



**Technische Universität München
Fakultät für Medizin**

**Risikostratifizierung des postoperativen motorischen
Status von Patienten mit Neoplasien in motorisch
eloquenten Arealen: eine kombinierte Methode aus
navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) und
Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking (DTI-FT)**

Noémie Wildschutz

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

Vorsitzende: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation

1. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg
2. apl. Prof. Dr. Gerhard Rammes

Die Dissertation wurde am 03.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.08.2021 angenommen.

Für Tobi, Emilie, Nicolas und meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Anatomie des Gehirns.....	1
1.1.1. Strukturelle Anatomie.....	1
1.1.2. Funktionelle Anatomie.....	3
1.1.2.1. Die kortikalen motorischen Zentren	5
1.1.2.2. Der corticospinale Trakt.....	8
1.2. Neuronale Plastizität	10
1.3. Relevanz und Entwicklung der Kartierung des Motorkortex.....	12
1.4. Entwicklung und Methoden der funktionellen Kartierung	13
1.4.1. Direkte elektrische Stimulation	13
1.4.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	14
1.4.3. Magnetoenzephalographie.....	16
1.5. Verknüpfung funktioneller Kartierung und struktureller Bildgebung.....	17
1.5.1. Methodik	17
1.5.1.1. Navigierte transkranielle Magnetstimulation.....	17
1.5.1.2. Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking	18
1.5.2. Präoperative Planung.....	20
1.5.3. Risikostratifizierung	21
1.6. Zielsetzung und Hypothesen	23
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1. Ethischer Standard.....	24
2.2. Patientenkollektiv	24
2.3. Klinische Untersuchung.....	25
2.4. Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie	26
2.5. Navigierte transkranielle Magnetstimulation	27
2.5.1. Vorbereitung der Kartierung	27
2.5.2. Bestimmung des Resting Motor Threshold.....	30
2.5.3. Ablauf der Kartierung	32
2.5.4. Auswertung der Kartierung.....	35
2.6. Faserbahndarstellung.....	35
2.6.1. Perifokale Ödeme	37
2.6.2. Distanz zwischen Tumor und Corticospinalem Trakt	37
2.7. Intraoperativer Ablauf	38
2.8. Statistische Datenauswertung	39
2.8.1. Patientenmerkmale	39

2.8.2. Operationsbedingte Paresen.....	39
2.8.3. nTMS-Parameter.....	40
2.8.4. DTI-FT-Daten.....	41
3. ERGEBNISSE.....	43
3.1. Deskriptive Statistik.....	43
3.1.1. Alter, Geschlecht und Tumoreigenschaften.....	43
3.1.1.1. Altersverteilung.....	43
3.1.1.2. Tumorentität.....	44
3.1.1.3. Tumorlokalisierung.....	45
3.1.2. Größe der motorischen Areale.....	45
3.1.3. Operationsbedingte Paresen.....	46
3.1.4. Zusammenhangsanalysen.....	47
3.1.4.1. Tumorlokalisierung und motorischer Status.....	47
3.1.4.2. Größe der motorischen Areale und motorischer Status.....	48
3.2. Resting Motor Threshold.....	49
3.2.1. Betroffene und nicht betroffene Hemisphäre.....	49
3.2.2. rMT-Quotient.....	51
3.2.3. Abhängigkeit des rMT von Alter und Geschlecht.....	51
3.3. Zusammenhangsanalyse der DTI-FT-Daten.....	52
3.3.1. LCD und motorische Funktion.....	52
3.3.2. Ermittlung eines Sicherheitsabstands.....	54
3.3.3. LCD und tumorassoziierte Ödeme.....	55
3.3.4. Faseranzahl des CST und motorische Funktion.....	56
3.4. Korrelation des rMT mit den DTI-FT Parametern.....	58
3.4.1. Korrelation von rMT und LCD.....	58
3.4.2. Korrelation von rMT und Faseranzahl des CST.....	59
4. DISKUSSION.....	61
4.1. Einfluss der Patienten- und Tumormerkmale.....	61
4.1.1. Einfluss auf den motorischen Status.....	61
4.1.2. Einfluss auf den rMT.....	63
4.2. Zusammenhang zwischen nTMS und klinischem Ergebnis.....	63
4.2.1. Der Resting Motor Threshold als prognostischer Parameter.....	64
4.3. Zusammenhang zwischen DTI-FT und klinischem Ergebnis.....	66
4.3.1. Distanz zwischen Tumor und corticospinalem Trakt.....	67
4.3.1.1. Bestimmung von Sicherheitsabständen.....	68
4.3.2. Korrelation von rMT mit der LCD und Faseranzahl des CST.....	70
4.3.3. Definieren der Region of Interest.....	71

4.4. Bedeutung und Ausblick.....	72
4.4.1. Einteilung der Patienten in Risikogruppen	73
4.4.2. Einfluss auf das Intraoperative Neuromonitoring	73
4.4.3. Einfluss der Plastizität	75
4.5. Limitationen.....	76
4.6. Schlussfolgerung.....	78
5. ZUSAMMENFASSUNG	79
5.1. Englisch	79
5.2. Deutsch.....	81
6. REFERENZEN	83
7. ABKÜRZUNGEN	95
8. DANKSAGUNG.....	96
9. LEBENSLAUF	97
10. VERÖFFENTLICHUNGEN.....	98
10.1. Originalarbeiten als Erstautor	98
10.2. Originalarbeiten als Koautor	98
10.3. Vorträge	99

1. EINLEITUNG

1.1. Anatomie des Gehirns

1.1.1. Strukturelle Anatomie

Das Großhirn wird durch eine sagittal verlaufende Furche, die Fissura longitudinalis, in zwei Hemisphären geteilt. Weiterhin kann das Gehirn makroskopisch in vier Lappen gegliedert werden: Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen und Okzipitallappen (Schünke, Schulte et al. 2009) (Abbildung 1). Diese bestehen aus Windungen, den Gyri, zwischen denen sich wiederum Furchen, die Sulci, befinden.

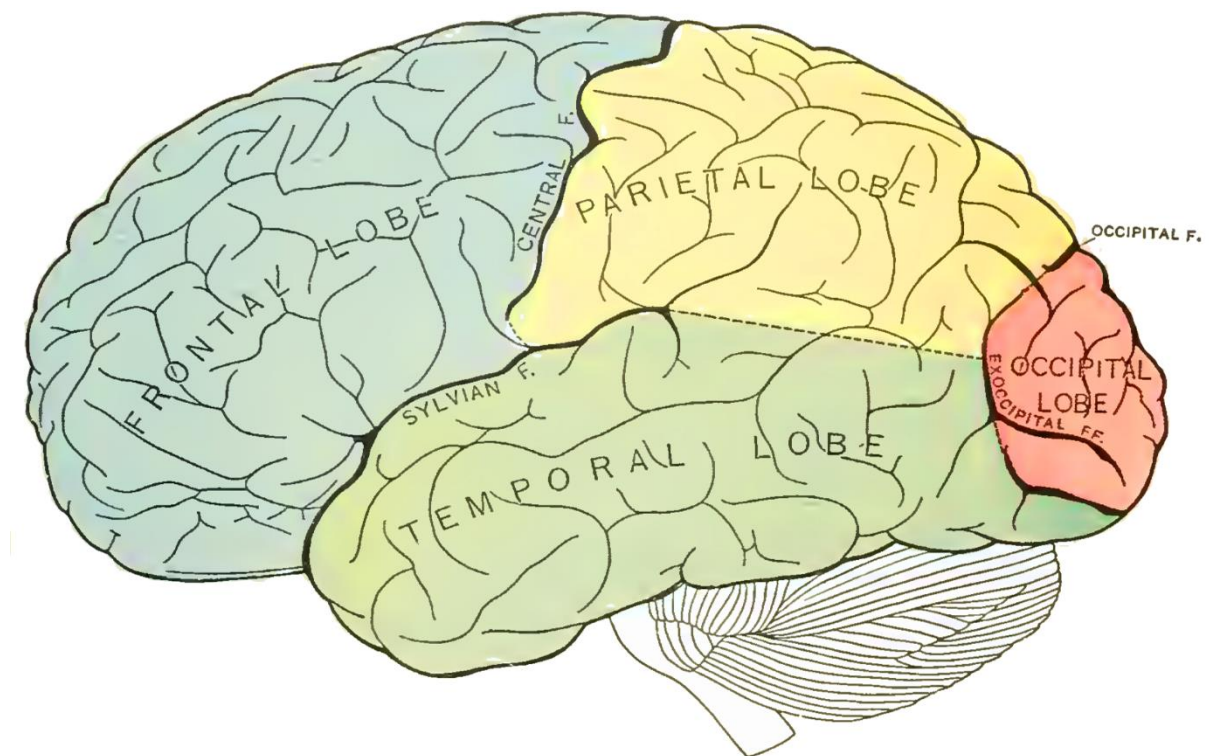


Abbildung 1 Makroskopische Einteilung des Gehirns (Gray et Lewis 1918)

Der Frontallappen ist blau, der Parietallappen gelb, der Okzipitallappen rot und der Temporallappen grün dargestellt. Quelle: Gray, H. and W. Lewis (1918). "Anatomy of the human body. 20th."

Philadelphia and New York, Lea & Febiger, S. 821

Der Sulcus centralis ist eine längsverlaufende Furche, die den Parietallappen vom Frontallappen trennt. Er wurde bereits durch Rolando (1831) als wesentliche anatomische Landmarke beschrieben und kann am Präparat, aber auch deutlich in den Bildgebungen, wie

zum Beispiel der Magnetresonanztomografie (MRT), dargestellt werden. Der Sulcus centralis trennt die ihm angrenzenden Hirnwindungen, den Gyrus postcentralis im Parietallappen vom Gyrus praecentralis im Frontallappen (Abbildung 2).

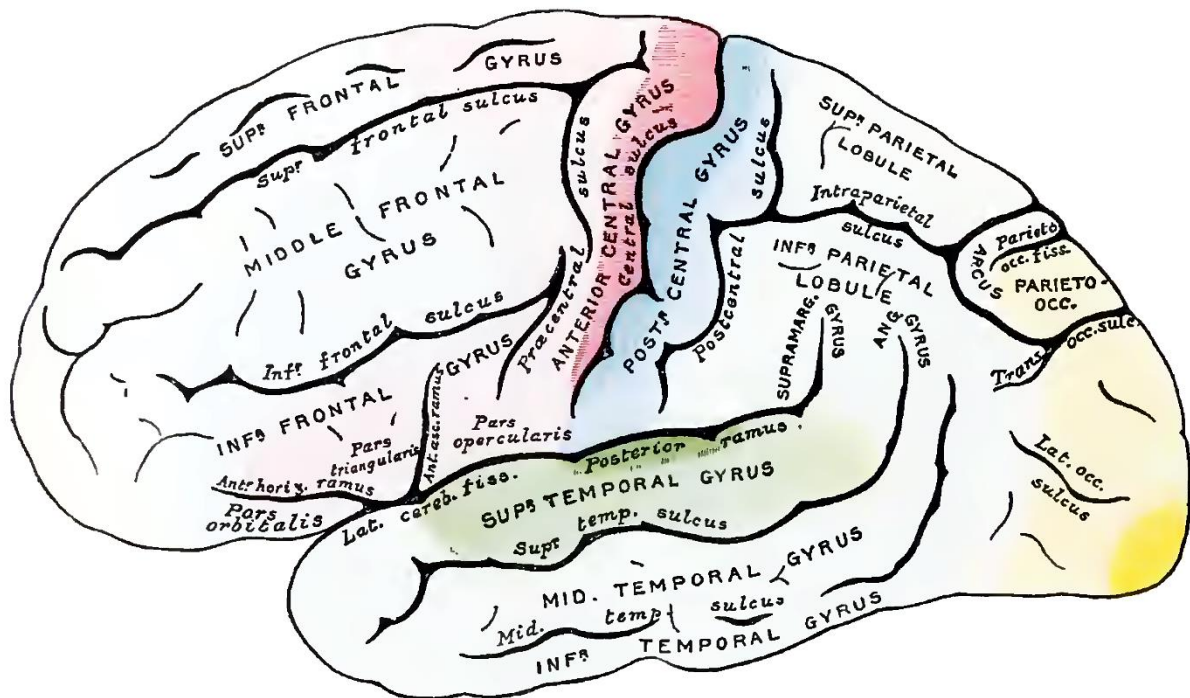


Abbildung 2 Makroskopische Anatomie des Großhirns, Außenansicht (Gray et Lewis 1918)

Das somatomotorische Areal ist rot eingefärbt, das somatosensible blau, das visuelle gelb und das auditorische grün. Quelle: Gray, H. and W. Lewis (1918). "Anatomy of the human body. 20th."

Philadelphia and New York, Lea & Febiger, S. 848

Das menschliche Gehirn kann strukturell in zwei Teile gegliedert werden: graue Substanz und weiße Substanz. Der Kortex besteht aus grauer Substanz und enthält die Nervenzellen und Dendriten. Die graue Substanz umhüllt die weiße Substanz, die aus den myelinisierten Fortsätzen der Nervenzellen besteht (Trepel 2015, El-Baba et Schury 2020). Diese bilden Fasern, die die unterschiedlichen Kortexareale miteinander verbinden und somit komplexe Funktionen wie die Sprache und die Motorik ermöglichen (Gray et Lewis 1918). Es kann zwischen kurzen und langen Fasern unterschieden werden. Die kurzen Fasern verbinden anliegende Gyri. Die langen Fasern verbinden entfernte Kortexareale und bilden Faserbündel, die Faszikel. Zu diesen zählt unter anderem auch der corticospinale Trakt (CST), der die

entsprechenden Kortexareale mit der grauen Substanz im Rückenmark verbindet (Gray et Lewis 1918).

1.1.2. Funktionelle Anatomie

Die in Sulci und Gyri unterteilten Lappen können nicht nur anatomisch, sondern insbesondere funktionell unterteilt werden. Jede Funktion, die das Großhirn des Menschen ausüben kann, lässt sich einer bestimmten Lokalisation im Gehirn zuordnen (Brodmann 1909, Schünke, Schulte et al. 2009, Trepel 2015). Von diesen Lokalisationen wird bis heute angenommen, dass sie bei jedem Individuum vergleichbar sind. Die entsprechende Einteilung ist der Forschung schon lange bekannt. Die aktuell gültige Definition beruht noch immer auf den Recherchen von Korbinian Brodmann aus dem Jahre 1909. Brodmann teilte die Großhirnrinde in 52 Areale ein (Abbildung 3). Jedem der Areale kann jeweils eine Funktion zugeordnet werden (Brodmann 1909).

Der Frontallappen enthält unter anderem die Funktionen des somatomotorischen Systems (El-Baba et Schury 2020). Als primär somatomotorische Rinde initiiert der Motorkortex unter anderem die Willkürmotorik der kontralateralen Seite über die Pyramidenbahn (Brodmann 1909, Javed, Reddy et al. 2020b). Der Motorkortex steht in engem Zusammenhang sowohl mit den sekundär somatomotorischen Rinden als auch den prämotorisch- und supplementärmotorischen Zentren, die jeweils lateral und medial des Motorkortex zu finden sind (Cheney 1985, Trepel 2015). Zusätzlich befinden sich im Frontallappen das frontale Augenfeld, das die willkürlichen Augenbewegungen steuert, das motorische Sprachzentrum, das Broca-Areal, das sich innerhalb der dominanten, meist linken Hemisphäre, befindet und der präfrontale Kortex, dem affektive und geistige Funktionen zugeschrieben werden (du Boisgueheneuc, Levy et al. 2006, El-Baba et Schury 2020).

Der Parietallappen enthält das somatosensible System. Die primär somatosensible Rinde im Gyrus postcentralis erhält Informationen über Schmerz, Temperatur, Berührung und Propriozeption (Berthoz 1997). Diese werden anschließend im sekundär somatosensiblen Kortex, der hinter dem Gyrus postcentralis liegt, interpretiert (Schünke, Schulte et al. 2009, Trepel 2015). Zusätzlich enthält der Parietallappen den posterioren parietalen Kortex, der für

die Orientierung eines Menschen im Raum zuständig ist, und den Gyrus angularis, der die Schaltstelle zwischen sekundärer Sehrinde und der sekundären Hörrinde darstellt, die dem Menschen Lesen und Schreiben ermöglicht (Kobayashi 2016).

Der Temporallappen enthält das auditorische System. Auch dieses ist in eine primäre Hörrinde, die die Informationen der Hörbahn erhält, und in eine sekundäre Hörrinde, das sogenannte Wernicke Sprachzentrum, eingeteilt. Im Wernicke Sprachzentrum werden die Informationen interpretiert und so das Verständnis auditorischer Reize ermöglicht (Javed, Reddy et al. 2020a, Patel, Biso et al. 2020).

Der Okzipitallappen, zuletzt, enthält das visuelle System. Dieses ist ebenfalls in eine primäre und eine sekundäre Rinde aufgeteilt (Trepel 2015). Die primäre Sehrinde erhält die visuellen Informationen über die Sehbahn, in der sekundären Sehrinde werden diese anschließend interpretiert (Rehman et Al Khalili 2020).

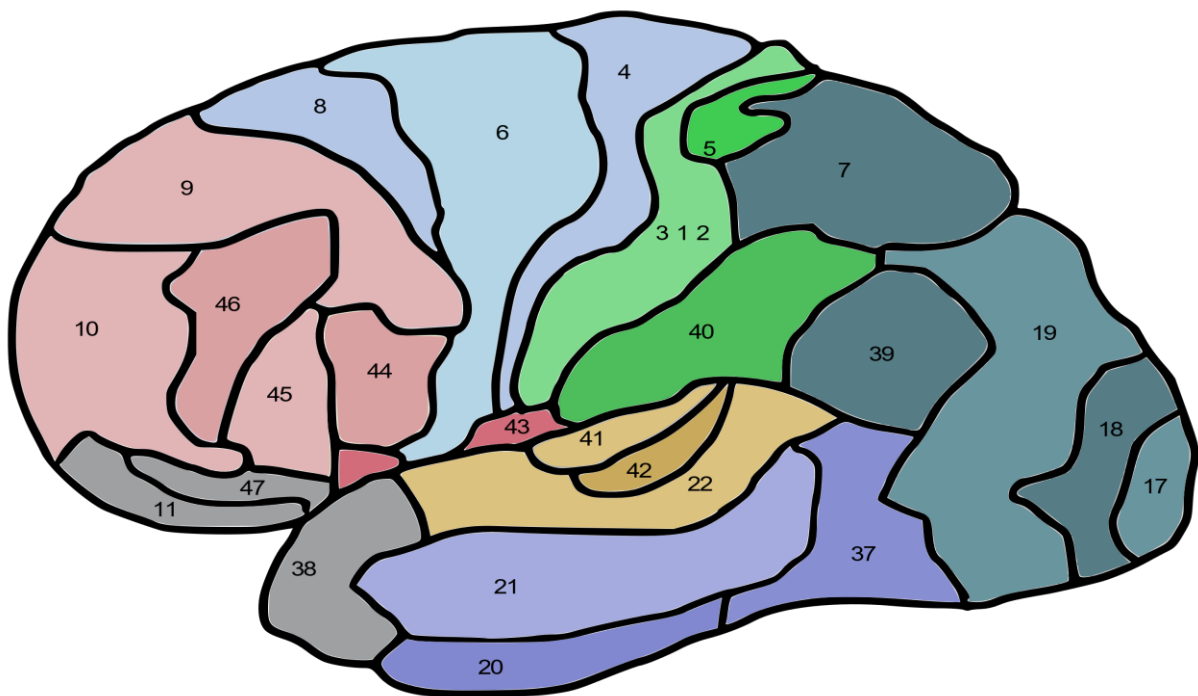


Abbildung 3 Brodmann Areale, Skizze basierend auf Penfield et Boldrey (1937)

Die unterschiedlichen Brodmann Areale sind hier, jeweils nummeriert, aufgeführt. Die unterschiedlichen Funktionen wurden farbkodiert. Besonders hervorzuheben ist der posteriore Frontallappen (Areale 4, 6 und 8), deren motorische Areale hellblau abgebildet sind. Areal 4 entspricht dem primär motorischen Kortex, Areal 6 dem prämotorischen Kortex.

Als funktionelle Verbindung beider Hemisphären dient das Corpus callosum. Es besteht aus weißer Substanz und spielt eine wichtige Rolle bei der Vernetzung der Areale zwischen der rechten und linken Hemisphäre. Das Corpus callosum ermöglicht einerseits durch das selektive Abschirmen eine unabhängige Prozessverarbeitung zur Durchführung einfacher Prozesse innerhalb einer Hemisphäre, andererseits sorgt es für die Informationsweitergabe zwischen den Hemisphären und erlaubt somit die Realisierung komplexer Abläufe (Yazgan, Wexler et al. 1995, van der Knaap et van der Ham 2011).

1.1.2.1. Die kortikalen motorischen Zentren

Über lange Zeit wurden die motorischen Funktionen ausschließlich dem Gyrus praecentralis zugeschrieben (Brodmann 1909). Nach heutigem Forschungsstand ist in der Tat bestätigt, dass der primär motorische Kortex in diesem Gyrus liegt (Chouinard et Paus 2006, AbuHasan et Munakomi 2020). Darüber hinaus hat sich jedoch gezeigt, dass dieser mit zahlreichen anderen Gyri mit motorischen Funktionen vernetzt ist, um die komplexen Aufgaben der Motorik zu ermöglichen (Schleicher, Palomero-Gallagher et al. 2005, Amunts et Zilles 2015, Bulubas, Sabih et al. 2016, Moser 2019).

Die motorischen Funktionen werden hauptsächlich von drei Kortexarealen des posterioren Frontallappens übernommen: primär motorischer Kortex (M1), prämotorisches Areal (PMA) und supplementärmotorischer Kortex (SMA). Diese drei Areale befinden sich zum Großteil in den Brodmann-Arealen 4 und 6 (Abbildung 3). Während das PMA und der SMA in erster Linie die Planung der motorischen Abläufe erstellen, ist der M1 für die Umsetzung der Willkürmotorik zuständig (Brodmann 1909, Cheney 1985, Donoghue et Sanes 1994, Chouinard et Paus 2006, Halsband et Lange 2006).

Der M1 liegt unmittelbar vor dem Sulcus centralis (El-Baba et Schury 2020). Er steht in enger Verbindung sowohl mit dem PMA und dem SMA als auch mit der somatosensiblen Rinde des Gyrus postcentralis. Motorische Impulse aus dem Kleinhirn und den Basalganglien werden im Thalamus verschaltet und erreichen nach erster integratorischer Verarbeitung den M1. Diese große Anzahl an Afferenzen erlauben Rückkopplungskreise, die den physiologischen Ablauf der motorischen Funktionen modulieren können. Der M1 spielt eine wichtige Rolle in der

willkürlichen feinmotorischen Versorgung der kontralateralen Körperhälfte. Seine Efferenzen, die die motorischen Signale aus dem Kortex zu den Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm weiterleiten, erreichen hierfür die stammfernen Extremitätenabschnitte zur feinmotorischen Koordination über die Pyramidenbahn sowie die Kopfregion über den Tractus corticonuclearis. Die Efferenzen, die für die Motorik der stammnahen Extremitäten- und Rumpfmuskulatur zuständig sind, verlaufen in den extrapyramidalen Bahnen (Trepel 2015).

Bereits seit dem 19. Jahrhundert wurde eine spezifische Lokalisierung der verschiedenen motorischen Funktionen im Gehirn vermutet und an Tierversuchen demonstriert (Bastian 1869, Ferrier 1873, Jackson 1873). In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts konnte diese von dem Neurochirurgen Wilder Graves Penfield auch experimentell am Menschen bestätigt werden (Penfield et Boldrey 1937). Penfield führte die ersten invasiven Kartierungen am offenen Schädel durch und bemerkte, dass er mit elektrischen Stimulationen im M1 Bewegungen in spezifischen Muskelgruppen generieren konnte. Trotz interindividueller Unterschiede waren diese bei allen untersuchten Personen annähernd gleich lokalisiert (Penfield 1938). Dieses Phänomen wird als Somatotopie bezeichnet. Penfield konnte so eine Punkt-zu-Punkt-Kartierung des M1 aufstellen, welche eine genaue Zuordnung der kortikalen Koordinaten zu den einzelnen Körperteilen erlaubte. Diese Ergebnisse verarbeitete er schließlich in seinem berühmt gewordenen Homunculus (*lat. Menschlein*) (Penfield et Boldrey 1937, Penfield et Rasmussen 1950) (Abbildung 4). Hierbei projizierte sich die untere Extremität des Homunculus im Interhemisphärenspalt auf die sogenannte Mantelkante. Die Projektion der oberen Extremität wird dem apikalen Bereich des M1 zugeschrieben, die Projektion der Gesichtsmuskulatur dem basalen Bereich des M1 (Schünke, Schulte et al. 2009, Trepel 2015).

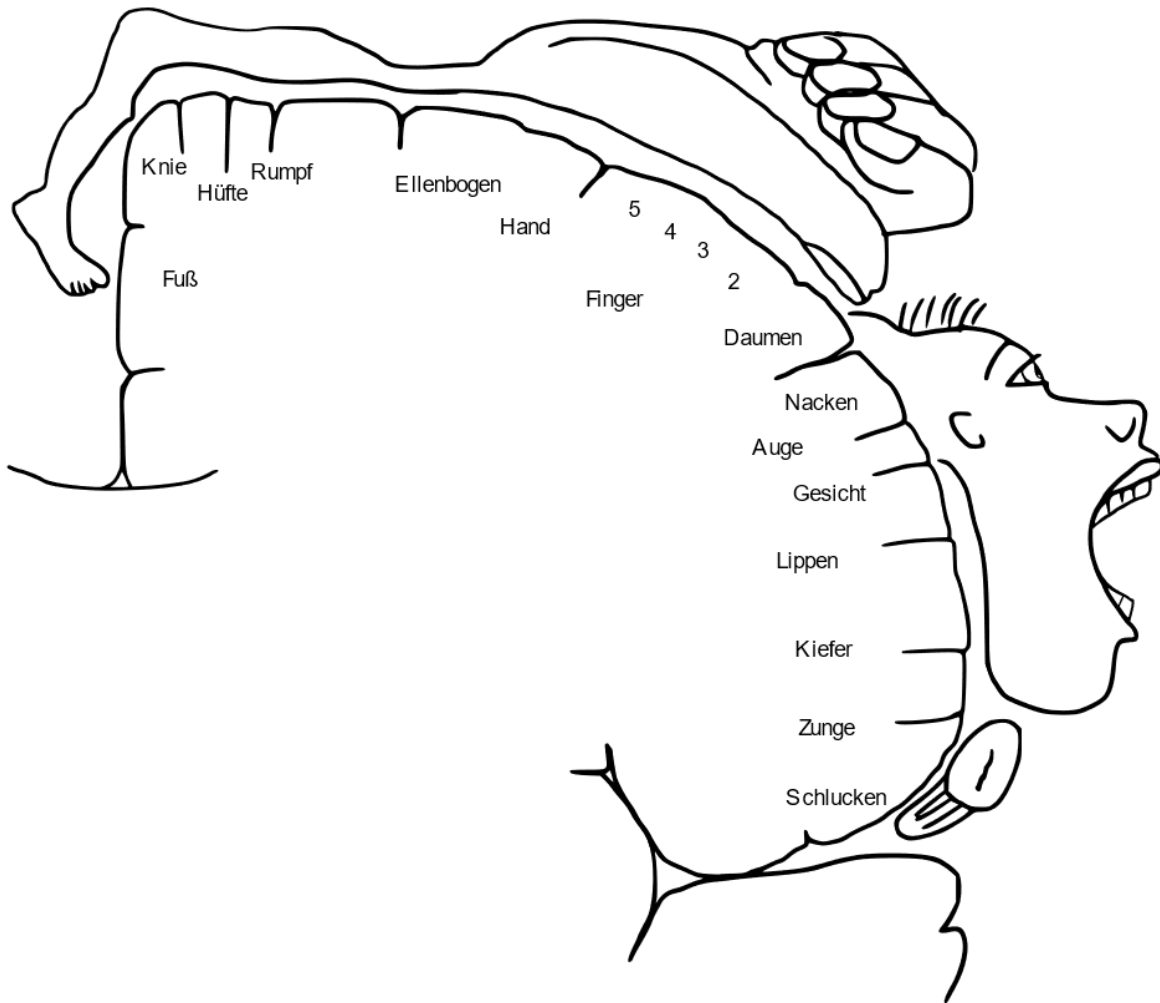


Abbildung 4 Motorischer Homunculus adaptiert nach den Ausführungen von Penfield et Boldrey (1937), Penfield et Rasmussen (1950)

Dargestellt ist hier der primär motorische Kortex (M1) der linken Hemisphäre mit somatotoper Gliederung der jeweiligen Körperteile. Die unproportionale Darstellung der verschiedenen Körperteile erklärt sich mit der entsprechend unterschiedlich feinmotorischen Funktion und somit der unterschiedlichen Anzahl an Efferenzen.

Wie in Abbildung 4 zu erkennen, sind die verschiedenen Körperteile nicht proportional zur Größe des jeweilig innervierten Körperteils dargestellt. So nimmt beispielsweise die Hand einen nicht unbeträchtlichen Teil des Homunculus ein. Dies erscheint einleuchtend, führt man sich die jeweiligen motorischen Fähigkeiten der Körperteile vor Augen. Die Ausdehnung der Projektion stellt ein Maß für die Feinheit der Ansteuerung der jeweiligen Muskelgruppen dar (Penfield et Boldrey 1937, Penfield et Rasmussen 1950). Die Erkenntnisse zur kortikalen

Topografie der Motorik konnten später mittels direkter elektrischer Stimulation (DES) bestätigt werden (Jasper, Lende et al. 1960, Stohr et Goldring 1969, Fried, Katz et al. 1991) .

