,0%
Median	44,2%	64,5%	70,2%	77,2%	95,5%	100,0%

Tabelle 3: Lageverhältnis des nTMS-Motorikareals zum PTV und den Isodosen der Patientengruppe mit HGG

Die Tabelle zeigt die Schnittmengen der nTMS-Risikostruktur mit den Zielvolumina. Die nTMS-Risikostruktur wurde in durchschnittlich $41,2\% \pm 29,4\%$ vom PTV bedeckt (Diehl et al., 2019). Der Anteil, der von den 90%-, 80%-, 70%-, 50%- beziehungsweise 20%-Isodosen bedeckt wurde betrug im Mittel 51,2%, 57,9%, 63,8%, 75,6% und 88,8% (Diehl et al., 2019).

Werden die nTMS-Daten in der Berechnung der Bestrahlungspläne berücksichtigt, indem man die Dosis der nTMS-Areale außerhalb des PTVs auf 45 Gy beschränkt, so kann die Dosis dieser Risikostruktur um $5,3 \pm 3,3$ Gy (14,3%, $p < 0,01$) auf $37,0 \pm 16,3$ Gy reduziert werden (Tabelle 4, Abbildung 24) (Diehl et al., 2019). Die maximale Dosisreduktion betrug hierbei 12,6 Gy (45,3%) (Tabelle 4) (Diehl et al., 2019). Selbst für die Pläne mit einer erhöhten Bestrahlungsdosis von 70 Gy mittels SIB konnte eine Dosisreduktion um $4,6 \pm 3,5$ Gy (12,8%, $p < 0,01$) auf $37,8 \pm 17,0$ Gy erzielt werden (Tabelle 4, Abbildung 24) (Diehl et al., 2019). In drei Fällen kam es in den Bestrahlungsplänen mit SIB jedoch zu einer leichten Dosiserhöhung in den nTMS-Motorikarealen um bis zu 0,57 Gy (Diehl et al., 2019). Die Verteilung der Bestrahlungsdosis in den verschiedenen Bestrahlungspläne insbesondere auf das umliegende Gewebe lässt sich zur weiteren Beurteilung auch visuell in den cMRT- und CT-Aufnahmen des Patienten darstellen (Abbildung 25).

nTMS-Motorikareal	Absolute Änderung von Dmean mit nTMS	Relative Änderung von Dmean mit nTMS	Absolute Änderung von Dmean mit nTMS und SIB	Relative Änderung von Dmean mit nTMS und SIB
Mittelwert	-5,3 Gy	-14,3%	-4,6 Gy	-12,8%
Minimum	0,0 Gy	-1,4%	+0,6 Gy	+3,8%
Maximum	-12,6 Gy	-45,3%	-12,1 Gy	-43,6%
Median	-4,9 Gy	-10,6%	-3,9 Gy	-7,4%

Tabelle 4: Absolute und relative Änderung der durchschnittlichen Dosis (Dmean) des nTMS-Motorikareals der Patientengruppe mit HGG

Die Tabelle zeigt die absolute und relative Änderung der durchschnittlichen Dosis der nTMS-positiven-Motorikareale durch die Integration der nTMS-Daten in die RT-Planung. So konnte eine durchschnittliche Dosisreduktion um 5,3 Gy (14,3%) erreicht werden (Diehl et al., 2019). In den RT-Plänen mit zusätzlichen SIB betrug diese 4,6 Gy (12,8%), jedoch kam es hierbei in drei Fällen zu einem geringen Anstieg der Bestrahlungsdosis (Diehl et al., 2019).

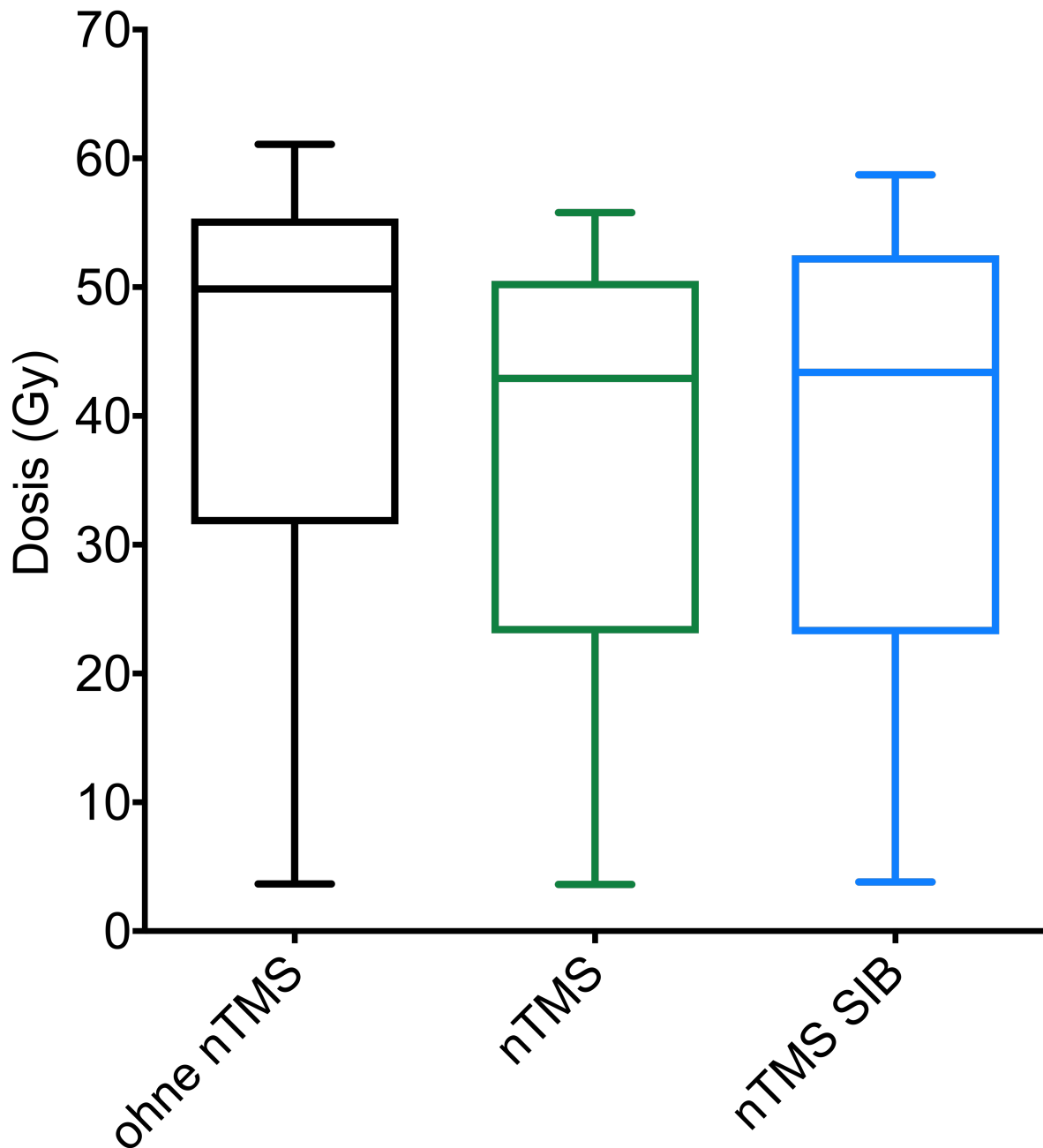


Abbildung 24: Durchschnittliche Bestrahlungsdosis der nTMS-Risikostruktur der Patientengruppe mit HGG

Diese Abbildung zeigt die durchschnittliche Bestrahlungsdosis der nTMS-Risikostruktur in Boxplots. In den konventionellen Bestrahlungsplänen (ohne nTMS) betrug diese durchschnittlich 42,3 Gy (Diehl et al., 2019). Die Neuberechnung der RT-Pläne unter Beschränkung der Bestrahlungsdosis der nTMS-Risikostruktur außerhalb des PTVs auf 45 Gy (nTMS) erzielte eine Dosisreduktion von 14,3% auf 37,0 Gy ($p < 0,01$) (Diehl et al., 2019). In den RT-Plänen mit Dosisbeschränkung auf 45 Gy und zusätzlichem simultan integrierten Boost (nTMS) konnte eine Dosisreduktion von 12,8% auf 37,8 Gy ($p < 0,01$) erreicht werden (Diehl et al., 2019).

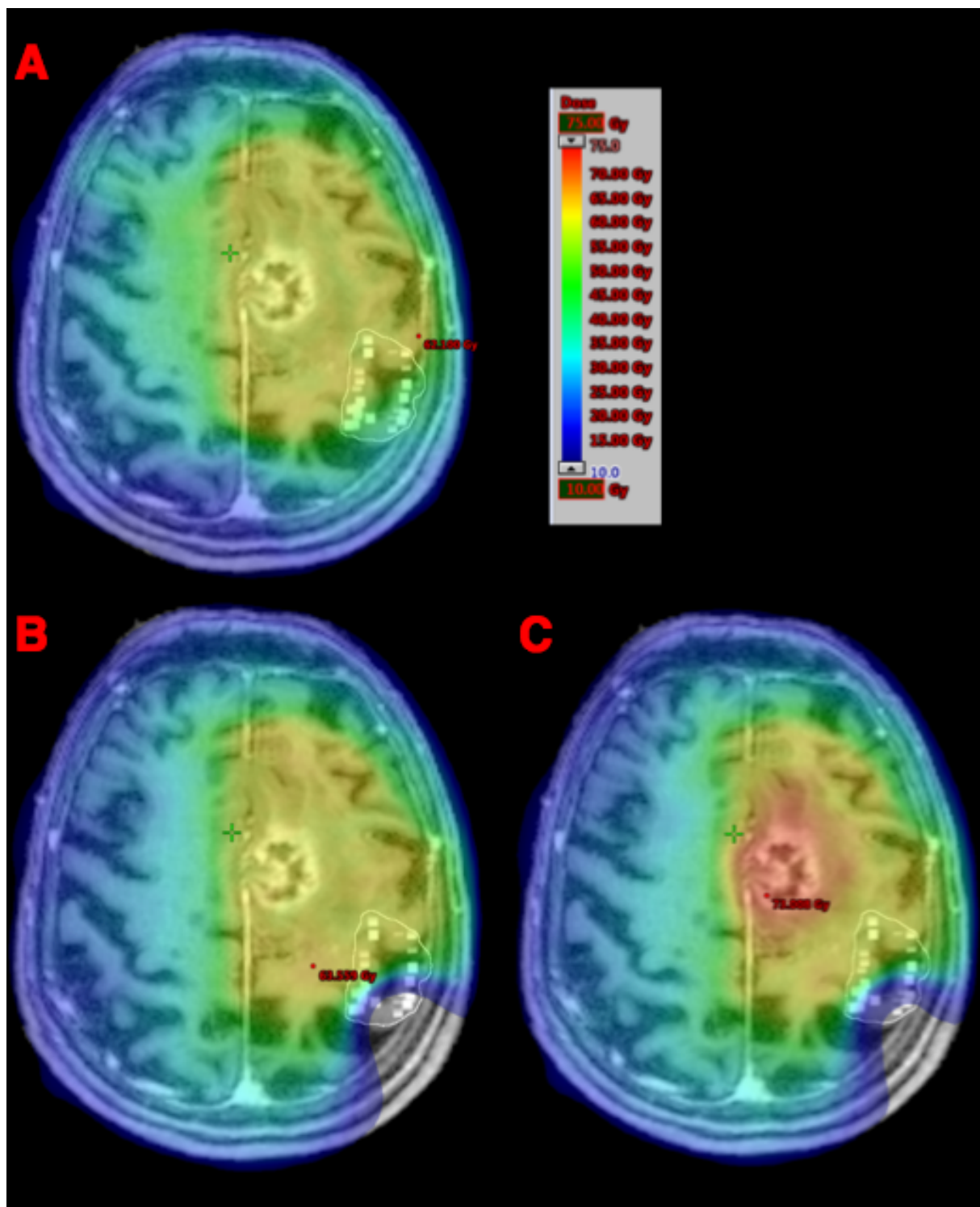


Abbildung 25: Dosisverteilung in den Bestrahlungsplänen ohne nTMS-Daten, mit nTMS-Daten und mit nTMS-Daten inklusive SIB der Patientengruppe mit HGG

Dargestellt ist die Dosisverteilung für die RT Pläne ohne nTMS-Daten (A), mit nTMS-Daten (B) und mit nTMS-Daten und SIB (C) in den cMRT-Aufnahmen eines exemplarischen Patientenfalls. Abgebildet ist die Bestrahlungsdosis von 10 Gy bis 75 Gy. Hohe Bestrahlungsdosen werden in roten Farbtönen abgebildet, niedrige Dosen in blauen Farbtönen.

Betrachtet man die relative Reduktion des Volumenanteils der nTMS-Risikostruktur, der eine Dosis von mindestens 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy beziehungsweise 60 Gy erhielt, so konnte durch die Dosisbeschränkung auf 45 Gy eine signifikante ($p < 0,01$) Dosisreduktion von jeweils 14,1%, 11,3%, 9,1%, 8,4% und 70,8% erzielt werden (Abbildung 26) (Diehl et al., 2019). Für die Pläne mit SIB wurde im Vergleich zu den konventionellen Bestrahlungsplänen ebenso eine Reduktion der Volumina mit Bestrahlungsdosen von mindestens 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy und 60 Gy erreicht, jeweils durchschnittlich um 13,4% ($p < 0,01$), 10,3% ($p < 0,01$), 8,0% ($p < 0,01$), 6,5% ($p < 0,01$) und 24,3% ($p = 0,014$) (Abbildung 26) (Diehl et al., 2019).

Vergleicht man die Volumina des nTMS-Motorikareals der Bestrahlungspläne mittels Dosis-Volumen-Histogramm (DVH), zeigt sich der größte Effekt einer Dosisbeschränkung auf das nTMS-Motorikareale im Bereich von 15 Gy bis 45 Gy (Abbildung 27).

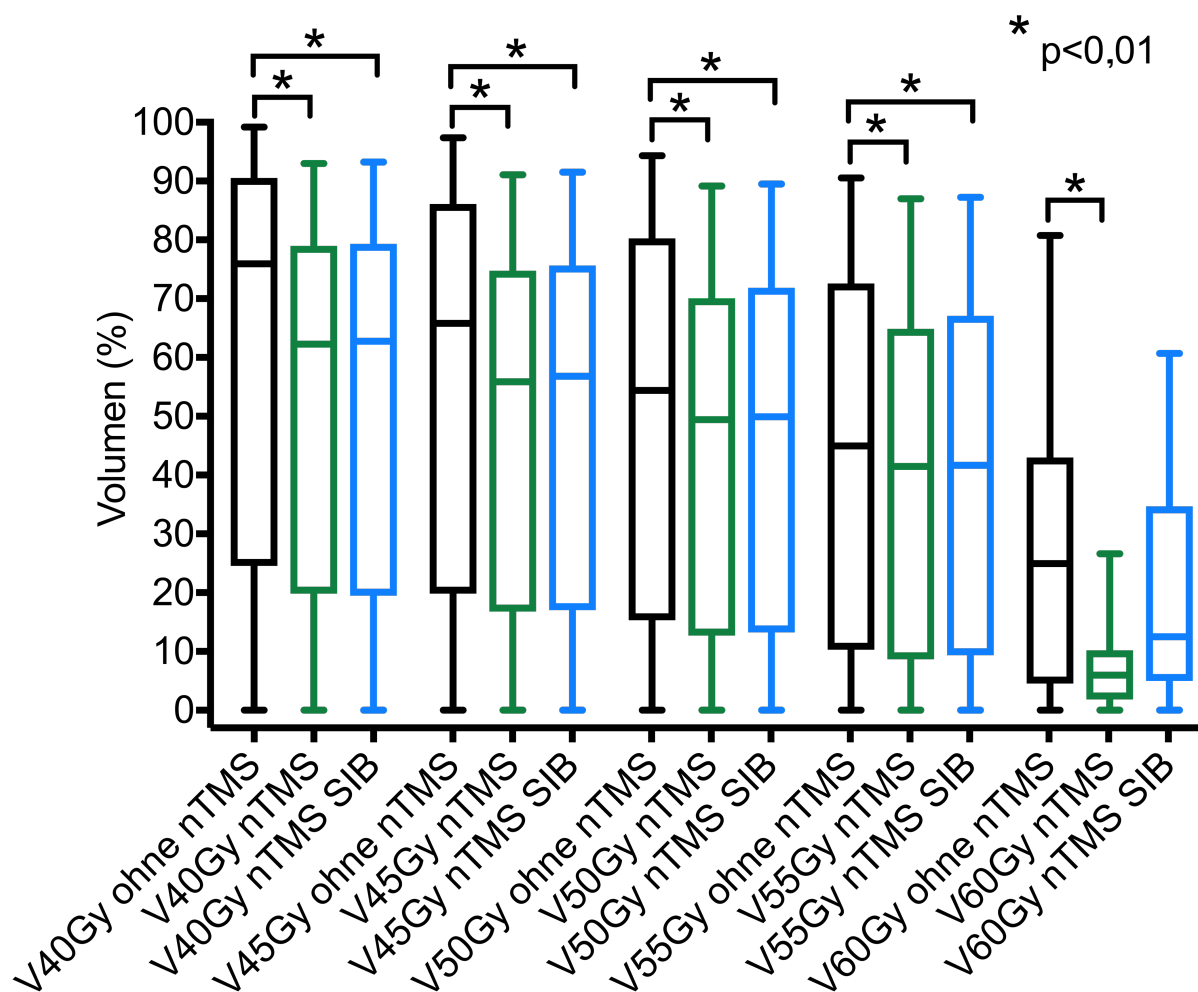
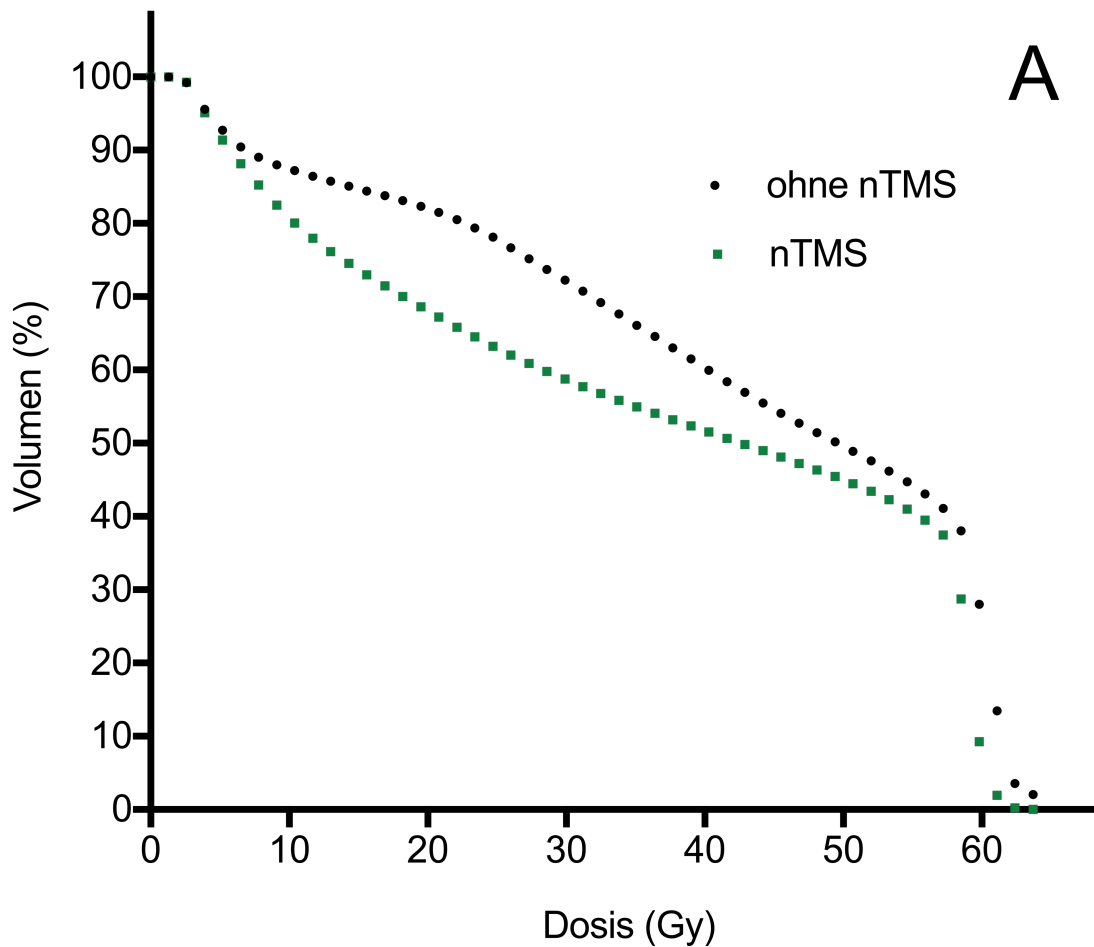


Abbildung 26: Dosis-Volumen-Diagramm der Bestrahlungspläne der Patientengruppe mit HGG

Dieses Diagramm zeigt den Volumenanteil der nTMS-Risikostruktur der Bestrahlungsdosen 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy und 60 Gy. Verglichen mit den konventionellen Bestrahlungsplänen (ohne nTMS) konnte mit den Bestrahlungsplänen mit Dosisbeschränkung auf 45 Gy (nTMS) eine Reduktion der Volumenanteile um 14,1%, 11,3%, 9,1%, 8,4% und 70,8% erzielt werden ($p < 0,01$) (Diehl et al., 2019). Mit zusätzlichem SIB (nTMS SIB) konnte ebenfalls für die Bestrahlungsdosen von 40 Gy bis 55 Gy eine signifikante Dosisreduktion erreicht werden ($p < 0,01$) (Diehl et al., 2019).



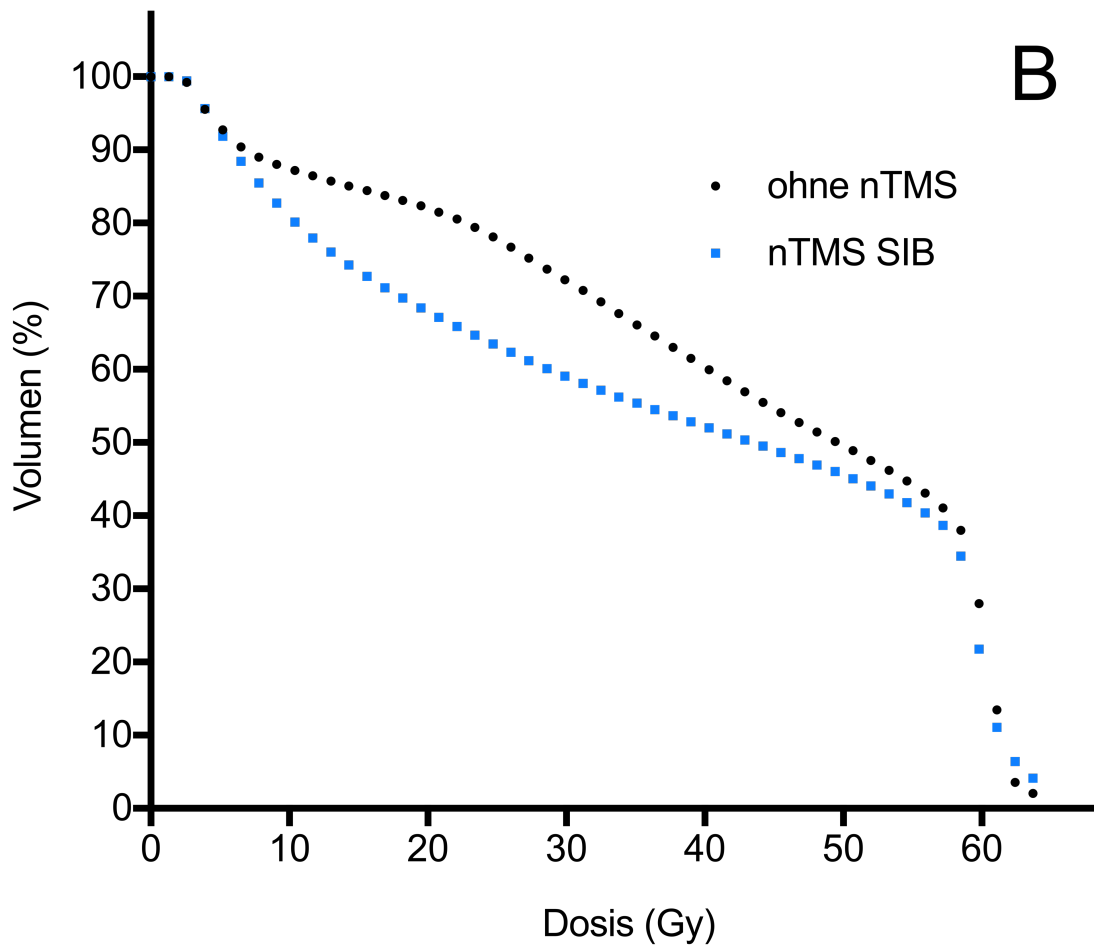


Abbildung 27: Dosis-Volumen-Histogramm-Kurven der nTMS-Motorikareale der unterschiedlichen Bestrahlungskonzepte der Patientengruppe mit HGG

Die Dosis-Volumen-Histogramme zeigen die Dosisvolumina der nTMS-Motorikareale im Vergleich zwischen RT-Plänen ohne Verwendung der nTMS-Daten (ohne nTMS) und RT-Plänen mit Verwendung der nTMS-Daten (nTMS) (Abbildung A) sowie zwischen RT-Plänen ohne Verwendung der nTMS-Daten und RT-Plänen mit nTMS-Daten und SIB (nTMS SIB) (Abbildung B) (Diehl et al., 2019).

Vergleicht man die therapeutisch wichtige Bestrahlungsdosis innerhalb des PTVs, so beträgt die Dmean für die konventionellen Pläne $59,9 \pm 0,5$ Gy und für die Pläne mit Dosisbeschränkung auf das nTMS-Motorikareal $59,8 \pm 0,2$ Gy (Tabelle 5) (Diehl et al., 2019). In den Plänen mit Dosisbeschränkung und SIB beträgt die Dmean inklusive des SIB-Volumens $63,1 \pm 1,2$ Gy, dabei betrug die Dmean des Anteils des PTVs außerhalb des SIB-Volumens $61,4 \pm 0,7$ Gy (Diehl et al., 2019).

Im Hinblick auf die anatomischen Risikostrukturen Hirnstamm, Chiasma opticum, Nervus (N.) opticus links, N. opticus rechts, Linse links und Linse rechts zeigten sich tendenziell höhere Strahlungsdosen für die Bestrahlungspläne mit Berücksichtigung der nTMS-Daten (Tabelle

5). Diese Dosisänderungen waren jedoch nicht signifikant ($p > 0,6$) und nicht von klinischer Relevanz.

	PTV	Hirnstamm	N. opticus rechts	N. opticus links	Chiasma opticum	Linse rechts	Linse links
Dmean (Gy)	59,9	18,2	16,1	13,1	25,5	3,7	3,5
Dmean mit nTMS (Gy)	59,8	17,6	16,5	14,0	25,8	4,1	3,7
Dmean mit nTMS und SIB (Gy)	63,1	17,9	17,1	14,2	26,2	4,3	3,7

Tabelle 5: Bestrahlungsdosis des Planungszielvolumens sowie anatomischer Risikostrukturen der Patientengruppe mit HGG

Die Tabelle zeigt die durchschnittliche Bestrahlungsdosis des PTVs sowie der anatomischen Risikostrukturen im Bestrahlungsfeld für die drei Bestrahlungskonzepte

4.2. Metastasen

In der Gruppe der Metastasen wurden für elf Patienten neue Bestrahlungspläne unter Berücksichtigung der nTMS-Daten berechnet. Die Primärtumore waren dabei Mammakarzinome, nicht-kleinzellige Lungenkarzinome, Ewing-Sarkome, Adenokarzinome sowie in je einem Fall ein Nicht-Seminom Hodentumor und ein malignes Melanom (Schwendner et al., 2018) (Tabelle 6). Sechs der elf Patienten waren weiblichen Geschlechts, fünf männlichen Geschlechts (Schwendner et al., 2018). In sieben Fällen war überwiegend die linke Hemisphäre betroffen, die maximale Größe der Metastasen in sagittaler Ansicht betrug $3,4 \pm 1,2$ cm (Schwendner et al., 2018). In allen elf Fällen erfolgte eine operative Therapie, dabei konnte in neun Fällen der Tumor komplett reseziert werden (Schwendner et al., 2018). In der postoperativen Bildgebung zeigte sich in einem Fall ein Tumorrest, in einem weiteren Fall konnte ein möglicher Tumorrest nicht sicher ausgeschlossen werden (Schwendner et al., 2018). Im Vergleich des Motorstatus präoperativ und postoperativ kam es in zwei Fällen zu einer Verschlechterung sowie in einem Fall zu einer Verbesserung (Schwendner et al., 2018). Im Vergleich des Motorstatus präoperativ zur Folgeuntersuchung nach drei Monaten konnte in vier Fällen eine Verbesserung beobachtet werden, ein Patient verstarb vor Nachsorgeuntersuchung nach drei Monaten (Schwendner et al., 2018). Zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung nach durchschnittlich $13,1 \pm 10,8$ Monaten kam es im Vergleich zum präoperativen Motorstatus in

vier Fälle zu einer Verbesserung und in einem Fall nach einer Rezidivoperation zu einer Verschlechterung der Motorikfunktion (Tabelle 6) (Schwendner et al., 2018).

Patientenzahl		11
Geschlecht (Patientenzahl)	Weiblich Männlich	6 5
Alter bei Ersttherapie (Mittelwert und Standardabweichung)		55,9 ± 19,1 Jahre
Primärtumor (Patientenzahl)	Mammakarzinom Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom Ewing-Sarkom Adenokarzinom Hodenkarzinom (Nicht-Seminom) Malignes Melanom	3 2 2 2 1 1
Tumorbetreffene Hemisphäre (Patientenzahl)	Rechts Links	4 7
Resektionsausmaß (Patientenzahl)	>90% >80%	10 1
maximaler Tumordurchmesser (Mittelwert und Standardabweichung)		3,4 ± 1,2 cm
Abstand Tumor - nTMS-Motorikareale (Mittelwert und Standardabweichung)		0,02 ± 0,04 cm
Präoperative Motorikdefizite (Patientenzahl)	BMRC ±4/5 ≤3/5	5 3
Postoperative Motorikdefizite (Patientenzahl)	BMRC ±4/5 ≤3/5	6 3
Motorikdefizite nach drei Monaten (Patientenzahl)	BMRC ±4/5 ≤3/5 „lost to follow-up“	3 1 1
Motorikdefizite zur letzten Folgeuntersuchung (Patientenzahl)	BMRC ±4/5 ≤3/5	4 2

Tabelle 6: Patienten- und Tumorcharakteristika der Patientengruppe mit Gehirnmastasen

Die Tabelle zeigt die Patientendaten und Tumorcharakteristika der elf Patienten mit Gehirnmastasen, für die neue Bestrahlungspläne berechnet wurden. Alle Patienten erhielten präoperativ eine nTMS-Motorikkartierung und wurden adjuvant bestrahlt. Die Einteilung der Motorikfunktion erfolgte gemäß Einteilung des British Medical Research Council (BMRC).

In allen Fällen lag der Tumor näher als 0,2 cm an nTMS-motor-positiven Punkten (Schwendner et al., 2018). Die Dmean des nTMS-Motorikareals betrug $23,0 \pm 4,0$ Gy in den konventionellen Bestrahlungsplänen, das nTMS-Motorikareal wurde dabei durchschnittlich zu $18,7\% \pm 15,4\%$ vom PTV bedeckt (Tabelle 7) (Schwendner et al., 2018). Es lag zu $28,6\%$ und $36,7\%$ in der 90%- beziehungsweise 80%-Isodose (Tabelle 7) (Schwendner et al., 2018).

	nTMS-Motorikareal \cap PTV	nTMS-Motorikareal \cap 90%-Isodose	nTMS-Motorikareal \cap 80%-Isodose	nTMS-Motorikareal \cap 70%-Isodose	nTMS-Motorikareal \cap 50%-Isodose	nTMS-Motorikareal \cap 20%-Isodose
Mittelwert	18,7%	28,6%	36,7%	43,8%	66,0%	96,5%
Minimum	2,4%	8,3%	13,8%	19,3%	35,1%	83,8%
Maximum	61,7%	70,6%	75,4%	78,1%	89,5%	100,0%
Median	16,6%	29,3%	36,7%	44,7%	68,9%	99,2%

Tabelle 7: Lageverhältnis des nTMS-Motorikareals zum PTV und den Isodosen der Patientengruppe mit Gehirnmastasen

Die Tabelle zeigt Schnittmengen der nTMS-Risikostruktur mit den Zielvolumina. Die nTMS-Risikostruktur wurde durchschnittlich zu $18,7\% \pm 15,4\%$ vom PTV bedeckt (Schwendner et al., 2018). Der Anteil, der von der 90%-, 80%-, 70%-, 50%- beziehungsweise 20%-Isodose bedeckt wurde betrug durchschnittlich $28,6\%$, $36,7\%$, $43,8\%$, $66,0\%$ und $96,5\%$ (Schwendner et al., 2018).

Durch die Beschränkung der Dosis des nTMS-Motorikareals außerhalb des PTVs auf 15 Gy konnte eine Dosisreduktion um $4,1 \pm 2,1$ Gy ($18,1\%$, $p < 0,05$) auf $18,9 \pm 4,1$ Gy erreicht werden (Abbildung 28, Tabelle 8) (Schwendner et al., 2018). Maximal konnte eine Dosisreduktion um 9,0 Gy ($33,2\%$) erzielt werden (Tabelle 8) (Schwendner et al., 2018). Die Modifikation der Bestrahlungspläne verändert vor allem die Verteilung der Bestrahlungsdosis im Bereich der Zielvolumina. So ist in der Darstellung der Bestrahlungspläne in der cMRT-

Bildgebung der Patienten die Dosisreduktion durch eine Aussparung im Bereich der nTMS-Risikostruktur zu sehen (Abbildung 29).

nTMS-Motorikareal	Absolute Änderung von Dmean	Relative Änderung von Dmean
Durchschnitt	-4,1 Gy	-18,1%
Minimum	-1,4 Gy	-5,2%
Maximum	-9,0 Gy	-33,2%
Median	-4,1 Gy	-20,0%

Tabelle 8: Absolute und relative Änderung der durchschnittlichen Dosis (Dmean) des nTMS-Motorikareals der Patientengruppe mit Gehirnetastasen

Die Tabelle zeigt die absolute und relative Änderung der mittleren Bestrahlungsdosis der nTMS-Motorikareale durch Integration der nTMS-Daten in die RT-Planung. So konnte eine durchschnittliche Dosisreduktion um 4,1 Gy (18,1%) erreicht werden (Schwendner et al., 2018).

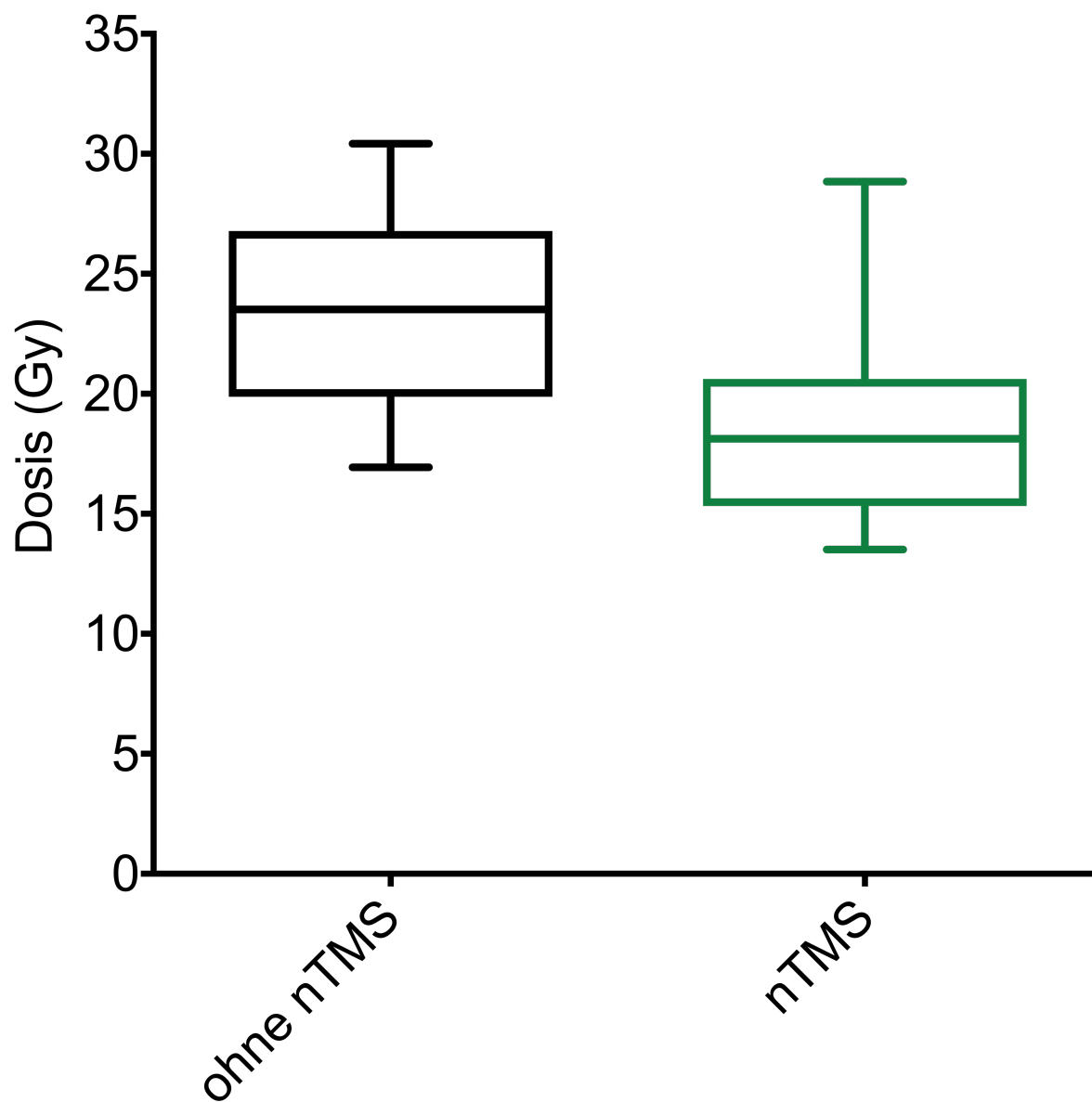


Abbildung 28: Durchschnittliche Bestrahlungsdosis der nTMS-Motorikareale der Patientengruppe mit Gehirnmetastasen

Die Abbildung zeigt die durchschnittliche Bestrahlungsdosis der nTMS-Risikostruktur in Boxplots. In den konventionellen Bestrahlungsplänen (ohne nTMS) betrug diese durchschnittlich 23,0 Gy (Schwendner et al., 2018). Die Neuberechnung der RT-Pläne unter Beschränkung der Bestrahlungsdosis der nTMS-Risikostruktur außerhalb des PTVs auf 45 Gy (nTMS) erzielte eine mittlere Dosisreduktion um 18,1% auf 18,9 Gy ($p < 0,01$) (Schwendner et al., 2018).