Rostral des M1 liegt der SMA im Frontallappen (Penfield et Welch 1951). Die Rolle des SMA liegt in der Regulierung der Eingangs- und Ausgangssignale im Motorkortex und erlaubt somit das Ausführen einer komplexen Aufeinanderfolge motorischer Handlungen (Cheney 1985). Das Phänomen der Somatotopie wurde ebenfalls im SMA nachgewiesen (Fried, Katz et al. 1991).

Im Frontallappen, rostral des M1 und kaudal des SMA, befindet sich das PMA. Das PMA steht in enger funktioneller Verbindung mit den sensorischen und visuellen Kortexarealen und partizipiert durch die Integration der visuellen und sensorischen Reize an der Aufstellung neuer Handlungsabläufe (Roland, Skinhoj et al. 1980, Schünke, Schulte et al. 2009).

1.1.2.2. Der corticospinale Trakt

Eine erste präzise Darstellung des CST erfolgte bereits im 17. Jahrhundert (Al Masri 2011). Seither wurde der komplexe anatomische Verlauf relativ gut untersucht.

Die efferenten Axone der größtenteils im M1 sowie im SMA und PMA enthaltenden Zellkörper bilden die Pyramidenbahn (Jane, Yashon et al. 1967, Dum et Strick 1991). Zusätzliche Efferenzen entspringen aus den somatosensiblen Kortexarealen. Alle Fasern konvergieren in der Corona radiata und ziehen in somatotoper Anordnung durch die Capsula interna. Auf Höhe des Mittelhirns werden diese in den CST und den Tractus corticonuclearis unterteilt (Lemon 2008). Die Efferenzen des Tractus corticonuclearis enden in den motorischen Hirnnervenkernen und innervieren die Muskeln an Kopf und Hals. Die Efferenzen des CST hingegen, auch als oberes Motoneuron bezeichnet, ziehen vom Mittelhirn in die Medulla oblongata. Auf Höhe der makroskopisch sichtbaren Pyramiden kreuzen 70-90% der Fasern zur kontralateralen Seite und bilden den Tractus corticospinalis lateralis, die restlichen Fasern verlaufen ipsilateral als Tractus corticospinalis anterior und kreuzen erst auf Höhe des Rückenmarks auf die kontralaterale Seite (Charcot 1883, Gray et Lewis 1918, Al Masri 2011) (Abbildung 5). Die Axone beider Tractus werden in segmentaler Ebene in den jeweiligen unteren Motoneuronen im Rückenmark umgeschaltet und bilden schließlich die Spinalnerven,

die wiederum die motorische Endplatte innervieren (Gray et Lewis 1918, Lemon 2008, Al Masri 2011).

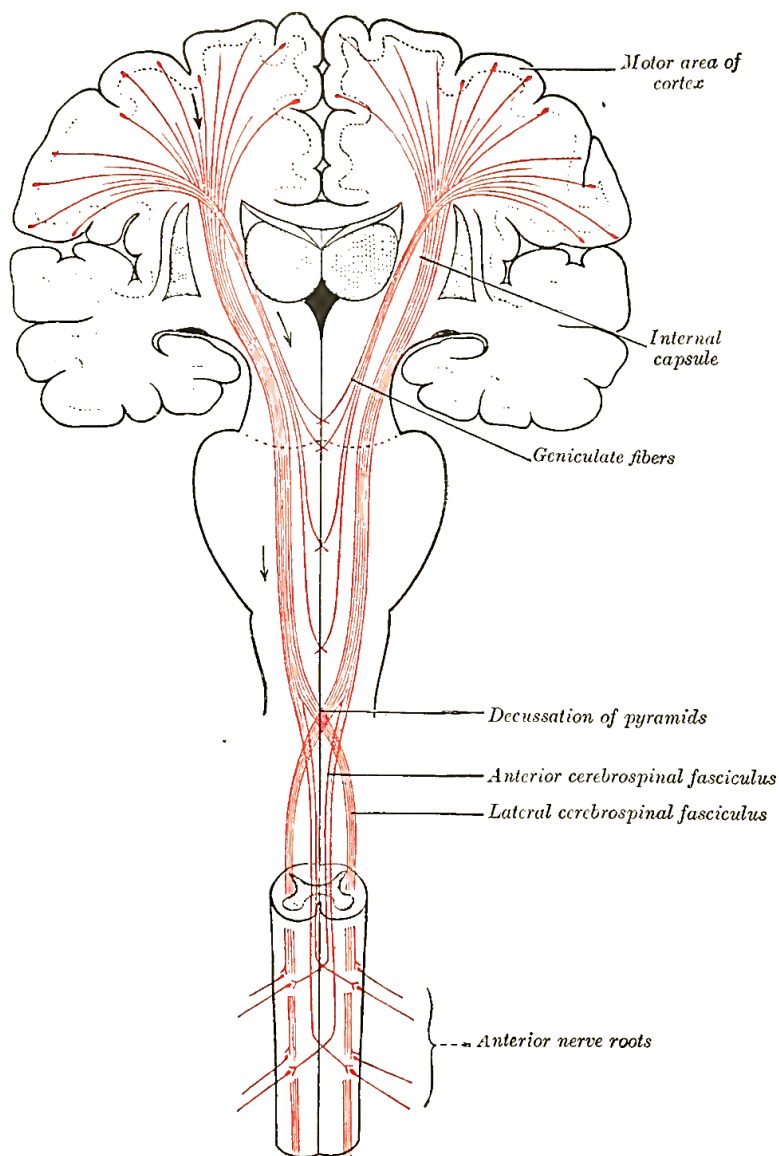


Abbildung 5 Verlauf der Pyramidenbahn (Gray et Lewis 1918)

Dargestellt ist der Verlauf der Fasern des M1 durch die Capsula interna über die Pyramidenbahnkreuzung in der Medulla oblongata bis ins Rückenmark. Quelle: Gray, H. and W. Lewis (1918). "Anatomy of the human body. 20th." Philadelphia and New York, Lea & Febiger, S. 871

Durch die beschriebene Pyramidenbahnkreuzung werden die Muskeln in erster Linie von der kontralateralen Hemisphäre gesteuert. So bewirkt zum Beispiel eine Stimulation der motorischen Daumenrepräsentation im M1 der rechten Hemisphäre eine Bewegung des linken Daumenballens (Gray et Lewis 1918, Penfield et Boldrey 1937).

Individuelle Variabilität und Asymmetrien zwischen dominanter und nicht dominanter Hemisphäre führen zu physiologischen Unterschieden im Verlauf des CST. Intrakranielle Pathologien gestalten das Verständnis des Verlaufs des CST darüber hinaus ungleich komplexer (Al Masri 2011). Das Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking (DTI-FT) hat diesbezüglich in den letzten Jahren große Fortschritte erlaubt und liefert den Neurochirurgen einen entscheidenden Vorteil durch eine individuelle Kartierung der subkortikalen Ebene im Rahmen der intrakraniellen Tumorresektion (Holodny, Gor et al. 2005, Verstynen, Jarbo et al. 2011, Rosenstock, Grittner et al. 2017).

1.2. Neuronale Plastizität

Die intrinsische Fähigkeit neuronaler Strukturen zur Reorganisation als Reaktion auf eine Wahrnehmung, einen Lernprozess oder eine Pathologie wird als Plastizität bezeichnet. Dies erlaubt die individuelle Anpassung des menschlichen Gehirns an unterschiedliche Begebenheiten (Pascual-Leone, Amedi et al. 2005, Hervey-Jumper et Berger 2016). Im Rahmen einer intrakraniellen Neoplasie kommt es neben individuellen strukturellen Veränderungen durch den Tumor selbst auch zu Veränderungen im Rahmen der Plastizität. Die physiologischen Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene, die durch den Tumor oder operative Tumorresektion induziert werden, gewährleisten die Erhaltung und ermöglichen den Ausbau der neurologischen Funktionen (Duffau 2006, Southwell, Hervey-Jumper et al. 2016).

Auf mikroskopischer Ebene beruht die Plastizität auf dem Wachstum von Dendriten, das zu einer Zunahme dendritischer Dornfortsätze und Synaptogenese führt (Pascual-Leone, Amedi et al. 2005, Hervey-Jumper et Berger 2016). Diese morphologischen Veränderungen induzieren eine Reorganisation der intrakraniellen somatomotorischen Areale, die potenziell eine Reversibilität der motorischen Paresen bewirken kann (Schallert, Leasure et al. 2000, Saisanen, Julkunen et al. 2008, Moser, Bulubas et al. 2017). Mehrere Studien verwiesen auf die Bedeutung des Zusammenhangs zwischen Plastizität und klinischer Erholung der Patienten mit Tumoren in eloquenten Lokalisationen (Wunderlich, Knorr et al. 1998, Fandino,

Kollias et al. 1999, Duffau, Denvil et al. 2002a, Duffau, Capelle et al. 2003a, Robles, Gatignol et al. 2008, Tuntiyatorn, Wuttiplakorn et al. 2011, Krieg, Sollmann et al. 2014).

Es besteht ein Zusammenhang der Plastizität mit der Histopathologie und der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. So gibt es Hinweise darauf, dass LGG durch langsameres Wachstum im Vergleich zu HGG mehr Möglichkeiten für Reorganisation haben und Patienten mit LGG damit weniger motorische Defizite erleiden (Desmurget, Bonnetblanc et al. 2007). Nicht zuletzt wird auch die Tumorresektion selbst als Trigger für Plastizität angesehen (Duffau, Denvil et al. 2002).

Weiterhin besitzt nicht jedes funktionelle Hirnareal dasselbe Potenzial zur Reorganisation. Allgemein ist der Kortex, also die graue Substanz, in der Lage, weitreichende Kompensationsmaßnahmen zu aktivieren, während die Fasern in der weißen Substanz hinsichtlich einer Reorganisation weitaus träger sind (Ius, Angelini et al. 2011, Herbet, Maheu et al. 2016). In der Literatur wurde zudem ein größeres Potenzial bei sekundär sprachlichen und motorischen Arealen als bei primär sprachlichen und motorischen Arealen beschrieben (Voss, Meier et al. 2013). Somit können Schädigungen in frontal gelegenen motorischen Arealen leichter kompensiert werden als jene, die in Arealen im Gyrus praecentralis gelegen sind. So erweist sich der Gyrus praecentralis zwar zum einen als sehr belastungsfähig, demonstriert aber gleichzeitig eine vergleichsweise geringe Leistungsfähigkeit bezüglich einer Reorganisation (Ius, Angelini et al. 2011, Herbet, Maheu et al. 2016).

Die Reorganisationsmechanismen um einen Tumor herum können zu signifikanten individuellen Verzerrungen der Anatomie führen (Fandino, Kollias et al. 1999, Duffau, Denvil et al. 2002a, Moore et Newell 2005, Bulubas, Sollmann et al. 2018). Das bessere Verständnis der induzierten Veränderungen der Organisation der eloquenten Areale in Bezug auf akute und chronische Erkrankungen ist ausschlaggebend für die Beurteilung des klinischen Verlaufs der Patienten mit intrakraniellen Neoplasien (Hervey-Jumper et Berger 2016). Hierbei spielt eine individuelle Kartierung der eloquenten Areale eine fundamentale Rolle.

1.3. Relevanz und Entwicklung der Kartierung des Motorkortex

Das allgemeine Ziel der neuroonkologischen Chirurgie ist es, ein optimales Gleichgewicht zwischen möglichst maximaler Resektion des Tumors, maximaler Überlebensrate und einer guten postoperativen Lebensqualität zu finden (Smith, Chang et al. 2008, Duffau et Mandonnet 2013, Almenawer, Badhiwala et al. 2015). Bereiche des Gehirns, die für bestimmte Funktionen unverzichtbar sind, werden als funktionell eloquent bezeichnet (Magill, Han et al. 2018). Um diese am besten schon vor der operativen Tumorsektion räumlich abzugrenzen und damit möglichst funktionserhaltend zu operieren, ist es vonnöten, die Umgebung des Tumors funktionell genau zu kartieren und so eloquente Areale zu identifizieren (Black et Ronner 1987, Caras, Mugge et al. 2020). Darauf aufbauend lassen sich anschließend Zugangsweg und Resektionsausmaß planen (Black et Ronner 1987, Krieg, Shiban et al. 2012a, Hervey-Jumper et Berger 2016).

Anfang der 90er Jahre wiesen mehrere Autoren darauf hin, dass die Lokalisierung der eloquenten Areale allein anhand anatomischer Landmarken durch starke interindividuelle Unterschiede sowie Verzerrung der Anatomie durch intrakranielle Läsionen oder Reorganisationsmechanismen erschwert ist und somit zu Ungenauigkeiten bei der Orientierung mittels MRT führen könnte (Wood, Spencer et al. 1988, Iwasaki, Nakagawa et al. 1991, Sobel, Gallen et al. 1993, Fandino, Kollias et al. 1999, Duffau, Denvil et al. 2002a, Moore et Newell 2005, Bulubas, Sollmann et al. 2018). Eine individuelle funktionelle Kartierung eloquenter Areale kann daher zur prä- und intraoperativen Orientierung von entscheidendem Vorteil sein. Hierzu wurden in den letzten Jahren viele Untersuchungen zum Vergleich verschiedener Methoden der prä- und intraoperativen Kartierung durchgeführt. Zu den Methoden, die in der modernen neurochirurgischen Tumorsektion fest etabliert sind, zählen die anatomische MRT, die funktionelle MRT (fMRT), die DES, das Intraoperative Neuromonitoring (IONM) und schließlich die nichtinvasive Kartierung mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS), auf der diese Arbeit im Besonderen basiert. Diese Methoden liefern hilfreiche Informationen über die individuelle Lokalisation und die Integrität der motorischen Areale und leisten so einen unverzichtbaren Beitrag zur präoperativen

Planung und intraoperativen Navigation (Vlieger, Majoie et al. 2004, Picht, Schmidt et al. 2011, Krieg, Shiban et al. 2012a, Duffau et Mandonnet 2013, Fekete, Novák et al. 2015, Caras, Mugge et al. 2020).

1.4. Entwicklung und Methoden der funktionellen Kartierung

1.4.1. Direkte elektrische Stimulation

Die etablierteste Methode der funktionellen Kartierung der motorischen Areale ist zweifelsohne die direkte elektrische Stimulation (DES). Bereits Wilder Penfield benutzte diese Methode Mitte des 20. Jahrhunderts im Rahmen seiner Kartierung des Motorkortex (Penfield et Boldrey 1937) (Abbildung 4).

Durch eine monopolare Anode werden die apikalen Dendriten im Motorkortex stimuliert, wodurch deren Axone auf Höhe der Ranvier-Schnürringe depolarisiert werden. Die Aktionspotentiale breiten sich über die Axone der Motoneuronen in Richtung Skelettmuskulatur aus. Dort führen sie zu einer Depolarisierung der motorischen Endplatten, welche nach Überschreiten des Schwellenpotentials zur elektromechanischen Kopplung und somit zu einer Kontraktion in den Muskelfasern führen. (Rosenthal, Waller et al. 1967, Amassian, Stewart et al. 1987, Speckmann, Hescheler et al. 2015)

Die intraoperative Kartierung mittels DES ist unter anderem aufgrund der langjährigen Erfahrung zum Goldstandard der funktionellen Kartierung des Motorkortex geworden und wird routinemäßig in vielen neurochirurgischen Zentren als kontinuierliches intraoperatives Neuromonitoring (IONM) angewandt (Haglund, Berger et al. 1994, Duffau, Lopes et al. 2005, Picht, Mularski et al. 2009, Krieg, Shiban et al. 2012b). Im Rahmen des IONM erfolgt eine zentrale Stimulation des CST durch am Kortex aufgelegte Elektroden, woraufhin kontinuierliche motorisch evozierte Potentiale (MEP) an den Extremitäten mittels Elektromyografie (EMG) abgeleitet werden können. Hierbei ist auf Veränderungen der Amplitudenhöhe sowie der Latenzzeit der MEP zu achten. Dies erlaubt dem Neurochirurgen intraoperativ gefährdete motorisch eloquente Areale zu lokalisieren und somit deren iatrogene Verletzungen mit nachfolgenden funktionellen Defiziten zu vermeiden (Wiedemayer, Fauser et al. 2002, Bello, Castellano et al. 2010). Krieg, Shiban et al. (2012b) demonstrierten die hohe

Reliabilität dieser Methode: In einer Kohorte von 115 IONM konnten keine falsch-negativen MEP nachgewiesen werden. Duffau, Lopes et al. (2005) zeigten, dass die Qualität und das Ausmaß der Tumorresektion durch die Verwendung des IONM verbessert und damit die Überlebensrate der Patienten erhöht werden konnte. Hierüber hinaus wird die Präzision der neurochirurgischen Operationsschritte durch das IONM positiv beeinflusst, somit werden neben der direkten Verletzung des eloquenten Hirngewebes auch das Verursachen von Ischämien, die postoperativ irreversible Folgeschäden mit sich bringen können, vermieden (Bello, Castellano et al. 2010).

Aufgrund ihrer Invasivität kann die DES jedoch nicht außerhalb des operativen Rahmens angewandt werden. Somit scheidet es als Planungstool aus und wird ebenso unbrauchbar für Studien mit gesunden Probanden. Zudem ist die Möglichkeit einer Kartierung mittels DES mit den Kraniotomiegrenzen limitiert. Nicht zuletzt ist außerdem zu beachten, dass zum Erhalt der motorischen Antworten während der Operation auf eine flache Anästhesie geachtet und auf Muskelrelaxantien verzichtet werden muss (Haglund, Berger et al. 1994, Kombos, Picht et al. 2009).

1.4.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Seit 1992 bietet die fMRT eine vielversprechende Möglichkeit das Gehirn der Patienten bereits präoperativ funktionell zu kartieren (Bandettini, Wong et al. 1992, Kwong, Belliveau et al. 1992). Hierbei spielt der Effekt der „Blood Oxygen Level-Dependency“ (BOLD-Effekt) eine wichtige Rolle. Dabei macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften Hämoglobins in oxygenierter beziehungsweise desoxygenierter Form zunutze. Desoxygeniertes Hämoglobin besitzt unpaare Elektronenpaare und wirkt damit paramagnetisch, oxygeniertes Hämoglobin besitzt hingegen kein unpaares Elektronenpaar und ist somit diamagnetisch (Schneider et Fink 2013). Je nach Zielsetzung der Untersuchung wird der Patient also aufgefordert eine motorische Aufgabe auszuführen. In Bereichen stärkerer Stoffwechselaktivierung und somit einem höheren Sauerstoffverbrauch steigt der Anteil an desoxygeniertem Blut. Im Verlauf werden vasodilatative Signalstoffe ausgeschüttet, woraufhin es zu einer Dilatation der zuführenden Arteriole kommt. Durch den dabei regional

überkompensierenden Blutfluss steigt wiederum der Anteil an oxygeniertem Hämoglobin (Fox, Raichle et al. 1988, Krishnan, Raabe et al. 2004). Im Rahmen der motorischen Kartierung können dementsprechend motorisch eloquente Areale berechnet und die daraus gewonnenen Erkenntnisse in der präoperativen Tumorresektionsplanung eingesetzt werden (Le Bihan 1996).

Im Unterschied zur DES, wo jedem Stimulus ein ihm eigener Vorgang kausal zugeordnet werden kann, detektiert die fMRT den Blutoxygenierungsspiegel lediglich als Surrogatparameter für die mit einem Vorgang assoziierten Areale (Krieg et Meyer 2016). Insbesondere im speziellen Fall der neuroonkologischen Chirurgie kann es aufgrund der veränderten pathophysiologischen Vorgänge in der direkten Umgebung eines neoplastischen Prozesses zu Schwierigkeiten bei der Interpretation der Daten kommen (Krishnan, Raabe et al. 2004, Gabriel, Brennan et al. 2014). Zwar scheint das fMRT-Signal selbst in stark betroffenem Gewebe erhalten zu bleiben, doch die neurovaskuläre Kopplung im erkrankten Gewebe kann pathologisch verändert sein und so zu verfälschten fMRT-Ergebnissen führen (Mueller, Yetkin et al. 1996, Dymarkowski, Sunaert et al. 1998, Kreidenhuber, De Tiège et al. 2019). Einige Autoren postulierten eine im Zusammenhang mit erhöhtem Hirndruck oder dem Verlust der vaskulären Autoregulation stehende, verminderte Gefäßantwort im Tumorgewebe, dessen Ausmaß mit dem Schweregrad des motorischen Defizits korrelieren könnte (Atlas, Howard et al. 1996, Holodny, Schulder et al. 1999). Andere wiederum beschreiben ein verstärktes fMRT-Signal in dem betroffenen Gewebe, welches sie auf den erhöhten Sauerstoffverbrauch durch den Tumor und den damit lokal erhöhten Anteil von desoxygeniertem Hämoglobin zurückführen (Faraci et Brian Jr 1994, Villringer et Dirnagl 1995, Magistretti et Pellerin 1997, Ojemann, Neil et al. 1998).

Durch die stark beeinflussbare Pathophysiologie der neurovaskulären Kopplung lassen sich die Widersprüche in der aktuellen Forschung begründen. So konnten Wilkinson, Romanowski et al. (2003) zeigen, dass bei Patienten mit Tumoren in motorisch eloquenten Arealen dank in das IONM integrierter fMRT-gestützter präoperativer Kartierung eine mehr als 90%ige Tumorresektion ohne permanente Paresen erreicht werden konnte. In einer Metaanalyse

zeigten Giussani, Roux et al. (2010) hingegen starke Unterschiede der Sensitivität der Studien bezüglich der Korrelation zwischen fMRT und DES im Rahmen der Lokalisierung sprachlich eloquenter Areale und empfahlen somit bei der Kartierung eloquenter Areale bei Hirntumorpatienten auf die fMRT zu verzichten. Nichtsdestotrotz hat die fMRT als nichtinvasive Kartierungsmethode aktuell einen hohen Stellenwert in der Forschung an gesunden Probanden (Le Bihan 1996, Stippich 2015).

1.4.3. Magnetoenzephalographie

Eine weitere Methode der präoperativen, nichtinvasiven Kartierung ist die Magnetoenzephalographie (MEG). Hierbei wird durch eine große Zahl an Magnetfeldsensoren um den Kopf des Patienten herum die magnetische Aktivität von Neuronen im Kortex während einer definierten Tätigkeit lokalisiert (Singh 1995). So können verschiedene Aktivitäten bestimmten Arealen des Gehirns mit hoher zeitlicher und zugleich räumlicher Auflösung zugeordnet werden (Singh 1995, Kreidenhuber, De Tiège et al. 2019). Schon früh wurden mit der MEG Ergebnisse erzielt, die vergleichbar waren mit der Auflösung des Elektroenzephalogramms (EEG), welches zu diesem Zeitpunkt bereits zur Identifikation der funktionellen Areale gut etabliert war (Cohen 1972). Ganslandt, Fahlbusch et al. (1999) demonstrierten die bessere räumliche Auflösung der MEG im Vergleich zum EEG und die daraus resultierende Bedeutung in der präoperativen Kartierung der funktionellen Areale: In einer Kohorte von 50 Patienten mit Tumoren in räumlicher Nähe zum Motorkortex konnte durch die Integration der präoperativ erhobenen MEG-Daten ein besseres postoperatives klinisches Ergebnis erzielt werden. Die Validität der MEG wurde anhand der DES, dem bereits etablierten Goldstandard, geprüft (Roberts, Zusman et al. 1995). Dabei muss zur Funktionsweise der MEG berücksichtigt werden, dass die durch die elektrische Aktivität der Neuronen entstandenen Magnetfelder nur sehr schwach sind und daher leicht von niederfrequenten Störfeldern der Außenwelt beeinflusst werden können. Die Schwierigkeit bei dieser Methode besteht also in der notwendigen totalen magnetischen Abschirmung des Untersuchungsraums nach außen und im hohen Preis der notwendigen Kühlung durch flüssigen Stickstoff (Ganslandt, Fahlbusch et al. 1999, Kreidenhuber, De Tiège et al. 2019).

Inzwischen findet die MEG durch ihre hohe räumliche Auflösung als nicht-invasive Kartierungsmethode des somatosensorischen Kortex ihren Nutzen in der Detektion pathologisch veränderter Organisation der eloquenten Areale im Rahmen eines Hirntumors. Dadurch leistet die MEG einen wertvollen Beitrag in der Forschung zur Neuroplastizität (Yang, Gallen et al. 1993). Gleichzeitig konnte sich die MEG aufgrund der aufwändigen und kostenintensiven Nutzung nicht im klinischen Alltag etablieren.

1.5. Verknüpfung funktioneller Kartierung und struktureller Bildgebung

Der in dieser Arbeit benutzte Ansatz des nTMS-basierten DTI-FT erlaubt eine enge Verknüpfung funktionellen Mappings (nTMS) und struktureller Bildgebung (DTI-FT).

1.5.1. Methodik

1.5.1.1. Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Die nTMS ist eine nichtinvasive Methode zur Kartierung des Gehirns. Die zugrundeliegende elektrophysiologische Technik besteht darin, am Kopf des Patienten eine kurze und starke magnetische Stimulation, die als Puls bezeichnet wird, freizusetzen (Krieg, Lioumis et al. 2017). Diese Pulse durchdringen die Schädelkalotte und induzieren ein elektromagnetisches Feld im Kortex (Ravazzani, Ruohonen et al. 1996). Hierdurch wird eine bestimmte Anzahl an Neuronen aktiviert, woraufhin ein Aktionspotential entsteht, das äquivalent zur DES fortgeleitet wird. Im Rahmen der Kartierung der motorischen Areale entsteht an den Extremitäten ein MEP, das mittels EMG erfasst werden kann (Barker, Jalinous et al. 1985, Rothwell, Hallett et al. 1999, Ruohonen et Karhu 2010). Der Unterschied der nTMS zu anderen nichtinvasiven Kartierungsmethoden ist, dass, analog zur DES, eine physiologische Antwort auf einen Reiz generiert wird (Ilmoniemi, Virtanen et al. 1997, Casali, Casarotto et al. 2010, Ruohonen et Karhu 2010). Daraus kann geschlossen werden, dass das stimulierte Areal in kausalem Zusammenhang zur generierten Antwort steht (Picht, Mularski et al. 2009, Casali, Casarotto et al. 2010, Ottenhausen, Krieg et al. 2015). Außerdem erlauben die objektiv messbaren physiologischen Reaktionen, die auch ohne Bewusstsein des Probanden herbeigeführt

werden können, einen Rückschluss auf die Integrität der gesamten motorischen Bahn (Saisanen, Julkunen et al. 2008, van der Knaap et van der Ham 2011).

Die zentrale Leistung der motorischen Kartierung basiert auf der Exaktheit der Lokalisation der eloquenten Areale. Ein Maß hierfür ist die Distanz zwischen der vom System visualisierten Kartierungspunkte und der tatsächlich stimulierten Neuronen. Die Kartierungspunkte im Rahmen der nTMS errechnen sich aus der Lokalisation der am stärksten induzierten Magnetfelder. Diese werden unter anderem durch die Konfiguration sowie die Positionierung des Coils und die gewählte Stimulationsstärke definiert (Di Lazzaro, Oliviero et al. 2002, Ruuhonen et Karhu 2010). Die DES, die als Goldstandart der neurochirurgischen Kartierung angesehen wird, erlaubt die Validierung der nTMS (Picht, Kombos et al. 2009, Picht, Mularski et al. 2009, Krieg, Shiban et al. 2012a). Hierbei werden beide Methoden an denselben Patienten angewandt und die jeweils errechnete Lokalisation der eloquenten Areale miteinander verglichen. Die nTMS wurde so als überlegene Methode im Vergleich zu fMRT und MEG zur präoperativen Identifikation des funktionellen Motorkortex bestätigt (Picht, Mularski et al. 2009, Krieg, Shiban et al. 2012a, Tarapore, Tate et al. 2012).

1.5.1.2. Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking

Wie zuvor erläutert gibt es bereits zahlreiche Methoden zur präoperativen Kartierung. Diese sind jedoch vor allem auf die graue Substanz des Kortex begrenzt (Roux, Ibarrola et al. 2001, Schiffbauer, Berger et al. 2003). Die Resektion von Tumoren in räumlicher Nähe zu motorisch eloquenten Arealen birgt das Risiko auch subkortikale Fasern zu verletzen, die dem Motorkortex entspringen. Im Falle einer Schädigung der Fasertrakte, die aus motorisch eloquenten Arealen entspringen, kann es trotz Erhalts der kortikalen Areale zu motorischen Defiziten kommen (Duffau, Capelle et al. 2003b, Nimsky, Ganslandt et al. 2007b). Analog zu den kortikalen Arealen können die subkortikalen Fasern mittels intraoperativer DES dargestellt werden. Dies erlaubt den Neurochirurgen die Resektionsränder intraoperativ an die identifizierte Topografie anzupassen und so die Integrität des CST zu erhalten (Yingling, Ojemann et al. 1999). Mittels DTI-FT können diese subkortikalen Fasern bereits präoperativ dargestellt werden und erlauben somit neben der Integration in die intraoperative

Neuronavigation die Integration in die präoperative Planung (Berger 1996, Duffau, Capelle et al. 2003b).

Dem DTI-FT liegt die Mitte der 1990er Jahre entwickelte Diffusion Tensor Imaging (DTI) zugrunde. Diese bietet eine Möglichkeit, zusätzlich zu der rein anatomischen MRT eine Sequenz mit Informationen zur mikrostrukturellen Darstellung der subkortikalen weißen Substanz zu akquirieren (Moseley, Cohen et al. 1990, Mori, Crain et al. 1999). Dieses Prinzip beruht darauf, dass in den DTI-Sequenzen der MRT die Diffusionsrichtung der Wassermoleküle in der weißen Substanz, die vor allem anisotrop in Faserrichtung stattfindet, gemessen werden kann (Basser, Mattiello et al. 1994, Dauguet, Peled et al. 2006, Jeurissen, Descoteaux et al. 2019).