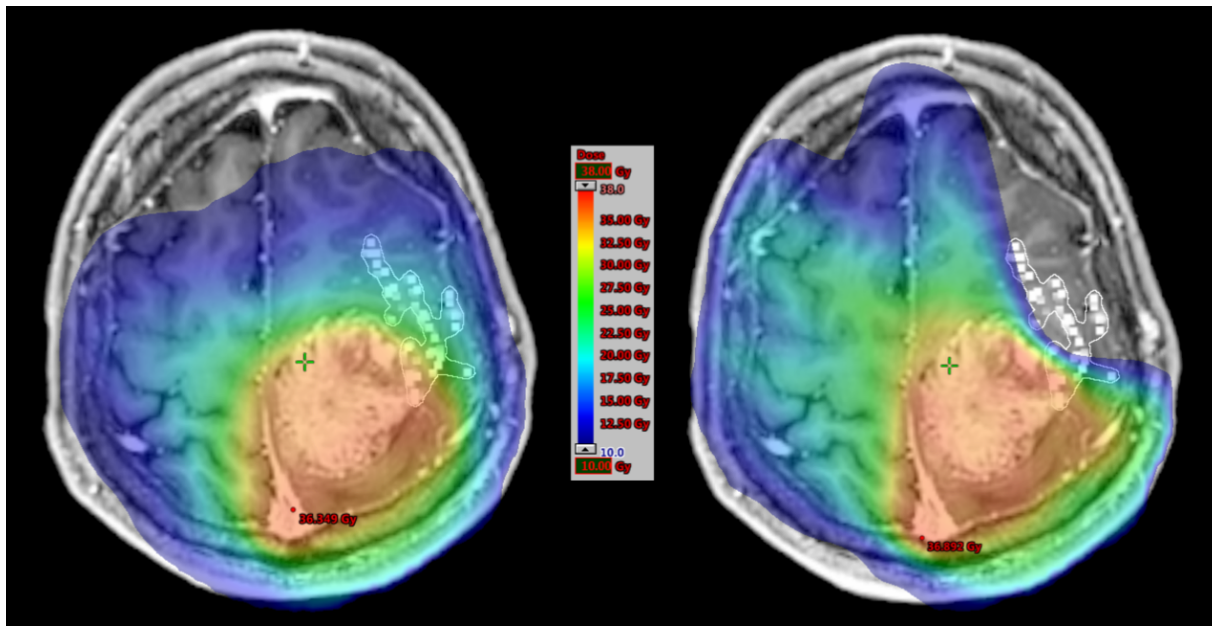


Abbildung 29: Dosisverteilung in Bestrahlungsplänen mit und ohne nTMS-Daten der Patientengruppe mit Gehirnmastasen

Dargestellt ist die Dosisverteilung für die RT-Pläne ohne nTMS-Daten (links) und mit nTMS-Daten (rechts) in den cMRT-Aufnahmen eines exemplarischen Patientenfalls. Abgebildet ist die Bestrahlungsdosis von 10 Gy bis 38 Gy, hohe Bestrahlungsdosen werden in roten Farbtönen abgebildet, niedrige Dosen in blauen Farbtönen.

Der Vergleich der Bestrahlungsvolumina, die eine Mindestdosis von 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy sowie 35 Gy erhielten, zeigte eine absolute Reduktion dieser um jeweils 22,7% ($p < 0,01$), 22,6% ($p < 0,01$), 15,0% ($p = 0,059$), 9,4% ($p = 0,219$) und 5,7% ($p = 0,447$) in den Bestrahlungsplänen mit Berücksichtigung der nTMS-Daten (Abbildung 30) (Schwendner et al., 2018). Der Volumenanteil des nTMS-Motorikareals, welcher mindestens 35 Gy erhielt, stieg durch die Neuberechnung der Pläne um 1,4% des Gesamtvolumens ($p = 0,809$) auf 14,9% an (Schwendner et al., 2018). Im Dosis-Volumen-Histogramm zum Vergleich beider Bestrahlungsmodalitäten zeigt sich der größte Effekt einer Dosisbeschränkung auf das nTMS-Motorikareal im Bereich von 5 Gy bis 25 Gy (Abbildung 31) (Schwendner et al., 2018).

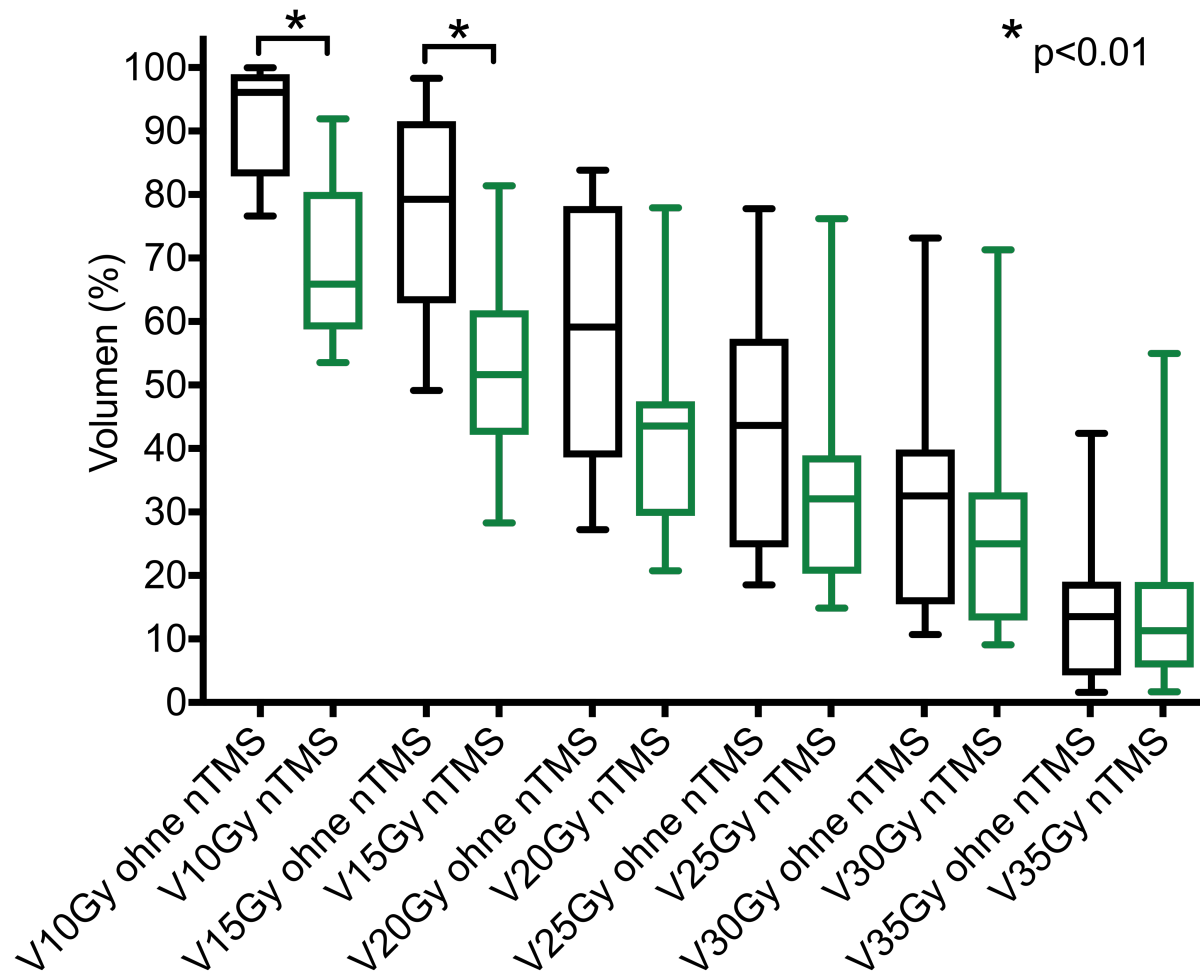


Abbildung 30: Dosis-Volumen-Diagramm der Bestrahlungspläne der Patientengruppe mit Gehirnmastasen

Das Diagramm zeigt den Volumenanteil der nTMS-Risikostruktur der Bestrahlungsdosen 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy und 35 Gy. Verglichen mit den konventionellen Bestrahlungsplänen (ohne nTMS) konnte mit den Bestrahlungsplänen mit Dosisbeschränkung auf 15 Gy (nTMS) für die Bestrahlungsdosen 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy und 30 Gy eine mittlere Reduktion der Volumenanteile um 24,7% ($p < 0,01$), 29,8% ($p < 0,01$), 26,3% ($p = 0,059$), 21,7% ($p = 0,219$) und 17,7% ($p = 0,447$) erzielt werden (Schwendner et al., 2018). Der Volumenanteil der 35 Gy Isodose stieg durch die Neuberechnung der Pläne um 10,2% an ($p = 0,808$) (Schwendner et al., 2018).

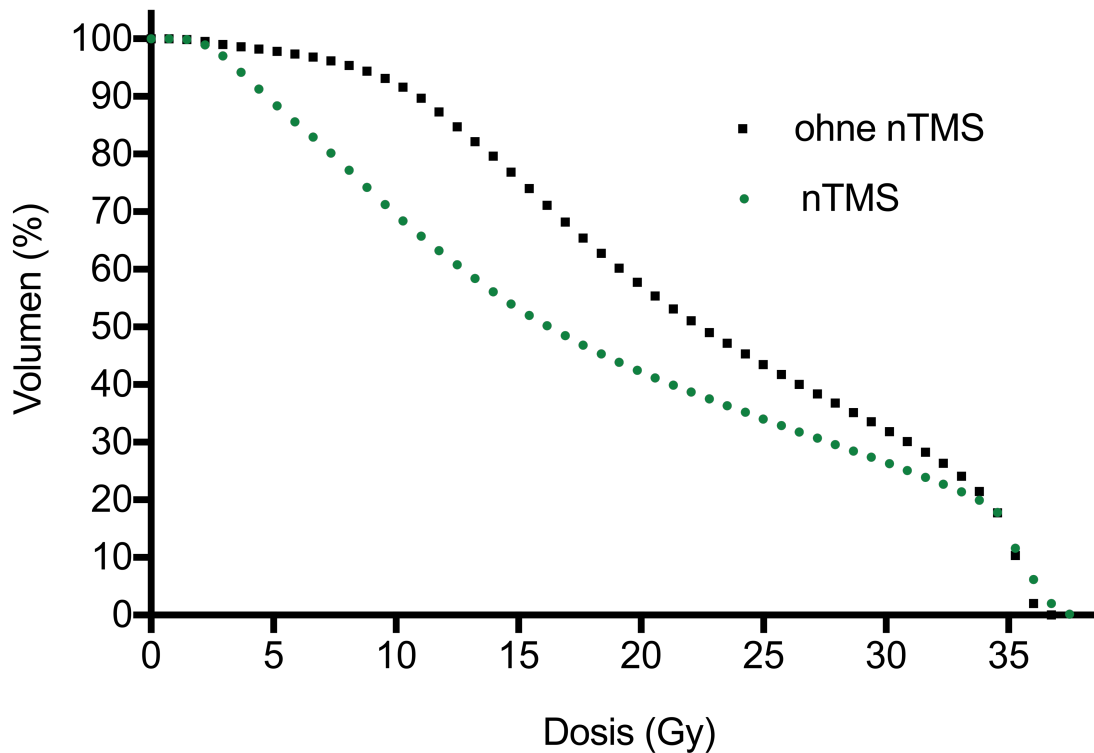


Abbildung 31: Dosis-Volumen-Histogramm der nTMS-Motorikareale der Bestrahlungspläne der Patientengruppe mit Gehirnmetastasen

Das Dosis-Volumen-Histogramm zeigt die Dosisvolumina der nTMS-Motorikareale im Vergleich zwischen RT-Plänen ohne Verwendung der nTMS-Daten (ohne nTMS) sowie mit nTMS-Daten (nTMS) (Schwendner et al., 2018).

Die Dmean des PTVs stieg leicht um $0,62 \pm 0,31$ Gy von $35,4 \pm 0,1$ Gy auf $36,0 \pm 0,3$ Gy an (1,7%, $p < 0,01$) (Schwendner et al., 2018). Die durchschnittliche Strahlungsdosis von Hirnstamm, Chiasma opticum, Sehnerven und Linsen wurde durch die Neuberechnung der RT-Pläne nicht beeinflusst (Tabelle 9).

	PTV	Hirnstamm	N. opticus rechts	N. opticus links	Chiasma opticum	Linse rechts	Linse links
Dmean (Gy)	35,4	0,98	0,90	1,00	1,32	0,50	0,67
Dmean mit nTMS (Gy)	36,0	0,98	0,89	0,99	1,29	0,50	0,66

Tabelle 9: Bestrahlungsdosis des Planungszielvolumens und der anatomischen Risikostrukturen der Patientengruppe mit Gehirnmastasen

Die Tabelle zeigt die durchschnittliche Bestrahlungsdosis des PTVs sowie der anatomischen Risikostrukturen im Bestrahlungsfeld der beiden Bestrahlungskonzepte.

5. DISKUSSION

Ziel dieser Studie war die Berücksichtigung motorisch eloquenter Kortexareale als Risikostruktur in der Bestrahlungsplanung maligner Gehirntumore. Dazu wurden Motorik-eloquente Kortexareale mittels nTMS-Motorikkartierung erfasst. Die Integration der Daten der nTMS-Motorikkartierung in die RT-Planungssoftware war problemlos möglich. Die motorisch eloquenten Kortexareale konnten dadurch in der RT-Planung als Risikostruktur erfasst werden. Dies ermöglichte die Erfassung der Bestrahlungsdosis dieser Risikostruktur. Eine anschließende Neuberechnung der RT-Pläne unter Berücksichtigung der nTMS-Daten ermöglichte eine signifikante Reduktion der Dosis dieses OARs in der stereotaktischen RT von hochgradigen Gliomen und supratentoriellen Gehirnmetastasen. In den RT-Plänen von 30 Patienten mit HGG konnte eine durchschnittliche Reduktion der Dmean der nTMS-Areale um 14,3% erzielt werden. In den RT-Pläne von elf Patienten mit Gehirnmetastasen konnte eine mittlere Dosisreduktion von 18,1% erreicht werden. Dabei wurde in allen Bestrahlungsplänen die Dosis des PTVs, welche essentiell für die therapeutische Wirkung der Bestrahlung ist, nicht beeinträchtigt. Ebenso zeigte sich keine relevante Dosisveränderung im Bereich der anatomischen Risikostrukturen.

5.1. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

In der Therapie maligner Gehirntumore ist die Strahlentherapie ein wichtiges Element der multimodalen Therapie. Dabei kommen eine Vielzahl von Behandlungsverfahren, wie Ganzhirnbestrahlung, Radiochirurgie und stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie inklusive hypofraktionierter Bestrahlungsschemata zum Einsatz. Die Auswahl des Behandlungsverfahrens hängt dabei von der Entität des Tumors sowie individuellen Patientenfaktoren ab.

In der Therapie von Glioblastomen ist die Auswahl des Behandlungsschemas unter anderem von Patientenalter, Allgemeinzustand des Patienten und MGMT-Promoter-Methylierung des Tumors abhängig (Kanu et al., 2009; Weller et al., 2012). Ein bevorzugtes Therapieschema ist hier die adjuvante fraktionierte Strahlentherapie mit 30 Fraktionen à 2 Gy in Kombination mit einer Chemotherapie mit Temozolomid (Stupp et al., 2009).

In der Therapie von Patienten mit Gehirnmetastasen sind neben der Anzahl und der Größe der Metastasen auch die systemische Ausbreitung der Tumorerkrankung und patientenbezogene Faktoren wie Alter und Allgemeinzustand des Patienten zu berücksichtigen (Gallego Perez-Larraya et al., 2014; Lu-Emerson et al., 2012; C. M. Sperduto et al., 2008). Die Patienten können dabei mit Hilfe von Indizes wie dem „Graded Prognostic Assessment“ oder der „Recursive Partitioning Analysis“ in unterschiedliche

prognostische Gruppen eingeteilt werden (C. M. Sperduto et al., 2008; P. W. Sperduto et al., 2008). Für Patienten mit singulären, großen Gehirnmastasen stellt die Resektion der Metastase mit nachfolgender HFSRT eine gängige Behandlungsmethode dar (Combs et al., 2018; Croker et al., 2016).

Alle Therapieverfahren haben jedoch spezifische Nebenwirkungen. Akute und subakute Nebenwirkungen einer Bestrahlung können bereits während der Therapie und bis zu sechs Monate nach der Therapie auftreten. Dazu zählen vor allem Übelkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, neurologische Defizite, epileptische Anfälle, toxische Hautschäden im Bestrahlungsfeld und transiente sowie persistierende Alopezie (Combs et al., 2018; Soussain et al., 2009; Werner-Wasik et al., 1999).

Von großer Bedeutung sind die teilweise gravierenden Spätfolgen als Nebenwirkung der Strahlentherapie. Die Toxizität der Bestrahlung auf das ZNS beruht unter anderem auf mikrovaskulären Schäden, Demyelinisierung, Untergang neuronaler Stammzellen und Veränderungen in der Zytokinexpression (Asai et al., 1989; Belka et al., 2001; Soussain et al., 2009). Fokale Strahlennekrosen, diffuse Leukenzephalopathien und die Hirnatrophie gehören zu den irreversiblen Langzeitfolgen einer Bestrahlung des Gehirns (Ali et al., 2019). Neurokognitive Defizite können - bedingt durch Schädigung neuronaler Vorläuferzellen in der subgranulären Zone des Hippocampus - insbesondere im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung auftreten (Gondi et al., 2010; Raber et al., 2004). Diese Struktur sollte deshalb im Rahmen der Bestrahlung geschont werden (Gondi et al., 2010). Aus diesem Grund wird oft eine lokale Bestrahlung im Tumorgebiet in Form von stereotaktischer Radiochirurgie oder fraktionierter stereotaktischer Strahlentherapie bevorzugt (Brown et al., 2017; Habets et al., 2016; Tallet et al., 2012).

Im umliegenden gesunden Hirngewebe induziert eine Bestrahlung eine Atrophie der grauen Substanz. In Patienten mit HGG konnte ein Jahr nach der Bestrahlung eine dosisabhängige Abnahme der Kortexdicke mit Hilfe von MRT-Aufnahmen nachgewiesen werden, die vergleichbar mit einer kortikalen Atrophie ist, wie sie im Rahmen von neurodegenerativer Erkrankungen zu finden ist (R. Karunamuni et al., 2016).