Im Rahmen des DTI-FT können somit aus den DTI-Sequenzen basierend auf dem Algorithmus des „Fiber Assignment by Continuous Tracking“ (FACT-Prinzip) Rückschlüsse auf den dreidimensionalen Verlauf der einzelnen Fasern gezogen werden (Bonney, Conner et al. 2017, Henderson, Abdullah et al. 2020). Hierdurch kann der CST sowohl in seinem physiologischen aber auch durch Ödeme oder Tumorinfiltrationen pathologisch veränderten Verlauf dargestellt werden (Wieshmann, Clark et al. 1999, Tummala, Chu et al. 2003, Yamada, Kizu et al. 2003). Mehrere Autoren haben das DTI-FT mittels des Goldstandards des intraoperativen DES-basierten Fiber Tracking (FT) verglichen. Obwohl das DTI-FT ein recht junges Verfahren ist, lassen sich bezüglich der Bestimmung des Verlaufs des CST bereits gute Übereinstimmungen zwischen präoperativem DTI-FT und intraoperativem DES-FT feststellen (Kamada, Todo et al. 2009, Zhu, Wu et al. 2012, Bonney, Conner et al. 2017).

Zur Identifikation bestimmter Fasertrakte im Rahmen des DTI-FT dienen zwei anatomische Referenzpunkte, die in den MRT-Sequenzen der Patienten definiert werden. Üblicherweise dienen zur Lokalisierung des CST der Hirnstamm und der M1. Aufgrund der Plastizität auf dem Boden einer intrakraniellen Läsion können diese jedoch schwer zu ermitteln sein (Nimsky, Ganslandt et al. 2007a). Hier dient die nTMS als individuell und funktionell gestützte Methode der Objektivierung der Faserverläufe und somit der besseren Vergleichbarkeit der hieraus abgeleiteten Daten, wie zum Beispiel die ebenfalls in dieser Studie eingesetzte Distanz

zwischen Tumor und corticospinalem Trakt (LCD) (Frey, Strack et al. 2012, Krieg, Buchmann et al. 2012). Das nTMS-basierte DTI-FT bietet also einen Vorteil durch die patientenindividuelle Definition der Referenzpunkte und stellt daher am ehesten eine Methode zur zukünftigen Standardisierung des DTI-FT dar (Frey, Strack et al. 2012, Krieg, Buchmann et al. 2012, Weiss, Tursunova et al. 2015).

1.5.2. Präoperative Planung

Im Rahmen der nTMS wird die TMS mit einem Neuronavigationssystem kombiniert, durch das die Lokalisation der abgegebenen Stimuli auf die anatomische Bildgebung der Patienten projiziert werden kann und so eine dreidimensionale Darstellung der motorischen Areale entsteht (Ruuhonen et Karhu 2010, Tarapore, Tate et al. 2012, Krieg, Sabih et al. 2014, Ottenhausen, Krieg et al. 2015). Das Implementieren der DES sowie der nTMS-Daten in das IONM gehört seit einigen Jahren zum intraoperativen Goldstandard (Picht, Schmidt et al. 2011, Krieg, Shiban et al. 2012a, Rosenstock, Grittner et al. 2017). Speziell im Rahmen der Resektionsplanung eines Tumors in räumlicher Nähe zu motorisch eloquenten Arealen kann mittels DTI-FT zudem eine dreidimensionale Darstellung des CST, der die Hauptleitungsbahn für die motorische Funktion darstellt, erfolgen. Die dabei erworbene Darstellung der Fasern kann anschließend gemeinsam mit der nTMS in die intraoperative Neuronavigation integriert werden. Dies erlaubt dem Neurochirurgen sowohl prä- als auch intraoperativ die Lokalisation der motorischen Areale und den Verlauf der Fasern zu erfassen (Berman, Berger et al. 2004, Bonney, Conner et al. 2017).

Es konnte demonstriert werden, dass durch die Ergänzung der DES mit der nTMS ein besseres klinisches Ergebnis erzielt werden kann (Bello, Castellano et al. 2010, Krieg, Sabih et al. 2014). Mehrere Autoren erreichen ein größeres und damit vollständigeres Resektionsausmaß sowie eine geringere Rate an postoperativen Paresen (Duffau, Lopes et al. 2005, Krieg, Sabih et al. 2014). Zhu, Wu et al. (2012) konnten demonstrieren, dass der Einschluss des DTI-FT in die Therapie der intrakraniellen Neoplasien ebenfalls die Ausdehnung der Tumorsektion maximiert, was zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten postoperativ beitragen konnte. Dies zeigte sich in einem im Vergleich zu präoperativ

verbesserten postoperativen Karnofsky Index der Patienten. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Einspeisen des DTI-FT in das IONM die Durchführung der Kartierung auf subkortikaler Ebene vereinfacht, indem es die für eine intraoperative Darstellung der Fasertrakte benötigte Anzahl an Stimulationen reduziert. Die hiermit erreichte verkürzte Operationsdauer konnte die intraoperative Fatigue der Patienten reduzieren. Die Wahrscheinlichkeit intraoperativ einen Anfall zu erleiden konnte dadurch minimiert werden. (Frey, Strack et al. 2012, Krieg, Buchmann et al. 2012, Henderson, Abdullah et al. 2020). Darüber hinaus ermöglichte das nTMS-basierte DTI-FT über die Verknüpfung struktureller Bildgebung und funktioneller Kartierung eine weitere Methode zur Reduktion der Rate an operationsbedingten Paresen (Wu, Zhou et al. 2007, Henderson, Abdullah et al. 2020).

1.5.3. Risikostratifizierung

Weiterhin wurde gezeigt, dass die nTMS nicht nur in der Lage ist, den motorischen Kortex räumlich zu lokalisieren, sondern, durch die Auswertung der aus den nTMS-Untersuchungen entstandenen neurophysiologischen Parametern wie der Latenzzeit polysynaptische von monosynaptischen Verschaltungen zu unterscheiden. Dieser Aussage liegt die Annahme zugrunde, dass, wenn die Informationstransmission über mehr als eine Synapse übertragen wird, es sich um eine polysynaptische Verschaltung handelt, die Latenzzeit länger ist. Diese polysynaptischen Verschaltungen scheinen eine wichtige Rolle im Reorganisationsprozess der kortikalen Strukturen zu spielen (Barz, Noack et al. 2018). So erlaubt die nTMS bereits präoperativ eine nichtinvasive Evaluation der zu erwartenden postoperativen Plastizität des Motorkortex. Durch die nicht invasive Vorgehensweise und die vergleichsweise niedrigen Anschaffungs- und Betriebskosten ermöglicht die nTMS eine praktikable Integration von Untersuchungen zur Plastizität des Motorkortex in den klinischen Alltag (Butenschon, Ille et al. 2018).

Der präoperativen Planung kann also zusätzlich zur Darstellung der Fasern mittels DTI-FT und Darstellung der motorischen Areale mittels nTMS eine weitere Dimension verliehen werden (Tarapore, Tate et al. 2012, Bulubas, Sollmann et al. 2018). In diesem Zusammenhang postulierten Rosenstock, Grittner et al. (2017) ein Modell der Risikostratifizierung durch die

Erforschung der nTMS-basierten Kartierung sowie der neurophysiologischen Parameter, die im Rahmen der nTMS generiert werden. Zum anderen gibt es Hinweise darauf, dass die Daten des DTI-FT anhand der präoperativ errechneten LCD die möglichen postoperativen motorischen Einschränkungen der Patienten prognostizieren können (Hendler, Pianka et al. 2003). Bello, Castellano et al. (2010) konnten mithilfe des präoperativen DTI-FT die Patienten in Risikogruppen einteilen. Als Hochrisikopatienten für operationsbedingte Paresen zählten hierbei Patienten, deren CST durch den Tumor infiltriert oder verdrängt wurde.

Sowohl das DTI-FT als auch die nTMS haben sich neben ihrer Rolle in der Planung der Tumorresektion als vielversprechende Tools zur präoperativen Risikostratifizierung der postoperativen funktionellen Beeinträchtigungen erwiesen (Hendler, Pianka et al. 2003, Tharin et Golby 2007, Bello, Castellano et al. 2010, Rosenstock, Grittner et al. 2017).

1.6. Zielsetzung und Hypothesen

Die nTMS ist inzwischen an den großen neurochirurgischen Zentren zu einem fest etablierten Tool in der operativen Planung der modernen intrakraniellen Tumorresektion geworden. Dem DTI-FT kommt eine zunehmende Bedeutung zur Erfassung subkortikaler Bahnsysteme zu. Vor diesem Hintergrund stellen diese bereits gut etablierten und gut validierten Methoden die Grundlage dieser Studie.

Die daraus resultierenden Erkenntnisse sollen weiterführend dazu dienen, basierend auf objektiven, funktionell anatomischen sowie neurophysiologischen Untersuchungen eine bevorstehende Verbesserung oder mögliche Verschlechterung des postoperativen motorischen Status der Patienten vorherzusagen.

Das Ziel dieser Arbeit ist das Erstellen eines Modells zur präoperativen Risikostratifizierung. Die bereits präoperativ vorhandenen Daten (Alter der Patienten, Tumorlokalisation, Tumorentität), nTMS-generierte neurophysiologische Parameter (Größe der motorischen Areale, „Resting Motor Threshold“ (rMT)) sowie DTI-FT (LCD) werden hinsichtlich ihrer prädiktiven Wertigkeit beleuchtet. Hierbei wird darauf geachtet, dass diese Verfahrensweise im klinischen Alltag umsetzbar ist.

Die zu überprüfenden Hypothesen sind:

- Die LCD steht im Zusammenhang mit den motorischen Defiziten der Patienten.
- Ab einem festgelegten Sicherheitsabstand zwischen Tumor und CST kommt es zu keiner operationsbedingten Parese.
- Eine pathologisch verminderte Exzitabilität der betroffenen Hemisphäre korreliert mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis der Patienten.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Ethischer Standard

Das experimentelle Protokoll, auf dem diese Arbeit beruht, wurde von der örtlichen Ethikkommission, der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar, genehmigt (Registrierungsnummer 2793/10). Somit entspricht die Studie sowohl den ethischen Ansprüchen der Technischen Universität München als auch der Erklärung des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (1964). Außerdem wurden alle Patienten vor dem Studieneinschluss durch den Studienarzt im Rahmen eines detaillierten Aufklärungsgesprächs anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens umfassend über die Studie informiert. Alle eingeschlossenen Patienten erklärten hierauf ihre Einwilligung und stimmten der Verwendung der erhobenen Daten für Forschungszwecke zu. Dies wurde schriftlich mittels Unterschrift festgehalten.

2.2. Patientenkollektiv

Für diese Studie wurden Patienten der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München aus den Jahren 2013 bis 2016 eingeschlossen. Folgende Einschlusskriterien wurden bei der Patientenauswahl bestimmt:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Tumorlokalisation in vermutlich motorisch eloquenten Gehirnarealen gemäß initialer MRT (hierbei wurden den anatomisch lokalisierten Motorkortex infiltrierende als auch komprimierende Prozesse sowie räumliche Nähe zum CST berücksichtigt)
- Indikationsstellung für eine präoperative nTMS und ein nTMS-basiertes DTI-FT aufgrund der individuellen Tumorlokalisation
- Beschluss eines interdisziplinären Tumorboards zur operativen Tumorresektion
- Postoperative histopathologische Diagnose eines höhergradigen Glioms (HGG, WHO-Grad 3 und 4), eines niedriggradigen Glioms (LGG, WHO-Grad 1 und 2) oder einer intrakraniellen Metastase (MET)
- Nachsorge-Untersuchung über einen Zeitraum von mindestens 2 Monaten

Patienten, die aufgrund eines metallischen Implantats (zum Beispiel Cochlea-Implantat oder Herzschrittmacher) nicht für eine MRT- oder nTMS-Untersuchung geeignet waren oder sich keiner operativen Therapie unterzogen, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.3. Klinische Untersuchung

Die neurologische und klinische Untersuchung der Patienten erfolgte anhand unserer standardisierten Protokolle und erfasste die sensorische Funktion, Muskelkraft sowie die Funktion der Hirnnerven. Postoperativ wurden die Untersuchungen nach selbigem Schema durchgeführt. Im weiteren Verlauf erfolgten eine ausführliche Untersuchung in den Nachsorge-Untersuchungen nach 6-8 Wochen postoperativ sowie alle 3 bis 12 Monate, abhängig von der Tumorentität. Die Muskelkraft wurde gemäß der Skala des British Medical Research Councils (BMRC) eingeteilt (Riddoch 1942) (Tabelle 1).

- Eine Einteilung der Muskelkraft als 5/5 wurde erteilt, wenn die Patienten kein motorisches Defizit in keiner der vier Extremitäten aufwiesen.
- Ein Kraftgrad von 4/5 wurde als mildes Defizit eingestuft.
- Ein Kraftgrad von weniger als 4/5 wurde als schweres Defizit eingestuft.

Die drei Einstufungen des Schweregrades der Paresen dienten dazu, die Patienten nach postoperativ verbessertem, gleichbleibendem oder verschlechtertem Status zu unterteilen. Außerdem erfolgte gemäß unserem Protokoll die Unterscheidung zwischen transienten und permanenten Paresen (Krieg, Shiban et al. 2012a, Moser, Bulubas et al. 2017):

- Paresen wurden als transient bezeichnet, wenn diese neu oder stärker nach der Operation auftraten, sich aber innerhalb von 6-8 Wochen wieder zum präoperativen Level normalisierten.
- Paresen wurden als permanent bezeichnet, wenn sie sich bis zur ersten postoperativen Vorstellung nach 6-8 Wochen nicht zurückgebildet hatten.

Kraftgrad	Bedeutung
0/5	Keinerlei Muskelaktivität
1/5	Muskelkontraktion ohne Bewegung
2/5	Aktive Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft
3/5	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft
4/5	Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft und Widerstand
5/5	Normale Kraft

Tabelle 1 Kraftgrade nach Einteilung des British Medical Research Council (BMRC) (Riddoch 1942)

2.4. Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie

Die Patienten erhielten präoperativ, innerhalb von 48 Stunden nach der Operation und im Rahmen der Nachsorge-Untersuchungen eine MRT des Gehirns. Hierdurch wurde den Chirurgen eine genaue Planung der Operation ermöglicht, postoperativ und im weiteren Verlauf erfolgte hierdurch eine Kontrolle der Resektionsränder sowie eine Detektion möglicher Komplikationen (zum Beispiel Nachblutungen oder postoperative Ischämien). Alle Bildgebungen erfolgten mit einem 3-Tesla-MRT (Achieva 3T, Philips Medical Systems, Niederlande) und basierten auf einem standardisierten Protokoll. Neben weiteren nicht für die Studie relevanten Sequenzen beinhaltete das Protokoll die folgenden Sequenzen:

- dreidimensionale, T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenzen des Kopfes (Repetitionszeit/Echozeit 9/4 ms, 1 mm² Isovoxel, Messzeit: 6 Minuten und 58 Sekunden) mit und ohne Verwendung des Kontrastmittels Gadopentetat-Dimeglumin (Magnograf, Marotrast GmbH, Jena, Deutschland)
- T2-gewichtete „fluid attenuated inversion recovery“-Sequenz (FLAIR-Sequenz) (Repetitionszeit/Echozeit: 12,000/140 ms, Voxelgröße: 0,9 × 0,9 × 4 mm³, Messzeit: ca. 3 Minuten)

- DTI-Sequenz in 15 Richtungen (Repetitionszeit/Echozeit 10,737/55 ms, räumliche Auflösung $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, b-Werte von 0 und 800, Messzeit: 6 Minuten und 26 Sekunden).

2.5. Navigierte transkranielle Magnetstimulation

2.5.1. Vorbereitung der Kartierung

Die präoperativ erhobenen dreidimensionalen MRT-Sequenzen (T1-gewichtete sowie FLAIR-Sequenz) wurden anschließend für die nTMS-basierte Kartierung in das Nexstim eXimia NBS System (eXimia 3.2 und eXimia 4.3, Nexstim Oy, Helsinki, Finnland) eingespeist. Die Kartierung der motorischen Areale wurde durch Untersucher der Arbeitsgruppe nach einem fest etablierten Protokoll durchgeführt.

Die Patienten trugen während der Untersuchung ein Brillengestell mit reflektierenden Kugelmarkern, das der stereotaktischen Infrarotkamera (Polaris Spectra, Polaris, Waterloo, Ontario, Canada) als Referenz diente. So konnte die Kopfposition des Patienten im dreidimensionalen Raum während der gesamten Untersuchungsdauer in Echtzeit erfasst werden (Ruohonen et Karhu 2010). Es wurde darauf geachtet, dass diese Navigationsbrille während der gesamten Untersuchung nicht verrutschte, um ein Verschieben der Koordinaten und ein Verfälschen der lokalisationsgebundenen Datensammlung zu verhindern.

Während der Untersuchung diente ein Zeigestab mit reflektierenden Kugelmarkern, welche durch die Infrarotkamera erfasst wurden und so im dreidimensionalen Raum lokalisiert werden konnten, zur Definition der Referenzpunkte auf der Kopfoberfläche. Zur Vorbereitung der Untersuchung mussten drei Referenzpunkte (linkes Ohr, Nasenwurzel, rechtes Ohr) in der MRT der jeweiligen Patienten markiert werden. Zur Ko-Registrierung war es hiernach notwendig, diese drei Referenzpunkte mithilfe des Zeigestabes auf der Kopfoberfläche des Patienten zu definieren (Frey, Strack et al. 2012). Anschließend erfolgte die Registrierung von 9 weiteren durch die Software vorgegebenen anatomischen Landmarken auf der Kopfoberfläche des Patienten (Abbildung 6 und Abbildung 7). Diese wurden daraufhin mit den MRT-Bildern überlagert und bildeten so die Grundlage für die dreidimensionale MRT-Rekonstruktion (Ilmoniemi, Ruohonen et al. 1999, Ruohonen et Karhu 2010). Die Software

toleriert eine Ungenauigkeit bis zu 5 mm. Wenn diese Grenze überschritten wurde, wurde der Untersucher zur erneuten Registrierung aufgefordert.

Die Erfassung der Muskelaktivität erfolgte kontinuierlich über ein EMG mittels einmalig verwendbarer Ag/AgCl-Klebeelektroden (Neuroline 720, Ambu, Bad Nauheim, Deutschland). Bei allen Patienten wurde gemäß standardisiertem und etabliertem Protokoll die Aktivität von vier Muskeln der oberen (M. abductor pollicis brevis (APB), M. abductor digiti minimi (ADM), M. flexor carpi radialis (FCR), M. biceps brachii (BCS)) und zwei der unteren Extremität (M. tibialis anterior (TA) und M. gastrocnemius (GCN)) mit einer Frequenz von 3 kHz und einer Auflösung von 0,3 μ V abgeleitet (Krieg, Lioumis et al. 2017). Als Referenzableitung diente eine weitere Elektrode am ipsilateralen Olekranon.

Zur magnetischen Stimulation des Kortex des Patienten diente eine Achter-Magnetspule, die der Untersucher frei um den Schädel des Patienten herum positionieren und mittels eines Fußschalters bedienen konnte (Krieg, Lioumis et al. 2017). Die genaue Lokalisation der magnetischen Stimulation auf dem Kortex konnte durch reflektierende Kugelmarker an der Magnetspule, die durch die stereotaktische Infrarotkamera erfasst wurden, in Echtzeit auf den MRT-Bildern simuliert werden (Ilmoniemi, Ruohonen et al. 1999, Krieg, Lioumis et al. 2017). Der Untersucher achtete hierbei zusätzlich zur Lokalisation der Stimulationspunkte auch auf die Stimulationsrichtung und die Neigung der Spule. Die Stimulationsrichtungen wurden hierbei jeweils orthogonal zur Kortexoberfläche ausgerichtet, um die maximale topographische Präzision zu erreichen. Durch eine optimale Spulenneigung wurde die größtmögliche Stärke des elektromagnetischen Feldes im Zentrum der stimulierten Fläche auf dem Kortex erzielt (Ruohonen et Ilmoniemi 1999, Krieg, Lioumis et al. 2017). Dies wurde durch die Software farblich kodiert angezeigt und diente somit zur kontinuierlichen Selbstkontrolle für den Untersucher (Abbildung 8).

Durch die Überlagerung der anatomischen MRT-Daten mit der Lokalisation des Schädels in Echtzeit konnte der Untersucher einzelne Punkte auf der Kortexoberfläche gezielt und kontrolliert stimulieren und mittels EMG dessen Auswirkung auf die Muskelaktivität bemessen

(Ilmoniemi, Ruuhonen et al. 1999, Ruuhonen et Ilmoniemi 1999, Ruuhonen et Karhu 2010, Krieg, Lioumis et al. 2017).

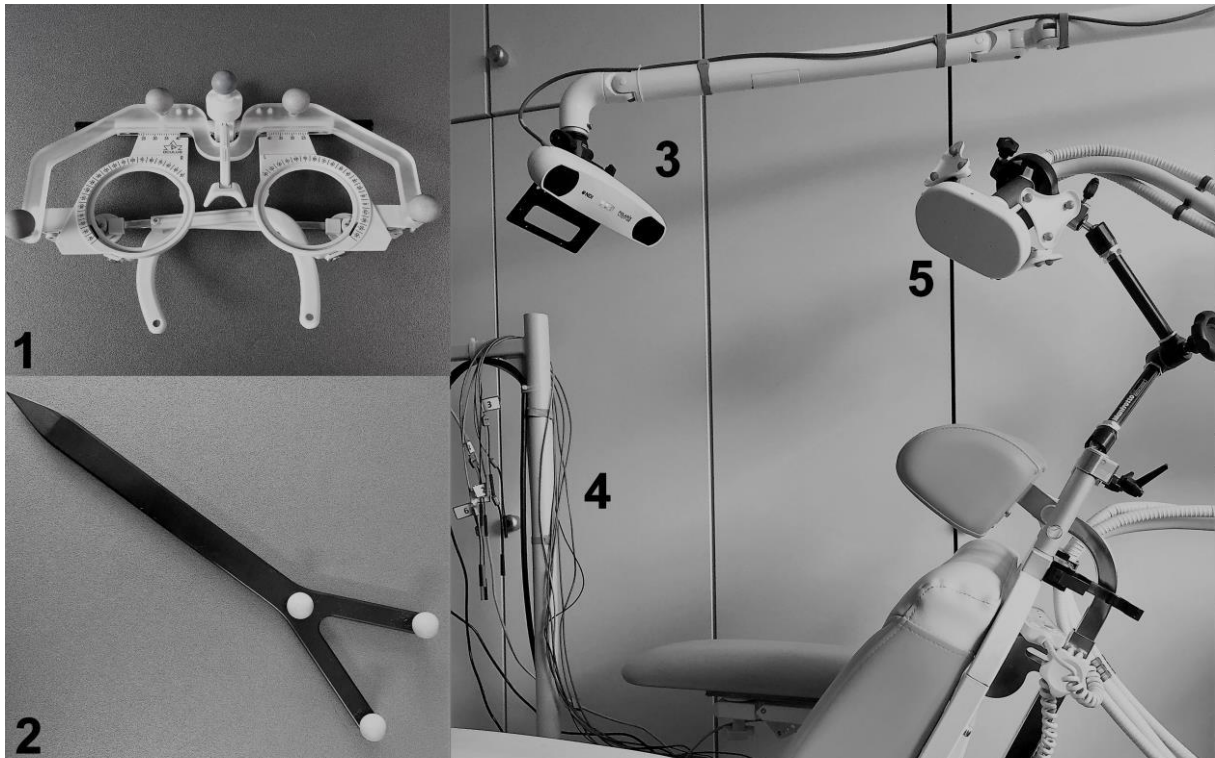


Abbildung 6 nTMS-Arbeitsplatz (Moser 2019)

Dargestellt ist der Aufbau des nTMS-Arbeitsplatzes (eXimia 4.3 der Firma Nexstim Oy) unserer Arbeitsgruppe: Navigationsbrille (1), Zielstab (2), stereotaktische Infrarotkamera (3), EMG mit Klebeelektroden (4), Magnetspule (5). Quelle: Moser, T. M. (2019). Resektion nTMS-positiver prärolandischer Motorikareale verursacht permanente motorische Defizite, Dissertation, Technische Universität München.

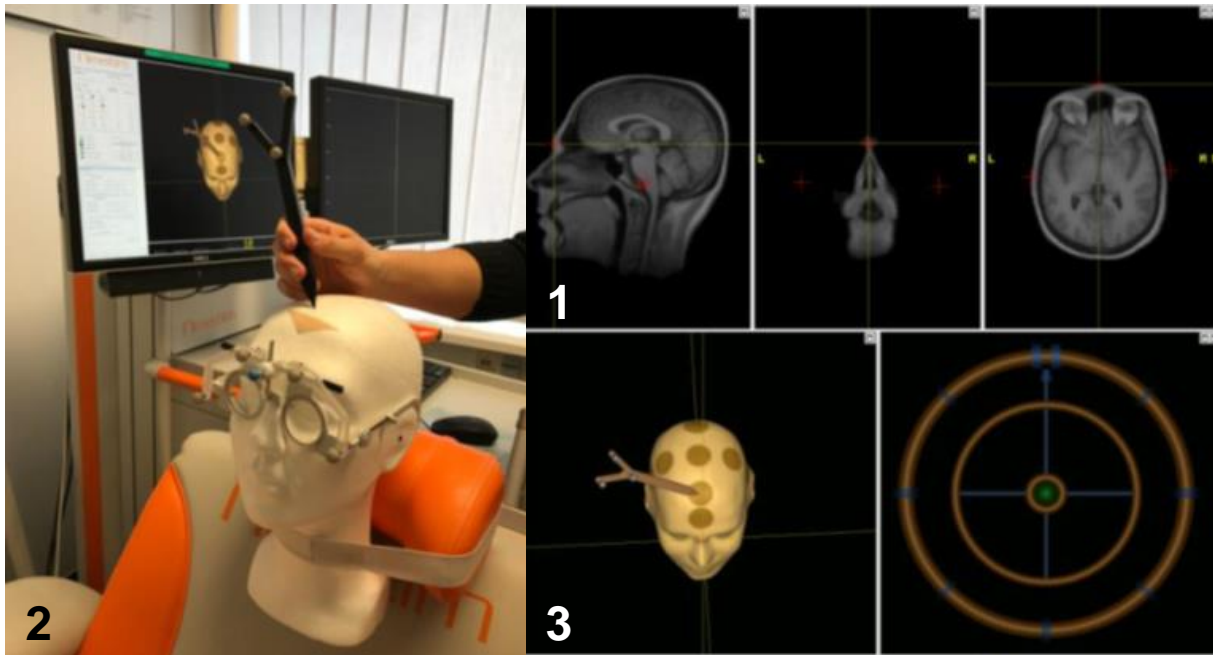


Abbildung 7 Markierung der Referenzpunkte für das Navigationssystem auf der Kopfoberfläche (Bulubas 2019)

Zur Vorbereitung der Untersuchung werden drei Referenzpunkte (linkes Ohr, Nasenwurzel, rechtes Ohr) in der MRT definiert (1). Anschließend erfolgt die Markierung von 12 von der Software vorgegebenen anatomischen Landmarken auf der Kopfoberfläche des Patienten (linkes Ohr, Nasenwurzel, rechtes Ohr, neun Punkte auf der Schädelkalotte) mithilfe eines Zeigestabs mit reflektierenden Kugelmarkern (2 und 3). Quelle: Bulubas, L. (2019). *Motor areas in patients with motor eloquent brain tumors, insights derived from navigated transcranial magnetic stimulation mapping*, Dissertation, Technische Universität München.

2.5.2. Bestimmung des Resting Motor Threshold

Um die individuell benötigte Stimulationsstärke der Spule zu ermitteln, musste der rMT bestimmt werden (Raffin, Pellegrino et al. 2015, Krieg, Lioumis et al. 2017). Der rMT wurde gemäß dem standardisierten Protokoll im anatomisch definierten, Ω -förmigen motorischen Handareal im Gyrus praecentralis bestimmt, welches durch seine großflächige Repräsentation auf der motorischen Hirnrinde als „Hand Knob“ etabliert ist (Yousry, Schmid et al. 1997, Krieg, Lioumis et al. 2017, Rosso, Perlberg et al. 2017) (Abbildung 4).

Die Lokalisation auf der Kortexoberfläche, an der die magnetische Stimulation die höchste Amplitude eines MEP im EMG des APB hervorruft, wurde aufgesucht (Forster, Hattingen et al.

2011, Raffin, Pellegrino et al. 2015). Diese Lokalisation wurde als vorläufiger „Motor Hotspot“ gespeichert.

Die Ausrichtung der Spule hat eine direkte Auswirkung auf die MEP, daher wurde auf eine zum Gyrus praecentralis senkrechte Pulsrichtung geachtet. Auf eine exakte Durchführung wurde großer Wert gelegt, da der rMT-Wert einen direkten Einfluss auf die gesamte nTMS-Untersuchung hat und somit die Datenerhebung verfälschen könnte. So hätte ein zu hoher rMT-Wert potenziell die ungewollte Stimulation benachbarter Areale zur Folge, wodurch falsch positive Antworten im EMG generiert werden könnten. Andererseits würde bei einem zu niedrig angesetzten rMT möglicherweise eine falsch negative Antwort im EMG resultieren (Rossini, Barker et al. 1994, Rossini, Burke et al. 2015, Sabih 2016, Krieg, Lioumis et al. 2017). Hierauf basierend gab das System dem Untersucher vor, die Spule um jeweils 15° und 30° in beide Richtungen zu rotieren und die Amplituden der MEP untereinander zu vergleichen (Abbildung 8). Ausgehend von dem zuvor gespeicherten „Motor Hotspot“ konnte so der rMT als kleinstmöglicher Reiz, der in mindestens 5 von 10 Fällen eine motorische Antwort $\geq 50 \mu\text{V}$ im EMG des APB generierte, festgelegt werden (Rossini, Barker et al. 1994, Rossini, Burke et al. 2015, Krieg, Lioumis et al. 2017). Hierbei wurde eine Verfälschung der Amplitude durch zusätzliche, willkürliche Muskelaktivität der Patienten vom Untersucher mittels visueller Kontrolle des abgeleiteten EMG ausgeschlossen. Ein vorgegebenes Programm des eXimia-Systems ermittelte anhand des rMT die genaue Angulierung und die Stärke der abgegebenen Reize. Dem eXimia-System konnte bereits in früheren Untersuchungen eine gute Reliabilität nachgewiesen werden (Sollmann, Hauck et al. 2013, Frey, Schilt et al. 2014, Krieg, Sollmann et al. 2015, Moser, Bulubas et al. 2017, Sollmann, Zhang et al. 2020).

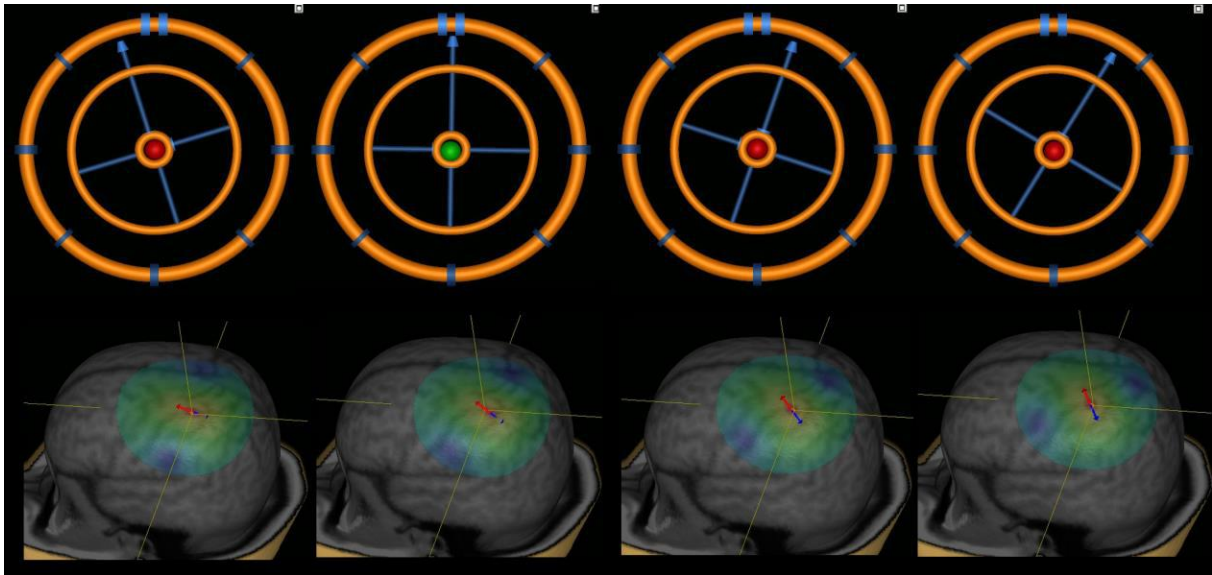


Abbildung 8 Bestimmung des Resting Motor Thresholds (rMT) (Moser 2019)

Die Lokalisation auf der Kortexoberfläche, an der die magnetische Stimulation die höchste Amplitude eines MEP im EMG des APB hervorruft, wird aufgesucht. An dieser Stelle wird eine Stimulation jeweils in 0°, 15° und 30° Rotation der Spule abgegeben. Aus dieser Position heraus wird der rMT als kleinstmöglicher Reiz, der in mindestens 5 von 10 Fällen eine motorische Antwort generiert, festgelegt. Bei einer genau orthogonal zur Kortexoberfläche ausgerichteten Spulenorientierung färbt sich der Punkt in der Mitte der Zielscheibe grün. Quelle: Moser, T. M. (2019). Resektion nTMS-positiver prärolandischer Motorikareale verursacht permanente motorische Defizite, Dissertation, Technische Universität München.

2.5.3. Ablauf der Kartierung

Im Rahmen der Untersuchung wurden beide Hemisphären kartiert. Somit mussten für beide Hemisphären jeweils individuelle motorische Erregungsschwellen bestimmt werden. Gemäß unserem Protokoll wurden 110 % des rMT für die obere und mindestens 130 % für die untere Extremität als Stimulationsstärke der nTMS gewählt (Picht, Mularski et al. 2009, Niskanen, Julkunen et al. 2010, Krieg, Buchmann et al. 2012, Krieg, Lioumis et al. 2017). Diese zum ermittelten rMT-Wert leicht erhöhte Stimulationsstärke von 110 % für die obere Extremität wurde definiert, um sicher zu gehen, dass alle motorisch eloquenten Areale miterfasst werden, die Stimulationsstärke jedoch nicht so hoch ist, dass falsch positiv motorische Punkte erfasst würden. Eine zusätzliche Erhöhung der Stimulationsstärke auf mindestens 130 % des rMT für die untere Extremität wurde anhand anatomischer Gesichtspunkte definiert. Betrachtet man

den Homunculus, so kann man feststellen, dass die untere Extremität tief im Interhemisphärenspalt und somit in größerem Abstand zur Spule auf der Kopfoberfläche repräsentiert ist (Abbildung 4). Daher benötigen die entsprechenden Areale eine höhere Stimulationsintensität. Oft reichte selbst eine Stimulationsstärke mit 130 % des ermittelten rMT-Wertes nicht aus, um ein MEP der unteren Extremitäten zu generieren. Bedarfsweise wurde deshalb die Stimulationsintensität bis zum Erhalt einer positiven Reizantwort im EMG erhöht (Krieg, Shiban et al. 2012a, Krieg, Lioumis et al. 2017).

Gemäß dem festgelegten Standard erfolgte zunächst die Kartierung des motorischen Areals auf der ipsilateralen Seite der intrakraniellen Neoplasie, hier wurde zuerst die obere, anschließend die untere Extremität erfasst. Die Impulsgaben wurden durch einen Fußschalter, der es dem Untersucher ermöglichte, die Stimulationsintensität im Verlauf der Untersuchung bedarfsgerecht anzupassen, ausgelöst. Während der gesamten Untersuchung erfolgte die kontinuierliche Selbstkontrolle des Untersuchers bezüglich der Neigung- und Stimulationsrichtung der Spule, die durch das System registriert und farblich markiert wurde, was für eine akkurate räumliche Auflösung der Kartierungspunkte essenziell ist. So zeigten Sollmann, Goblirsch-Kolb et al. (2016), dass eine nicht genau tangentielle Stimulationsrichtung zu einer räumlichen Diskrepanz zwischen dem tatsächlichen Stimulationsort und dem gesetzten Stimulationsziel führen kann. Durch manuelle Impulsabgaben wurden vom „Motor Hotspot“ ausgehend konzentrisch Stimulationen generiert, bis ein Grenzbereich erreicht wurde, der durch mindestens zwei Reihen ohne nTMS-positive Kartierungspunkte definiert wurde (Rossini, Barker et al. 1994, Rossini, Burke et al. 2015) (Abbildung 9 und Abbildung 10). Der gesamte Gyrus praecentralis, der Tumor und die angrenzenden Gyri wurden somit erfasst.

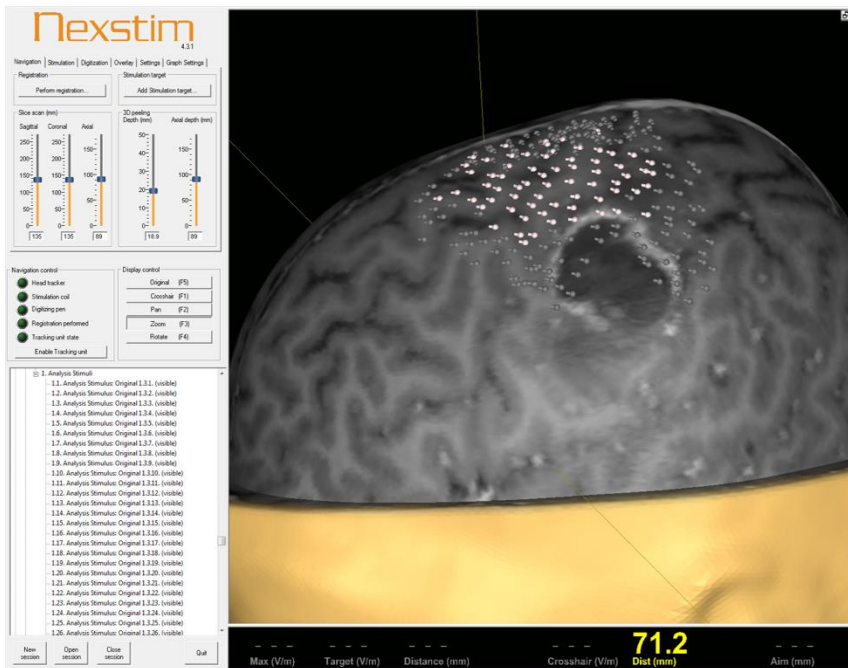


Abbildung 9 Kartierung der betroffenen Hemisphäre

In dieser Grafik werden die n-TMS positiven Kartierungspunkte weiß dargestellt, die nTMS-negativen Kartierungspunkte in grau. Durch manuelle Impulsabgaben wurden vom „Motor Hotspot“ ausgehend konzentrisch Stimulationen abgegeben bis mindestens zwei Reihen ohne relevante EMG-Antwort erreicht wurden.

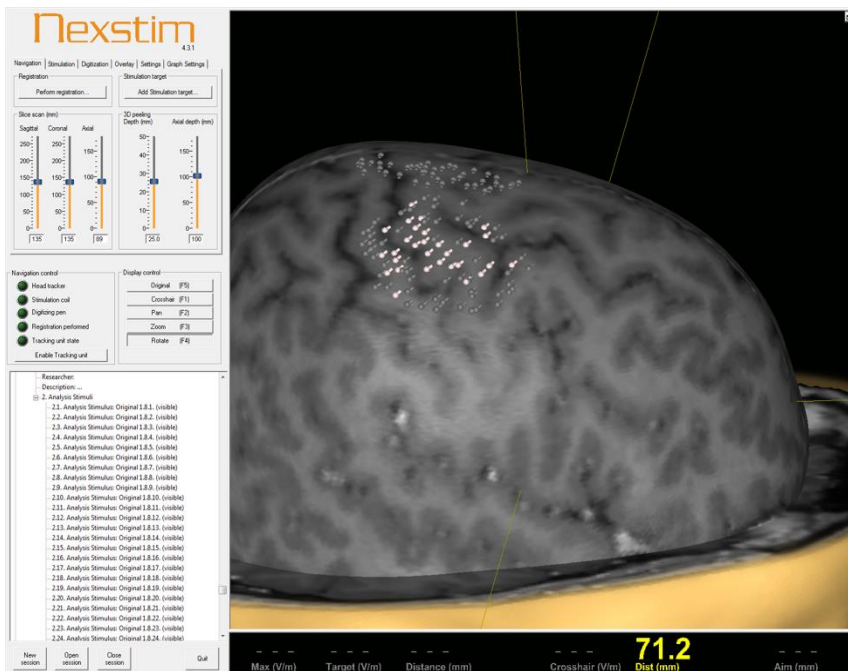


Abbildung 10 Kartierung der nicht betroffenen Hemisphäre

Im Vergleich zu Abbildung 9 zeigt diese Grafik die nicht betroffene Hemisphäre desselben Patienten.

2.5.4. Auswertung der Kartierung

Alle Kartierungsergebnisse wurden im Anschluss durch den Untersucher manuell auf Artefakte überprüft. Als relevante motorische Antwort wurden nur solche akzeptiert, die eine Mindestamplitude von 50 μV im EMG ohne Überlagerung von willkürlichen Muskelaktivitäten sowie eine definierte Latenzzeit einhielten. So entstand eine Einheit motorisch positiver Punkte, die im Folgenden als n-TMS positive Kartierungspunkte bezeichnet werden. Diese wurden anschließend für die Faserbahndarstellung verwendet. Alle anderen Markierungen wurden vom Untersucher manuell gelöscht und die Größen der so ermittelten motorischen Areale errechnet. Das Hochladen der n-TMS positiven Kartierungspunkte im DICOM-Format in das Neuronavigationssystem (BrainLAB iPlan Net Cranial 3.0.1 oder Curve; BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland) ermöglichte den Zugriff zur prä- und intraoperativen Planung (Krieg et al. 2012).

2.6. Faserbahndarstellung

Im Anschluss wurden sowohl die anatomischen MRT-Sequenzen (T1-gewichtete sowie FLAIR-Sequenz) als auch die DTI-Sequenzen sowie die nTMS-positiven Kartierungspunkte im Neuronavigationssystem BrainLAB iPlan Net fusioniert (Lazar, Weinstein et al. 2003, Nimsky, Ganslandt et al. 2007a). Als Ausgangspunkt für das DTI-FT wurden die präoperativ erhobenen nTMS-positiven Kartierungspunkte verwendet. Dabei entstand nach einem Algorithmus des FACT-Prinzips die dreidimensionale Darstellung der hieraus entspringenden subkortikalen Fasern (Basser, Mattiello et al. 1994, Henderson, Abdullah et al. 2020). Um aus diesen Fasern jene des CST zu isolieren, wurden zwei „Regions of Interest“ (ROI) definiert, welche die Fasern passieren mussten. Als ROI wurde neben den jeweils durch einen Radius von 2 mm erweiterten nTMS-positiven Kartierungspunkten ein anatomisch vorgegebenes Areal im ipsilateralen Hirnstamm auf Höhe des Tentoriums definiert (Lazar, Weinstein et al. 2003, Nimsky, Ganslandt et al. 2005, Krieg, Buchmann et al. 2012) (Abbildung 11). Eine weitere Voraussetzung für die Aufnahme der Fasern in den CST war eine Faserlänge von mindestens 110 mm (Frey, Strack et al. 2012, Krieg, Buchmann et al. 2012).

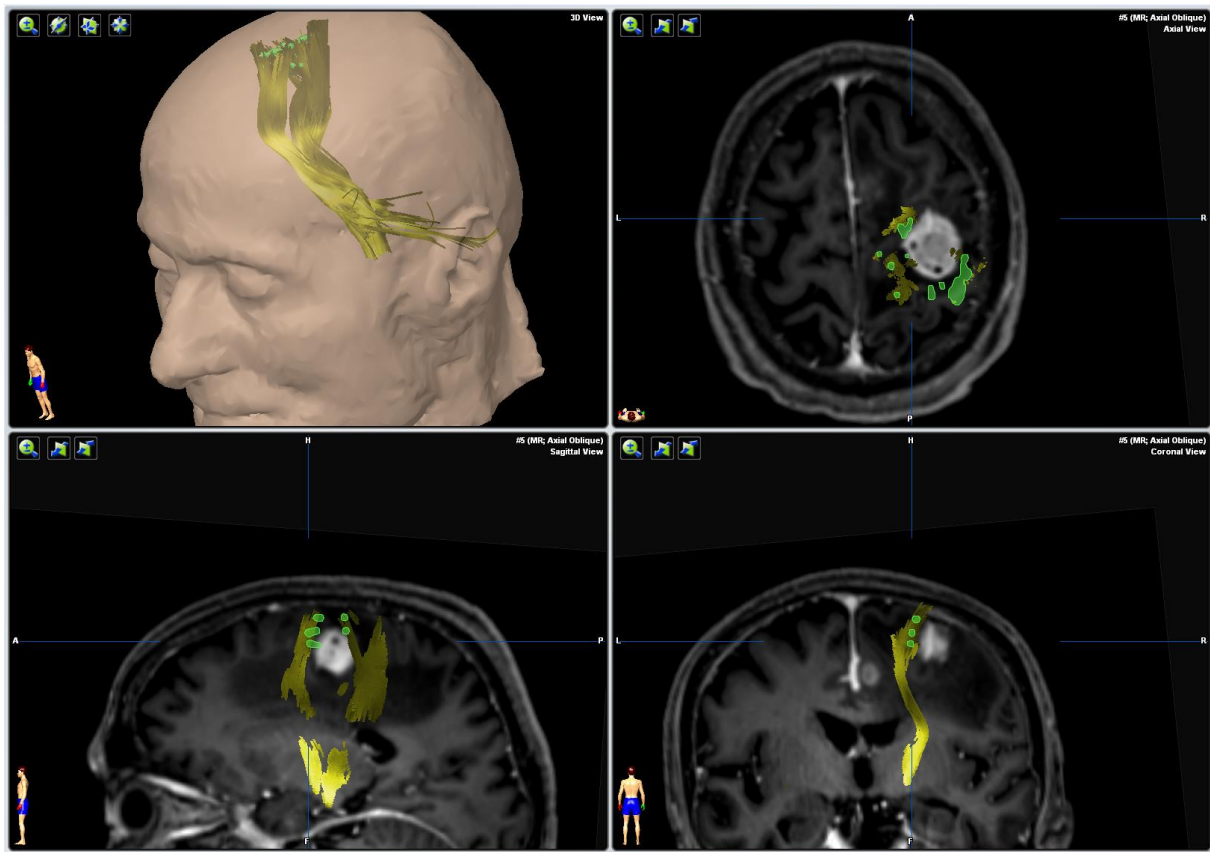


Abbildung 11 Corticospinaler Trakt (CST) nach nTMS-basiertem Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking (DTI-FT)

Die Abbildung zeigt das nTMS-basierte DTI-FT des CST eines Patienten mit einer intrakraniellen Neoplasie in der linken Hemisphäre. Die farblich gelb kodierten Linien stellen die jeweiligen Fasern des CST dar. Bei den in der Abbildung grün markierten Punkten handelt es sich um nTMS-positiv ermittelte Kartierungspunkte, von denen diese Fasern ausgehen. Die ermittelten Daten wurden auf die präoperativ durchgeführten MRT-Bilder übertragen, um eine dreidimensionale Darstellung zu erhalten. Weiterhin zeigt sich ein perifokales bis an den CST reichendes Ödem.

Die fraktionelle Anisotropie (FA) ist ein Wert, der die Gerichtetheit des Diffusionsprozesses von 0 (isotrop) bis 1 (anisotrop) quantifiziert. Von dem bei jedem Patienten individuell durch das System ermittelten FA-Startwert ausgehend, wurde der Schwellenwert solange manuell erhöht, bis gerade noch Fasern vom System detektiert werden konnten. Dieser größtmögliche FA-Wert wurde als „Fractional Anisotropy Threshold“ (FAT) definiert (Frey, Strack et al. 2012, Krieg, Buchmann et al. 2012). Das DTI-FT wurde für 50 %, 75 % und 100 % des FAT

wiederholt, wobei jeweils ein farbkodierter CST mit einer unterschiedlichen Anzahl an Fasern entstand (Frey, Strack et al. 2012).

Als Maß für die Vollständigkeit der Darstellung des CST wurde außerdem die Faseranzahl erhoben.

2.6.1. Perifokale Ödeme

Nach Erhalt des endgültigen CST mittels nTMS-basiertem DTI-FT wurden die MRT-Sequenzen (T1-gewichtete sowie FLAIR-Sequenz) in den axialen, koronaren und sagittalen Schnitten im Neuronavigationssystem BrainLAB iPlan Net bei allen Patienten hinsichtlich tumorassoziierter Ödeme untersucht (Abbildung 11). Sofern das Ödem in einer der Schichten bis an den farblich kodierten CST heran- oder darüber hinaus reichte, wurde das Vorhandensein eines perifokalen Ödems dokumentiert. Dies gilt als möglicher Einflussfaktor, der bei der Auswertung des DTI-FT berücksichtigt werden sollte (Berman, Berger et al. 2004, Henderson, Abdullah et al. 2020).

2.6.2. Distanz zwischen Tumor und Corticospinalem Trakt

Bei allen Patienten wurde in den dreidimensionalen, T1-gewichteten MRT-Sequenzen mit Kontrastmittel anhand des zuvor mittels DTI-FT ermittelt und visuell dargestellten CST die kürzeste Distanz zwischen Tumor und Corticospinalem Trakt (LCD) aufgesucht und gemessen (Abbildung 12). Dabei wurde darauf geachtet, die Distanz zwischen der Tumorgrenze und dem CST und nicht die Distanz zwischen der Grenze des tumorassozierten Ödems und dem CST zu messen.

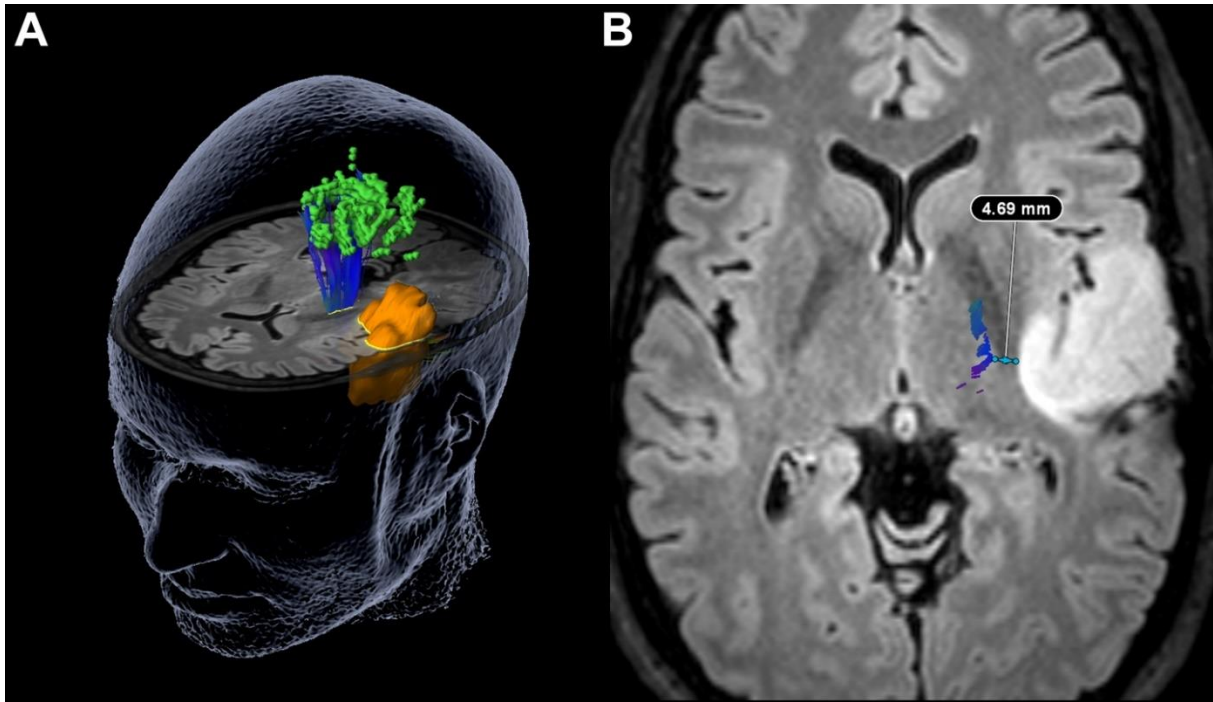


Abbildung 12 Dreidimensionale Darstellung eines Fiber Trackings (BrainLAB iPlan Net)

Die nTMS-positiven Kartierungspunkte sind grün dargestellt. Dort beginnen die blauen Fasern, die den CST darstellen. Der Tumor ist in orange dargestellt. Auf der rechten Seite der Abbildung wird gezeigt wie die kleinstmögliche Distanz zwischen Tumor und CST (LCD) bestimmt wurde.

2.7. Intraoperativer Ablauf

Alle eingeschlossenen Patienten unterzogen sich einer operativen Tumorresektion. Die präoperativ durchgeführten Untersuchungen (anatomische MRT-Sequenzen, nTMS-positive Kartierungspunkte sowie nTMS-basierte DTI-FT-Untersuchungen) standen den Neurochirurgen sowohl prä- und intra- als auch postoperativ zur Verfügung. Die intraoperative Darstellung der Daten wurde durch das Einspeisen in das Neuronavigationssystem (BrainLAB Curve, BrainLab AG, Feldkirchen, Deutschland) ermöglicht.

Darüber hinaus wurde bei allen Patienten intraoperativ eine Kartierung mittels DES durchgeführt. Dies erfolgte durch direkt auf der Kortexoberfläche platzierte Elektroden (Inomed Medizintechnik, Emmendingen, Deutschland). Die motorischen Areale konnten damit anhand abgeleiteter MEP an definierten Körperregionen lokalisiert werden. Die stereotaktische Methode der DES erlaubte darüber hinaus eine intraoperative Kartierung der subkortikalen Faserbahnen (Duffau 2000, Duffau, Denvil et al. 2002b, Duffau, Capelle et al. 2003b).

Standardmäßig erfolgte ein kontinuierliches IONM, um neurologische Verschlechterungen intraoperativ festzustellen und sicherzustellen, dass eloquente Areale nicht entfernt oder verletzt werden (Berger, Ojemann et al. 1990, Taniguchi, Cedzich et al. 1993).

2.8. Statistische Datenauswertung

Für die statistischen Auswertungen wurden GraphPad Prism (GraphPad Prism 6, La Jolla, CA, USA) sowie Excel (Excel für Microsoft 365, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) verwendet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

2.8.1. Patientenmerkmale

In einem ersten Schritt wurden die Patientendaten gesammelt und folgende Parameter im Rahmen der deskriptiven Statistik ermittelt: Alter, Geschlecht, Tumorhemisphäre, Größe der motorischen Areale, Tumorentität, Tumorlokalisation. Die Patienten wurden anhand der im histopathologischen Befund ermittelten Tumorentität in drei Kohorten eingeteilt:

- HGG: Patienten mit höhergradigen Gliomen (WHO-Grad 3 und 4)
- LGG: Patienten mit niedriggradigen Gliomen (WHO-Grad 1 und 2)
- MET: Patienten mit intrakraniellen Metastasen

Die Berechnung der statistischen Verteilung der Patientenmerkmale in den drei Kohorten erfolgte mittels eines Kruskal-Wallis-Tests (Alter), sowie einer Kontingenzanalyse (Geschlecht, Tumorhemisphäre) (Tabelle 2). Bezüglich der Altersverteilung wurden für die drei Kohorten jeweils Mittelwert, Median, Standardabweichung (SA) sowie Minimum und Maximum berechnet.

2.8.2. Operationsbedingte Paresen

Die Patienten wurden anhand der klinischen Untersuchung in vier Gruppen eingeteilt:

1. Präoperativ: mit und ohne motorische Parese
2. Postoperativ: mit und ohne motorische Parese
3. Nachsorge-Untersuchung: mit und ohne motorische Parese
4. Operationsbedingte Paresen: keine, transiente und permanente Parese

Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels eines Mann-Whitney-Tests für die Gruppen 1 bis 3 ungeachtet eines möglicherweise bereits präoperativ vorhandenen Defizits und mittels eines Kruskal-Wallis-Tests für Gruppe 4 (Tabelle 5).

Mittels eines Chi-Quadrat-Tests wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den Tumorlokalisationen (Tabelle 4) und den postoperativen Paresen der Patienten untersucht (Abschnitt 3.1.4.1).

Unter den LGG und MET zeigte sich insgesamt eine so geringe Anzahl an Paresen im Zusammenhang mit der operativen Resektion, dass eine statistische Beurteilung nicht möglich war. Daher wurde in diesen Kohorten auf die Zusammenhangsanalyse zwischen motorischem Defizit und nTMS sowie DTI-FT verzichtet.

2.8.3. nTMS-Parameter

Die ermittelten nTMS-positiven Kartierungspunkte ergaben, wie in Abbildung 9 und Abbildung 10 illustriert, jeweils ein Areal, dessen Größe ermittelt wurde. Diese wurde mittels eines Student-t-Tests mit dem motorischen Status der Patienten sowohl prä- als auch postoperativ verglichen (Abbildung 15 und Abbildung 16). Bezüglich der Größen der motorischen Areale wurden für die drei Kohorten jeweils Mittelwert, Median, Standardabweichung (SA) sowie Minimum und Maximum berechnet (Abbildung 14).

Die erhobenen rMT-Werte der verschiedenen Kohorten (HGG, LGG und MET) wurden mittels eines Kruskal-Wallis-Tests untereinander verglichen (Tabelle 6). Für die jeweiligen Kohorten wurden die rMT-Werte der beiden Hemisphären anhand eines Einstichproben-t-Tests miteinander verglichen (Tabelle 6). Weiterführend wurde anhand eines Einstichproben-t-Tests analysiert, ob die rMT-Werte der Patienten ungeachtet der Zugehörigkeit zu einer Kohorte für die betroffene Hemisphäre signifikant höher waren als die rMT-Werte für die nicht betroffene Hemisphäre (Abbildung 17). Der Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der rMT-Werte wurde mittels einer Spearman-Korrelation untersucht (Abbildung 19). Ein Vergleich der rMT-Werte anhand des Geschlechts erfolgte mittels eines Student-t-Tests. Hiermit sollte überprüft werden, ob das Alter, das Geschlecht oder die Tumorentität einen Einfluss auf die nTMS-Parameter haben, die im Anschluss als Tool zur Risikostratifizierung bewertet werden.