Weitere Nebenwirkungen, die Monaten bis Jahre nach einer Bestrahlung auftreten können, sind Schäden der weißen Substanz und Nekrosen des Gehirngewebes (Duffey et al., 1996; Valk et al., 1991). Strahlennekrosen treten vor allem in der weißen Substanz auf. Neben der Apoptose der Tumorzellen kommt es durch die Bestrahlung auch zur Schädigung des gesunden Hirngewebes und des Endothels der Gefäße (Furuse et al., 2015). Die Entzündungsreaktion durch nekrotisches Gewebe führt zu einer Permeabilitätsstörung des Endothels mit Störung der Blut-Hirn-Schranke, Entstehung eines Gehirnödems und Demyelinisierung der weißen Substanz (Ali et al., 2019; Furuse et al., 2015). Da Strahlennekrosen vor allem innerhalb der ersten zwei Jahre nach Bestrahlung auftreten und

eine Vielzahl an unterschiedlichen neurologischen Symptomen verursachen können, sind diese oft nur schwer von einer Tumorprogression zu unterscheiden (Ali et al., 2019; Ruben et al., 2006). Klinisch zeigen sich Strahlennekrosen vor allem durch Defizite in Motorik, Sensorik, Sprache und höheren Hirnfunktionen sowie durch epileptische Anfälle, jeweils abhängig von der Lage und dem Ausmaß der Nekrose (Minniti et al., 2011).

Primär erfolgt bei Strahlennekrosen ein Therapieversuch mit oralen Glucocorticoiden wie Dexamethason, was meist eine Auflösung des Ödems und eine rasche Besserung der Symptome bewirkt (Vellayappan et al., 2018). Auch monoklonale Antikörper wie Bevacizumab, die Einfluss auf den Angiogenesefaktor VEGF haben, kommen zum Einsatz (Delishaj et al., 2017; Levin et al., 2011). Bei Versagen konservativer Therapiemethoden oder unklarer Diagnose ist jedoch eine operative Therapie erforderlich, die wiederum mit einer hohen Rate an operativen und neurologischen Komplikationen verbunden ist (McPherson et al., 2004). Die genaue Inzidenz von Strahlennekrosen ist unklar und von einer Vielzahl an Faktoren abhängig. In einer Studie zu Strahlennekrosen in der Strahlentherapie von HGG wurden diese in 4,9% der Fälle beobachtet (Ruben et al., 2006). Als Risikofaktoren konnten dabei die Gesamtdosis der RT, die Fraktionsgröße und die begleitende Chemotherapie identifiziert werden (Ruben et al., 2006). In der Therapie von Gehirnmetastasen mittels stereotaktischer Radiochirurgie kommt es in bis zu 17% der Fälle zu Strahlennekrosen (Minniti et al., 2014; Terakedis et al., 2014). Die Bestrahlungsdosis, das Tumolvolumen sowie das Volumen des bestrahlten Hirngewebes stellen hier wichtige Risikofaktoren dar (Blonigen et al., 2010; Minniti et al., 2011). Auch die Lage des Tumors nahe eloquenter Kortextareale erhöht das Risiko für Komplikationen durch Strahlennekrose (Luther et al., 2013; Williams et al., 2009). In einer Studie von Park et al. kam es bei Patienten mit Gehirnmetastasen nahe des Motorkortex, die mit Gamma-Knife Radiochirurgie behandelt wurden, in 35,3% der Fälle zu einer Verschlechterung der Motorik (Park et al., 2016). Ein signifikant höheres Risiko für neurologischer Defizite konnte in dieser Studie bei Bestrahlungsdosen über 20 Gy beobachtet werden, weshalb für Metastasen vor allem nahe des Motorkortex eine sorgfältige Anpassung der Strahlendosis empfohlen wird (Park et al., 2016).

Um die Nebenwirkung der Strahlentherapie so gering wie möglich zu halten, ist die individuelle Auswahl des Bestrahlungsverfahrens mit passendem Bestrahlungsschema und RT-Planung von großer Bedeutung. So besteht bei Metastasen, die aufgrund ihrer Größe und Lage zu kritischen eloquenten Strukturen wie dem Motorkortex bei einer radiochirurgischen Bestrahlung ein hohes Risiko für Strahlennekrosen haben, die Möglichkeit die Läsion mit einer HFSRT zu bestrahlen (Blonigen et al., 2010). Auch bei den Patienten dieser Studie wurde die HFSRT als Therapiemethode gewählt. Jedoch treten selbst bei

Patienten, die mit HFSRT behandelt wurden, Strahlennekrosen in eloquenten Kortexareale wie dem primären Motorkortex auf (Kim et al., 2007).

Das Nebenwirkungsrisiko der RT kann auch einen Einfluss auf die Kartierung der Zielvolumina haben. In einer Studie zur Strahlentherapie von HGG in Großbritannien im Jahre 2009 gaben 91% der befragten Strahlentherapeuten an, OARs in der RT-Planung zu berücksichtigen (Creak et al., 2011). Um die Dosis der OARs innerhalb der jeweiligen Dosisvorgaben zu halten, würden 64% der befragten Strahlentherapeuten die Dosis des PTVs und 30% die Dosis des GTVs reduzieren; dabei bezogen knapp ein Drittel der Strahlentherapeuten die Patienten in die Entscheidungsfindung und Abwägung zwischen der Reduktion des PTVs und dem Risiko strahlenbedingter Nebenwirkungen mit ein (Creak et al., 2011).

Dies zeigt, dass eloquente Gehirnareale der Strahlentherapie - insbesondere im Nebenwirkungsmanagement - von Relevanz sind. Neue, funktionelle Bildgebungsverfahren, die eine nichtinvasive Identifikation dieser Kortexareale ermöglichen und der Einsatz verbesserter Bestrahlungstechniken bieten großes Optimierungspotential in der Strahlentherapie.

5.2. Funktionelle Bildgebung in der Strahlentherapie

In der konventionellen Strahlentherapie sind anatomische Bildgebungsverfahren wie CT und MRT der klinische Standard für die Konturierung der Zielvolumina und Risikostrukturen. Funktionelle Netzwerke und eloquente Gehirnareale können damit jedoch nicht identifiziert werden. Demnach werden diese in der klinischen Routine nicht im Rahmen der Berechnung der Bestrahlungspläne berücksichtigt, obwohl sie eine wichtige Rolle in der Risiko-Nutzen-Bewertung der Strahlentherapie einnehmen und zur Minimierung therapiebedingter neurologischer Defizite notwendig sind.

Diverse neue Bildgebungsverfahren und Untersuchungsmethoden wurden im Rahmen von Studien bereits in der Strahlentherapie von Gehirntumoren eingesetzt. Dazu gehören unter anderem fMRT, MEG und nTMS (Aoyama et al., 2004; Conti et al., 2013; Witt et al., 1996). Jedoch gibt es keine etablierten Standards und Empfehlung im Hinblick auf Verfahren zur Identifikation motorisch eloquenter Kortexareale oder spezifische Dosisempfehlungen für diese Risikostrukturen.

Auch ohne funktionelle Bildgebung ist eine Schonung der gesamten Kortexoberfläche mit Hilfe von konventioneller Bildgebung möglich. So wurde in einer Studie zur RT von Patienten, die überwiegend an Glioblastomen erkrankt waren und eine Bestrahlungsdosis von 59,4 Gy bis 60 Gy erhielten, die gesamte Kortexoberfläche als Risikostruktur mit einer Dosisbegrenzung auf 30 Gy definiert (R. A. Karunamuni et al., 2016). Dies führte jedoch zu

einer Zunahme der maximalen Dosis des PTVs und einer erhöhten Heterogenität in der Dosisverteilung innerhalb des PTVs (R. A. Karunamuni et al., 2016). Eine vergleichbare Studie zur RT von Glioblastomen erzielte ebenfalls signifikante Dosisreduktionen der gesamten Kortexoberfläche (Exeli et al., 2018).

Die Integration von DTI in die RT-Planung zur Dosisreduktion im Bereich des Traktus corticospinalis konnte in einer Studie zur radiochirurgischen Therapie arteriovenöser Malformationen das Risiko von Motorikdefiziten signifikant reduzieren (Koga et al., 2012). In dieser Studie wurde ein Grenzwert von 20 Gy für den Traktus corticospinalis gewählt (Koga et al., 2012). Auch in der stereotaktischen RT von HGG wurde die Traktographie bereits zur Darstellung des Traktus corticospinalis und Integration dieses in die RT-Planung eingesetzt. Bei einem Bestrahlungsschema mit einer Gesamtdosis von 50 Gy mit SIB auf insgesamt 65 Gy in 25 Fraktionen wurde für dieses OAR eine Maximaldosis von 50 Gy definiert (Igaki et al., 2014).

Witt et al. setzen fMRT zur Identifikation eloquenter Gehirnareale in der RT-Planung ein. In der Berechnung der RT-Pläne wurde die Dosis der Kortexareale für Sprache, Motorik und Sensorik auf 30% der Bestrahlungsdosis limitiert (Witt et al., 1996).

Aoyama et al. verwendeten Magnetenzephalographie und Magnetresonanzzaxographie in der hypofraktionierten Strahlentherapie und Radiochirurgie von Gehirnmetastasen und arteriovenösen Malformationen. Dabei wurden die Volumina der eloquenten Gehirnareale, die einer Bestrahlungsdosis von mehr als 10 Gy beziehungsweise 15 Gy ausgesetzt waren, minimiert (Aoyama et al., 2004). In 71% der Fälle wurden die RT-Pläne modifiziert, was eine signifikante Reduktion der Volumina eloquenter Kortexareale, die eine Dosis über 15 Gy erhielten, ermöglichte (Aoyama et al., 2004).

Auch in der operativen Therapie hat der Erhalt funktioneller Strukturen einen hohen Stellenwert. Dort wird nTMS bereits als präzises Werkzeug zur nicht-invasiven Kartierung eloquenter Kortexareale für Motorik, Sprache und höhere Hirnfunktionen eingesetzt. nTMS ermöglicht präoperativ eine genauere Risikoevaluation (Frey et al., 2014; Rosenstock et al., 2017; Sollmann et al., 2018). Zudem verbessert der präoperative Einsatz von nTMS die Behandlungsergebnisse durch ein ausgedehnteres Resektionsausmaß der Läsionen bei einer gleichzeitig verminderten Rate an neurologischen Defiziten (Krieg et al., 2016; Picht et al., 2016).

Auch in der Radiochirurgie konnte nTMS zur Identifikation eloquenter Gehirnareale bereits erfolgreich in der Bestrahlungsplanung eingesetzt werden. Picht et al setzten dabei nTMS zur Kartierung der Gehirnareale für Sprache und Motorik ein (Picht et al., 2014). Die nTMS-Daten wurden in die Software zur RT-Planung importiert und die RT-Pläne mit und ohne Einsatz der nTMS-Daten verglichen (Picht et al., 2014). Dies hatte Einfluss auf die Nutzen-

Risikobewertung sowie Indikationsstellung der radiochirurgischen Therapie und führte in 81,9% der Fälle zu Modifikationen der RT-Pläne (Picht et al., 2014).

Conti et al. setzten neben fMRT und Traktographie ebenfalls bereits nTMS im Rahmen der RT-Planung der Radiochirurgie ein (Conti et al., 2013). Die Integration von nTMS-Motorikkartierungen ermöglichte dabei eine durchschnittliche Dosisreduktion von 25% in einer Gruppe von 12 Patienten mit Gehirntumoren (Conti et al., 2013). Die motorisch eloquenten Kortexareale, die mittels nTMS ermittelt wurden, waren im Vergleich zur Identifikation dieser mittels fMRT 30% kleiner (Conti et al., 2013). Gleichzeitig weisen die Autoren auch auf das Risiko einer Überschätzung der Ausdehnung eloquenter Gehirnareale hin, welche eine effektive Schonung dieser unter Erhalt der Dosis der therapeutischen Zielvolumina limitieren kann (Conti et al., 2013).

Für die adjuvante Strahlentherapie maligner Gehirntumoren gibt es jedoch noch keinerlei vergleichbare Daten. In dieser Studie wurde nTMS in der stereotaktischen RT eingesetzt, um die Strahlendosis des primären Motorkortexes zu reduzieren.

5.3. Potential einer Reduktion der Bestrahlungsdosis in eloquenten Kortexarealen

Ziel dieser Studie war es, die Strahlendosis motorisch eloquenter Kortexareale zu reduzieren. Um dabei den Einfluss einer Dosisreduktion dieser auf den therapeutischen Nutzen der Strahlentherapie so gering wie möglich zu halten, wurden die vorgegebenen Bestrahlungsdosen des PTVs nicht verändert und die anatomischen OARs analog zur konventionellen RT-Planung berücksichtigt. Für das Therapieschema der HGG mit 30 Fraktionen à 2 Gy wurde die Dosis der Motorikareale außerhalb des PTVs auf 45 Gy beschränkt (Diehl et al., 2019). Im Falle der HFSRT der Metastasen mit 7 Fraktionen à 5 Gy wurde die Dosis dieser Risikostruktur auf 15 Gy limitiert (Schwendner et al., 2018).

Eine Reduktion des Volumenanteils des OARs an hohen Isodosen und der damit verbundenen hohen Bestrahlungsdosis bietet das größte Potential, die Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf eloquente Kortexareale zu reduzieren. Dabei spielen eine Vielzahl von Faktoren eine Rolle. Bei einem großen PTV mit dementsprechend großem Bestrahlungsfeld werden große Teile von gesundem Gehirngewebe miterfasst, was ein hohes Potential zur Dosisreduktion bieten kann. Darüber hinaus ist auch die Lage der eloquenten Gehirnareale in Relation zum PTV entscheidend. So können innerhalb des PTVs keine Gehirnareale geschont werden, ohne eine Reduktion der Dosis innerhalb des PTV in Kauf zu nehmen und damit einen verminderten therapeutischen Effekt der Bestrahlung zu riskieren. Liegen die eloquenten Kortexareale weit außerhalb hoher Isodosen und erhalten somit bereits in den

konventionellen Bestrahlungsplänen nur eine geringe Bestrahlungsdosis, ist ebenfalls keine relevante Dosisreduktion zu erwarten.

In den 30 Fällen mit HGG lagen die nTMS-Motorikareale im Durchschnitt zu 41,2% im PTV und zu 57,9% in der 80%-Isodose bei einer Dmean dieses OAR von 42,3 Gy (Diehl et al., 2019). Die mögliche Dosisreduktion betrug durchschnittlich 5,3 Gy und maximal 12,6 Gy (Diehl et al., 2019). Klinisch relevant sind dabei insbesondere die Reduktionen der Volumenanteile des OARs, die eine hohe Bestrahlungsdosis erhalten und dadurch besonders gefährdet sind. So konnte der Volumenanteil mit einer Mindestdosis von 40 Gy um 14% reduziert werden (Diehl et al., 2019). Auch mit einer Dosisescalation mittels SIB konnte eine durchschnittliche Dosisreduktion um 4,6 Gy erreicht werden, das Volumen einer Mindestdosis von 40 Gy nahm hierbei um 13% ab (Diehl et al., 2019).

Die Dosisreduktion in den Fällen mit HFSRT von Metastasen betrug im Mittel 4,1 Gy und maximal 9,0 Gy (Schwendner et al., 2018). Das nTMS-Motorikareal lag dabei zu 18,7% im PTV und wurde zu 36,7% von der 80%-Isodose bedeckt (Schwendner et al., 2018). Der Volumenanteil mit einer Mindestdosis von 25 Gy konnte um 22% reduziert werden (Schwendner et al., 2018).

Vergleicht man die Bestrahlungsschemata der stereotaktischen Strahlentherapie von Glioblastomen und von Gehirnmetastasen, so lassen sich deutliche Unterschiede erkennen. Die durchschnittliche Tumorgröße von Glioblastomen in dieser Studie betrug 4,2 cm, die der Metastasen 3,4 cm (Diehl et al., 2019; Schwendner et al., 2018). Das PTV in der RT von Glioblastomen enthält ein Sicherheitssaum von 2,0 cm, da diese Tumore infiltrativ wachsen (Niyazi et al., 2016). Der Sicherheitssaum für die Bestrahlung der Metastasen beträgt nur 0,2 cm (Combs et al., 2018). Dies wirkt sich auf das Ausmaß der Bestrahlungsfelder und den damit verbundenen Einfluss auf umliegendes Gehirngewebe aus, wodurch bei Glioblastomen eine Dosisreduktion auch bei einem größeren Abstand zwischen primären Motorkortex und Tumor (in dieser Studie bis zu 5,5 cm) möglich war (Diehl et al., 2019). Im Falle der Metastasen ist eine potentiell relevante Dosisreduktion nur bei Läsionen möglich, die direkt an motorisch eloquenten Arealen angrenzen, weshalb sich nur wenige Patienten für eine Neuberechnung der Bestrahlungspläne eigneten. Auch in den Bestrahlungskonzepten sind klare Unterschiede ersichtlich. So ist die Fraktionsdosis der HFSRT der Metastasen mit 5 Gy erheblich höher als die Fraktionsdosis von 2 Gy im Bestrahlungsschema der HGG, was ebenso einen Einfluss auf das Risiko von Strahlennekrosen hat.

Betrachtet man die regulären anatomischen Risikostrukturen, so wurden die Grenzwerte der Risikostrukturen bei allen RT-Plänen eingehalten. Eine signifikante oder klinisch relevante Zunahme der Dosis der OARs konnte bei keinem der Bestrahlungskonzepte für HGG sowie für Gehirnmetastasen gefunden werden.

Im Vergleich des PTVs der jeweiligen RT-Pläne zeigte sich keine Einschränkung der Dosis durch die Berücksichtigung der nTMS-Motorikareale in der RT-Planung. In der Gruppe der HGG kam es aufgrund des SIBs in den RT-Plänen inklusive SIB zu einer Dosiszunahme des PTVs um 3,2 Gy auf 63,1 Gy (Diehl et al., 2019). In den RT-Plänen der Metastasen nahm das PTV signifikant um 0,6 Gy auf 36,0 Gy zu (Schwendner et al., 2018).

Die Bedeutung und damit auch das mögliche Potential einer Schonung eloquenter Kortexareale zeigt sich insbesondere in Fällen, in denen es zu multiplen Bestrahlungen des Gehirns kommt. Im Rezidivfall bei Glioblastomen kommt es nach der ersten adjuvanten Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy oft zu einer erneuten Bestrahlung mit Therapieschemata mit Bestrahlungsdosen von bis zu 42 Gy (Amichetti et al., 2011; Bette et al., 2018; Combs, Gutwein, et al., 2005; Combs, Thilmann, et al., 2005). Auch bei Gehirnmetastasen kommt in der Therapie von Rezidiven oder im Falle eines Tumorprogresses eine erneute RT in Form von stereotaktischer Bestrahlung oder Radiochirurgie zum Einsatz (Ammirati et al., 2010). Ebenso werden in der Therapie von Gehirnmetastasen ergänzend neoadjuvante Bestrahlungskonzepte eingesetzt (Asher et al., 2014; El Shafie et al., 2019).

5.4. Limitationen und Ausblick

In diese Studie wurden insgesamt 41 Patienten mit malignen Gehirntumoren eingeschlossen. Die Neuberechnung der Bestrahlungspläne erfolgte unter Berücksichtigung der nTMS-Daten. Mittels nTMS können jedoch nur die kortikalen eloquenten Gehirnareale erfasst werden, wodurch mit dieser Methode die subkortikalen Strukturen inklusive der Fasernbahnen nicht berücksichtigt wurden. Zudem wurde die Neuberechnung der Bestrahlungspläne anhand der Daten der präoperativen nTMS-Motorikkartierungen in Verbindung mit der postoperativen Bildgebung durchgeführt. Demnach wurden potentielle Lageveränderungen der Motorikareale durch Veränderungen der Gehirnstruktur perioperativ und im postoperativen Verlauf inklusive der kortikalen Plastizität nicht erfasst. Insbesondere postoperativ kommt es innerhalb der ersten Tage meist zu einer Volumenveränderung der Resektionshöhle (Jarvis et al., 2012; Scharl et al., 2018).

Eine klare Erfassung von bestrahlungsinduzierten Motorikdefiziten ist schwierig, da es in den meisten Fällen im zeitlichen Verlauf zu einem Tumorprogress oder Tumorrezidiv kommt. Auch die mediane Überlebenszeit von Patienten mit malignen Gehirntumoren ist sehr limitiert. Da die Strahlentherapie sowohl bei hochgradigen hirneigenen Tumoren als auch bei Gehirnmetastasen einen wichtigen Bestandteil der Therapie darstellt, sollten jedoch die potentiellen Nebenwirkungen der Strahlentherapie auf eloquente Kortexareale nicht vernachlässigt werden.

Da aktuell im klinischen Alltag nur eine präoperative Kartierung zum Zwecke der Operationsplanung und intraoperativen Navigation durchgeführt wird, wurde postoperativ vor der RT keine weitere Motorikkartierung durchgeführt.

Diese Studie eröffnet einen Ausblick in das Potential des Einsatzes von nTMS in der Strahlentherapie. Zur genaueren Beurteilung sind weitere Studien mit prospektivem Studiendesign und größeren Patientenzahlen notwendig, insbesondere um den klinischen Nutzen auch im Hinblick auf das Patientenoutcome zu berücksichtigen. Dazu sollte eine nTMS-Motorikkartierung postoperativ durchgeführt werden und ergänzend auch die Faserbahnen des Traktus corticospinalis, die mittels DTI identifiziert werden können, in der RT-Planung berücksichtigt werden.

Eine Untersuchung mittels nTMS ermöglicht nicht nur eine Kartierung des Motorkortex. Auch eloquente Gehirnareale für höhere Gehirnfunktionen, wie beispielweise Sprache, können mittels nTMS identifiziert werden (Picht et al., 2013; Tarapore et al., 2013). Um auch diese eloquenten Kortexareale in der RT zu schonen, wäre eine Integration dieser Daten in die RT-Planung ebenfalls denkbar. Eine individualisierte Risikoevaluation und damit eine differenzierte gemeinsame Entscheidungsfindung mit dem Patienten im Hinblick auf den maximalen therapeutischen Effekt der RT und die Schonung eloquenter Gehirnareale wäre ein weiterer Schritt in die Richtung personalisierte Medizin.

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass das Überleben von Patienten mit malignen Hirntumoren limitiert ist, die Motorik hierbei jedoch ein wichtiger Bestandteil der Lebensqualität des Patienten ist (Maringwa et al., 2011; Soffietti et al., 2013). Demzufolge kann in ausgewählten Fällen die Schonung motorisch eloquenter Gehirnareale sinnvoll sein, selbst bei bislang noch nicht vollständig geklärter Auswirkung von Photonenstrahlung auf gesundes Gehirngewebe. nTMS stellt auch in der Strahlentherapie eine nützliche Untersuchungsmethode zur nichtinvasiven Identifikation des primären Motorkortex dar.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im klinischen Alltag werden zur Planung der Strahlentherapie anatomische Bildgebungsverfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Eine Berücksichtigung eloquenter Kortextareale in der konventionellen Bestrahlungsplanung ist dadurch nicht möglich. Die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) ist ein Verfahren, das eine nicht-invasive Identifikation eloquenter Gehirnareale ermöglicht und bereits im Rahmen der operativen Therapie von Gehirntumoren zum Einsatz kommt. Das Ziel dieser Studie war die Integration von nTMS zur Identifikation motorisch eloquenter Kortextareale in die stereotaktische Strahlentherapie maligner Gehirntumore.

Insgesamt wurden 30 Patienten mit hochgradigen Gliomen und elf Patienten mit supratentoriellen Gehirnmetastasen in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten präoperativ eine Motorikkartierung mittels nTMS. Diese nTMS-Daten wurden in die Strahlentherapiesoftware integriert und mit der Bildgebung zur Bestrahlungsplanung fusioniert. Im Rahmen der Kartierung der Ziel- und Risikostrukturen wurden alle motorpositiven Stimulationpunkte zu einer Risikostruktur (OAR) zusammengefasst. Für die Patientengruppe mit hochgradigen Gliomen wurden konventionellen Bestrahlungspläne mit einem Bestrahlungsschema von 30 Fraktionen à 2 Gy sowie Pläne, in denen zusätzlich die Bestrahlungsdosis des OARs außerhalb des Planungszielvolumens (PTV) auf 45 Gy beschränkt wurde, berechnet (Diehl et al., 2019). Ergänzend dazu wurden noch Bestrahlungspläne mit einer Dosisbeschränkung des OARs inklusive eines simultan integrierten Boost (SIB) innerhalb des Tumoreals auf 70 Gy erstellt (Diehl et al., 2019). Für die Bestrahlung der Gehirnmetastasen mit einem Bestrahlungsschema von 7 Fraktionen à 5 Gy wurde in neuen Bestrahlungsplänen die Dosis des OARs außerhalb des PTVs auf 15 Gy limitiert (Schwendner et al., 2018).

In den Bestrahlungsplänen der hochgradigen Gliome wurde das OAR zu 41,2% (0,0% - 87,7%) vom PTV bedeckt (Diehl et al., 2019). Die durchschnittliche Bestrahlungsdosis (Dmean) des OARs betrug dabei 42,4 Gy (3,7 - 61,1 Gy) in den konventionellen Bestrahlungsplänen (Diehl et al., 2019). Durch Beschränkung der Dosis des OARs außerhalb des PTVs konnte die Dmean des OARs um 14,3% auf 37,0 Gy reduziert werden (Diehl et al., 2019). Die Dosis des PTVs und der anatomischen Risikostrukturen blieb dabei unverändert (Diehl et al., 2019). Auch in den Plänen mit simultan integriertem Boost auf 70Gy konnte eine Dosisreduktion um 12,8% auf 37,8 Gy erreicht werden (Diehl et al., 2019). In den Patientenfällen mit Gehirnmetastasen wurde das OAR zu 18,7% (2,4% - 61,7%) vom PTV bedeckt (Schwendner et al., 2018). Die Dmean des OARs konnte durch eine

Limitierung der Dosis außerhalb des PTVs auf 15 Gy um 18,1% von 23,0 Gy (16,9 - 30,4 Gy) auf 18,9 Gy reduziert werden (Schwendner et al., 2018). Das PTV stieg hierbei durch die Neuberechnung der Pläne um 1,7% von 35,4 auf 36,0 Gy an (Schwendner et al., 2018).

Die Integration von nTMS als Verfahren zur Identifikation motorisch eloquenter Gehirnareale in die Strahlentherapieplanung maligner Gehirntumore ist möglich und kann bei ausgewählten Patienten die Möglichkeit zu signifikanten Dosisreduktionen dieser Risikostruktur bieten. Der klinische Nutzen muss jedoch durch prospektive Studien mit postoperativen Motorikkartierungen zeitnah vor Beginn der Strahlentherapie weiter evaluiert werden.

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Aufbau des Systems zur Motorikkartierung.....	18
Abbildung 2: Benutzeroberfläche des nTMS-Systems zur Registrierung des Patienten.....	20
Abbildung 3: Registrierung des Patienten anhand anatomischer Landmarken.....	21
Abbildung 4: Benutzeroberfläche des nTMS-Systems während der Bestimmung der individuellen Stimulationsschwelle des Patienten.....	22
Abbildung 5: Orientierung der Magnetspule zur Kartierung der oberen Extremitäten.....	24
Abbildung 6: Orientierung der Magnetspule zur Kartierung der unteren Extremitäten.....	25
Abbildung 7: Elektromyographieableitungen motor-positiver Stimulationenpunkte der oberen und unteren Extremitäten.....	27
Abbildung 8: Darstellung der Stimulationenpunkte einer Motorikkartierung.....	28
Abbildung 9: Bildimportfunktion der Bestrahlungsplanungssoftware.....	29
Abbildung 10: Registrierfunktion der Bestrahlungsplanungssoftware.....	30
Abbildung 11: Automatische Fusion einer Planungs-CT-Aufnahme mit einer cMRT-Bildgebung.....	31
Abbildung 12: Darstellung der Zielvolumina in der Bestrahlungsplanung von hochgradigen Gliomen.....	34
Abbildung 13: Dosisverteilung der Bestrahlungspläne mit und ohne Berücksichtigung der nTMS-Daten sowie mit simultan integriertem Boost.....	37
Abbildung 14: Darstellung der Zielvolumina in der Bestrahlungsplanung von Gehirnetastasen.....	39
Abbildung 15: Dosisverteilung der Bestrahlungspläne mit und ohne Berücksichtigung der nTMS-Daten.....	40
Abbildung 16: Manuelle Erfassung von Zielvolumina und Risikostrukturen mittels Konturierfunktion der Planungssoftware.....	41
Abbildung 17: Konturierung nTMS-motor-positiver Stimulationenpunkte als Risikostruktur....	42
Abbildung 18: Darstellung nTMS-motor-positiver Stimulationenpunkten als Risikostruktur	42
Abbildung 19: Erstellung von Hilfsstrukturen mittels Schnittmengenfunktion zur dosimetrischen Analyse.....	43
Abbildung 20: Schnittmengenstruktur aus der nTMS-Risikostruktur und der 90%-Isodose..	44
Abbildung 21: Schnittmengenstruktur aus der nTMS-Risikostruktur und der 90%-Isodose in axialer, sagittaler und frontaler Ansicht.....	45
Abbildung 22: Schnittmengen der nTMS-Risikostruktur mit den Isodosen.....	46
Abbildung 23: Benutzeroberfläche der Bestrahlungsplanungssoftware zur Evaluation der Bestrahlungspläne.....	47

Abbildung 24: Durchschnittliche Bestrahlungsdosis der nTMS-Risikostruktur der Patientengruppe mit HGG.....	53
Abbildung 25: Dosisverteilung in den Bestrahlungsplänen ohne nTMS-Daten, mit nTMS-Daten und mit nTMS-Daten inklusive SIB der Patientengruppe mit HGG.....	54
Abbildung 26: Dosis-Volumen-Diagramm der Bestrahlungspläne der Patientengruppe mit HGG.....	55
Abbildung 27: Dosis-Volumen-Histogramm-Kurven der nTMS-Motorikareale der unterschiedlichen Bestrahlungskonzepte der Patientengruppe mit HGG.....	57
Abbildung 28: Durchschnittliche Bestrahlungsdosis der nTMS-Motorikareale der Patientengruppe mit Gehirnetastasen	62
Abbildung 29: Dosisverteilung in Bestrahlungsplänen mit und ohne nTMS-Daten der Patientengruppe mit Gehirnetastasen	63
Abbildung 30: Dosis-Volumen-Diagramm der Bestrahlungspläne der Patientengruppe mit Gehirnetastasen.....	64
Abbildung 31: Dosis-Volumen-Histogramm der nTMS-Motorikareale der Bestrahlungspläne der Patientengruppe mit Gehirnetastasen	65

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Dosisbeschränkungen anatomischer Risikostrukturen.....	36
Tabelle 2: Patienten- und Tumorcharakteristika der Patientengruppe mit HGG	50
Tabelle 3: Lageverhältnis des nTMS-Motorikareals zum PTV und den Isodosen der Patientengruppe mit HGG.....	51
Tabelle 4: Absolute und relative Änderung der durchschnittlichen Dosis (Dmean) des nTMS- Motorikareals der Patientengruppe mit HGG.....	52
Tabelle 5: Bestrahlungsdosis des Planungszielvolumens sowie anatomischer Risikostrukturen der Patientengruppe mit HGG.....	58
Tabelle 6: Patienten- und Tumorcharakteristika der Patientengruppe mit Gehirnmastasen	59
Tabelle 7: Lageverhältnis des nTMS-Motorikareals zum PTV und den Isodosen der Patientengruppe mit Gehirnmastasen	60
Tabelle 8: Absolute und relative Änderung der durchschnittlichen Dosis (Dmean) des nTMS- Motorikareals der Patientengruppe mit Gehirnmastasen	61
Tabelle 9: Bestrahlungsdosis des Planungszielvolumens und der anatomischen Risikostrukturen der Patientengruppe mit Gehirnmastasen	66

9. DANKSAGUNG

Zu Beginn möchte ich Dr. Dr. med. Nico Sollmann meinen tiefsten Dank sprechen. Er war die treibende Kraft für das Gelingen dieser Dissertation und ermöglichte mir den Einstieg in die klinische Forschung. Dabei war er zu jeder Tages- und Nachtzeit erreichbar und begleitete mich als äußerst engagierter und zuverlässiger Betreuer durch diese Dissertation. Ebenso möchte ich mich sehr bei meinem Betreuer Dr. med. Christian Diehl bedanken, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mich in komplexen Fragestellungen im Bereich der Strahlentherapie unterstützte. Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei Prof. Dr. med. Sandro Manuel Krieg, der mir als Doktorvater ermöglichte, diese Doktorarbeit zu konzipieren und auch darüber hinaus immer ein äußerst wertvoller Ansprechpartner war.

Ebenso gilt mein besonderer Dank dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer und der Direktorin der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie Frau Univ.-Prof. Dr. med. Stephanie Elisabeth Combs für die optimalen strukturellen Rahmenbedingungen.

Ergänzend möchte ich mit bei allen Mitarbeitern und Beteiligten der neurochirurgischen und strahlentherapeutischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar bedanken, die durch ihren Beitrag diese Dissertation ermöglicht haben. Dazu zählt vor allem auch die nTMS-Arbeitsgruppe unter Leitung von Prof. Dr. med. Sandro Manuel Krieg. Die Grundidee dieser Dissertation sowie große Teile des Inhalts dieser wären ohne die hervorragende Unterstützung durch alle Mitglieder nie möglich gewesen. Namentlich danken möchte ich dabei Anna Kelm, Axel Schröder, Antonia Kubitscheck, Tobias Laub, Moritz Goblirsch-Kolb und Neal Conway für die hervorragende Einarbeitung in die Methodik der nTMS.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich in allen Lebenslagen unterstützen und auf diese Weise die Entstehung dieser Dissertation ermöglichten.

10. CURRICULUM VITAE

Zur Person

Name Maximilian Josef Schwendner
Geburtsdatum/-ort 31.07.1996 in Pfaffenhofen a.d. Ilm
Eltern Eva Schwendner und Dr. Josef Schwendner

Zum schulischen Werdegang

09/2002 bis 07/2006 Gerhardinger Grundschule Pfaffenhofen
09/2006 bis 06/2013 Schyren-Gymnasium Pfaffenhofen 5. Klasse bis 12. Klasse
06/2013 Abitur

Studium

10/2013 bis 09/2015 Studium Humanmedizin Vorklinik an der LMU München
10/2015 bis 10/2018 Studium Humanmedizin Klinik an der TU München
11/2018 bis 10/2019 Studium Humanmedizin Praktisches Jahr
12/2019 Abschluss Studium Humanmedizin

12. PUBLIKATIONEN

Publikationen

Maximilian J. Schwendner, Nico Sollmann, Christian D. Diehl, Markus Oechsner, Bernhard Meyer, Sandro M. Krieg, Stephanie E. Combs. *The Role of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping in Adjuvant Radiotherapy Planning in Patients With Supratentorial Brain Metastases* (Frontiers in Oncology, 2018)

Christian D. Diehl, Maximilian J. Schwendner, Nico Sollmann, Markus Oechsner, Bernhard Meyer, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg. *Application of presurgical navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping for adjuvant radiotherapy planning in patients with high-grade gliomas* (Radiotherapy and Oncology, 2019)

Kongressbeiträge

Maximilian J. Schwendner, Nico Sollmann, Christian Diehl, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg (2016). *Influence and benefits of nTMS motor mapping for radiotherapy planning of brain tumors*, 8th International Symposium on NBS in Neurosurgery and Neuromodulation, Berlin, 14.10.2016-15.10.2016

Maximilian J. Schwendner, Christian Diehl, Nico Sollmann, Bernhard Meyer, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg (2017). *Influence and benefits of motor mapping using navigated TMS for radiation treatment planning in brain tumor patients*, Sektionstagung Neurophysiologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Bern, 10.03.2017-11.03.2017

Maximilian J. Schwendner, Nico Sollmann, Christian Diehl, Markus Oechsner, Bernhard Meyer, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg (2017). *The impact of nTMS motor mapping on radiation treatment planning in patients with glioblastoma multiforme*, 9th International Symposium on Navigated Brain Stimulation in Neurosurgery & Neuromodulation, Berlin, 20.10.2017-21.10.2017

Maximilian J. Schwendner, Nico Sollmann, Christian Diehl, Markus Oechsner, Bernhard Meyer, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg (2018). *The impact of nTMS motor mapping on radiotherapy planning in patients with supratentorial brain metastases*, Sektionstagung Neurophysiologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Köln, 13.04.2018-14.04.2018

Maximilian J. Schwendner, Christian Diehl, Nico Sollmann, Markus Oechsner, Bernhard Meyer, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg (2018). *The impact of nTMS motor mapping on radiotherapy planning in patients with supratentorial brain metastases*, 20. Jahrestagung der NOA – Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft, Köln, 03.05.2018-04.05.2018

Maximilian J. Schwendner, Nico Sollmann, Christian Diehl, Markus Oechsner, Bernhard Meyer, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg (2018). *The role of nTMS motor mapping in adjuvant radiotherapy planning in patients with malignant brain tumors*, 10th International Symposium Navigated Brain Stimulation in Neurosurgery & Neuromodulation, Berlin, 12.10.2018-13.10.2018

Maximilian J. Schwendner, Nico Sollmann, Christian Diehl, Markus Oechsner, Bernhard Meyer, Stephanie E. Combs, Sandro M. Krieg (2018). *Einfluss der nTMS-Motorkartierung auf die Strahlentherapieplanung bei Patienten mit malignen Gehirntumoren*, Jahrestagung Sektion Neuroonkologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Innsbruck, 09.11.2018-10.11.2018