Aus dem Verhältnis zwischen rMT-Wert der betroffenen zum rMT-Wert der nicht betroffenen Hemisphäre wurde der rMT-Quotient errechnet. Die rMT-Quotienten der Patienten, deren motorische Funktion postoperativ unverändert war oder sich verbessert hatte, wurden den rMT-Quotienten der Patienten, deren motorische Funktion sich postoperativ verschlechtert hatte, gegenübergestellt. Zur Untersuchung eines möglichen signifikanten Unterschieds erfolgte die Anwendung des Student-t-Tests (Abbildung 18).

2.8.4. DTI-FT-Daten

Die Gruppenvergleiche (Faseranzahl des CST beziehungsweise LCD) erfolgten mittels eines Mann-Whitney-Tests für die Gruppen 1 bis 3 (Tabelle 7 und Tabelle 10) und mittels eines Kruskal-Wallis-Tests für Gruppe 4 (Tabelle 8 und Tabelle 11). Die Ergebnisse wurden für die jeweiligen LCD für verschiedene FAT errechnet.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der LCD und der Existenz tumorassoziierter Ödeme wurde mittels einer Pearson-Korrelation untersucht (Tabelle 9).

Eine mögliche Korrelation des rMT und der LCD unterteilt nach operationsbedingten Paresen für verschiedene FAT wurde mittels einer Spearman-Korrelation berechnet (Abbildung 21). Bei der Bewertung der Spearman-Koeffizienten nach Cohen (1992) handelt es sich bei Werten annähernd an +1 oder -1 um einen stark positiven beziehungsweise negativen Effekt. Des Weiteren wurde eine mögliche Korrelation des rMT und der Faseranzahl des CST unterteilt nach operationsbedingten Paresen für verschiedene FAT ausgewertet (Abbildung 22).

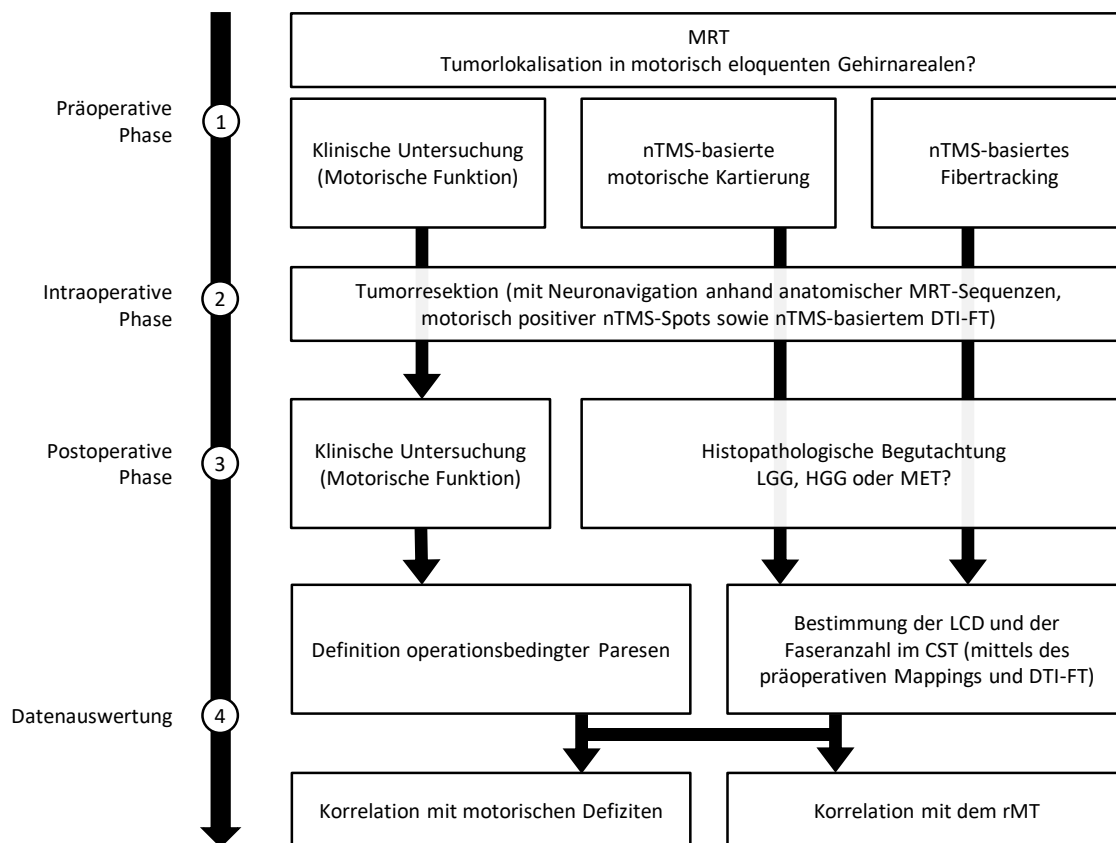


Abbildung 13 Überblick über die durchgeführten Untersuchungen und Auswertungen im Rahmen dieser Studie.

Die eingeschlossenen Patienten wurden präoperativ ausgiebig klinisch untersucht, unter anderem um eventuelle motorische Defizite festzuhalten. Im Rahmen der präoperativen Planung wurden eine Magnetresonanztomographie (MRT), eine nTMS-basierte motorische Kartierung und hierauf aufbauend ein Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking (DTI-FT) durchgeführt um den corticospinalen Trakt (CST) darzustellen (Abbildung 11). Diese Daten wurden anschließend in das Neuronavigationssystem eingespeist und dienten intraoperativ zur Navigation der Tumorresektion. Postoperativ erfolgte die histopathologische Begutachtung und anhand dessen die Einteilung in Patienten mit niedriggradigem Gliom (LGG), höhergradigem Gliom (HGG) oder einer Metastase (MET). Weiterhin unterzogen sich die Patienten erneut klinischen Untersuchungen während des stationären Aufenthaltes sowie der Nachsorge-Untersuchungen. Aus diesen wurde der zeitliche Progress möglicher Paresen abgeleitet. In den präoperativ erhobenen Daten wurden weiterhin die Faseranzahl des corticospinalen Trakts (CST) sowie die Distanz zwischen Tumor und CST (LCD) bestimmt (Abbildung 12). Zuletzt erfolgten die verschiedenen Gruppenvergleiche.

3. ERGEBNISSE

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Alter, Geschlecht und Tumoreigenschaften

Insgesamt wurden 86 Patienten in den Jahren 2013 bis 2016 in die Studie eingeschlossen. Hierbei handelte es sich um 49 männliche und 37 weibliche Patienten, von denen 49 an einem HGG, 20 an einem LGG und 17 an einer MET litten. Das Durchschnittsalter, die Geschlechtsverteilung und die vom Tumor betroffene Hemisphäre für die jeweiligen Kohorten können Tabelle 2 entnommen werden. Im Vergleich der Kohorten (LGG, HGG, MET) konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters ($p < 0,0001$) festgestellt werden, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts ($p = 0,5943$) und der betroffenen Hemisphäre ($p = 0,8694$) der Patienten.

	HGG	LGG	MET	p-Wert
Alter (in Jahren, Mittelwert \pm SA)	55,9 \pm 14,1	39,9 \pm 10,9	58,5 \pm 14,1	<0,0001
Geschlecht (in %, männlich / weiblich)	61,2 / 38,8	55,0 / 45,0	47,1 / 52,9	0,5843
Betroffene Hemisphäre (in %, L / R)	52,0 / 48,0	50,0 / 50,0	45,0 / 55,0	0,8694

Tabelle 2 Patientenmerkmale der untersuchten Kohorten

Das durchschnittliche Alter, die Geschlechtsverteilung und die Seite der betroffenen Hemisphären wird jeweils für Patienten der Kohorten mit höhergradigem Gliom (HGG), niedriggradigem Gliom (LGG) und Metastasen (MET) angegeben. Die Auswertung der Unterschiede zwischen den Kohorten erfolgte mittels eines Kruskal-Wallis-Tests (Alter), sowie einer Kontingenzanalyse (Geschlecht, betroffene Hemisphäre), das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$. (SA = Standardabweichung)

3.1.1.1. Altersverteilung

Bezüglich der Altersverteilung in den unterschiedlichen Gruppen konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit HGG (Altersdurchschnitt 55,9 \pm 14,1 (26,9 - 80,8) Jahre) und die Patienten mit MET (58,5 \pm 14,1 (28,0 - 83,4) Jahre) signifikant älter waren als die Patienten mit LGG (39,9 \pm 10,9 (23,9 - 67,2) Jahre) (p -Wert <0,0001).

3.1.1.2. Tumorentität

Die Patienten, die an einem primären Hirntumor litten, wurden in zwei Kohorten nach HGG (WHO-Grad 3 und 4) und LGG (WHO-Grad 1 und 2) eingeteilt. Die häufigste in dieser Studie eingeschlossene Tumorentität war das Glioblastoma multiforme (Tabelle 3).

Tumorentität	Anzahl
Diffuses Astrozytom (WHO-Grad 2)	11
Astrozytom onA (WHO-Grad 2)	2
Rezidiv eines Astrozytoms (WHO-Grad 2)	2
Anaplastisches Astrozytom	2
Diffuses Astrozytom (WHO-Grad 3)	2
Astrozytom onA (WHO-Grad 3)	2
Glioblastom	38
Rezidiv eines Glioblastoms	1
Oligodendrogliom onA	1
Anaplastisches Oligodendrogliom	3
Oligoastrozytom onA	2
Anaplastisches Oligoastrozytom	1
Subependymom	1
Neuroglialer Misch tumor (WHO-Grad 1)	1
Summe	69

Tabelle 3 Häufigkeit der in die Studie eingeschlossenen primären Hirntumoren

Die Unterteilung der Tumorentitäten erfolgt nach der WHO-Klassifikation (Louis, Ohgaki et al. 2016).

(onA = ohne nähere Angaben)

3.1.1.3. Tumorlokalisation

Insgesamt traten die meisten Tumore frontal und dabei vor allem im Gyrus praecentralis auf. Eine nennenswerte Anzahl an Patienten wiesen außerdem Tumoren parietal und im Gyrus postcentralis auf (Tabelle 4).

Lokalisation		HGG		LGG		MET		Summe	
Frontallappen	Gyrus praecentralis	9	21	1	12	7	12	17	45
	Sonstige Lokalisationen	12		11		5		28	
Parietallappen	Gyrus postcentralis	4	12	0	3	2	5	6	20
	Sonstige Lokalisationen	8		3		3		14	
Temporallappen		12		2		0		14	
Okzipitallappen		1		1		0		2	
Gyrus cinguli		1		1		0		2	
Insula		0		1		0		1	
Stammganglien		1		0		0		1	
Corpus callosum		1		0		0		1	
Summe		49		20		17		86	

Tabelle 4 Lokalisation der in die Studie eingeschlossenen intrakraniellen Neoplasien

Die Unterteilung erfolgt nach den definierten Kohorten von Patienten mit höhergradigem Gliom (HGG), niedriggradigem Gliom (LGG) und Metastasen (MET). Die Lokalisation erfolgte anhand der präoperativ durchgeführten MRT.

3.1.2. Größe der motorischen Areale

Die durchschnittliche Größe der motorischen Areale der drei Kohorten betrug $3,8 \pm 2,2$ (0,6 - 9,1) cm³ (HGG), $4,5 \pm 2,2$ (1,1 - 10,0) cm³ (LGG) beziehungsweise $3,4 \pm 1,6$ (1,2 - 6,9) cm³ (MET). Im Vergleich zwischen den drei Kohorten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,24$).

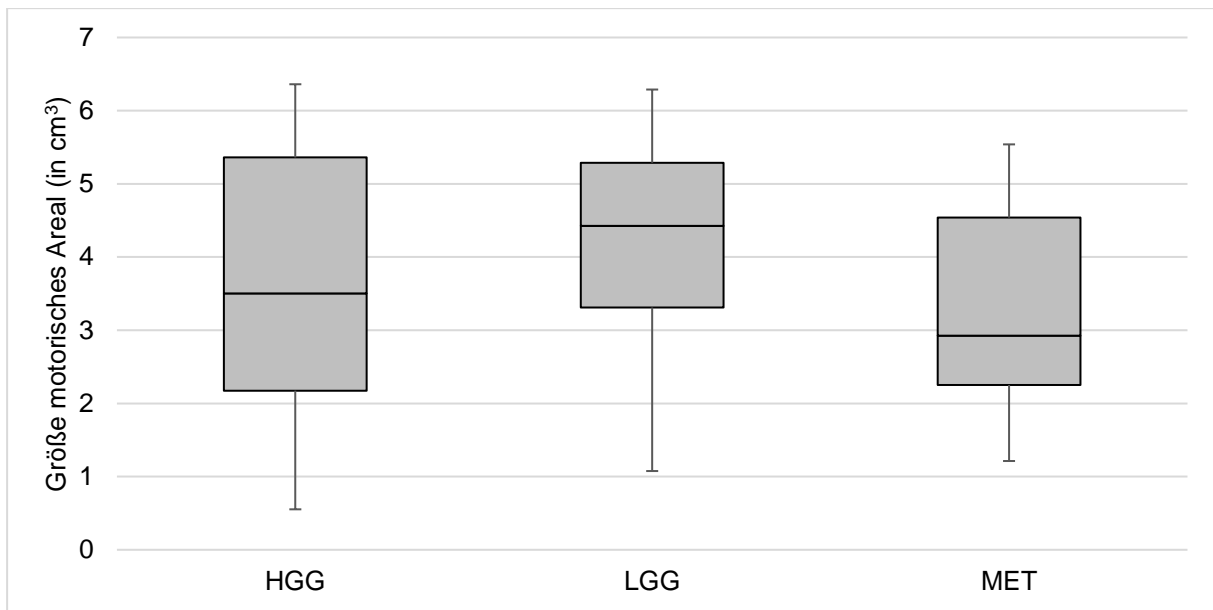


Abbildung 14 Größe der motorischen Areale (in cm³) nach Tumorentität

Die Größe der nTMS-Areale wird in dieser Grafik unterteilt nach den drei Kohorten von Patienten mit höhergradigem Gliom (HGG), niedriggradigem Gliom (LGG) und Metastasen (MET). Die grau hinterlegten Boxen werden von zweitem und drittem Quartil begrenzt, die Whisker stellen Minimum und Maximum bereinigt von Ausreißern dar.

3.1.3. Operationsbedingte Paresen

Sowohl präoperativ, postoperativ als auch während der Nachsorge-Untersuchungen wurde der motorische Status der Patienten erhoben und motorische Defizite dokumentiert, um so die Rate an operationsbedingten Paresen zu ermitteln. Der Zeitraum der Nachsorge-Untersuchungen betrug für die jeweiligen Kohorten $6,4 \pm 4,3$ (3,0 - 18,6) Monate (HGG), $7,6 \pm 4,6$ (3,0 - 19,6) Monate (LGG) beziehungsweise $6,2 \pm 4,5$ (3,0 - 17,0) Monate (MET).

Unter den 20 Patienten mit LGG wiesen im gesamten Studienverlauf 3 Patienten eine operationsbedingte Parese auf, unter den 17 Patienten mit MET wiesen 2 Patienten eine operationsbedingte Parese auf.

			HGG		LGG		MET		p-Wert
Paresen (in %)	Präoperativ	mild	24,5	32,7	5,0	10,0	35,3	52,9	0,5512
		schwer	8,2		5,0		17,6		
	Postoperativ	mild	22,4	46,9	5,0	15,0	11,8	35,3	
		schwer	24,5		10,0		23,5		
	Nachsorge	mild	8,2	34,7	5,0	25,0	17,6	29,4	
		schwer	26,5		20,0		11,8		
Operations- bedingte Paresen (in %)	Keine Parese		71,4		85,0		88,2		0,4177
	Transiente Parese		6,2		0,0		5,9		
	Permanente Parese		22,4		15,0		5,9		

Tabelle 5 Patientenanteil mit Paresen

In dieser Tabelle werden die Anteile der Patienten (in %), die präoperativ, postoperativ oder in der Nachsorge Paresen aufwiesen, unterteilt nach den drei Kohorten von Patienten mit höhergradigem Gliom (HGG), niedriggradigem Gliom (LGG) und Metastasen (MET), aufgeführt. Außerdem wird der Anteil (in %) operationsbedingter Paresen nach transienten, also in der Nachsorge regredienten, und permanenten Paresen unterteilt. Die jeweiligen Gruppenvergleiche wurden mittels eines Mann-Whitney-Tests (Paresen) beziehungsweise Kruskal-Wallis-Tests (operationsbedingte Paresen) durchgeführt, das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$.

3.1.4. Zusammenhangsanalysen

3.1.4.1. Tumorlokalisation und motorischer Status

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen betroffenem Areal und dem Vorhandensein von postoperativen Paresen aufgezeigt werden ($\chi^2 (4, N = 82) = 1,75$; $p = 0,78$).

3.1.4.2. Größe der motorischen Areale und motorischer Status

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Größe der motorischen Areale von Patienten mit präoperativer Parese verglichen mit Patienten ohne präoperative Parese ($p = 0,14$) (Abbildung 15).

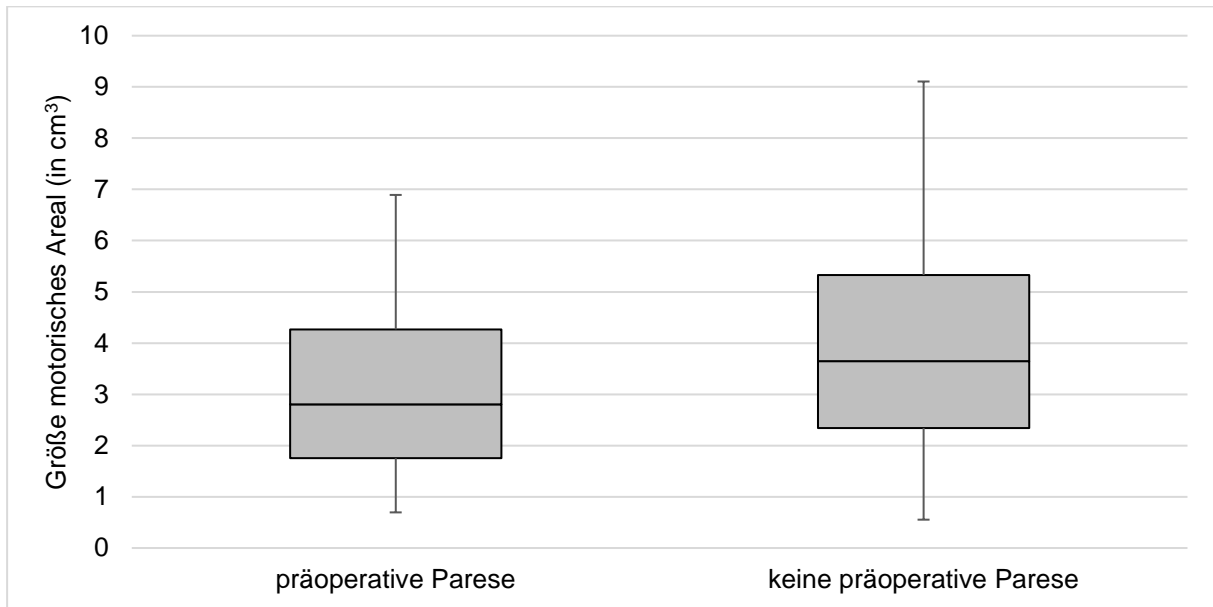


Abbildung 15 Größe der motorischen Areale (in cm^3) nach motorischem Status präoperativ

Die Größe der motorischen Areale unterteilt nach dem Vorhandensein einer präoperativen Parese wird in dieser Grafik dargestellt. Die grau hinterlegten Boxen werden von zweitem und drittem Quartil begrenzt, die Whisker stellen Minimum und Maximum bereinigt von Ausreißern dar.

Weiterhin zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Größe der motorischen Areale von Patienten mit postoperativer Parese verglichen mit Patienten ohne postoperative Parese ($p = 0,74$) (Abbildung 16).

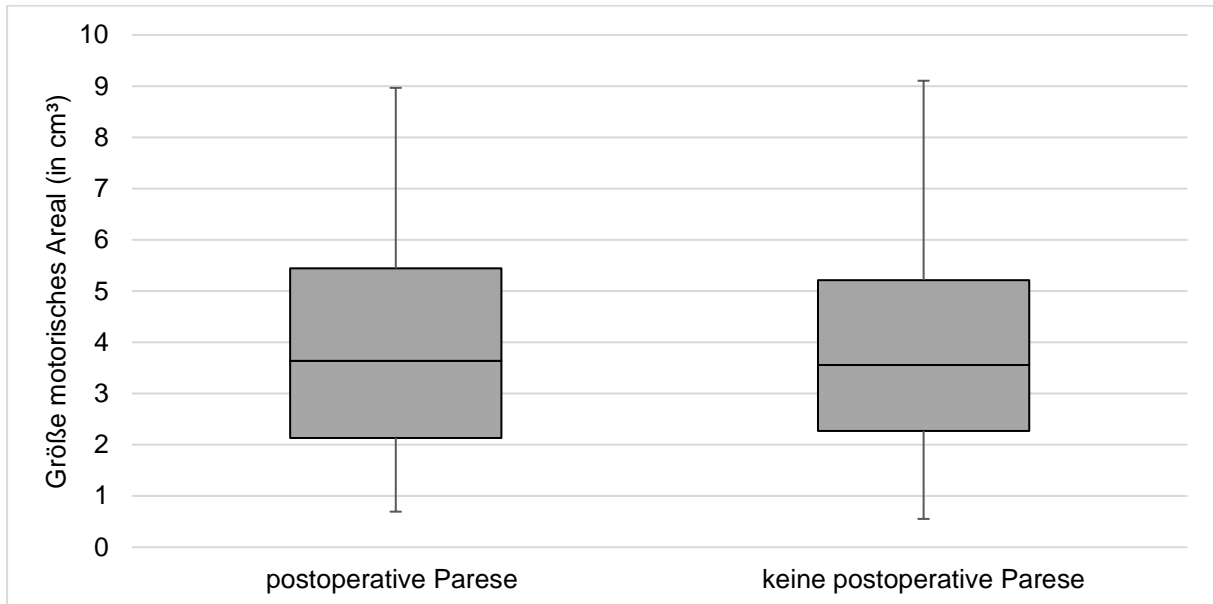


Abbildung 16 Größe der motorischen Areale (in cm^3) nach motorischem Status postoperativ

Die Größe der motorischen Areale unterteilt nach dem Vorhandensein einer postoperativen Parese wird in dieser Grafik dargestellt. Die grau hinterlegten Boxen werden von zweitem und drittem Quartil begrenzt, die Whisker stellen Minimum und Maximum bereinigt von Ausreißern dar.

3.2. Resting Motor Threshold

3.2.1. Betroffene und nicht betroffene Hemisphäre

Zwischen den unterschiedlichen Kohorten (HGG, LGG und MET) ergaben sich beim Vergleich der rMT-Werte keine signifikanten Unterschiede (betroffene Hemisphäre: $p = 0,57$, nicht betroffene Hemisphäre: $p = 0,53$) (Tabelle 6).

Die rMT-Werte für die betroffene Hemisphäre waren über alle Kohorten hinweg signifikant höher als die rMT-Werte für die nicht betroffene Hemisphäre. Die Vergleiche der rMT-Werte für die betroffene mit den rMT-Werten der nicht betroffenen Hemisphäre innerhalb der Kohorten ergaben einen p -Wert von 0,0030 (HGG), 0,0020 (LGG) beziehungsweise 0,0442 (MET) (Tabelle 6).

		HGG	LGG	MET	p-Wert Kruskal- Wallis-Test
rMT (in %) Mittelwert ± SA	Betroffene Hemisphäre	34,0 ± 10,0	35,8 ± 8,6	36,9 ± 12,9	0,5753
	Nicht betroffene Hemisphäre	30,8 ± 6,9	32,9 ± 7,7	31,0 ± 6,3	0,5329
p-Wert Einstichproben	< 0,0001	0,0030	0,0020	0,0442	-

Tabelle 6 Resting Motor Threshold (rMT) (in %)

Die Grafik führt die rMT-Werte nach Kohorten von Patienten mit höhergradigem Gliom (HGG), niedriggradigem Gliom (LGG) und Metastasen (MET), jeweils für die betroffene und nicht betroffene Hemisphäre, auf. Die errechneten rMT-Werte der verschiedenen Kohorten wurden mittels eines Kruskal-Wallis-Tests untereinander verglichen. Anhand eines Einstichproben-t-Tests wurden die rMT-Werte zwischen der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre verglichen. Das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$. (SA = Standardabweichung)

Im Vergleich aller Patienten ohne Unterteilung nach Kohorten ergab sich ein p-Wert $< 0,0001$ (Abbildung 17).

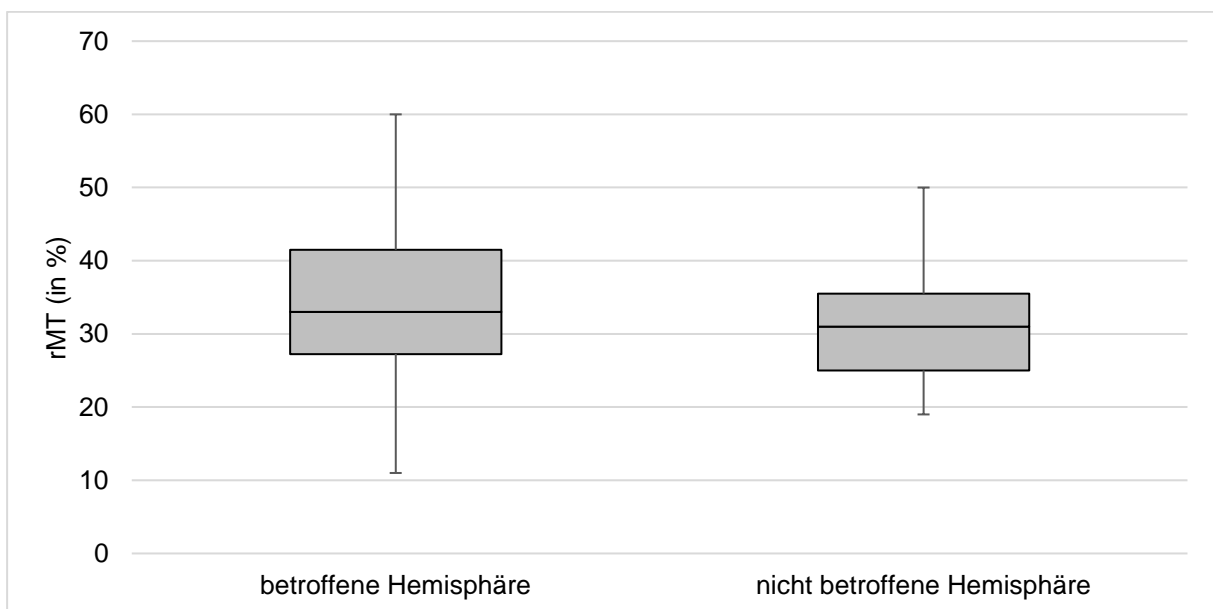


Abbildung 17 Resting Motor Threshold (rMT) (in %)

Die Grafik stellt die rMT-Werte der betroffenen und der nicht betroffenen Hemisphäre für das gesamte Patientenkollektiv gegenüber (Tabelle 6). Die grau hinterlegten Boxen werden von zweitem und drittem Quartil begrenzt, die Whisker stellen Minimum und Maximum bereinigt von Ausreißern dar.

3.2.2. rMT-Quotient

In Abbildung 18 wurde der rMT-Quotient der Patienten mit postoperativer Verschlechterung ihres motorischen Status dem rMT-Quotienten der Patienten, bei denen postoperativ eine Verbesserung oder ein gleichbleibender motorischer Status festgestellt werden konnte, gegenübergestellt. Der Median der rMT-Quotienten der Patienten, deren motorischer Status sich postoperativ verschlechterte, betrug 126 %. Für Patienten, deren motorischer Status postoperativ unverändert war oder sich verbesserte, errechnete sich ein medianer rMT-Quotient von 108 %. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,44$). Ein Trend ist dennoch auszumachen.

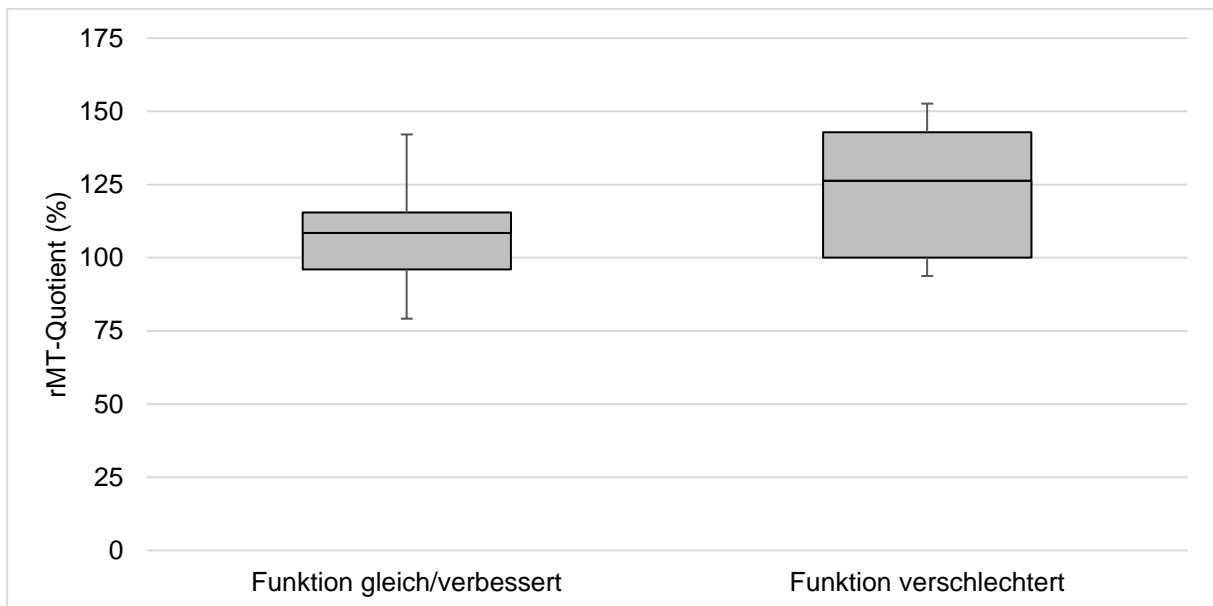


Abbildung 18 rMT-Quotienten abhängig von der motorischen Funktion

Diese Grafik stellt die rMT-Quotienten der Patienten, deren motorische Funktion postoperativ unverändert war oder sich verbessert hatte, dem rMT-Quotienten der Patienten, deren motorische Funktion sich postoperativ verschlechtert hatte, gegenüber. Die grau hinterlegten Boxen werden von zweitem und drittem Quartil begrenzt, die Whisker stellen Minimum und Maximum bereinigt von Ausreißern dar.

3.2.3. Abhängigkeit des rMT von Alter und Geschlecht

Der Vergleich der rMT-Werte anhand des Geschlechts zeigte keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,12$).

Auch ein Zusammenhang des Alters der Patienten und der rMT-Werte wurde untersucht.

Hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($r_s = -0,07$, $p = 0,53$).

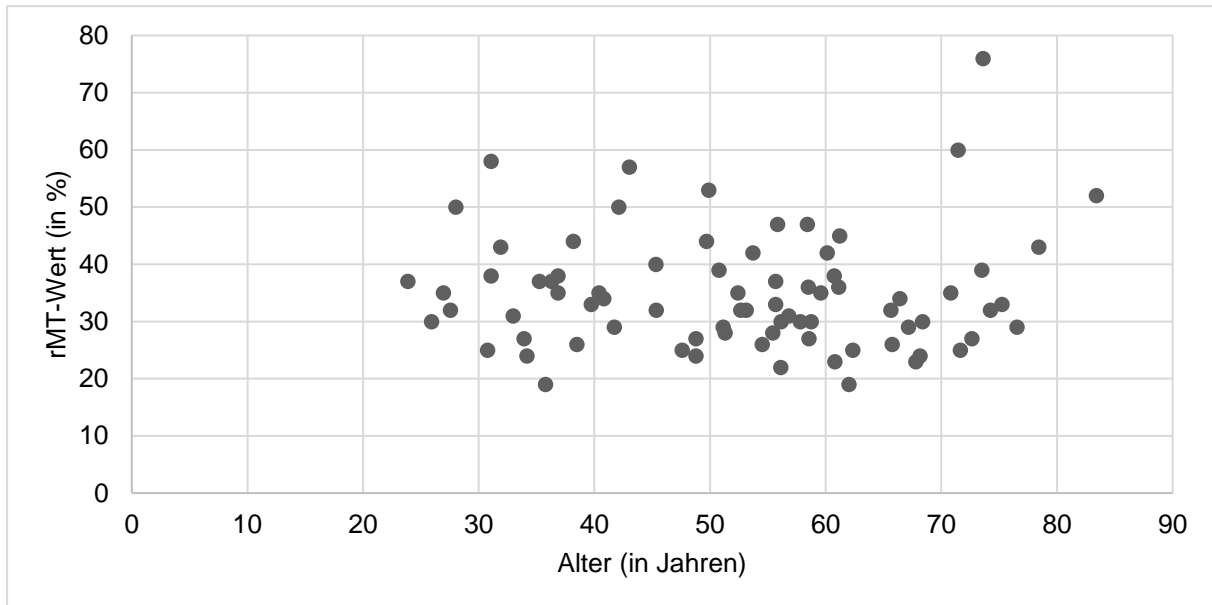


Abbildung 19 Resting Motor Threshold (rMT, in %) in Abhängigkeit vom Patientenalter

Dieses Streudiagramm stellt die rMT-Werte der Patienten in Abhängigkeit vom Patientenalter dar.

3.3. Zusammenhangsanalyse der DTI-FT-Daten

3.3.1. LCD und motorische Funktion

Für die verschiedenen FAT-Werte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der LCD, für Patienten mit und ohne prä- beziehungsweise postoperative Parese. Im Vergleich der Patienten mit und ohne Parese in der Nachsorge zeichneten sich jedoch signifikante Unterschiede der LCD für FAT-Werte 50 % und 75 % ab (50 % FAT: $p = 0,0137$, 75 % FAT: $0,0061$, Tabelle 7).

LCD (in mm)		50 % FAT		75 % FAT		100 % FAT	
		Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert
Präoperative Paresen	ja	6,5 ± 8,0 (0,0 - 25,9)	0,4331	9,1 ± 8,0 (0,0 - 26,2)	0,2868	16,6 ± 10,1 (0,0 - 35,5)	0,7851
	nein	10,1 ± 11,3 (0,0 - 38,3)		11,3 ± 10,7 (0,0 - 38,5)		16,5 ± 13,3 (0,0 - 39,1)	
Postoperative Paresen	ja	6,7 ± 7,8 (0,0 - 25,9)	0,3407	8,8 ± 8,4 (0,0 - 26,9)	0,9676	14,9 ± 10,6 (0,0 - 35,3)	0,7412
	nein	10,9 ± 12,0 (0,0 - 38,3)		12,1 ± 10,9 (0,0 - 38,5)		17,8 ± 13,5 (0,0 - 39,1)	
Nachsorge Paresen	ja	3,5 ± 4,5 (0,0 - 11,4)	0,0137	5,3 ± 5,5 (0,0 - 14,1)	0,0061	10,9 ± 8,2 (0,0 - 25,7)	0,1205
	nein	11,8 ± 11,5 (0,0 - 38,3)		13,4 ± 10,5 (0,0 - 38,5)		19,3 ± 13,0 (0,0 - 39,1)	

Tabelle 7 Distanz zwischen Tumor und corticospinalem Trakt (LCD, in mm) im Vergleich der motorischen Funktion perioperativ

In dieser Tabelle wird die LCD in Abhängigkeit von operationsbedingten Paresen für verschiedene Fractional Anisotropy Thresholds (FAT) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-Test. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied lediglich bei in der Nachsorge detektierten Paresen für 50 % und 75 % FAT. Das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$.

(SA = Standardabweichung)

In den Gruppenvergleichen der LCD, gemessen bei Patienten ohne, mit transienten oder dauerhaften Paresen für FAT-Werte 75 % und 100 % zeigten sich signifikante Unterschiede (75 % FAT: $p = 0,0149$, 100 % FAT: $p = 0,0233$, Tabelle 8).

LCD (in mm)		50 % FAT		75 % FAT		100 % FAT	
		Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert
Operations- bedingte Paresen	keine Parese	10,5 ± 11,3 (0,0 - 38,3)	0,0777	12,1 ± 10,1 (0,0 - 38,5)	0,0149	19,8 ± 12,1 (0,0 - 39,1)	0,0233
	transiente Parese	13,1 ± 8,8 (5,5 - 22,7)		16,2 ± 9,3 (9,9 - 26,9)		20,6 ± 10,4 (13,2 - 27,9)	
	permanente Parese	2,7 ± 3,9 (0,0 - 11,4)		3,5 ± 4,7 (0,0 - 11,8)		6,1 ± 6,4 (0,0 - 17,9)	

Tabelle 8 Distanz zwischen Tumor und corticospinalem Trakt (LCD, in mm) im Vergleich der operationsbedingten Paresen

In dieser Tabelle wird die LCD unterteilt nach operationsbedingten Paresen für die verschiedenen Fractional Anisotropy Thresholds (FAT) dargestellt. Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels eines Kruskal-Wallis-Tests. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied lediglich bei operationsbedingten Paresen für 75 % und 100 % FAT. Das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$. (SA = Standardabweichung)

3.3.2. Ermittlung eines Sicherheitsabstands

Die Kohorte der Patienten mit HGG wurde nach dem Vorhandensein beziehungsweise der Abwesenheit einer operationsbedingten Parese unterteilt. Die Gruppe der Patienten mit operationsbedingten Paresen wurde bezüglich der LCD für 75 % FAT mit der Gruppe der Patienten ohne operationsbedingte Parese verglichen. Die für Patienten, die eine operationsbedingte Parese erlitten, erhobene LCD zeigte sich signifikant kleiner als die LCD der Patienten ohne operationsbedingte Parese ($p = 0,0149$). Hier ergab sich innerhalb der Kohorte mit operationsbedingten Paresen nach Aussortieren der Ausreißer eine maximale LCD von 12 mm. Da bei den Patienten, für die präoperativ eine $LCD \geq 12$ mm gemessen wurde, keine operationsbedingten Paresen mehr festgestellt wurden, konnte dieser Wert als Sicherheitsabstand definiert werden (Abbildung 20).

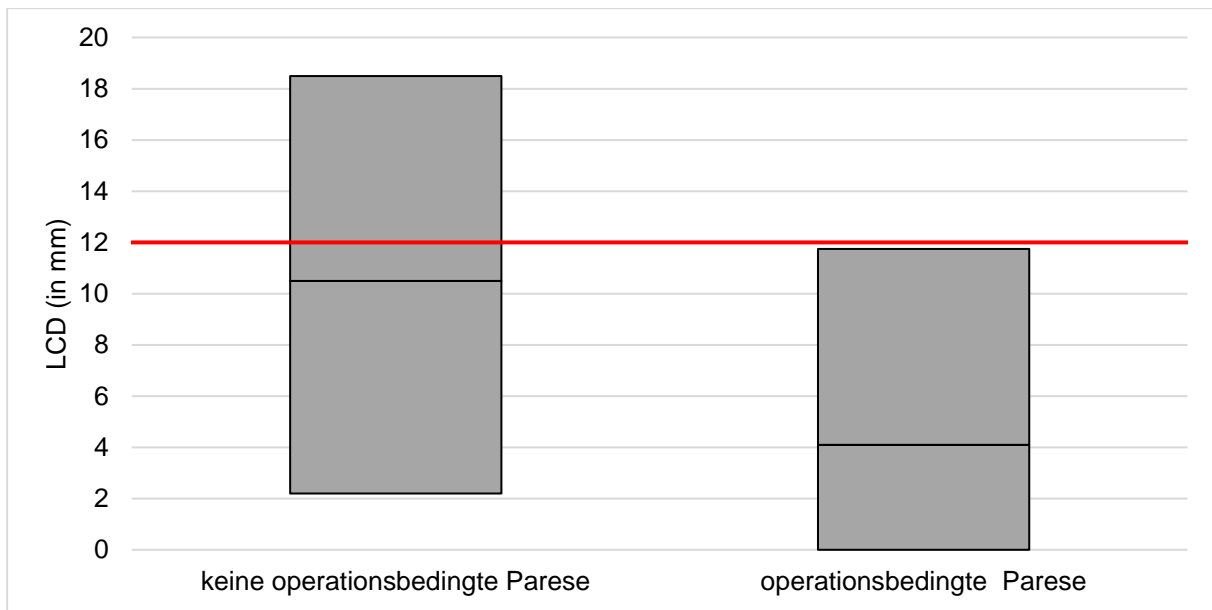


Abbildung 20 Distanz zwischen Tumor und CST (LCD) für 75 % FAT abhängig von der motorischen Funktion (Tabelle 8).

In der Gruppe für 75 % Fractional Anisotropy Threshold (FAT) zeigten sich signifikante Unterschiede der LCD zwischen Patienten mit und ohne operationsbedingte Paresen ($p = 0,0149$). Es konnte ein Sicherheitsabstand von $LCD = 12 \text{ mm}$ ermittelt werden, ab dem keine operationsbedingten Paresen mehr auftraten. Die grau hinterlegten Boxen werden von zweitem und drittem Quartil begrenzt.

3.3.3. LCD und tumorassoziierte Ödeme

Die Anwesenheit von Ödemen wurde mit den motorischen Defiziten in Zusammenhang gebracht und anhand der LCD verglichen. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der LCD der Patienten mit und ohne Ödem. Einzig bei der Gruppe ohne postoperative Parese zeigte sich ein signifikanter Unterschied für 50 % FAT ($p = 0,0007$) (Tabelle 9).

LCD (in mm)		50 % FAT		75 % FAT		100 % FAT	
		Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert
Keine Parese	Ödem	5,0 ± 7,9 (0,0 - 25,9)	0,0007	8,4 ± 8,8 (0,0 - 26,2)	0,0527	16,7 ± 13,5 (0,0 - 35,3)	0,4085
	Kein Ödem	16,7 ± 11,5 (0,0 - 38,3)		15,1 ± 10,3 (1,3 - 38,5)		20,9 ± 11,8 (5,4 - 39,1)	
Transiente Parese	Ödem	-	-	-	-	-	-
	Kein Ödem	8,4 ± 4,0 (5,5 - 11,2)		10,9 ± 1,3 (9,9 - 11,8)		-	
Permanente Parese	Ödem	2,6 ± 3,9 (0,0 - 11,4)	0,9394	3,9 ± 5,1 (0,0 - 11,8)	0,8889	7,1 ± 7,0 (0,0 - 17,9)	0,8571
	Kein Ödem	3,1 ± 4,5 (0,0 - 8,2)		3,9 ± 2,9 (0,0 - 4,1)		3,4 ± 4,8 (0,0 - 6,8)	

Tabelle 9 Vergleich der Distanz zwischen Tumor und CST (LCD) nach operationsbedingten

Paresen sowie tumorassoziierten Ödemen

In dieser Tabelle wird die LCD in Abhängigkeit von operationsbedingten Paresen und tumorassoziierten Ödemen für verschiedene Fractional Anisotropy Thresholds (FAT) angegeben. Die Vergleiche der Patientengruppen erfolgten mittels einer Pearson-Korrelation, das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$. (SA = Standardabweichung)

3.3.4. Faseranzahl des CST und motorische Funktion

Anschließend wurde die innerhalb des CST gemessene Faseranzahl nach der motorischen Funktion, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten perioperativ erhoben wurde, verglichen (Tabelle 10 und Tabelle 11). Weder bezüglich der zu einem bestimmten Zeitpunkt postoperativ vorhandenen Paresen noch der zeitlichen Entwicklung operationsbedingter Paresen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Lediglich der Zusammenhang der Faseranzahl bezüglich des Vorhandenseins einer Parese präoperativ zeigte sich signifikant (100 % FAT: $p = 0,0197$).

Faseranzahl		50 % FAT		75 % FAT		100 % FAT	
		Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert
Präoperative Paresen	ja	297,9 ± 528,4 (1 - 2026)	0,6283	68,3 ± 139,2 (1 - 561)	0,2005	1,1 ± 0,3 (1 - 2)	0,0197
	nein	309,1 ± 425,6 (1 - 2062)		94,4 ± 117,6 (1 - 600)		2,8 ± 3,0 (1 - 13)	
Postoperative Paresen	ja	280,3 ± 463,2 (1 - 2026)	0,6570	72,7 ± 124,7 (1 - 561)	0,3237	1,3 ± 0,6 (1 - 3)	0,1326
	nein	327,0 ± 456,6 (1 - 2062)		97,0 ± 126,4 (1 - 600)		3,0 ± 3,3 (1 - 13)	
Nachsorge Paresen	ja	269,1 ± 501,6 (1 - 2026)	0,4281	73,0 ± 138,7 (1 - 561)	0,3874	1,4 ± 0,7 (1 - 3)	0,2816
	nein	324,3 ± 436,9 (1 - 2062)		91,8 ± 118,4 (1 - 600)		2,7 ± 3,1 (1 - 13)	

Tabelle 10 Vergleich der Faseranzahl des corticospinalen Trakts (CST) unterteilt nach motorischer Funktion

In dieser Tabelle wird die Faseranzahl des CST in Abhängigkeit von motorischem Defizit perioperativ für verschiedene Fractional Anisotropy Thresholds (FAT) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels eines Mann-Whitney-Tests, das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$. (SA = Standardabweichung)

Faseranzahl		50 % FAT		75 % FAT		100 % FAT	
		Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert	Mittelwert ± SA (MIN-MAX)	p-Wert
Operationsbedingte Paresen	keine Parese	352,3 ± 508,3 (1 - 2062)	0,4161	99,5 ± 140,4 (1 - 600)	0,3652	2,0 ± 2,0 (1 - 9)	0,7561
	transiente Parese	249,3 ± 276,2 (5 - 549)		61,3 ± 98,4 (4 - 175)		1,5 ± 0,7 (1 - 2)	
	permanente Parese	167,8 ± 259,4 (1 - 902)		46,0 ± 58,7 (1 - 196)		3,0 ± 4,1 (1 - 13)	

Tabelle 11 Vergleich der Faseranzahl des corticospinalen Trakts (CST) unterteilt nach operationsbedingten Paresen

In dieser Tabelle wird die Faseranzahl des CST in Abhängigkeit von operationsbedingten Paresen für verschiedene Fractional Anisotropy Thresholds (FAT) angegeben. Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels eines Kruskal-Wallis-Tests, das Signifikanzniveau beläuft sich auf $p < 0,05$. (SA = Standardabweichung)

3.4. Korrelation des rMT mit den DTI-FT Parametern

3.4.1. Korrelation von rMT und LCD

Bei Patienten mit transienten operationsbedingten Paresen konnte eine negative Korrelation zwischen rMT und LCD nachgewiesen werden (50 % FAT: $r_s = -0,8660$, 75 % FAT: $r_s = -0,8660$). Eine stark negative Korrelation konnte ebenso für Patienten mit permanenten operationsbedingten Paresen nachgewiesen werden (50 % FAT: $r_s = -0,7656$, 75 % FAT: $r_s = -0,6763$). Folglich gingen stärkere rMT in den jeweiligen Untersuchungen mit kleineren LCD einher und umgekehrt. Im Gegensatz dazu konnte in der Patientengruppe ohne operationsbedingte Paresen keine signifikante Korrelation festgestellt werden (Abbildung 21).

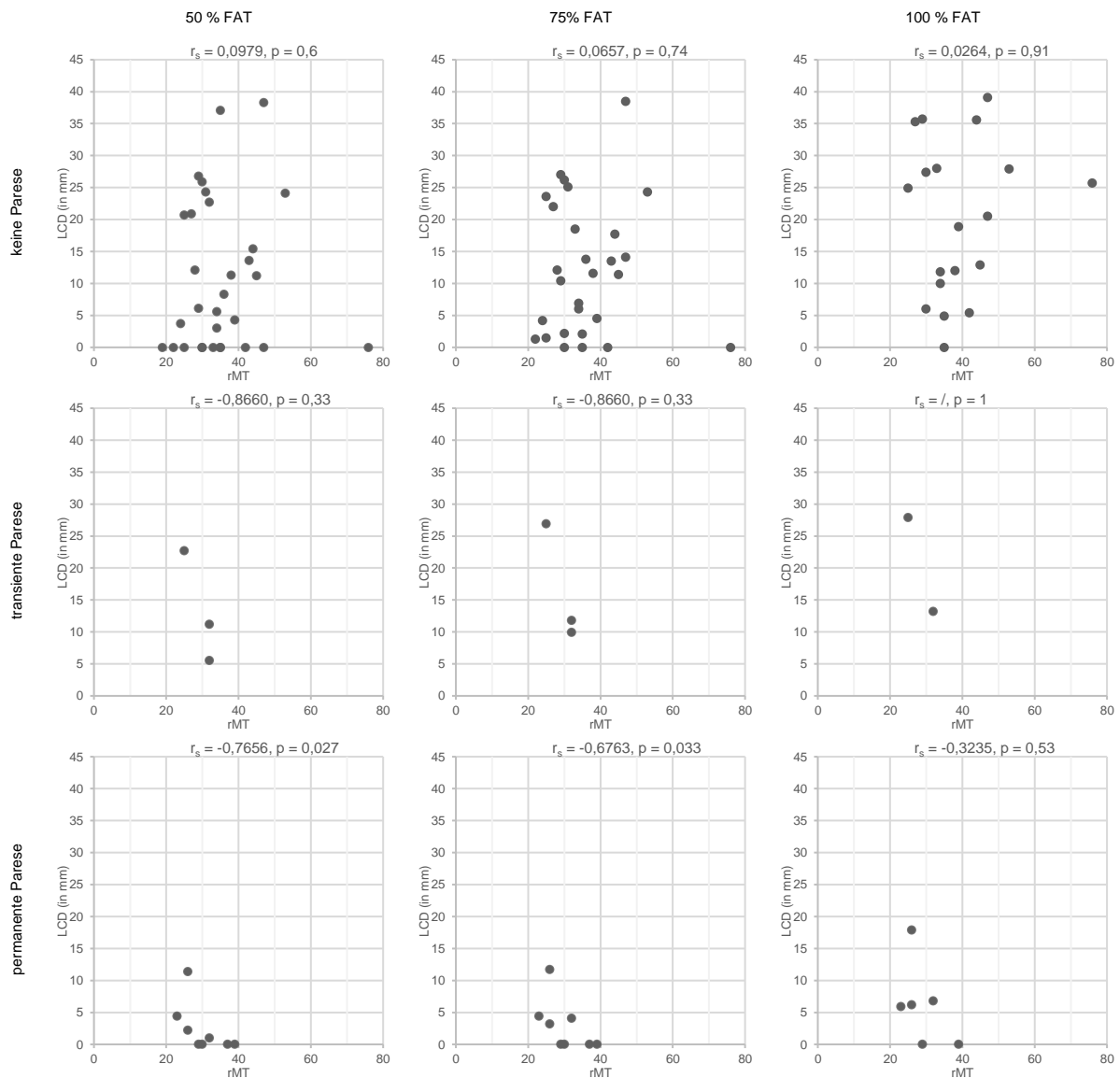


Abbildung 21 Spearman-Korrelation des Resting Motor Threshold (rMT) und der Distanz zwischen Tumor und CST (LCD) für operationsbedingte Paresen

Die Streudiagramme stellen die Korrelationen von rMT und LCD für verschiedene Fractional Anisotropy Thresholds (FAT) jeweils für Patienten unterteilt nach operationsbedingter Paresis. Die Spearman-Korrelationskoeffizienten (r_s) beschreiben eine vollständig negativ lineare Korrelation mit -1 , analog steht $+1$ für eine vollständig positiv lineare Korrelation, ein Korrelationskoeffizient von 0 beschreibt keinerlei Korrelation.

3.4.2. Korrelation von rMT und Faseranzahl des CST

Des Weiteren wurden die rMT-Werte mit der Faseranzahl des CST korreliert. Hier zeigte sich eine positive Korrelation bei den Kohorten mit transienten operationsbedingten Paresen

(75 % FAT: $r_s = 0,8660$) und eine negative Korrelation bei Patienten mit einer permanenten operationsbedingten Parese (75 % FAT: $r_s = -0,5482$) (Abbildung 22).

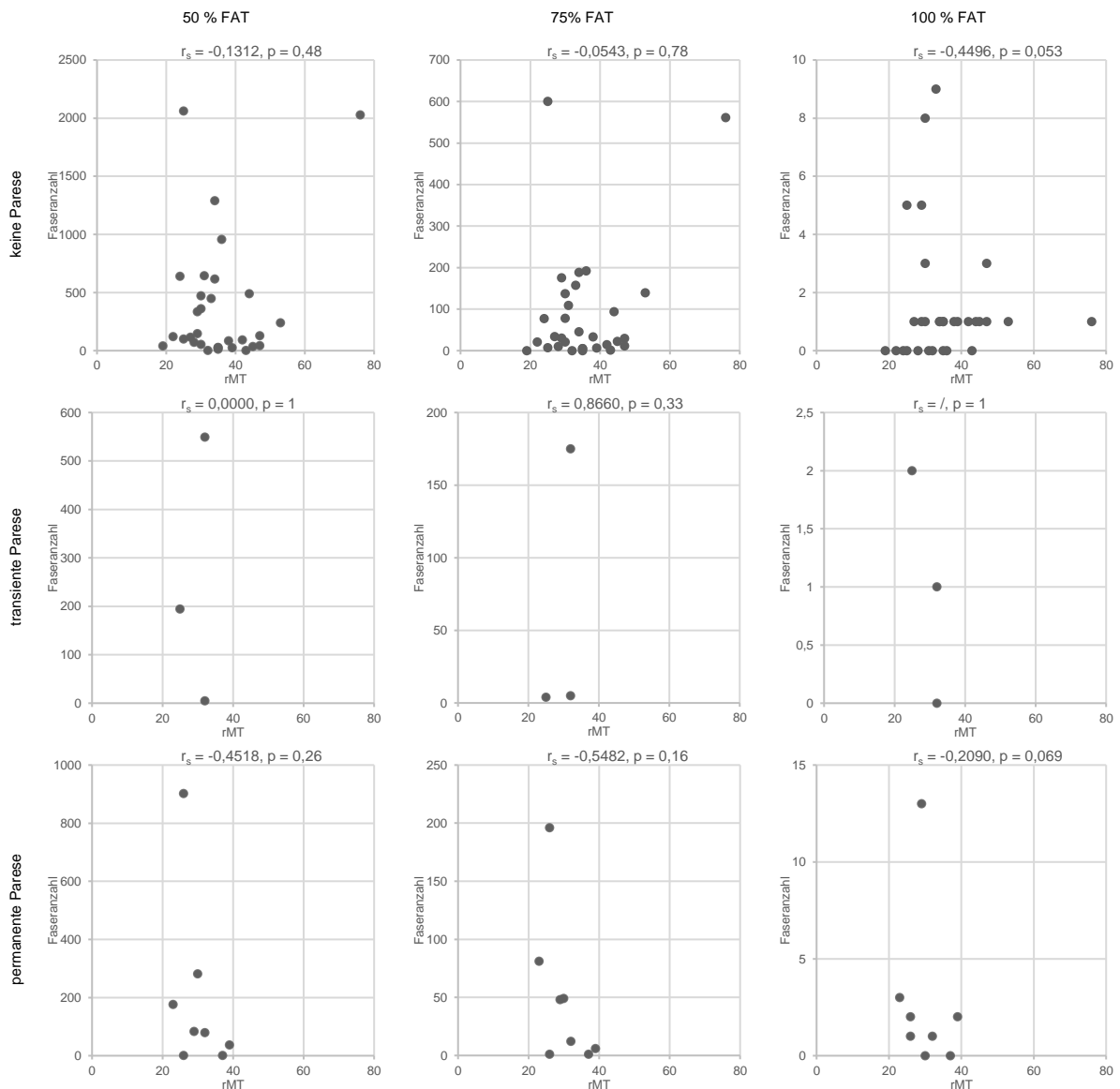


Abbildung 22 Spearman-Korrelation des Resting Motor Threshold (rMT) und der Faseranzahl des corticospinalen Trakts (CST) für operationsbedingte Paresen

Die Streudiagramme stellen die Korrelationen von rMT und Faseranzahl des CST für verschiedene Fractional Anisotropy Thresholds (FAT) jeweils für Patienten unterteilt nach operationsbedingter Parese dar. Die Spearman-Korrelationskoeffizienten (r_s) beschreiben eine vollständig negativ lineare Korrelation mit -1, analog steht +1 für eine vollständig positiv lineare Korrelation, ein Korrelationskoeffizient von 0 beschreibt keinerlei Korrelation.

4. DISKUSSION

In dieser Studie wurden 86 Patienten mit unterschiedlichen intrakraniellen Neoplasien, unterteilt nach Tumorentitäten in LGG, HGG und MET, eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine präoperative Bildgebung und eine Kartierung des motorischen Areals. Im Rahmen dessen wurden als nTMS-Parameter der rMT sowie die Größe der motorischen Areale erhoben. Die nTMS-positiven Kartierungspunkte und die MRT-Sequenzen wurden hiernach verwendet, um ein nTMS-basiertes DTI-FT zu erstellen. Dabei wurde die Anzahl der Fasern im CST und die LCD ausgewertet und mit der motorischen Funktion der Patienten, die sowohl prä- als auch postoperativ erhoben wurde, korreliert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass eine kleinere LCD mit einer höheren Rate postoperativer motorischer Defizite der Patienten einhergeht. Hierauf basierend konnte ein Sicherheitsabstand zwischen Tumor und CST von 12 mm definiert werden, ab dem die Patienten keine operationsbedingten Paresen entwickelten. Im Rahmen der Auswertung der nTMS-Parameter konnte festgestellt werden, dass ein höherer präoperativer rMT-Wert der betroffenen Hemisphäre mit einem schlechteren postoperativen klinischen Ergebnis der Patienten korreliert. Weiterführend konnten die Patienten- und Tumormerkmale als Einflussfaktoren auf die postoperativen Paresen ausgeschlossen werden. Somit konnten prognostische Marker, die den behandelnden Neurochirurgen bereits präoperativ eine Aussage über die zu erwartenden operationsbedingten Paresen der Patienten erlauben würden, definiert werden.

4.1. Einfluss der Patienten- und Tumormerkmale

4.1.1. Einfluss auf den motorischen Status

Bisher finden sich in der Literatur keine größeren Datensätze zu einer möglichen Korrelation der mittels nTMS ermittelten Größen der motorischen Areale mit operationsbedingten Paresen. Eine postläsionäre Vergrößerung der motorischen Areale wurde im Rahmen eines Schlaganfalls als Hinweis auf eine bereits stattgefundene Plastizität und damit einhergehend verbesserten motorischen Rekonvaleszenz postuliert (Traversa, Cicinelli et al. 1997, Liepert, Miltner et al. 1998). Aus einem größeren motorischen Areal könnte daraus eine verbesserte

präoperative Ausgangslage abgeleitet werden. Für die mittels fMRT untersuchte Größe der motorischen Aktivitätsareale konnten Bestmann, Swayne et al. (2010) auch bereits aufzeigen, dass diese mit den Paresen der Patienten korreliert. In Abschnitt 3.1.4.2 wird jedoch deutlich, dass aus den hier vorliegenden Daten kein Zusammenhang der Größe der nTMS-Areale mit operationsbedingten Paresen hervorgeht. Hieraus kann geschlossen werden, dass die präoperativ erhobene nTMS-basierte Größe der motorischen Areale nicht als prognostischer Parameter zur Risikostratifizierung geeignet ist, jedoch eine wichtige Rolle als Referenzareal für die hier vorgestellte DTI-FT-basierte Risikostratifizierung ist.