13. REFERENZEN

- Ali, F. S., Arevalo, O., Zorofchian, S., Patrizz, A., Riascos, R., Tandon, N., Blanco, A., Ballester, L. Y., & Esquenazi, Y. (2019). Cerebral Radiation Necrosis: Incidence, Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Future Opportunities. *Curr Oncol Rep*, 21(8), 66. doi:10.1007/s11912-019-0818-y
- Amassian, V. E., Eberle, L., Maccabee, P. J., & Cracco, R. Q. (1992). Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(5), 291-301.
- Amichetti, M., & Amelio, D. (2011). A Review of the Role of Re-Irradiation in Recurrent High-Grade Glioma (HGG). *Cancers (Basel)*, 3(4), 4061-4089. doi:10.3390/cancers3044061
- Ammirati, M., Cobbs, C. S., Linskey, M. E., Paleologos, N. A., Ryken, T. C., Burri, S. H., Asher, A. L., Loeffler, J. S., Robinson, P. D., Andrews, D. W., Gaspar, L. E., Kondziolka, D., McDermott, M., Mehta, M. P., Mikkelsen, T., Olson, J. J., Patchell, R. A., & Kalkanis, S. N. (2010). The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 96(1), 85-96. doi:10.1007/s11060-009-0055-6
- Andrevska, A., Knight, K. A., & Sale, C. A. (2014). The feasibility and benefits of using volumetric arc therapy in patients with brain metastases: a systematic review. *J Med Radiat Sci*, 61(4), 267-276. doi:10.1002/jmrs.69
- Aoyama, H., Kamada, K., Shirato, H., Takeuchi, F., Kuriki, S., Iwasaki, Y., & Miyasaka, K. (2004). Integration of functional brain information into stereotactic irradiation treatment planning using magnetoencephalography and magnetic resonance axonography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58(4), 1177-1183. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.08.034
- Asai, A., Matsutani, M., Kohno, T., Nakamura, O., Tanaka, H., Fujimaki, T., Funada, N., Matsuda, T., Nagata, K., & Takakura, K. (1989). Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer*, 63(10), 1962-1974.
- Asher, A. L., Burri, S. H., Wiggins, W. F., Kelly, R. P., Boltes, M. O., Mehrlich, M., Norton, H. J., & Fraser, R. W. (2014). A new treatment paradigm: neoadjuvant radiosurgery before surgical resection of brain metastases with analysis of local tumor recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 88(4), 899-906. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.013
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
- Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis, F. G., Vigneau, F. D., Lai, P., & Sawaya, R. E. (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 22(14), 2865-2872. doi:10.1200/JCO.2004.12.149

- Barnholtz-Sloan, J. S., Yu, C., Sloan, A. E., Vengoechea, J., Wang, M., Dignam, J. J., Vogelbaum, M. A., Sperduto, P. W., Mehta, M. P., Machtay, M., & Kattan, M. W. (2012). A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol*, *14*(7), 910-918. doi:10.1093/neuonc/nos087
- Basser, P. J., & Jones, D. K. (2002). Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed*, *15*(7-8), 456-467. doi:10.1002/nbm.783
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*, *66*(1), 259-267. doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1
- Belka, C., Budach, W., Kortmann, R. D., & Bamberg, M. (2001). Radiation induced CNS toxicity--molecular and cellular mechanisms. *Br J Cancer*, *85*(9), 1233-1239. doi:10.1054/bjoc.2001.2100
- Belohlavek, O., Simonova, G., Kantorova, I., Novotny, J., Jr., & Liscak, R. (2003). Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *30*(1), 96-100. doi:10.1007/s00259-002-1011-2
- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med*, *43*(11), 2245-2254. doi:10.1017/S0033291712002802
- Bette, S., Barz, M., Wiestler, B., Huber, T., Gerhardt, J., Buchmann, N., S, E. C., Schmidt-Graf, F., Delbridge, C., Zimmer, C., J, S. K., Meyer, B., Ryang, Y. M., Ringel, F., & Gempt, J. (2018). Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. *Ann Surg Oncol*, *25*(2), 558-564. doi:10.1245/s10434-017-6253-0
- Bijsterbosch, J. D., Barker, A. T., Lee, K. H., & Woodruff, P. W. (2012). Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med Biol Eng Comput*, *50*(7), 671-681. doi:10.1007/s11517-012-0922-8
- Bingham, B., Patel, C. G., Shinohara, E. T., & Attia, A. (2018). Utilization of hypofractionated radiotherapy in treatment of glioblastoma multiforme in elderly patients not receiving adjuvant chemoradiotherapy: A National Cancer Database Analysis. *J Neurooncol*, *136*(2), 385-394. doi:10.1007/s11060-017-2665-8
- Blonigen, B. J., Steinmetz, R. D., Levin, L., Lamba, M. A., Warnick, R. E., & Breneman, J. C. (2010). Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *77*(4), 996-1001. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.006
- Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., Panizza, M., Nilsson, J., Roth, B. J., & Hallett, M. (1992). 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*, *9*(1), 132-136.

Briere, T. M., McAleer, M. F., Levy, L. B., & Yang, J. N. (2017). Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience. *Radiat Oncol*, *12*(1), 79. doi:10.1186/s13014-017-0810-3

Brown, P. D., Ballman, K. V., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Whitton, A. C., Greenspoon, J., Parney, I. F., Laack, N. N. I., Ashman, J. B., Bahary, J. P., Hadjipanayis, C. G., Urbanic, J. J., Barker, F. G., 2nd, Farace, E., Khuntia, D., Giannini, C., Buckner, J. C., Galanis, E., & Roberge, D. (2017). Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *18*(8), 1049-1060. doi:10.1016/S1470-2045(17)30441-2

Brunelin, J., Poulet, E., Boeue, C., Zeroug-vial, H., d'Amato, T., & Saoud, M. (2007). [Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review]. *Encephale*, *33*(2), 126-134.

Burgel, U., Madler, B., Honey, C. R., Thron, A., Gilsbach, J., & Coenen, V. A. (2009). Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. *Cent Eur Neurosurg*, *70*(1), 27-35. doi:10.1055/s-0028-1087212

Chang, J., Kowalski, A., Hou, B., & Narayana, A. (2008). Feasibility study of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) treatment planning using brain functional MRI. *Med Dosim*, *33*(1), 42-47. doi:10.1016/j.meddos.2007.05.002

Chen, W. (2007). Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med*, *48*(9), 1468-1481. doi:10.2967/jnumed.106.037689

Choi, C. Y., Chang, S. D., Gibbs, I. C., Adler, J. R., Harsh, G. R. t., Lieberson, R. E., & Soltys, S. G. (2012). Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *84*(2), 336-342. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.009

Clark, C. A., Barrick, T. R., Murphy, M. M., & Bell, B. A. (2003). White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? *Neuroimage*, *20*(3), 1601-1608.

Coburger, J., Musahl, C., Henkes, H., Horvath-Rizea, D., Bittl, M., Weissbach, C., & Hopf, N. (2013). Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev*, *36*(1), 65-75; discussion 75-66. doi:10.1007/s10143-012-0413-2

Coenen, V. A., Krings, T., Mayfrank, L., Polin, R. S., Reinges, M. H., Thron, A., & Gilsbach, J. M. (2001). Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. *Neurosurgery*, *49*(1), 86-92; discussion 92-83.

Cohen, L. G., Roth, B. J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., & Hallett, M. (1990). Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *75*(4), 350-357.

Combs, S. E., Bilger, A., Diehl, C., Bretzinger, E., Lorenz, H., Oehlke, O., Specht, H. M., Kirstein, A., & Grosu, A. L. (2018). Multicenter analysis of stereotactic radiotherapy of the resection cavity in patients with brain metastases. *Cancer Med*, 7(6), 2319-2327. doi:10.1002/cam4.1477

Combs, S. E., Gutwein, S., Thilmann, C., Debus, J., & Schulz-Ertner, D. (2005). Reirradiation of recurrent WHO grade III astrocytomas using fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). *Strahlenther Onkol*, 181(12), 768-773. doi:10.1007/s00066-005-1415-6

Combs, S. E., Thilmann, C., Edler, L., Debus, J., & Schulz-Ertner, D. (2005). Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol*, 23(34), 8863-8869. doi:10.1200/JCO.2005.03.4157

Combs, S. E., Wagner, J., Bischof, M., Welzel, T., Wagner, F., Debus, J., & Schulz-Ertner, D. (2008). Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(4), 987-992. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2368

Conti, A., Pontoriero, A., Ricciardi, G. K., Granata, F., Vinci, S., Angileri, F. F., Pergolizzi, S., Alafaci, C., Rizzo, V., Quartarone, A., Germano, A., Foroni, R. I., De Renzis, C., & Tomasello, F. (2013). Integration of functional neuroimaging in CyberKnife radiosurgery: feasibility and dosimetric results. *Neurosurg Focus*, 34(4), E5. doi:10.3171/2013.2.FOCUS12414

Counsell, C. E., Collie, D. A., & Grant, R. (1996). Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61(2), 143-150. doi:10.1136/jnnp.61.2.143

Creak, A. L., Tree, A., & Saran, F. (2011). Radiotherapy planning in high-grade gliomas: a survey of current UK practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 23(3), 189-198. doi:10.1016/j.clon.2010.11.003

Crocker, J., Chua, B., Bernard, A., Allon, M., & Foote, M. (2016). Treatment of brain oligometastases with hypofractionated stereotactic radiotherapy utilising volumetric modulated arc therapy. *Clin Exp Metastasis*, 33(2), 125-132. doi:10.1007/s10585-015-9762-x

Currie, S., Hoggard, N., Craven, I. J., Hadjivassiliou, M., & Wilkinson, I. D. (2013). Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J*, 89(1050), 209-223. doi:10.1136/postgradmedj-2012-131342

Cykowski, M. D., Coulon, O., Kochunov, P. V., Amunts, K., Lancaster, J. L., Laird, A. R., Glahn, D. C., & Fox, P. T. (2008). The central sulcus: an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. *Cereb Cortex*, 18(9), 1999-2009. doi:10.1093/cercor/bhm224

D'Andrea, G., Angelini, A., Romano, A., Di Lauro, A., Sessa, G., Bozzao, A., & Ferrante, L. (2012). Intraoperative DTI and brain mapping for surgery of neoplasm of the motor cortex and the corticospinal tract: our protocol and series in BrainSUITE. *Neurosurg Rev*, 35(3), 401-412; discussion 412. doi:10.1007/s10143-012-0373-6

Danner, N., Kononen, M., Saisanen, L., Laitinen, R., Mervaala, E., & Julkunen, P. (2012). Effect of individual anatomy on resting motor threshold-computed electric field as a measure of cortical excitability. *J Neurosci Methods*, *203*(2), 298-304. doi:10.1016/j.jneumeth.2011.10.004

Day, B. L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C. D., Nakashima, K., Rothwell, J. C., & Thompson, P. D. (1989). Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*, *412*, 449-473.

De Witt Hamer, P. C., Robles, S. G., Zwinderman, A. H., Duffau, H., & Berger, M. S. (2012). Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, *30*(20), 2559-2565. doi:10.1200/JCO.2011.38.4818

Delishaj, D., Ursino, S., Pasqualetti, F., Cristaudo, A., Cosottini, M., Fabrini, M. G., & Paiar, F. (2017). Bevacizumab for the Treatment of Radiation-Induced Cerebral Necrosis: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Med Res*, *9*(4), 273-280. doi:10.14740/jocmr2936e

Diehl, C. D., Schwendner, M. J., Sollmann, N., Oechsner, M., Meyer, B., Combs, S. E., & Krieg, S. M. (2019). Application of presurgical navigated transcranial magnetic stimulation motor mapping for adjuvant radiotherapy planning in patients with high-grade gliomas. *Radiother Oncol*, *138*, 30-37. doi:10.1016/j.radonc.2019.04.029

Duffey, P., Chari, G., Cartlidge, N. E., & Shaw, P. J. (1996). Progressive deterioration of intellect and motor function occurring several decades after cranial irradiation. A new facet in the clinical spectrum of radiation encephalopathy. *Arch Neurol*, *53*(8), 814-818.

El Shafie, R. A., Tonndorf-Martini, E., Schmitt, D., Weber, D., Celik, A., Dresel, T., Bernhardt, D., Lang, K., Hoegen, P., Adeberg, S., Paul, A., Debus, J., & Rieken, S. (2019). Pre-Operative Versus Post-Operative Radiosurgery of Brain Metastases- Volumetric and Dosimetric Impact of Treatment Sequence and Margin Concept. *Cancers (Basel)*, *11*(3). doi:10.3390/cancers11030294

Ernst-Stecken, A., Ganslandt, O., Lambrecht, U., Sauer, R., & Grabenbauer, G. (2006). Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiother Oncol*, *81*(1), 18-24. doi:10.1016/j.radonc.2006.08.024

Exeli, A. K., Kellner, D., Exeli, L., Steininger, P., Wolf, F., Sedlmayer, F., & Deutschmann, H. (2018). Cerebral cortex dose sparing for glioblastoma patients: IMRT versus robust treatment planning. *Radiat Oncol*, *13*(1), 20. doi:10.1186/s13014-018-0953-x

Felsberg, J., Erkwow, A., Sabel, M. C., Kirsch, L., Fimmers, R., Blaschke, B., Schlegel, U., Schramm, J., Wiestler, O. D., & Reifenberger, G. (2004). Oligodendroglial tumors: refinement of candidate regions on chromosome arm 1p and correlation of 1p/19q status with survival. *Brain Pathol*, *14*(2), 121-130.

Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(4), 1140-1144. doi:10.1073/pnas.83.4.1140

Fraga de Abreu, V. H., Peck, K. K., Petrovich-Brennan, N. M., Woo, K. M., & Holodny, A. I. (2016). Brain Tumors: The Influence of Tumor Type and Routine MR Imaging Characteristics at BOLD Functional MR Imaging in the Primary Motor Gyrus. *Radiology*, 281(3), 876-883. doi:10.1148/radiol.2016151951

Frey, D., Schilt, S., Strack, V., Zdunczyk, A., Rosler, J., Niraula, B., Vajkoczy, P., & Picht, T. (2014). Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol*, 16(10), 1365-1372. doi:10.1093/neuonc/nou110

Furuse, M., Nonoguchi, N., Kawabata, S., Miyatake, S., & Kuroiwa, T. (2015). Delayed brain radiation necrosis: pathological review and new molecular targets for treatment. *Med Mol Morphol*, 48(4), 183-190. doi:10.1007/s00795-015-0123-2

Gallego Perez-Larraya, J., & Hildebrand, J. (2014). Brain metastases. *Handb Clin Neurol*, 121, 1143-1157. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8

Gempt, J., Bette, S., Buchmann, N., Ryang, Y. M., Forschler, A., Pyka, T., Wester, H. J., Forster, S., Meyer, B., & Ringel, F. (2015). Volumetric Analysis of F-18-FET-PET Imaging for Brain Metastases. *World Neurosurg*, 84(6), 1790-1797. doi:10.1016/j.wneu.2015.07.067

Gondi, V., Pugh, S., Brown, P. D., Wefel, J. S., Tome, W. A., Armstrong, T. S., Bruner, D. W., Bovi, J. A., Robinson, C. G., Khuntia, D., Grosshans, D. R., Konski, A. A., Roberge, D., Kundapur, V., Devisetty, K., Shah, S. A., Usuki, K. Y., Anderson, B. M., Mehta, M. P., & Kachnic, L. A. (2019). Significant Preservation of Neurocognitive Function (NCF) and Patient-Reported Symptoms with Hippocampal Avoidance (HA) during Whole-Brain Radiotherapy (WBRT) for Brain Metastases: Final Results of Nrg Oncology CC001. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 105(1), S12-S13. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.06.402

Gondi, V., Pugh, S. L., Tome, W. A., Caine, C., Corn, B., Kanner, A., Rowley, H., Kundapur, V., DeNittis, A., Greenspoon, J. N., Konski, A. A., Bauman, G. S., Shah, S., Shi, W., Wendland, M., Kachnic, L., & Mehta, M. P. (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*, 32(34), 3810-3816. doi:10.1200/JCO.2014.57.2909

Gondi, V., Tome, W. A., & Mehta, M. P. (2010). Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol*, 97(3), 370-376. doi:10.1016/j.radonc.2010.09.013

Habets, E. J., Dirven, L., Wiggeraad, R. G., Verbeek-de Kanter, A., Lycklama, A. N. G. J., Zwinkels, H., Klein, M., & Taphoorn, M. J. (2016). Neurocognitive functioning and health-related quality of life in patients treated with stereotactic radiotherapy for brain metastases: a prospective study. *Neuro Oncol*, 18(3), 435-444. doi:10.1093/neuonc/nov186

- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150. doi:10.1038/35018000
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026
- Harat, M., Malkowski, B., & Makarewicz, R. (2016). Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: A prospective study. *Radiother Oncol*, 120(2), 241-247. doi:10.1016/j.radonc.2016.06.004
- Hartmann, C., Meyer, J., Balss, J., Capper, D., Mueller, W., Christians, A., Felsberg, J., Wolter, M., Mawrin, C., Wick, W., Weller, M., Herold-Mende, C., Unterberg, A., Jeuken, J. W., Wesseling, P., Reifenberger, G., & von Deimling, A. (2009). Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*, 118(4), 469-474. doi:10.1007/s00401-009-0561-9
- Havel, P., Braun, B., Rau, S., Tonn, J. C., Fesl, G., Bruckmann, H., & Ilmberger, J. (2006). Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. *J Neurol*, 253(4), 471-476. doi:10.1007/s00415-005-0028-4
- Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J. M., Hainfellner, J. A., Mason, W., Mariani, L., Bromberg, J. E., Hau, P., Mirimanoff, R. O., Cairncross, J. G., Janzer, R. C., & Stupp, R. (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 997-1003. doi:10.1056/NEJMoa043331
- Hermanto, U., Frija, E. K., Lii, M. J., Chang, E. L., Mahajan, A., & Woo, S. Y. (2007). Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(4), 1135-1144. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.10.032
- Ho, V. K., Reijneveld, J. C., Enting, R. H., Bienfait, H. P., Robe, P., Baumert, B. G., Visser, O., & Dutch Society for, N.-O. (2014). Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer*, 50(13), 2309-2318. doi:10.1016/j.ejca.2014.05.019
- Hodapp, N. (2012). [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol*, 188(1), 97-99. doi:10.1007/s00066-011-0015-x
- Holodny, A. I., Schulder, M., Liu, W. C., Maldjian, J. A., & Kalnin, A. J. (1999). 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*, 20(4), 609-612.
- Hou, B. L., Bradbury, M., Peck, K. K., Petrovich, N. M., Gutin, P. H., & Holodny, A. I. (2006). Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage*, 32(2), 489-497. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.04.188

ICRU. (2010). Report 83. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 10(1), NP-NP. doi:10.1093/jicru/10.1.Report83

Igaki, H., Sakumi, A., Mukasa, A., Saito, K., Kunimatsu, A., Masutani, Y., Hanakita, S., Ino, K., Haga, A., Nakagawa, K., & Ohtomo, K. (2014). Corticospinal tract-sparing intensity-modulated radiotherapy treatment planning. *Rep Pract Oncol Radiother*, 19(5), 310-316. doi:10.1016/j.rpor.2014.01.002

Iuchi, T., Shingyoji, M., Sakaida, T., Hatano, K., Nagano, O., Itakura, M., Kageyama, H., Yokoi, S., Hasegawa, Y., Kawasaki, K., & Iizasa, T. (2013). Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 82(2), 282-287. doi:10.1016/j.lungcan.2013.08.016

Ivanov, M., & Ciurea, A. V. (2009). Neuronavigation. Principles. Surgical technique. *J Med Life*, 2(1), 29-35.

Jansen, E. P., Dewit, L. G., van Herk, M., & Bartelink, H. (2000). Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol*, 56(2), 151-156.