Die bereits zuvor publizierte Annahme, operationsbedingte Paresen entwickelten sich unabhängig von der Tumorentität, konnte in dieser Studie verifiziert werden (Krieg, Sabih et al. 2014) (Tabelle 5).

Ebenso konnten die Tumorlokalisationen als Einflussfaktor für das Auftreten postoperativer Paresen ausgeschlossen werden (vgl. Abschnitt 3.1.4.1). Bei Betrachtung der anatomischen Begebenheiten bei Tumoren in räumlicher Nähe zu dem klassisch anatomischen Motorkortex wäre ein schlechterer postoperativer motorischer Status zu erwarten. Die bessere präoperative Planung der Neurochirurgen und die größere intraoperative Vorsicht bei der Resektion von Tumoren in anatomischer Nähe zum M1 könnten die zu erwartenden schlechteren postoperativen Ergebnisse ausgleichen. Einen anderen Erklärungsansatz, dafür, dass unsere Ergebnisse keine Auswirkungen der Tumorlokalisation auf das Risiko für eine postoperative Parese darstellen konnten, könnte die Plastizität bieten. So konnten im Rahmen der Kartierung bei Tumorpatienten motorische Reizantworten in weit frontaleren Arealen als dem klassisch anatomischen Motorkortex gefunden werden (Bulubas, Sabih et al. 2016). Eine weitere Studie konnte sogar aufzeigen, dass die Resektion dieser frontal gelegenen nTMS-positiven Areale mit einer Verschlechterung des motorischen Status der Patienten einhergeht (Moser, Bulubas et al. 2017).

Abschließend konnte somit in dieser Studie gezeigt werden, dass Tumoren in rein anatomisch definierten motorischen Arealen kein größerer Einfluss auf postoperative Paresen im Vergleich zu Tumoren in funktionell definierten motorischen Arealen zuzuschreiben ist. Ebenso wenig

kann die Tumorentität zu einer Evaluation des Risikos operationsbedingter Paresen herangezogen werden. Hieraus wird deutlich, dass die Tumorresektion unabhängig sowohl von Tumorentität als auch von der Tumorlokalisierung innerhalb der motorischen Areale einer ausgiebigen präoperativen Planung und Risikostratifizierung bedürfen.

4.1.2. Einfluss auf den rMT

Bezüglich des Einflusses der Patientenmerkmale auf die neurophysiologischen Parameter, erlaubt uns die Datensammlung von Saisanen, Julkunen et al. (2008) vorauszusetzen, dass Patientenmerkmale (zum Beispiel Tumorentität und Geschlecht) keinen Einfluss auf die mittels nTMS errechneten neurophysiologischen Parameter (zum Beispiel rMT) haben. In der hier vorgestellten Studie konnte verifiziert werden, dass der rMT-Wert nicht von der Histopathologie beeinflusst wird. Ebenso wenig ergab sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Geschlecht und dem rMT-Wert. Im Gegensatz zu Saisanen, Julkunen et al. (2011) konnte in dieser sowie in anderen vergleichbaren Studien kein Einfluss des Alters auf den rMT-Wert nachgewiesen werden (Bashir, Perez et al. 2014). So kann bei Tumorentität, Alter und Geschlecht von unabhängigen Variablen ausgegangen werden. Abschließend kann postuliert werden, dass die im Rahmen der nTMS errechneten neurophysiologischen Parameter bei der Risikobewertung keiner Anpassung anhand soziodemographischer und klinischer Merkmale der Patienten bedürfen.

4.2. Zusammenhang zwischen nTMS und klinischem Ergebnis

Alle untersuchten Patienten unterzogen sich einer nTMS, die in der präoperativen Planung als auch im IONM verwendet wurde. Für den rMT als nTMS-Parameter konnte ein Zusammenhang mit dem postoperativen klinischen Ergebnis nachgewiesen werden.

Mithilfe der in den letzten Jahren zunehmend eingesetzten präoperativen nTMS-basierten Resektionsplanung konnte die Rate an operationsbedingten Paresen bereits signifikant gesenkt werden (Duffau, Lopes et al. 2005, Kombos, Picht et al. 2009). Die Relevanz der individuellen Kartierung mittels nTMS liegt darin, dass die Lokalisation dieser nTMS-positiven Kartierungspunkte nicht nur auf den M1 begrenzt ist (Suess, Suess et al. 2006, Ius, Angelini

et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass die Resektion von nTMS-positiven Kartierungspunkten im M1 als auch in frontal gelegenen Arealen bei 62 % der Patienten zu einer neuauftretenden operationsbedingten Parese führt (Moser, Bulubas et al. 2017). In einer Studie, die das klinische Ergebnis der Patienten mit HGG mit und ohne präoperative Kartierung gegenüberstellte, wurde für die Kohorte mit nTMS-basierter Kartierung ein Anteil operationsbedingter Paresen von 12,9 % im Vergleich zu 25,7 % in der Gruppe ohne präoperative Kartierung erhoben (Sollmann, Goblirsch-Kolb et al. 2016). Daten aus anderen Studien, die präoperativ n-TMS-basierte Kartierungen bei Patienten mit LGG und Patienten mit MET zur operativen Planung vornahm, konnten dieses signifikant bessere klinische Ergebnis bestätigen (Krieg, Buchmann et al. 2012, Frey, Schilt et al. 2014, Jung, Lavrador et al. 2019). Durch eine präoperative Kartierung kann eine erleichterte Resektion der intrakraniellen Tumore in motorisch eloquenten Arealen mit signifikant kleinerer Kraniotomie, kürzerer OP-Dauer und kleineren Residualtumoren erzielt werden (Krieg, Shiban et al. 2012a, Krieg, Sabih et al. 2014, Krieg, Sollmann et al. 2015). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die Lebenserwartung der Patienten steigt, je weniger Tumorgewebe postoperativ verbleibt (Smith, Chang et al. 2008, Almenawer, Badhiwala et al. 2015).

In Bezug auf eine präoperative Vorhersage des zu erwartenden klinischen Ergebnisses konnten Rosenstock, Grittner et al. (2017) beweisen, dass eine mittels nTMS überprüfte, funktionell relevante Invasion eines Tumors in den Motorkortex einen erheblichen Risikofaktor für postoperative motorische Defizite darstellt.

Über den Nutzen einer präoperativ durchgeführten nTMS hinaus konnte in einer aktuellen Studie gezeigt werden, dass anhand einer zeitnah postoperativ durchgeführten nTMS-basierten Kartierung frühzeitig eine gute Aussage bezüglich der langfristig zu erwartenden Entwicklung postoperativer Paresen getroffen werden kann (Seidel, Hani et al. 2019).

4.2.1. Der Resting Motor Threshold als prognostischer Parameter

Wie bereits durch Picht, Strack et al. (2012) beschrieben, zeigte uns die klinische Erfahrung, dass die nTMS über Ihre Rolle in der präoperativen Planung hinaus wichtige neurophysiologische Parameter liefert, die zur präoperativen Beratung der Patienten bezüglich

des postoperativen klinischen Ergebnisses dienen kann. Unter den neurophysiologischen Parametern stellt der rMT-Wert einen quantitativen Wert für die Exzitabilität des Motorkortex dar. Eine wichtige Erkenntnis aus Studien der letzten Jahre war, dass der präoperativ ermittelte rMT-Wert einen wichtigen prädiktiven neurophysiologischen Parameter bezüglich der motorischen Funktion der Patienten bildet.

Aus dem Verhältnis des rMT-Wertes der betroffenen zum rMT-Wert der nicht betroffenen Hemisphäre errechnet sich der rMT-Quotient. Bei gesunden Probanden findet sich kein Unterschied des rMT-Wertes zwischen den beiden Hemisphären, der rMT-Quotient liegt demnach nahezu bei 100 %. Daraus folgt, dass bei Tumorpatienten der rMT-Wert der gesunden Hemisphäre als individueller Vergleichswert herangezogen werden kann (Bashir, Perez et al. 2014). Die in dieser Dissertation vorgestellten Ergebnisse zeigen signifikant höhere rMT-Werte für die betroffenen im Vergleich zu den nicht betroffenen Hemisphären (Abbildung 17). Andere Studien postulierten, dass das Verhältnis der Exzitabilität zwischen den Hemisphären durch intrakranielle Neoplasien oder auch durch einen zerebralen Insult gestört wird. Dieses Phänomen würde zur Suppression der Exzitabilität der betroffenen Hemisphäre und zu einer gestörten Interaktion der Hemisphären über das Corpus callosum führen. So können das Geschlecht, das Alter, das motorische Training oder die anatomische Größe des Corpus callosum eine beeinflussende Rolle in der interhemisphärischen Interaktion spielen. Aber auch Krankheitswerte können diese beeinflussen und so zu einer Asymmetrie der Informationsweitergabe über das Corpus callosum führen (Takeuchi, Oouchida et al. 2012). Dies, so folgern die Autoren, sei der Grund für die Asymmetrie der Exzitabilität der zwei Hemisphären und damit der unterschiedlich ausfallenden rMT-Werte (Cicinelli, Pasqualetti et al. 2003, Takeuchi, Oouchida et al. 2012). Ein höher ausfallender rMT-Wert bedeutet, dass die betroffene Hemisphäre eine höhere Stimulationstärke benötigt, um Bewegungen zu generieren und weist damit auf eine bevorstehende Degeneration des funktionellen Status und einer verringerten Kapazität der motorischen Rehabilitation hin (Picht, Strack et al. 2012, Rosenstock, Grittner et al. 2017).

Dem rMT-Quotienten wurde einheitlich der Stellenwert eines signifikanten prognostischen Parameters für die motorische Funktion der Patienten zugeschrieben. Es konnte bewiesen werden, dass die Patienten, die präoperativ einen hohen rMT-Quotienten aufwiesen (interhemisphärischer rMT-Quotient > 110 %), keine postoperative Verbesserung ihres motorischen Status erfuhren (Jo, Lee et al. 2016, Rosenstock, Grittner et al. 2017). Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen: Patienten, die präoperativ einen hohen rMT-Quotienten von im Median 126 % aufwiesen, erfuhren keine postoperative Verbesserung ihres motorischen Status. Das Patientenkollektiv, das postoperativ keine motorischen Verschlechterungen erlitt, wies einen medianen rMT-Quotienten von 108 % auf. Daraus kann geschlossen werden, dass eine geringere Abweichung vom physiologischen interhemisphärischen rMT-Quotienten von 100 % mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer postoperativen motorischen Verschlechterung einhergeht.

In Zusammenschau dieser Erkenntnisse erlauben der präoperativ erhobene rMT-Wert, als neurophysiologischer nTMS-Parameter, das Erholungspotenzial der bereits vorhandenen oder zu erwartenden postoperativen Paresen der Patienten vorauszusagen (Rosenstock, Grittner et al. 2017).

4.3. Zusammenhang zwischen DTI-FT und klinischem Ergebnis

Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie ist der signifikante Zusammenhang zwischen der LCD als DTI-FT-Parameter und dem postoperativen motorischen Status der Patienten. Mit zunehmender LCD verbessert sich das postoperative klinische Ergebnis. Bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren in motorisch eloquenten Arealen erlaubt das DTI-FT als einzig verfügbares Tool die präoperative Darstellung der räumlichen Beziehung zwischen Tumor und subkortikaler motorischer Bahnen. Der CST lässt sich im DTI-FT gut darstellen, da dieser im Vergleich zu anderen subkortikalen Bahnen leichter zu differenzieren ist und einen verhältnismäßig geradlinigen Verlauf besitzt (Min, Niu et al. 2017). Die dadurch ermöglichte gute Reproduzierbarkeit dient einer hohen Validität und klinischen Relevanz der hier untersuchten Messgrößen und eignet sich daher ideal zur Risikostratifizierung.

Die Visualisierung des CST mittels DTI-FT und Einspeisen in das IONM kann in vielen Fällen zum Erhalt des CST beitragen und das Resektionsausmaß der Tumore erhöhen (Berman, Berger et al. 2004, Arfanakis, Gui et al. 2006, Krakowiak, Sloniewski et al. 2015, Raffa, Conti et al. 2018, Alexopoulos, Cikla et al. 2019, Szmuda, Kieronska et al. 2020). Wu, Zhou et al. (2007) publizierten eine Studie, welche Patienten mit HGG in angrenzenden Regionen zum CST einschloss. Hier konnte durch eine präoperativ durchgeführte Kartierung des CST mittels DTI-FT und deren Integration in das IONM eine signifikant höhere Anzahl vollständiger Tumorresektionen erfolgen. Eine makroskopisch komplette Resektion wurde somit bei 74.4 % der Patienten im Gegensatz zu 33.3% in der Kontrollgruppe erzielt ($p < 0.001$). Gleichzeitig konnte eine kleinere Rate an postoperativen motorischen Defiziten sowie eine signifikant höhere Überlebensrate der Patienten erreicht werden.

Weiterführend haben mehrere Studien die DTI-FT als Tool zur präoperativen Risikostratifizierung der Patienten vorgestellt (Wu, Zhou et al. 2007, Krieg, Buchmann et al. 2012, Sollmann, Giglhuber et al. 2015). So wurde bewiesen, dass das Risiko für operationsbedingte Paresen zunimmt, je näher der CST an die Resektionsränder der intrakraniellen Tumore heranreicht (Coenen, Krings et al. 2003, Min, Niu et al. 2017, Yu, Lin et al. 2020).

4.3.1. Distanz zwischen Tumor und corticospinalem Trakt

In dieser Studie konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich der LCD der Patienten mit operationsbedingten Paresen und der LCD der Patienten ohne operationsbedingte Paresen festgestellt werden.

Yu, Lin et al. (2020) postulierten die LCD als guten Indikator für postoperative klinische Ergebnisse der Patienten. Min, Niu et al. (2017) berichteten, dass sowohl die LCD als auch die FA und das Vorhandensein eines tumorbedingten Ödems Einfluss auf die Resektionsgröße des Tumors haben. Da die LCD als einzige der drei Messgrößen nicht von der Histopathologie beeinflusst wird, wurde diese als wichtigster prognostischer Faktor angesehen.

Bisherige Studien beschrieben, dass in ödematös veränderten Arealen eine höhere Stimulationsintensität benötigt wird und somit ein tumorbedingtes Ödem nachweislich die Kartierung beeinflusst (Lee, Kim et al. 2014, Moser, Bulubas et al. 2017). Unsere Daten zeigen dennoch keinen signifikanten Unterschied der LCD in Bezug auf das Vorhandensein eines Ödems. Der Effekt, der durch ein perifokales Ödem auf operationsbedingte Paresen hervorgerufen wird, scheint demnach in der Bewertung der Risikostratifizierung vernachlässigbar zu sein.

Es wurde bereits mehrfach aufgezeigt, dass zusätzlich zum invasiven Wachstumscharakter der intrakraniellen Tumore die räumliche Nähe des Tumors zum CST in direktem Zusammenhang mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis steht (Min, Niu et al. 2017, Rosenstock, Grittner et al. 2017, Yu, Lin et al. 2020). Die morphologischen Schäden der subkortikalen Faserbahnen im Rahmen eines intrakraniellen Tumorgeschehens entstehen durch Kompression und Verdrängung (Clark, Barrick et al. 2003, Yamada, Kizu et al. 2003, Bagadia, Purandare et al. 2011). Im Falle einer Verdrängung des CST wurde eine Verschlechterung des motorischen Status der Patienten festgestellt. Im Gegensatz dazu führt eine Kompression des CST nicht unmittelbar zu einer Beeinträchtigung der Integrität der motorischen Bahnen (Young, Lee et al. 2014). Es wurde jedoch festgestellt, dass eine langandauernde Kompression eine Reduktion der Faseranzahl im CST bedingt. Hieraus wurde geschlossen, dass eine Faserdegeneration innerhalb des CST Ursache der Verschlechterung des motorischen Status sein könnte (Min, Niu et al. 2017). Im Rahmen unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Faseranzahl des CST zwischen Patienten mit permanenten und transienten operationsbedingten Paresen festgestellt werden (vgl. Abschnitt 3.3.4, Tabelle 10). So scheidet die Ermittlung der Faseranzahl des CST als Tool zur Risikostratifizierung aus.

4.3.1.1. Bestimmung von Sicherheitsabständen

In unserer Studie erlitt keiner der Patienten mit einer $LCD \geq 12$ mm eine operationsbedingte Parese. Infolgedessen wurde eine $LCD \geq 12$ mm als Sicherheitsabstand definiert, ab dem im Rahmen der Risikostratifizierung keine postoperative Verschlechterung des motorischen

Status der Patienten zu erwarten ist. Rosenstock, Grittner et al. (2017) legten eine LCD von 8 mm als vergleichbaren Sicherheitsabstand fest. Die Differenz, kann durch die unterschiedlichen Einstellungen des FT erklärt werden. So wurde im Rahmen unserer Studie die Begrenzung der nTMS-positiven Kartierungspunkte um jeweils 2 mm erweitert und die LCD zwischen Tumor und räumlich nächstgelegener, durch das System angegebenen Faser ausgemessen. Rosenstock, Grittner et al. (2017) hingegen erweiterten die nTMS-positiven Kartierungspunkte um 3 mm und maßen die Distanz zwischen Tumor und einem konstruierten Röhrengebilde um die Fasern des CST. Dies könnte zu einer geringeren Distanzmessung geführt haben. Aus beiden Studien ist abzuleiten, dass eine kleinere LCD mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für operationsbedingte Paresen einhergeht und ein Sicherheitsabstand bestimmt werden kann, ab dem es zu keiner operationsbedingten Parese kommt. Bereits ältere Publikationen gingen auf die fMRT-basierte „Lesion-to-activation distance“ (LAD) als Tool zur Prognose der operationsbedingten Paresen bei motorisch eloquenten Tumoren ein (Bailey, Zaca et al. 2015). Bei einer LAD > 10 mm konnte hier eine vollständige Resektion des Tumors ohne operationsbedingte Paresen erreicht werden (Voss, Meier et al. 2013).

In dieser Studie wurden signifikanten Unterschiede bezüglich der LCD von Patienten mit transienten und permanenten operationsbedingten Paresen sowie Paresen in der Nachsorge-Untersuchung ermittelt. Andererseits ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der LCD im Vergleich des motorischen Status der Patienten unmittelbar perioperativ. So kann behauptet werden, dass die Ermittlung der LCD ein Tool darstellt, um eine Prognose der langfristigen Entwicklung der postoperativen motorischen Funktion der Patienten zu ermöglichen, wenngleich es keine zufriedenstellende Aussage bezüglich kurzfristig postoperativer motorischer Paresen erlaubt.

In Zusammenschau der vorhandenen Literatur und des hier vorgestellten Sicherheitsabstandes zeigt sich, dass das DTI-FT neben seiner Rolle in der operativen Planung, auch zur Risikostratifizierung herangezogen werden sollte.

4.3.2. Korrelation von rMT mit der LCD und Faseranzahl des CST

Um die Signifikanz der zwei Parameter (LCD, rMT) unabhängig voneinander zu untersuchen, bedarf es randomisierter Studien mit Kontrollgruppen, bei denen das DTI-FT und somit die LCD nicht in die präoperative Planung eingeschlossen wird. Das DTI-FT ist jedoch bereits durch zahlreiche Studien als valides Tool zur präoperativen Planung einer Tumorsektion mit nachweisbar besserem klinischem Ergebnis der Patienten beschrieben worden, sodass sich hierbei ein ethischer Konflikt ergeben würde. In diesem Sinne ist die Korrelation zwischen rMT und LCD, die im Rahmen dieser Studie berechnet wurde, hilfreich, da diese den Zusammenhang beider Variablen bestätigt.

Die hier präsentierte Studie konnte als eine der ersten eine negative Korrelation zwischen dem rMT-Wert der Patienten mit permanenten sowie transienten operationsbedingten Paresen und der LCD nachweisen (Abbildung 21). Demnach geht in den jeweiligen Untersuchungen ein höherer rMT-Wert mit einer kleineren LCD einher. Bei Patienten, die eine operationsbedingte Parese erlitten, spricht diese Korrelation dafür, dass der Tumor die Integrität des CST bereits präoperativ beeinträchtigt hatte und damit auf eine bevorstehende Degeneration der motorischen Funktion hinwies. In der Kohorte der Patienten ohne operationsbedingte Paresen konnte hingegen keine entsprechende Korrelation ermittelt werden. Die wesentliche Erkenntnis ist, den Patienten, mithilfe der bereits präoperativ ermittelbaren Korrelation zwischen LCD und rMT, eine Prognose bezüglich der permanenten oder transienten operationsbedingten Verschlechterung ihres motorischen Status zu ermöglichen. Diese Zusammenhänge sind essenziell für eine Risikostratifizierung und dienen damit der fundierten Beratung der Patienten mit intrakraniellen Neoplasien.

In Abschnitt 3.4.2 konnte aus der Korrelation zwischen Faseranzahl des CST und rMT kein verwertbarer Schluss gezogen werden, da die meisten Korrelationskoeffizienten kein starkes Level nach der Einteilung von Cohen (1992) aufwiesen und die Korrelationen darüber hinaus über die verschiedenen Vergleiche hinweg zwischen positiven und negativen Werten schwankten. Eine relevante Korrelation der Faseranzahl des CST und des rMT für die Risikostratifizierung der operationsbedingten Paresen scheint es also hierbei nicht zu geben.

4.3.3. Definieren der Region of Interest

Eine Besonderheit des DTI-FT ist die starke Abhängigkeit von der manuell rein anhand anatomischer Landmarken definierten Region of Interest (ROI). Zwar folgt das Definieren der ROI standardisierten Methoden, bleibt aber in gewissem Maße untersucherabhängig und ist somit eine nicht zu vernachlässigende Fehlerquelle. Dies wurde bereits in der Literatur diskutiert, allgemein gültig ist jedoch weiterhin die manuelle Identifikation der ROI anhand anatomischer Orientierungspunkte (Henderson, Abdullah et al. 2020). Die Bestimmung der ROI bei Patienten mit großen intrakraniellen Läsionen gestaltet sich ungleich komplexer, da hier durch tumorbedingte Verlagerung die intrakranielle Anatomie verändert sein kann. So setzten sich einzelne Autoren für eine fMRT-basierte Definition der ROI ein (Krakowiak, Sloniewski et al. 2015). fMRT-Signale sind abhängig von der neurovaskulären Kopplung, der Verbindung zwischen neuronaler Aktivität und der hämodynamischen Antwort. Die fMRT misst neuronale Aktivität nicht direkt, sondern interpretiert diese indirekt aus Änderungen von Blutfluss und -oxygenierung. Somit kann es durch die neoplastisch bedingten vaskulären Veränderungen insbesondere in der unmittelbaren Umgebung der Tumore bei Patienten mit HGG zu falsch positiven fMRT-Ergebnissen kommen. Dieser Effekt lässt das fMRT-basierte DTI-FT als unzuverlässiges Tool zur operativen Planung ausscheiden (Ottenhausen, Krieg et al. 2015). Ein weiterer Nachteil der fMRT ist die bereits durch Coburger, Musahl et al. (2013) berichtete essenzielle Patientenmitarbeit. Somit können die Abläufe der fMRT vor allem bei Patienten mit durch Tumore in motorisch eloquenten Arealen bedingten Paresen verfälscht werden, da eine korrekte Ausführung der Handlungsabläufe nicht immer möglich ist – ein Bias, der bei der nTMS-Untersuchung, die keinerlei Mitarbeit der Patienten bedarf, wegfällt. Nicht zuletzt bleibt zu erwähnen, dass angesichts der technischen Durchführung einige Patienten, zum Beispiel aufgrund von Klaustrophobie, Metallimplantaten und Bewusstlosigkeit, keiner fMRT-Untersuchung unterzogen werden können (Forster, Hattingen et al. 2011, Picht, Schmidt et al. 2011). Weiterhin führt die Plastizität zu anatomischen Verschiebungen und Vergrößerungen der motorisch eloquenten Areale im Rahmen von Kompensationsmechanismen bei Patienten mit intrakraniellen Läsionen (Conway,

Wildschuetz et al. 2017). Es wurde in der Literatur bereits mehrfach darauf aufmerksam gemacht, dass die fMRT keine gültige Aussagekraft in der Darstellung der Reorganisation des Kortex hat (Ius, Angelini et al. 2011, Tuntiyatorn, Wuttiplakorn et al. 2011).

In dieser Studie erfolgte das DTI-FT basierend auf präoperativ objektiv erfassbaren neurophysiologischen Parametern. Die Definition der ersten ROI erfolgte anhand der nTMS-positiven Kartierungspunkte, die um jeweils 2 mm erweitert wurden. Damit konnte eine manuelle Definition und die damit zusammenhängende potenzielle Fehlerquelle vermieden werden (Krieg, Buchmann et al. 2012, Conti, Raffa et al. 2014). Eine zweite ROI stellte eine manuell definierte Position im ipsilateralen Hirnstamm auf Höhe des Tentoriums dar. Im Gegensatz zum Motorkortex stellt diese eine leicht auffindbare und konstante Landmarke dar, sodass ein untersucherabhängiges Bias zu vernachlässigen ist. Hiermit wurden die Fasern des CST aus den Efferenzen der nTMS-positiven Kartierungspunkte gefiltert. Bisher gibt es in der Literatur noch keine einheitliche Methode zur Kartierung des CST (Szmuda, Kieronska et al. 2020). Die hier benutzte nTMS-basierte Methode zum DTI-FT wurde jedoch bereits mehrfach als Methode der Wahl beschrieben. Sie dient, durch ihre nicht nur rein anatomische, sondern individuell und funktionell gestützte Methode, der Objektivierung der Faserverläufe (Frey, Strack et al. 2012).

4.4. Bedeutung und Ausblick

In erster Linie auffällig war, dass insbesondere in den Kohorten der Patienten mit LGG und MET, eine geringe Anzahl an operationsbedingten Paresen festgestellt wurde. Die postoperative motorische Funktion, ebenso wie das Ausmaß der Tumorsektion, stehen in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität (Smith, Chang et al. 2008, McGirt, Mukherjee et al. 2009). Wenn in diesen Kohorten demnach mutmaßlich nur eine geringe Anzahl an Patienten Einbußen ihrer Lebensqualität postoperativ hinnehmen mussten, unterstreicht dies die Indikation zur neurochirurgischen Resektion der Hirntumore auch bei motorisch eloquenter Lokalisation.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie ist eine der ersten, die die Bedeutung des nTMS-basierten DTI-FT als Hilfsmittel zur Risikostratifizierung des motorischen Ergebnisses der

Patienten mit intrakraniellen Tumoren in motorisch eloquenten Arealen untersucht hat. Andere Untersuchungen konnten bereits demonstrieren, dass die LCD und der rMT unabhängig voneinander jeweils gute Indikatoren für die motorische Funktion der Patienten darstellen (Raffa, Conti et al. 2018). Die hier präsentierte Studie ist jedoch die erste Veröffentlichung, die auf die Korrelation zwischen rMT und LCD abhängig von operationsbedingten Paresen eingeht. Dieser Zusammenhang kann der Beurteilung der Integrität des Motorkortex und der subkortikalen motorischen Bahnen der Patienten mit intrakraniellen Tumoren dienen und signifikante Parameter zur besseren und individuelleren präoperativen Einschätzung einer möglichen Verschlechterung des motorischen Status der Patienten anbieten.

Die Parameter, die nach den Erkenntnissen dieser Studie zur Risikostratifizierung beitragen, berechnen sich aus den nTMS-basierten Daten, die bereits einen festen Baustein in der operativen Planung bilden. So stellt das Generieren dieser Parameter nur einen begrenzten Mehraufwand dar.

Unsere DTI-FT-Messungen wurden mit unterschiedlichen FAT (50 %, 75 % und 100 %) durchgeführt, somit erweitert sich die bereits durch Rosenstock, Grittner et al. (2017) vorgestellte Datensammlung. Um langfristig eine bessere Reliabilität zu generieren, sollte in kommenden Studien das DTI-FT mit jeweils 50 % FAT, 75 % FAT und 100 % FAT durchgeführt werden. Der zukünftige Fokus sollte darüber hinaus auf der Etablierung einer einheitlichen Ermittlung des CST anhand nTMS-basierter DTI-FT, die als objektive Methode des FT gilt, liegen, um bezüglich der LCD einheitliche und besser vergleichbare Daten zu generieren. Dies könnte dazu beitragen, zentrumsübergreifende Leitlinien zur verbesserten intra- und perioperativen Versorgung der Patienten mit intrakraniellen Tumoren in motorisch eloquenten Arealen zu erstellen.

4.4.1. Einteilung der Patienten in Risikogruppen

Durch eine individuelle präoperative Risikostratifizierung und systematische Einteilung der Patienten in Risikogruppen könnte die Indikationsstellung zur operativen Resektion einer intrakraniellen Neoplasie in mutmaßlich motorisch eloquenten Arealen erleichtert werden. Das Gleichgewicht zwischen dem Benefit einer kompletten makroskopischen Resektion und dem

Risiko einer operationsbedingten permanenten Parese könnte somit besser ausbalanciert werden. Darüber hinaus könnte durch das Erkennen von Hochrisikopatienten eine frühzeitige Indikation zur Verlegung in ein hochspezialisiertes neurochirurgisches Zentrum zur operativen Therapie gestellt werden. Außerdem wäre es möglich, bereits präoperativ eine zielgerichtetere adjuvante Therapie und Rehabilitationsmöglichkeit zu planen.