Jarvis, L. A., Simmons, N. E., Bellerive, M., Erkmen, K., Eskey, C. J., Gladstone, D. J., Hug, E. B., Roberts, D. W., & Hartford, A. C. (2012). Tumor bed dynamics after surgical resection of brain metastases: implications for postoperative radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84(4), 943-948. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.067

Jellison, B. J., Field, A. S., Medow, J., Lazar, M., Salamat, M. S., & Alexander, A. L. (2004). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(3), 356-369.

Johnson, D. R., & O'Neill, B. P. (2012). Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*, 107(2), 359-364. doi:10.1007/s11060-011-0749-4

Kalkanis, S. N., Kondziolka, D., Gaspar, L. E., Burri, S. H., Asher, A. L., Cobbs, C. S., Ammirati, M., Robinson, P. D., Andrews, D. W., Loeffler, J. S., McDermott, M., Mehta, M. P., Mikkelsen, T., Olson, J. J., Paleologos, N. A., Patchell, R. A., Ryken, T. C., & Linskey, M. E. (2010). The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 96(1), 33-43. doi:10.1007/s11060-009-0061-8

Kamp, M. A., Rapp, M., Buhner, J., Sloty, P. J., Reichelt, D., Sadat, H., Dibue-Adjei, M., Steiger, H. J., Turowski, B., & Sabel, M. (2015). Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien)*, 157(9), 1573-1580. doi:10.1007/s00701-015-2479-4

Kanu, O. O., Mehta, A., Di, C., Lin, N., Bortoff, K., Bigner, D. D., Yan, H., & Adamson, D. C. (2009). Glioblastoma multiforme: a review of therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*, 13(6), 701-718. doi:10.1517/14728220902942348

Karunamuni, R., Bartsch, H., White, N. S., Moiseenko, V., Carmona, R., Marshall, D. C., Seibert, T. M., McDonald, C. R., Farid, N., Krishnan, A., Kuperman, J., Mell, L.,

- Brewer, J. B., Dale, A. M., & Hattangadi-Gluth, J. A. (2016). Dose-Dependent Cortical Thinning After Partial Brain Irradiation in High-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94(2), 297-304. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.10.026
- Karunamuni, R. A., Moore, K. L., Seibert, T. M., Li, N., White, N. S., Bartsch, H., Carmona, R., Marshall, D., McDonald, C. R., Farid, N., Krishnan, A., Kuperman, J., Mell, L. K., Brewer, J., Dale, A. M., Moiseenko, V., & Hattangadi-Gluth, J. A. (2016). Radiation sparing of cerebral cortex in brain tumor patients using quantitative neuroimaging. *Radiother Oncol*, 118(1), 29-34. doi:10.1016/j.radonc.2016.01.003
- Kazda, T., Dziacky, A., Burkon, P., Pospisil, P., Slavik, M., Rehak, Z., Jancalek, R., Slampa, P., Slaby, O., & Lakomy, R. (2018). Radiotherapy of Glioblastoma 15 Years after the Landmark Stupp's Trial: More Controversies than Standards? *Radiol Oncol*, 52(2), 121-128. doi:10.2478/raon-2018-0023
- Keller, A., Dore, M., Cebula, H., Thillays, F., Proust, F., Darie, I., Martin, S. A., Delpon, G., Lefebvre, F., Noel, G., & Antoni, D. (2017). Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy to the Resection Bed for Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99(5), 1179-1189. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.08.014
- Kim, Y. J., Cho, K. H., Kim, J. Y., Lim, Y. K., Min, H. S., Lee, S. H., Kim, H. J., Gwak, H. S., Yoo, H., & Lee, S. H. (2011). Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(2), 483-489. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.033
- Kim, Y. Z., Kim, D. Y., Yoo, H., Yang, H. S., Shin, S. H., Hong, E. K., Cho, K. H., & Lee, S. H. (2007). Radiation-induced necrosis deteriorating neurological symptoms and mimicking progression of brain metastasis after stereotactic-guided radiotherapy. *Cancer Res Treat*, 39(1), 16-21. doi:10.4143/crt.2007.39.1.16
- Kinoshita, M., Yamada, K., Hashimoto, N., Kato, A., Izumoto, S., Baba, T., Maruno, M., Nishimura, T., & Yoshimine, T. (2005). Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage*, 25(2), 424-429. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.076
- Kirkpatrick, J. P., Marks, L. B., Mayo, C. S., Lawrence, Y. R., Bhandare, N., & Ryu, S. (2011). Estimating normal tissue toxicity in radiosurgery of the CNS: application and limitations of QUANTEC. *J Radiosurg SBRT*, 1(2), 95-107.
- Koch-Institut, R., & e.V., u. d. G. d. e. K. i. D. (2017). Krebs in Deutschland für 2013/2014(11), 16, 108.
- Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., Fariselli, L., Tzuk-Shina, T., Kortmann, R. D., Carrie, C., Ben Hassel, M., Kouri, M., Valeinis, E., van den Berge, D., Collette, S., Collette, L., & Mueller, R. P. (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*, 29(2), 134-141. doi:10.1200/JCO.2010.30.1655
- Kocher, M., Wittig, A., Piroth, M. D., Treuer, H., Seegenschmiedt, H., Ruge, M., Grosu, A. L., & Guckenberger, M. (2014). Stereotactic radiosurgery for treatment of

brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 190(6), 521-532. doi:10.1007/s00066-014-0648-7

Koga, T., Shin, M., Maruyama, K., Kamada, K., Ota, T., Itoh, D., Kunii, N., Ino, K., Aoki, S., Masutani, Y., Igaki, H., Onoe, T., & Saito, N. (2012). Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(1), 129-133. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.036

Kombos, T., Suess, O., Ciklatekerlio, O., & Brock, M. (2001). Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg*, 95(4), 608-614. doi:10.3171/jns.2001.95.4.0608

Krieg, S. M. (2017). *Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Neurosurgery*: Springer International Publishing AG 2017.

Krieg, S. M., Picht, T., Sollmann, N., Bahrend, I., Ringel, F., Nagarajan, S. S., Meyer, B., & Tarapore, P. E. (2016). Resection of Motor Eloquent Metastases Aided by Preoperative nTMS-Based Motor Maps-Comparison of Two Observational Cohorts. *Front Oncol*, 6, 261. doi:10.3389/fonc.2016.00261

Krieg, S. M., Shiban, E., Buchmann, N., Gempt, J., Foerschler, A., Meyer, B., & Ringel, F. (2012). Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*, 116(5), 994-1001. doi:10.3171/2011.12.JNS111524

Kumar, A., Chandra, P. S., Sharma, B. S., Garg, A., Rath, G. K., Bithal, P. K., & Tripathi, M. (2014). The role of neuronavigation-guided functional MRI and diffusion tensor tractography along with cortical stimulation in patients with eloquent cortex lesions. *Br J Neurosurg*, 28(2), 226-233. doi:10.3109/02688697.2013.835370

Lacroix, M., Abi-Said, D., Fournay, D. R., Gokaslan, Z. L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F. F., McCutcheon, I. E., Hassenbusch, S. J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller, D., & Sawaya, R. (2001). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 95(2), 190-198. doi:10.3171/jns.2001.95.2.0190

Langen, K. J., Stoffels, G., Filss, C., Heinzl, A., Stegmayr, C., Lohmann, P., Willuweit, A., Neumaier, B., Mottaghy, F. M., & Galldiks, N. (2017). Imaging of amino acid transport in brain tumours: Positron emission tomography with O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Methods*, 130, 124-134. doi:10.1016/j.ymeth.2017.05.019

Laperriere, N., Zuraw, L., Cairncross, G., & Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site, G. (2002). Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*, 64(3), 259-273.

Lefaucheur, J. P. (2006). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin*, 36(3), 117-124. doi:10.1016/j.neucli.2006.08.002

Levin, V. A., Bidaut, L., Hou, P., Kumar, A. J., Wefel, J. S., Bekele, B. N., Grewal, J., Prabhu, S., Loghin, M., Gilbert, M. R., & Jackson, E. F. (2011). Randomized double-

blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 79(5), 1487-1495. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.12.061

Lin, N. U., Dieras, V., Paul, D., Lossignol, D., Christodoulou, C., Stemmler, H. J., Roche, H., Liu, M. C., Greil, R., Ciruelos, E., Loibl, S., Gori, S., Wardley, A., Yardley, D., Brufsky, A., Blum, J. L., Rubin, S. D., Dharan, B., Steplewski, K., Zembryki, D., Oliva, C., Roychowdhury, D., Paoletti, P., & Winer, E. P. (2009). Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*, 15(4), 1452-1459. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1080

Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 131(6), 803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1

Lu-Emerson, C., & Eichler, A. F. (2012). Brain metastases. *Continuum (Minneapolis)*, 18(2), 295-311. doi:10.1212/01.CON.0000413659.12304.a6

Lundemann, M., Costa, J. C., Law, I., Engelholm, S. A., Muhic, A., Poulsen, H. S., & Munck Af Rosenschold, P. (2017). Patterns of failure for patients with glioblastoma following O-(2-[(18F)fluoroethyl]-L-tyrosine PET- and MRI-guided radiotherapy. *Radiother Oncol*, 122(3), 380-386. doi:10.1016/j.radonc.2017.01.002

Luther, N., Kondziolka, D., Kano, H., Mousavi, S. H., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2013). Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. *J Neurosurg*, 119(3), 683-688. doi:10.3171/2013.6.JNS122081

Ma, Y., Li, M., Yin, Y., Kong, L., Sun, X., Lin, X., & Yu, J. (2010). Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: a dosimetric and treatment efficiency comparison between volumetric modulated arc therapy and intensity modulated radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*, 9(5), 499-507. doi:10.1177/153303461000900508

Maccabee, P. J., Amassian, V. E., Cracco, R. Q., Cracco, J. B., Eberle, L., & Rudell, A. (1991). Stimulation of the human nervous system using the magnetic coil. *J Clin Neurophysiol*, 8(1), 38-55.

Macdonald, D. B. (2006). Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. *J Clin Monit Comput*, 20(5), 347-377. doi:10.1007/s10877-006-9033-0

MacDonald, S. M., Ahmad, S., Kachris, S., Vogds, B. J., DeRouen, M., Gittleman, A. E., DeWyngaert, K., & Vlachaki, M. T. (2007). Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison. *J Appl Clin Med Phys*, 8(2), 47-60.

Mahajan, A., Ahmed, S., McAleer, M. F., Weinberg, J. S., Li, J., Brown, P., Settle, S., Prabhu, S. S., Lang, F. F., Levine, N., McGovern, S., Sulman, E., McCutcheon, I. E., Azeem, S., Cahill, D., Tatsui, C., Heimberger, A. B., Ferguson, S., Ghia, A., Demonte, F., Raza, S., Guha-Thakurta, N., Yang, J., Sawaya, R., Hess, K. R., & Rao, G. (2017). Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for

completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(8), 1040-1048. doi:10.1016/S1470-2045(17)30414-X

Makela, J. P., Forss, N., Jaaskelainen, J., Kirveskari, E., Korvenoja, A., & Paetau, R. (2006). Magnetoencephalography in neurosurgery. *Neurosurgery*, 59(3), 493-510; discussion 510-491. doi:10.1227/01.NEU.0000232762.63508.11

Mandonnet, E., Winkler, P. A., & Duffau, H. (2010). Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(2), 185-193. doi:10.1007/s00701-009-0469-0

Mangraviti, A., Casali, C., Cordella, R., Legnani, F. G., Mattei, L., Prada, F., Saladino, A., Contarino, V. E., Perin, A., & DiMeco, F. (2013). Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci*, 34(9), 1551-1557. doi:10.1007/s10072-012-1283-7

Maringwa, J., Quinten, C., King, M., Ringash, J., Osoba, D., Coens, C., Martinelli, F., Reeve, B. B., Gotay, C., Greimel, E., Flechtner, H., Cleeland, C. S., Schmucker-Von Koch, J., Weis, J., Van Den Bent, M. J., Stupp, R., Taphoorn, M. J., Bottomley, A., Project, E. P., & Brain Cancer, G. (2011). Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. *Ann Oncol*, 22(9), 2107-2112. doi:10.1093/annonc/mdq726

McArthur, G. A., Maio, M., Arance, A., Nathan, P., Blank, C., Avril, M. F., Garbe, C., Hauschild, A., Schadendorf, D., Hamid, O., Fluck, M., Thebeau, M., Schachter, J., Kefford, R., Chamberlain, M., Makrutzki, M., Robson, S., Gonzalez, R., & Margolin, K. (2017). Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol*, 28(3), 634-641. doi:10.1093/annonc/mdw641

McGirt, M. J., Mukherjee, D., Chaichana, K. L., Than, K. D., Weingart, J. D., & Quinones-Hinojosa, A. (2009). Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*, 65(3), 463-469; discussion 469-470. doi:10.1227/01.NEU.0000349763.42238.E9

McPherson, C. M., & Warnick, R. E. (2004). Results of contemporary surgical management of radiation necrosis using frameless stereotaxis and intraoperative magnetic resonance imaging. *J Neurooncol*, 68(1), 41-47.

Minniti, G., Clarke, E., Lanzetta, G., Osti, M. F., Trasimeni, G., Bozzao, A., Romano, A., & Enrici, R. M. (2011). Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol*, 6, 48. doi:10.1186/1748-717X-6-48

Minniti, G., D'Angelillo, R. M., Scaringi, C., Trodella, L. E., Clarke, E., Matteucci, P., Osti, M. F., Ramella, S., Enrici, R. M., & Trodella, L. (2014). Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases. *J Neurooncol*, 117(2), 295-301. doi:10.1007/s11060-014-1388-3

Navarria, P., Pessina, F., Cozzi, L., Ascolese, A. M., Lobefalo, F., Stravato, A., D'Agostino, G., Franzese, C., Caroli, M., Bello, L., & Scorsetti, M. (2016). Can advanced new radiation therapy technologies improve outcome of high grade glioma

(HGG) patients? analysis of 3D-conformal radiotherapy (3DCRT) versus volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in patients treated with surgery, concomitant and adjuvant chemo-radiotherapy. *BMC Cancer*, 16, 362. doi:10.1186/s12885-016-2399-6

Nayak, L., Lee, E. Q., & Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*, 14(1), 48-54. doi:10.1007/s11912-011-0203-y

Negwer, C., Sollmann, N., Ille, S., Hauck, T., Maurer, S., Kirschke, J. S., Ringel, F., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2017). Language pathway tracking: comparing nTMS-based DTI fiber tracking with a cubic ROIs-based protocol. *J Neurosurg*, 126(3), 1006-1014. doi:10.3171/2016.2.JNS152382

Nimsky, C., Ganslandt, O., Hastreiter, P., Wang, R., Benner, T., Sorensen, A. G., & Fahlbusch, R. (2005). Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery*, 56(1), 130-137; discussion 138.

Nimsky, C., Ganslandt, O., Hastreiter, P., Wang, R., Benner, T., Sorensen, A. G., & Fahlbusch, R. (2007). Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery*, 61(1 Suppl), 178-185; discussion 186. doi:10.1227/01.neu.0000279214.00139.3b

Niskanen, E., Julkunen, P., Saisanen, L., Vanninen, R., Karjalainen, P., & Kononen, M. (2010). Group-level variations in motor representation areas of the thenar and anterior tibial muscles: Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Hum Brain Mapp*, 31(8), 1272-1280. doi:10.1002/hbm.20942

Niyazi, M., Brada, M., Chalmers, A. J., Combs, S. E., Erridge, S. C., Fiorentino, A., Grosu, A. L., Lagerwaard, F. J., Minniti, G., Mirimanoff, R. O., Ricardi, U., Short, S. C., Weber, D. C., & Belka, C. (2016). ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol*, 118(1), 35-42. doi:10.1016/j.radonc.2015.12.003

Niyazov, D. M., Butler, A. J., Kadah, Y. M., Epstein, C. M., & Hu, X. P. (2005). Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: effects of motor imagery, movement and coil orientation. *Clin Neurophysiol*, 116(7), 1601-1610. doi:10.1016/j.clinph.2005.02.028

Nussbaum, E. S., Djalilian, H. R., Cho, K. H., & Hall, W. A. (1996). Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*, 78(8), 1781-1788.

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24), 9868-9872.

Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Farah, P., Ondracek, A., Chen, Y., Wolinsky, Y., Stroup, N. E., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2013). CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*, 15 Suppl 2, ii1-56. doi:10.1093/neuonc/not151

Otto, K. (2008). Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med Phys*, 35(1), 310-317. doi:10.1118/1.2818738

- Park, C. Y., Choi, H. Y., Lee, S. R., Roh, T. H., Seo, M. R., & Kim, S. H. (2016). Neurological Change after Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases Involving the Motor Cortex. *Brain Tumor Res Treat*, 4(2), 111-115. doi:10.14791/btrt.2016.4.2.111
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Dempsey, R. J., Mohiuddin, M., Kryscio, R. J., Markesbery, W. R., Foon, K. A., & Young, B. (1998). Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*, 280(17), 1485-1489.
- Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J., Markesbery, W. R., Macdonald, J. S., & Young, B. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 322(8), 494-500. doi:10.1056/NEJM199002223220802
- Perry, J. R., Laperriere, N., O'Callaghan, C. J., Brandes, A. A., Menten, J., Phillips, C., Fay, M., Nishikawa, R., Cairncross, J. G., Roa, W., Osoba, D., Rossiter, J. P., Sahgal, A., Hirte, H., Laigle-Donadey, F., Franceschi, E., Chinot, O., Golfopoulos, V., Fariselli, L., Wick, A., Feuvret, L., Back, M., Tills, M., Winch, C., Baumert, B. G., Wick, W., Ding, K., Mason, W. P., & Trial, I. (2017). Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*, 376(11), 1027-1037. doi:10.1056/NEJMoa1611977
- Picht, T. (2014). Current and potential utility of transcranial magnetic stimulation in the diagnostics before brain tumor surgery. *CNS Oncol*, 3(4), 299-310. doi:10.2217/cns.14.25
- Picht, T., Frey, D., Thieme, S., Kliesch, S., & Vajkoczy, P. (2016). Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *J Neurooncol*, 126(3), 535-543. doi:10.1007/s11060-015-1993-9
- Picht, T., Krieg, S. M., Sollmann, N., Rosler, J., Niraula, B., Neuvonen, T., Savolainen, P., Lioumis, P., Makela, J. P., Deletis, V., Meyer, B., Vajkoczy, P., & Ringel, F. (2013). A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery*, 72(5), 808-819. doi:10.1227/NEU.0b013e3182889e01
- Picht, T., Mularski, S., Kuehn, B., Vajkoczy, P., Kombos, T., & Suess, O. (2009). Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*, 65(6 Suppl), 93-98; discussion 98-99. doi:10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59
- Picht, T., Schilt, S., Frey, D., Vajkoczy, P., & Kufeld, M. (2014). Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers. *Acta Neurochir (Wien)*, 156(6), 1125-1133. doi:10.1007/s00701-014-2079-8
- Picht, T., Schmidt, S., Brandt, S., Frey, D., Hannula, H., Neuvonen, T., Karhu, J., Vajkoczy, P., & Suess, O. (2011). Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*, 69(3), 581-588; discussion 588. doi:10.1227/NEU.0b013e3182181b89

- Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A., & Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, *201*(3), 637-648. doi:10.1148/radiology.201.3.8939209
- Poulsen, S. H., Urup, T., Grunnet, K., Christensen, I. J., Larsen, V. A., Jensen, M. L., Af Rosenschold, P. M., Poulsen, H. S., & Law, I. (2017). The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *44*(3), 373-381. doi:10.1007/s00259-016-3494-2
- Raber, J., Rola, R., LeFevour, A., Morhardt, D., Curley, J., Mizumatsu, S., VandenBerg, S. R., & Fike, J. R. (2004). Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res*, *162*(1), 39-47.
- Raichle, M. E., Grubb, R. L., Jr., Gado, M. H., Eichling, J. O., & Ter-Pogossian, M. M. (1976). Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch Neurol*, *33*(8), 523-526. doi:10.1001/archneur.1976.00500080001001
- Ranck, J. B., Jr. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*, *98*(3), 417-440.
- Ravazzani, P., Ruohonen, J., Grandori, F., & Tognola, G. (1996). Magnetic stimulation of the nervous system: induced electric field in unbounded, semi-infinite, spherical, and cylindrical media. *Ann Biomed Eng*, *24*(5), 606-616.
- Reifenberger, G., Wirsching, H. G., Knobbe-Thomsen, C. B., & Weller, M. (2017). Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, *14*(7), 434-452. doi:10.1038/nrclinonc.2016.204
- Reite, M., Zimmerman, J. E., Edrich, J., & Zimmerman, J. (1976). The human magnetoencephalogram: some EEG and related correlations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *40*(1), 59-66. doi:10.1016/0013-4694(76)90179-6
- Rieken, S., Habermehl, D., Giesel, F. L., Hoffmann, C., Burger, U., Rief, H., Welzel, T., Haberkorn, U., Debus, J., & Combs, S. E. (2013). Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*, *109*(3), 487-492. doi:10.1016/j.radonc.2013.06.043
- Roland, E., & Larsen, B. (1976). Focal increase of cerebral blood flow during stereognostic testing in man. *Arch Neurol*, *33*(8), 551-558. doi:10.1001/archneur.1976.00500080029005
- Rosenstock, T., Grittner, U., Acker, G., Schwarzer, V., Kulchytska, N., Vajkoczy, P., & Picht, T. (2017). Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data. *J Neurosurg*, *126*(4), 1227-1237. doi:10.3171/2016.4.JNS152896
- Routman, D. M., Bian, S. X., Diao, K., Liu, J. L., Yu, C., Ye, J., Zada, G., & Chang, E. L. (2018). The growing importance of lesion volume as a prognostic factor in patients with multiple brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Cancer Med*, *7*(3), 757-764. doi:10.1002/cam4.1352

- Roux, F. E., Boulanouar, K., Lotterie, J. A., Mejdoubi, M., LeSage, J. P., & Berry, I. (2003). Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery*, *52*(6), 1335-1345; discussion 1345-1337.
- Ruben, J. D., Dally, M., Bailey, M., Smith, R., McLean, C. A., & Fedele, P. (2006). Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *65*(2), 499-508. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.12.002
- Ruohonen, J., & Ilmoniemi, R. J. (1999). Modeling of the stimulating field generation in TMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, *51*, 30-40.
- Ruohonen, J., & Karhu, J. (2010). Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*, *40*(1), 7-17. doi:10.1016/j.neucli.2010.01.006
- Ruohonen J., I. R. J. (2005). Basic Physics and Design of Transcranial Magnetic Stimulation Devices and Coils. In *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology* (2nd ed., pp. 17-30): Elsevier, Inc.
- Sala, F., & Lanteri, P. (2003). Brain surgery in motor areas: the invaluable assistance of intraoperative neurophysiological monitoring. *J Neurosurg Sci*, *47*(2), 79-88.
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2010). Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus*, *28*(2), E1. doi:10.3171/2009.12.FOCUS09266
- Sanai, N., Polley, M. Y., McDermott, M. W., Parsa, A. T., & Berger, M. S. (2011). An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*, *115*(1), 3-8. doi:10.3171/2011.2.JNS10998
10.3171/2011.7.JNS10238
- Sato, S., Balish, M., & Muratore, R. (1991). Principles of magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol*, *8*(2), 144-156.
- Scharl, S., Kirstein, A., Kessel, K. A., Duma, M. N., Oechsner, M., Straube, C., & Combs, S. E. (2018). Cavity volume changes after surgery of a brain metastasis-consequences for stereotactic radiation therapy. *Strahlenther Onkol*. doi:10.1007/s00066-018-1387-y
- Schmidt, S., Bathe-Peters, R., Fleischmann, R., Ronnefarth, M., Scholz, M., & Brandt, S. A. (2015). Nonphysiological factors in navigated TMS studies; confounding covariates and valid intracortical estimates. *Hum Brain Mapp*, *36*(1), 40-49. doi:10.1002/hbm.22611
- Schouten, L. J., Rutten, J., Huvneers, H. A., & Twijnstra, A. (2002). Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*, *94*(10), 2698-2705.
- Schwendner, M. J., Sollmann, N., Diehl, C. D., Oechsner, M., Meyer, B., Krieg, S. M., & Combs, S. E. (2018). The Role of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping in Adjuvant Radiotherapy Planning in Patients With Supratentorial Brain Metastases. *Front Oncol*, *8*, 424. doi:10.3389/fonc.2018.00424

Scoccianti, S., Detti, B., Gadda, D., Greto, D., Furfaro, I., Meacci, F., Simontacchi, G., Di Brina, L., Bonomo, P., Giacomelli, I., Meattini, I., Mangoni, M., Cappelli, S., Cassani, S., Talamonti, C., Bordi, L., & Livi, L. (2015). Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiother Oncol*, *114*(2), 230-238. doi:10.1016/j.radonc.2015.01.016

Singh, S. P. (2014). Magnetoencephalography: Basic principles. *Ann Indian Acad Neurol*, *17*(Suppl 1), S107-112. doi:10.4103/0972-2327.128676

Sivasanker, M., Madhugiri, V. S., Moiyadi, A. V., Shetty, P., & Subi, T. S. (2018). Surgery for brain metastases: An analysis of outcomes and factors affecting survival. *Clin Neurol Neurosurg*, *168*, 153-162. doi:10.1016/j.clineuro.2018.03.011

Slotman, B., Faivre-Finn, C., Kramer, G., Rankin, E., Snee, M., Hatton, M., Postmus, P., Collette, L., Musat, E., Senan, S., Group, E. R. O., & Lung Cancer, G. (2007). Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, *357*(7), 664-672. doi:10.1056/NEJMoa071780

Smedby, K. E., Brandt, L., Backlund, M. L., & Blomqvist, P. (2009). Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer*, *101*(11), 1919-1924. doi:10.1038/sj.bjc.6605373

Smith, M. C., & Stinear, C. M. (2016). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice? *J Clin Neurosci*, *31*, 10-14. doi:10.1016/j.jocn.2016.01.034

Sneed, P. K., Larson, D. A., & Wara, W. M. (1996). Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am*, *7*(3), 505-515.

Soffietti, R., Abacioglu, U., Baumert, B., Combs, S. E., Kinhult, S., Kros, J. M., Marosi, C., Metellus, P., Radbruch, A., Villa Freixa, S. S., Brada, M., Carapella, C. M., Preusser, M., Le Rhun, E., Ruda, R., Tonn, J. C., Weber, D. C., & Weller, M. (2017). Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*, *19*(2), 162-174. doi:10.1093/neuonc/now241

Soffietti, R., Kocher, M., Abacioglu, U. M., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G., Fariselli, L., Tzuk-Shina, T., Kortmann, R. D., Carrie, C., Ben Hassel, M., Kouri, M., Valeinis, E., van den Berge, D., Mueller, R. P., Tridello, G., Collette, L., & Bottomley, A. (2013). A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*, *31*(1), 65-72. doi:10.1200/JCO.2011.41.0639

Sollmann, N., Goblirsch-Kolb, M. F., Ille, S., Butenschoen, V. M., Boeckh-Behrens, T., Meyer, B., Ringel, F., & Krieg, S. M. (2016). Comparison between electric-field-navigated and line-navigated TMS for cortical motor mapping in patients with brain tumors. *Acta Neurochir (Wien)*, *158*(12), 2277-2289. doi:10.1007/s00701-016-2970-6

Sollmann, N., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2017). Implementing Functional Preoperative Mapping in the Clinical Routine of a Neurosurgical Department: Technical Note. *World Neurosurg*, *103*, 94-105. doi:10.1016/j.wneu.2017.03.114

- Sollmann, N., Wildschuetz, N., Kelm, A., Conway, N., Moser, T., Bulubas, L., Kirschke, J. S., Meyer, B., & Krieg, S. M. (2018). Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach. *J Neurosurg*, *128*(3), 800-810. doi:10.3171/2016.11.JNS162322
- Soussain, C., Ricard, D., Fike, J. R., Mazon, J. J., Psimaras, D., & Delattre, J. Y. (2009). CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet*, *374*(9701), 1639-1651. doi:10.1016/S0140-6736(09)61299-X
- Specht, H. M., Kessel, K. A., Oechsner, M., Meyer, B., Zimmer, C., & Combs, S. E. (2016). HFSRT of the resection cavity in patients with brain metastases. *Strahlenther Onkol*, *192*(6), 368-376. doi:10.1007/s00066-016-0955-2
- Spena, G., Nava, A., Cassini, F., Pepoli, A., Bruno, M., D'Agata, F., Cauda, F., Sacco, K., Duca, S., Barletta, L., & Versari, P. (2010). 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)*, *152*(11), 1835-1846. doi:10.1007/s00701-010-0764-9
- Sperduto, C. M., Watanabe, Y., Mullan, J., Hood, T., Dyste, G., Watts, C., Bender, G. P., & Sperduto, P. (2008). A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg*, *109* Suppl, 87-89. doi:10.3171/JNS/2008/109/12/S14
- Sperduto, P. W., Berkey, B., Gaspar, L. E., Mehta, M., & Curran, W. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *70*(2), 510-514. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074
- Sperduto, P. W., Chao, S. T., Sneed, P. K., Luo, X., Suh, J., Roberge, D., Bhatt, A., Jensen, A. W., Brown, P. D., Shih, H., Kirkpatrick, J., Schwer, A., Gaspar, L. E., Fiveash, J. B., Chiang, V., Knisely, J., Sperduto, C. M., & Mehta, M. (2010). Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *77*(3), 655-661. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.025
- Staempfli, P., Reischauer, C., Jaermann, T., Valavanis, A., Kollias, S., & Boesiger, P. (2008). Combining fMRI and DTI: a framework for exploring the limits of fMRI-guided DTI fiber tracking and for verifying DTI-based fiber tractography results. *Neuroimage*, *39*(1), 119-126. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.025
- Stummer, W., & Kamp, M. A. (2009). The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol*, *22*(6), 645-649. doi:10.1097/WCO.0b013e3283320165
- Stummer, W., Reulen, H. J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J. C., Rohde, V., Oettel, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., Pietsch, T., & Group, A. L.-G. S. (2008). Extent of resection and survival in glioblastoma

multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62(3), 564-576; discussion 564-576. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17

Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A. A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C. J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Mirimanoff, R. O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain, T., Radiation Oncology, G., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 10(5), 459-466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7

Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R. C., Ludwin, S. K., Gorlia, T., Allgeier, A., Lacombe, D., Cairncross, J. G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R. O., European Organisation for, R., Treatment of Cancer Brain, T., Radiotherapy, G., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 352(10), 987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330

Suchorska, B., Jansen, N. L., Linn, J., Kretschmar, H., Janssen, H., Eigenbrod, S., Simon, M., Popperl, G., Kreth, F. W., la Fougere, C., Weller, M., Tonn, J. C., & German Glioma, N. (2015). Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology*, 84(7), 710-719. doi:10.1212/WNL.0000000000001262

Taillibert, S., & Le Rhun, E. (2015). [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer Radiother*, 19(1), 3-9. doi:10.1016/j.canrad.2014.11.001

Takahashi, S., Vajkoczy, P., & Picht, T. (2013). Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. *Neurosurg Focus*, 34(4), E3. doi:10.3171/2013.1.FOCUS133

Tallet, A. V., Azria, D., Barlesi, F., Spano, J. P., Carpentier, A. F., Goncalves, A., & Metellus, P. (2012). Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol*, 7, 77. doi:10.1186/1748-717X-7-77

Tarapore, P. E., Findlay, A. M., Honma, S. M., Mizuri, D., Houde, J. F., Berger, M. S., & Nagarajan, S. S. (2013). Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage*, 82, 260-272. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.018

Tarapore, P. E., Picht, T., Bulubas, L., Shin, Y., Kulchytska, N., Meyer, B., Berger, M. S., Nagarajan, S. S., & Krieg, S. M. (2016). Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. *Clin Neurophysiol*, 127(3), 1895-1900. doi:10.1016/j.clinph.2015.11.042

Tarapore, P. E., Tate, M. C., Findlay, A. M., Honma, S. M., Mizuri, D., Berger, M. S., & Nagarajan, S. S. (2012). Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of

magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg*, 117(2), 354-362.
doi:10.3171/2012.5.JNS112124

Teh, B. S., Woo, S. Y., & Butler, E. B. (1999). Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist*, 4(6), 433-442.

Terakedis, B. E., Jensen, R. L., Boucher, K., & Shrieve, D. C. (2014). Tumor control and incidence of radiation necrosis after reirradiation with stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Radiosurg SBRT*, 3(1), 21-28.

Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M., & Radda, G. K. (1982). Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*, 714(2), 265-270. doi:10.1016/0304-4165(82)90333-6

Tsao, M. N., Lloyd, N., Wong, R. K., Chow, E., Rakovitch, E., Laperriere, N., Xu, W., & Sahgal, A. (2012). Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD003869.
doi:10.1002/14651858.CD003869.pub3

Tsao, M. N., Xu, W., Wong, R. K., Lloyd, N., Laperriere, N., Sahgal, A., Rakovitch, E., & Chow, E. (2018). Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD003869.
doi:10.1002/14651858.CD003869.pub4

Valk, P. E., & Dillon, W. P. (1991). Radiation injury of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol*, 12(1), 45-62.

Vellayappan, B., Tan, C. L., Yong, C., Khor, L. K., Koh, W. Y., Yeo, T. T., Detsky, J., Lo, S., & Sahgal, A. (2018). Diagnosis and Management of Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases. *Front Oncol*, 8, 395. doi:10.3389/fonc.2018.00395

Villa, S., Balana, C., & Comas, S. (2014). Radiation and concomitant chemotherapy for patients with glioblastoma multiforme. *Chin J Cancer*, 33(1), 25-31.
doi:10.5732/cjc.013.10216

Visser, O., Ardanaz, E., Botta, L., Sant, M., Tavilla, A., Minicozzi, P., & Group, E.-W. (2015). Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*, 51(15), 2231-2241.
doi:10.1016/j.ejca.2015.07.032

Vuorinen, V., Hinkka, S., Farkkila, M., & Jaaskelainen, J. (2003). Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)*, 145(1), 5-10. doi:10.1007/s00701-002-1030-6

Walker, A. E., Robins, M., & Weinfeld, F. D. (1985). Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*, 35(2), 219-226.
doi:10.1212/wnl.35.2.219

Wassermann, E. M., Wang, B., Zeffiro, T. A., Sadato, N., Pascual-Leone, A., Toro, C., & Hallett, M. (1996). Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage*, 3(1), 1-9. doi:10.1006/nimg.1996.0001

Weishaupt, D. K., Victor D.; Marincek, Borut;. (2014). *Wie funktioniert MRI?* (Vol. 7): Springer.

Weiss Lucas, C., Tursunova, I., Neuschmelting, V., Nettekoven, C., Oros-Peusquens, A. M., Stoffels, G., Faymonville, A. M., Jon, S. N., Langen, K. J., Lockau, H., Goldbrunner, R., & Grefkes, C. (2017). Functional MRI vs. navigated TMS to optimize M1 seed volume delineation for DTI tractography. A prospective study in patients with brain tumours adjacent to the corticospinal tract. *Neuroimage Clin*, *13*, 297-309. doi:10.1016/j.nicl.2016.11.022

Weller, M. (2014). Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.

Weller, M., Stupp, R., Hegi, M., & Wick, W. (2012). Individualized targeted therapy for glioblastoma: fact or fiction? *Cancer J*, *18*(1), 40-44. doi:10.1097/PPO.0b013e318243f6c9

Wengenroth, M., Blatow, M., Guenther, J., Akbar, M., Tronnier, V. M., & Stippich, C. (2011). Diagnostic benefits of presurgical fMRI in patients with brain tumours in the primary sensorimotor cortex. *Eur Radiol*, *21*(7), 1517-1525. doi:10.1007/s00330-011-2067-9

Werner-Wasik, M., Rudoler, S., Preston, P. E., Hauck, W. W., Downes, B. M., Leeper, D., Andrews, D., Corn, B. W., & Curran, W. J., Jr. (1999). Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, *43*(2), 299-304.

Wick, W., Platten, M., Meisner, C., Felsberg, J., Tabatabai, G., Simon, M., Nikkhah, G., Papsdorf, K., Steinbach, J. P., Sabel, M., Combs, S. E., Vesper, J., Braun, C., Meixensberger, J., Ketter, R., Mayer-Steinacker, R., Reifenberger, G., Weller, M., & Society, N. O. A. S. G. o. N.-o. W. G. o. G. C. (2012). Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, *13*(7), 707-715. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X

Williams, B. J., Suki, D., Fox, B. D., Pelloski, C. E., Maldaun, M. V., Sawaya, R. E., Lang, F. F., & Rao, G. (2009). Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. *J Neurosurg*, *111*(3), 439-448. doi:10.3171/2008.11.JNS08984

Witt, T. C., Kondziolka, D., Baumann, S. B., Noll, D. C., Small, S. L., & Lunsford, L. D. (1996). Preoperative cortical localization with functional MRI for use in stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, *66*(1-3), 24-29. doi:10.1159/000099663

Witwer, B. P., Moftakhar, R., Hasan, K. M., Deshmukh, P., Haughton, V., Field, A., Arfanakis, K., Noyes, J., Moritz, C. H., Meyerand, M. E., Rowley, H. A., Alexander, A. L., & Badie, B. (2002). Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg*, *97*(3), 568-575. doi:10.3171/jns.2002.97.3.0568

Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., Yamanaka, K., Sato, Y., Jokura, H., Yomo, S., Nagano, O., Kenai, H., Moriki, A., Suzuki, S., Kida, Y., Iwai, Y., Hayashi, M., Onishi, H., Gondo, M., Sato, M., Akimitsu, T., Kubo, K., Kikuchi, Y., Shibasaki, T., Goto, T., Takanashi, M., Mori, Y., Takakura,

K., Saeki, N., Kunieda, E., Aoyama, H., Momoshima, S., & Tsuchiya, K. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*, *15*(4), 387-395. doi:10.1016/S1470-2045(14)70061-0

Yilmaz, M., Yener, M. H., Turgut, N. F., Aydin, F., & Altug, T. (2014). Effectiveness of transcranial magnetic stimulation application in treatment of tinnitus. *J Craniofac Surg*, *25*(4), 1315-1318. doi:10.1097/SCS.0000000000000782

Zarnett, O. J., Sahgal, A., Gosio, J., Perry, J., Berger, M. S., Chang, S., & Das, S. (2015). Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis. *JAMA Neurol*, *72*(5), 589-596. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3739

Zhu, D., Zhang, T., Jiang, X., Hu, X., Chen, H., Yang, N., Lv, J., Han, J., Guo, L., & Liu, T. (2014). Fusing DTI and fMRI data: a survey of methods and applications. *Neuroimage*, *102 Pt 1*, 184-191. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.071