Rosenstock, Grittner et al. (2017) gelang eine Einteilung der Patienten mithilfe präoperativ erhobener nTMS-Parameter in Niedrig- und Hochrisikogruppen. Aus der hier vorgestellten Studie lässt sich die Erkenntnis gewinnen, dass Patienten mit gleichermaßen erregbaren Hemisphären ein besseres klinisches Ergebnis zu erwarten haben und somit einer Niedrigrisikogruppe zugeteilt werden können, Patienten mit einem pathologischen rMT-Quotienten hingegen zur Hochrisikogruppe gezählt werden sollten. Weiterführend konnte mit den vorliegenden Daten ein Sicherheitsabstand der LCD von 12 mm definiert werden, ab dem keine operationsbedingten Paresen auftraten. Gemäß unseren Untersuchungen schließt die Niedrigrisikogruppe also Patienten ein, die keinen pathologischen rMT-Quotienten aufweisen beziehungsweise deren LCD ≥ 12 mm beträgt. In dieser Patientengruppe ist eine komplette makroskopische Resektion die Therapie der Wahl. Bei Patienten der Hochrisikogruppe, also jenen, bei denen die LCD < 12 mm beziehungsweise ein pathologischer rMT-Quotient errechnet werden kann, ist eine zurückhaltende Resektion mit präziser präoperativer Planung und zwingendem IONM indiziert.

4.4.2. Einfluss auf das Intraoperative Neuromonitoring

Mehrere Autoren machten darauf aufmerksam, dass das IONM vor allem in Hinblick auf die Kartierung des CST begrenzt ist und, dass die unvollständige Darstellung des CST als eine Ursache für operationsbedingte permanente Paresen angesehen werden kann (Seidel, Beck et al. 2013, Raabe, Beck et al. 2014). Im Rahmen dieser Studie wurde das IONM bei allen Patienten durch die dreidimensionale DTI-FT-basierte Darstellung des CST ergänzt. Raffa, Conti et al. (2018) postulierten in diesem Zusammenhang eine vollständigere intraoperative Kartierung des CST und ein dadurch verbessertes klinisches Ergebnis der Patienten.

Bereits durch mehrere Studien wurde ein Sicherheitsabstand bezüglich jener LCD ermittelt, ab der die Patienten keine Verschlechterung ihres motorischen Status erleiden (Voss, Meier et al. 2013, Rosenstock, Grittner et al. 2017). Anhand dessen, dass diese Patienten durch ein IONM nicht zusätzlich profitieren, kann nun darüber diskutiert werden, ob ein IONM während des operativen Vorgehens in der Niedrigrisikogruppe sinnvoll ist. Ein Verzicht könnte den operativen Ablauf vereinfachen und dazu beitragen, Ressourcen zu sparen. In diesem Zusammenhang ist aber auch eine durch das durchgeführte IONM gewonnene Sicherheit des operierenden Neurochirurgen nicht außer Acht zu lassen. Dies führe zu einer intraoperativ besser erfassbaren Anatomie und damit großzügigeren Resektion der intrakraniellen Tumoren und erhöhe somit die Rate an Komplettresektionen (Frey, Strack et al. 2012, Krieg, Shiban et al. 2012a, Picht, Strack et al. 2012). Damit einher gehen bessere postoperative klinische Ergebnisse (Smith, Chang et al. 2008, Jakola, Gulati et al. 2012). Dieser Nebeneffekt sollte berücksichtigt werden, wenn über einen Verzicht auf das IONM diskutiert wird.

4.4.3. Einfluss der Plastizität

Bereits Rutten et Ramsey (2010) warnten vor der klassischen statischen Sicht auf die funktionelle Organisation der hirneigenen Prozesse. Es konnte bewiesen werden, dass nicht alle mittels DES eingestuften motorisch eloquenten Areale tatsächlich für die Erhaltung einer bestimmten Funktion unentbehrlich sind. So zeigten Krainik, Duffau et al. (2004) dass eine Dysfunktion des SMA in der betroffenen Hemisphäre durch die kontralaterale Hemisphäre kompensiert werden kann. Die Erkenntnis, dass die Resektion einiger, nach heutiger Definition, motorisch eloquenter Areale lediglich zu transienten operationsbedingten Paresen führt und keine permanenten Paresen hervorruft, zeigt die Grenzen der Aussagekraft der aktuellen Möglichkeit zur Kartierung auf.

Hierbei bleibt zu beachten, dass sich die Fähigkeit zur Plastizität zwischen der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre unterscheidet (Karni, Meyer et al. 1995, Sanes et Donoghue 2000). Die Entscheidung, ob ein Areal als motorisch eloquent oder als nicht motorisch eloquent eingestuft wird, sollte demnach auch abhängig von der Lokalisation in der dominanten oder nicht-dominanten Hemisphäre sein. Krainik, Duffau et al. (2004)

beschrieben, dass die supplementär motorischen Areale im Gegensatz zu den primär motorischen Arealen eine bessere Reorganisationsfähigkeit besitzen, entsprechend sollte zwischen supplementär-motorischen Arealen und primär motorischem Kortex unterschieden werden. Ein weiterer Einfluss besteht darin, dass die Fähigkeit zur intrakraniellen Reorganisation mit steigendem Alter abnimmt (Muller-Dahlhaus, Orekhov et al. 2008, Pascual-Leone et Taylor 2011, Polimanti, Simonelli et al. 2016).

Einige Autoren stellen in Aussicht, dass die nTMS ein besseres Verständnis der neurofunktionalen Dynamik erlauben und somit die therapeutische Vorgehensweise bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren nachhaltig prägen könnte (Tharin et Golby 2007, Forster, Limbart et al. 2014). O'Shea, Johansen-Berg et al. (2007) beschrieben einen Forschungsansatz, in dessen Rahmen mittels repetitiver nTMS eine induzierte Reorganisation der intrakraniellen motorischen Funktionen zeitnah mittels fMRT demonstriert wurde.

Künftige Studien sollten diesen Aspekt der Plastizität mitberücksichtigen und so das Phänomen der postoperativen funktionellen Reorganisation bestimmter Areale mit dem Ziel diese prognostizieren zu können untersuchen. So könnte zwischen scheinbar motorisch eloquenten Arealen, die reseziert werden können, und tatsächlich motorisch eloquenten Arealen, die intraoperativ verschont werden sollten, unterschieden werden.

4.5. Limitationen

Obwohl ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumorentitäten in die Studie eingeschlossen wurde, traten innerhalb der Kohorten der Patienten mit LGG und der Patienten mit MET eine so geringe Anzahl an motorischen Defiziten auf, dass nur begrenzt statistische Aussagen erfolgen konnten. So sind die hier vorgestellten Ergebnisse weitgehend auf Patienten mit HGG beschränkt. Um auch für LGG und MET belastbare Daten zu generieren, sollten zukünftige Studien mit einer größeren Patientenzahl mit unterschiedlichen Tumorentitäten durchgeführt werden.

Im Rahmen der Diskussion der Einflüsse der Patientenmerkmale auf die neurophysiologischen Parameter bei der nTMS-basierten Kartierung der motorischen Areale wurde bereits auf das Alter eingegangen. Entsprechender Literatur ist zu entnehmen, dass mit steigendem Alter ein

höherer rMT-Wert einhergeht. Obwohl die hier vorgestellten sowie zuvor publizierten Ergebnisse keinen entsprechenden signifikanten Zusammenhang darlegen, sollte dieser mögliche Einfluss bei der Beurteilung unserer Ergebnisse mit in Betracht gezogen werden.

Die Ergebnisse dieser Studien lassen einen Schluss vom rMT-Quotienten auf den zu erwartenden postoperativen Status zu. Ein entsprechender Grenzwert für den rMT-Quotienten lässt sich allerdings durch unsere Daten bei fehlender Signifikanz, mutmaßlich aufgrund eines zu kleinen Patientenkollektivs, nicht definieren. Eine vergleichbare Studie mit einem erweiterten Patientenkollektiv wäre hierfür voraussichtlich vonnöten.

Das nicht nTMS-basierte DTI-FT scheitert bei der Darstellung der Fasern vom lateralen Anteil des Homunculus (Weiss Lucas, Tursunova et al. 2017). Diese Lücke kann durch das nTMS-basierte DTI-FT gefüllt werden. In dieser Studie wurde jedoch keine Kartierung der kortikalen Repräsentation der Gesichtsmuskulatur durchgeführt, wodurch möglicherweise nicht alle Fasern des CST erfasst wurden, was sowohl einen Einfluss auf die LCD als auch auf die Korrelationen mit der Faseranzahl gehabt haben könnte. Ebenso muss darauf hingewiesen werden, dass sich die Kartierung der unteren Extremität trotz hoher Stimulationsintensität oft schwierig gestaltete und nicht bei allen Patienten gelang.

Das für diese Dissertation verwendete nTMS-basierte DTI-FT hat bereits einen wichtigen Stellwert in der Erfassung großer Bahnsysteme, wie zum Beispiel der Pyramidenbahn. Jedoch stößt sie bei komplexen Faserverläufen an die Grenzen der Auflösung. Henderson, Abdullah et al. (2020) stellten hierzu „High Angular Resolution Diffusion Imaging“ (HARDI) vor, die mithilfe von Diffusionsaufnahmen mit höherer Winkelauflösung eine bessere und genauere Darstellung von Kreuzungen und Auffächerungen der Bahnsysteme innerhalb der weißen Substanz ermöglicht. Aktuell haben diese Methoden ihren Weg in den klinischen Alltag noch nicht gefunden, da sie mit einem ungleich höheren Zeitaufwand verbunden sind.

4.6. Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Studie war es, Parameter zur Risikostratifizierung anhand der präoperativ erhobenen Daten zu evaluieren.

Die LCD stellt einen quantitativen Parameter für die räumliche Beziehung zwischen Hirntumor und CST dar. Es konnte ein Sicherheitsabstand der LCD von 12 mm definiert werden, ab dem es zu keiner operationsbedingten Parese kam. Dieser wurde im Rahmen der hier vorgestellten Studie als signifikanter Parameter zur Risikostratifizierung der Patienten definiert.

Der rMT stellt einen quantitativen Wert für die Exzitabilität der betroffenen Hemisphären dar. Ein pathologisch erhöhter rMT-Quotient wies auf eine postoperative Verschlechterung des motorischen Status hin. Dieser konnte ebenso als Parameter zur Risikostratifizierung der Patienten bestätigt werden.

Diese Erkenntnisse ermöglichen bereits präoperativ eine bessere und individuellere Beratung und Aufklärung der Patienten bezüglich des zu erwartenden postoperativen motorischen Status.

Bislang gibt es nur wenige Forschungsarbeiten, die auf den prädiktiven Nutzen von nTMS eingehen. So gelten die hier vorgestellten Ergebnisse als Erweiterung und Validierung der durch Rosenstock, Grittner et al. (2017) vorgestellten Daten und sollen als Anstoß für weitere Studien über die Wertigkeit und den Nutzen der nTMS und des nTMS-basierten DTI-FT dienen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1. Englisch

Navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) and diffusion tensor imaging fiber tracking (DTI-FT) based on nTMS data are increasingly used for preoperative planning and resection guidance in patients suffering from motor-eloquent brain tumors. The present study explores whether nTMS-based DTI-FT can also be used for individual preoperative risk assessment regarding surgery-related motor impairment.

Data derived from preoperative nTMS motor mapping and subsequent nTMS-based tractography in 86 patients were analyzed. All patients suffered from high-grade glioma (HGG), low-grade glioma (LGG), or intracranial metastasis (MET). In this context, nTMS-based DTI-FT was carried out at a range of fractional anisotropy (FA) levels based on an individualized fractional anisotropy threshold (FAT; tracking with 50 % FAT, 75 % FAT, and 100 % FAT), which was defined as the highest FA value allowing for visualization of fibers (100 % FAT). Minimum lesion-to-corticospinal-tract distances (LCD) were measured, and fiber numbers of the reconstructed corticospinal tract (CST) were assessed. These data were then correlated with the preoperative, postoperative, and follow-up status of motor function and the Resting Motor Threshold (rMT).

A statistically significant difference in LCD was observed between patients with HGG with no impairment and those who developed surgery-related transient or permanent motor deficits (75 % FAT: $p = 0,0149$; 100 % FAT: $p = 0,0233$). In this context, no patient with an $LCD \geq 12$ mm suffered from any new surgery-related permanent paresis (50 % FAT and 75 % FAT). Furthermore, comparatively strong negative correlations were observed between the rMT and LCD of patients with surgery-related transient (50 % FAT: $r_s = -0,8660$; 75 % FAT: $r_s = -0,8660$) and surgery-related permanent paresis (50 % FAT: $r_s = -0,7656$; 75 % FAT: $r_s = -0,6763$).

This is one of the first studies to show a direct correlation between imaging, clinical status, and neurophysiological markers for the integrity of the motor system in brain tumor patients. The findings suggest that nTMS-based DTI-FT might be suitable for individual risk assessment in

patients with HGG, in addition to be a surgery-planning tool. Importantly, necessary data for risk assessment were obtained without significant additional efforts, making our approach potentially useful for direct clinical use.

5.2. Deutsch

Die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) sowie das nTMS-basierte Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking (DTI-FT) werden zunehmend im Rahmen der präoperativen Planung und der intraoperativen Tumorresektion bei Patienten mit Tumoren in motorisch eloquenten Arealen eingesetzt. Die Studie, auf der diese Arbeit basiert, sollte untersuchen, inwiefern das nTMS-basierte DTI-FT zur individuellen Risikostratifizierung in Hinblick auf operationsbedingte Paresen angewendet werden kann.

Die Grundlage hierfür bildeten Daten aus nTMS-basierten Kartierungen motorischer Areale sowie aus nTMS-basierten DTI-FT von 86 Patienten. Alle Patienten litten an einem höhergradigen Gliom (HGG), einem niedriggradigen Gliom (LGG) oder an einer intrakraniellen Metastase (MET). Im Rahmen des nTMS-basierten DTI-FT wurde der individuelle Fractional Anisotropy Threshold (FAT) ermittelt. Dieser stellt den größtmöglichen Wert der Fractional Anisotropy (FA) dar, bei dem Fasern detektiert wurden. Das DTI-FT wurde anschließend für 50 %, 75 % und 100 % des FAT wiederholt wobei jeweils ein farbkodierter corticospinaler Trakt (CST) entstand. Die minimale Distanz zwischen Tumor und CST (LCD) wurde ausgemessen und die Faseranzahl des CST ausgelesen. Diese Daten wurden mit dem Resting Motor Threshold (rMT) sowie dem motorischen Status der Patienten prä- und postoperativ sowie in den Nachsorge-Untersuchungen korreliert.

Im Vergleich der LCD zwischen Patienten mit HGG ohne operationsbedingte Parese und jenen, die entweder eine transiente oder permanente operationsbedingte Parese erlitten, wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet (75 % FAT: $p = 0,0149$; 100 % FAT: $p = 0,0233$). In diesem Zusammenhang konnte festgestellt werden, dass ab einer $LCD \geq 12$ mm bei keinem der Patienten eine operationsbedingte Parese auftrat (50 % FAT und 75 % FAT). Weiterhin konnte eine negative Korrelation zwischen rMT und LCD bei Patienten mit einer transienten operationsbedingten Parese (Spearman-Korrelationskoeffizient; 50 % FAT: $r_s = -0,8660$; 75 % FAT: $r_s = -0,8660$) und einer permanenten operationsbedingten Parese (50 % FAT: $r_s = -0,7656$; 75 % FAT: $r_s = -0,6763$) festgestellt werden.

Dies ist eine der ersten Forschungsarbeiten, die einen direkten Zusammenhang zwischen Bildgebung, klinischem Status der Patienten sowie neurophysiologischen Parametern zur Untersuchung der Integrität des motorischen Systems bei Hirntumorpatienten demonstriert. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das nTMS-basierte DTI-FT zusätzlich zum Einsatz in der präoperativen Planung, zur individuellen Risikostratifizierung bei HGG Patienten geeignet ist. Maßgeblich hierfür ist, dass die entsprechenden Daten ohne erheblichen zusätzlichen Arbeitsaufwand im Rahmen der üblichen OP-Vorbereitung zur Verfügung stehen, sodass diese Methode gut in den klinischen Alltag integriert werden kann.

6. REFERENZEN

- AbuHasan, Q. and S. Munakomi (2020).** Neuroanatomy, Pyramidal Tract. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Al Masri, O. (2011).** "An essay on the human corticospinal tract: history, development, anatomy, and connections." *Neuroanatomy* 10: 1-4.
- Alexopoulos, G., U. Cikla, N. El Tecle, N. Kulkarni, M. Pierson, P. Mercier, J. Kemp, J. Coppens, S. Mahmoud, M. Sehi, R. Bucholz and S. Abdulrauf (2019).** "The Value of White Matter Tractography by Diffusion Tensor Imaging in Altering a Neurosurgeon's Operative Plan." *World Neurosurg* 132: e305-e313.
- Almenawer, S. A., J. H. Badhiwala, W. Alhazzani, J. Greenspoon, F. Farrokhyar, B. Yarascavitch, A. Algird, E. Kachur, A. Cenic, W. Sharieff, P. Klurfan, T. Gunnarsson, O. Ajani, K. Reddy, S. K. Singh and N. K. Murty (2015).** "Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis." *Neuro Oncol* 17(6): 868-881.
- Amassian, V., M. Stewart, G. Quirk and J. Rosenthal (1987).** "Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex." *Neurosurgery* 20(1): 74-93.
- Amunts, K. and K. Zilles (2015).** "Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann." *Neuron* 88(6): 1086-1107.
- Arfanakis, K., M. Gui and M. Lazar (2006).** "Optimization of white matter tractography for pre-surgical planning and image-guided surgery." *Oncology reports* 15(4): 1061-1064.
- Association, W. M. (1964).** "Human experimentation. Code of ethics of the world medical association. Declaration of Helsinki." *British medical journal* 2(5402): 177-177.
- Atlas, S. W., R. S. Howard, 2nd, J. Maldjian, D. Alsop, J. A. Detre, J. Listerud, M. D'Esposito, K. D. Judy, E. Zager and M. Stecker (1996).** "Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral gliomas: findings and implications for clinical management." *Neurosurgery* 38(2): 329-338.
- Bagadia, A., H. Purandare, B. K. Misra and S. Gupta (2011).** "Application of magnetic resonance tractography in the perioperative planning of patients with eloquent region intra-axial brain lesions." *J Clin Neurosci* 18(5): 633-639.
- Bailey, P. D., D. Zaca, M. M. Basha, S. Agarwal, S. K. Gujar, H. I. Sair, J. Eng and J. J. Pillai (2015).** "Presurgical fMRI and DTI for the Prediction of Perioperative Motor and Language Deficits in Primary or Metastatic Brain Lesions." *J Neuroimaging* 25(5): 776-784.
- Bandettini, P. A., E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky and J. S. Hyde (1992).** "Time course EPI of human brain function during task activation." *Magn Reson Med* 25(2): 390-397.
- Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985).** "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." *Lancet* 1(8437): 1106-1107.
- Barz, A., A. Noack, P. Baumgarten, V. Seifert and M. T. Forster (2018).** "Motor Cortex Reorganization in Patients with Glioma Assessed by Repeated Navigated Transcranial Magnetic Stimulation-A Longitudinal Study." *World Neurosurg* 112: e442-e453.
- Bashir, S., J. M. Perez, J. C. Horvath, C. Pena-Gomez, M. Vernet, A. Capia, M. Alonso-Alonso and A. Pascual-Leone (2014).** "Differential effects of motor cortical excitability and plasticity in young and old individuals: a Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) study." *Front Aging Neurosci* 6: 111.
- Basser, P. J., J. Mattiello and D. LeBihan (1994).** "MR diffusion tensor spectroscopy and imaging." *Biophysical journal* 66(1): 259-267.
- Bastian, H. C. (1869).** "Note on the Localisation of Function in the Cerebral Hemispheres." *Journal of Mental Science* 14(68): 454-460.
- Bello, L., A. Castellano, E. Fava, G. Casaceli, M. Riva, G. Scotti, S. M. Gaini and A. Falini (2010).** "Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations." *Neurosurg Focus* 28(2): E6.
- Berger, M. (1996).** "Minimalism through intraoperative functional mapping." *Clinical neurosurgery* 43: 324.

Berger, M. S., G. A. Ojemann and E. Lettich (1990). "Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery." *Neurosurg Clin N Am* 1(1): 65-80.

Berman, J. I., M. S. Berger, P. Mukherjee and R. G. Henry (2004). "Diffusion-tensor imaging—guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas." *Journal of neurosurgery* 101(1): 66-72.

Berthoz, A. (1997). "Parietal and hippocampal contribution to topokinetic and topographic memory." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352(1360): 1437-1448.

Bestmann, S., O. Swayne, F. Blankenburg, C. C. Ruff, J. Teo, N. Weiskopf, J. Driver, J. C. Rothwell and N. S. Ward (2010). "The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI." *J Neurosci* 30(36): 11926-11937.

Black, P. M. and S. F. Ronner (1987). "Cortical mapping for defining the limits of tumor resection." *Neurosurgery* 20(6): 914-919.

Bonney, P. A., A. K. Conner, L. B. Boettcher, A. A. Cheema, C. A. Glenn, A. D. Smitherman, N. A. Pittman and M. E. Sughrue (2017). "A simplified method of accurate postprocessing of diffusion tensor imaging for use in brain tumor resection." *Operative Neurosurgery* 13(1): 47-59.

Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues, Barth.

Bulubas, L. (2019). "Motor areas in patients with motor eloquent brain tumors, insights derived from navigated transcranial magnetic stimulation mapping." *Dissertation*, Technische Universität München.

Bulubas, L., J. Sabih, A. Wohlschlaeger, N. Sollmann, T. Hauck, S. Ille, F. Ringel, B. Meyer and S. M. Krieg (2016). "Motor areas of the frontal cortex in patients with motor eloquent brain lesions." *J Neurosurg* 125(6): 1431-1442.

Bulubas, L., N. Sollmann, N. Tanigawa, C. Zimmer, B. Meyer and S. M. Krieg (2018). "Reorganization of Motor Representations in Patients with Brain Lesions: A Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Study." *Brain Topogr* 31(2): 288-299.

Butenschon, V. M., S. Ille, N. Sollmann, B. Meyer and S. M. Krieg (2018). "Cost-effectiveness of preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation in patients with high-grade glioma." *Neurosurg Focus* 44(6): E18.

Caras, A., L. Mugge, W. K. Miller, T. R. Mansour, J. Schroeder and A. Medhkour (2020). "Usefulness and Impact of Intraoperative Imaging for Glioma Resection on Patient Outcome and Extent of Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis." *World Neurosurg* 134: 98-110.

Casali, A. G., S. Casarotto, M. Rosanova, M. Mariotti and M. Massimini (2010). "General indices to characterize the electrical response of the cerebral cortex to TMS." *Neuroimage* 49(2): 1459-1468.

Charcot, J. M. (1883). Lectures on the localisation of cerebral and spinal diseases, New Sydenham Society.

Cheney, P. D. (1985). "Role of cerebral cortex in voluntary movements: A review." *Physical therapy* 65(5): 624-635.

Chouinard, P. A. and T. Paus (2006). "The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex." *Neuroscientist* 12(2): 143-152.

Cicinelli, P., P. Pasqualetti, M. Zaccagnini, R. Traversa, M. Oliveri and P. M. Rossini (2003). "Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study." *Stroke* 34(11): 2653-2658.

Clark, C. A., T. R. Barrick, M. M. Murphy and B. A. Bell (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., C. Musahl, H. Henkes, D. Horvath-Rizea, M. Bittl, C. Weissbach and N. Hopf (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.

Coenen, V. A., T. Krings, H. Axer, J. Weidemann, H. Kränzlein, F.-J. Hans, A. Thron, J. M. Gilsbach and V. Rohde (2003). "Intraoperative three-dimensional visualization of the

pyramidal tract in a neuronavigation system (PTV) reliably predicts true position of principal motor pathways." *Surgical neurology* 60(5): 381-390.

Cohen, D. (1972). "Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer." *Science* 175(4022): 664-666.

Cohen, J. (1992). "A power primer." *Psychological bulletin* 112(1): 155.

Conti, A., G. Raffa, F. Granata, V. Rizzo, A. Germano and F. Tomasello (2014). "Navigated transcranial magnetic stimulation for "somatotopic" tractography of the corticospinal tract." *Neurosurgery* 10 Suppl 4: 542-554; discussion 554.

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

Dauguet, J., S. Peled, V. Berezovskii, T. Delzescaux, S. K. Warfield, R. Born and C.-F. Westin (2006). 3D histological reconstruction of fiber tracts and direct comparison with diffusion tensor MRI tractography. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Springer.

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

Di Lazzaro, V., A. Oliviero, F. Pilato, E. Saturno, A. Insola, P. Mazzone, P. A. Tonali and J. C. Rothwell (2002). "Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape." *Clin Neurophysiol* 113(1): 114-119.

Donoghue, J. P. and J. N. Sanes (1994). "Motor areas of the cerebral cortex." *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society* 11(4): 382-396.

du Boisgueheneuc, F., R. Levy, E. Volle, M. Seassau, H. Duffau, S. Kinkingnehun, Y. Samson, S. Zhang and B. Dubois (2006). "Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study." *Brain* 129(Pt 12): 3315-3328.

Duffau, H. (2000). "Intraoperative direct subcortical stimulation for identification of the internal capsule, combined with an image-guided stereotactic system during surgery for basal ganglia lesions." *Surgical neurology* 53(3): 250-254.

Duffau, H. (2006). "Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications." *Journal of clinical neuroscience* 13(9): 885-897.

Duffau, H., L. Capelle, D. Denvil, N. Sichez, P. Gatignol, M. Lopes, M. Mitchell, J. Sichez and R. Van Effenterre (2003a). "Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74(7): 901-907.

Duffau, H., L. Capelle, D. Denvil, N. Sichez, P. Gatignol, L. Taillandier, M. Lopes, M.-C. Mitchell, S. Roche and J.-C. Muller (2003b). "Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients." *Journal of neurosurgery* 98(4): 764-778.

Duffau, H., D. Denvil and L. Capelle (2002a). "Long term reshaping of language, sensory, and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(4): 511-516.

Duffau, H., D. Denvil, M. Lopes, F. Gasparini, L. Cohen, L. Capelle and R. Van Effenterre (2002b). "Intraoperative mapping of the cortical areas involved in multiplication and subtraction: an electrostimulation study in a patient with a left parietal glioma." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73(6): 733-738.

Duffau, H., M. Lopes, F. Arthuis, A. Bitar, J. P. Sichez, R. Van Effenterre and L. Capelle (2005). "Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(6): 845-851.

Duffau, H. and E. Mandonnet (2013). "The "onco-functional balance" in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life." *Acta Neurochir (Wien)* 155(6): 951-957.

Dum, R. P. and P. L. Strick (1991). "The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe." *Journal of Neuroscience* 11(3): 667-689.

Dymarkowski, S., S. Sunaert, S. Van Oostende, P. Van Hecke, G. Wilms, P. Demaerel, B. Nuttin, C. Plets and G. Marchal (1998). "Functional MRI of the brain: localisation of eloquent cortex in focal brain lesion therapy." *European radiology* 8(9): 1573-1580.

EI-Baba, R. M. and M. P. Schury (2020). Neuroanatomy, Frontal Cortex. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

Fandino, J., S. S. Kollias, H. G. Wieser, A. Valavanis and Y. Yonekawa (1999). "Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex." *J Neurosurg* 91(2): 238-250.

Faraci, F. M. and J. E. Brian Jr (1994). "Nitric oxide and the cerebral circulation." *Stroke* 25(3): 692-703.

Fekete, G., L. Novák, L. Erőss, D. Fabó and L. Bognár (2015). "[Intraoperativ electrophysiological monitoring during neurosurgery on eloquent structures]." *Ideggyogy Sz* 68(1-2): 37-45.

Ferrier, D. (1873). "The Localization of Function in the Brain." 22(148-155): 228-232.

Forster, M. T., E. Hattingen, C. Senft, T. Gasser, V. Seifert and A. Szelenyi (2011). "Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors." *Neurosurgery* 68(5): 1317-1324; discussion 1324-1315.

Forster, M. T., M. Limbart, V. Seifert and C. Senft (2014). "Test-retest reliability of navigated transcranial magnetic stimulation of the motor cortex." *Neurosurgery* 10 Suppl 1: 51-55; discussion 55-56.

Fox, P. T., M. E. Raichle, M. A. Mintun and C. Dence (1988). "Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity." *Science* 241(4864): 462-464.

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

Frey, D., V. Strack, E. Wiener, D. Jussen, P. Vajkoczy and T. Picht (2012). "A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values." *Neuroimage* 62(3): 1600-1609.

Fried, I., A. Katz, G. McCarthy, K. J. Sass, P. Williamson, S. S. Spencer and D. D. Spencer (1991). "Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation." *Journal of Neuroscience* 11(11): 3656-3666.

Gabriel, M., N. P. Brennan, K. K. Peck and A. I. Holodny (2014). "Blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging for presurgical planning." *Neuroimaging Clinics* 24(4): 557-571.

Ganslandt, O., R. Fahlbusch, C. Nimsky, H. Kober, M. Möller, R. Steinmeier, J. Romstöck and J. Vieth (1999). "Functional neuronavigation with magnetoencephalography: outcome in 50 patients with lesions around the motor cortex." *Journal of neurosurgery* 91(1): 73-79.

Giussani, C., F.-E. Roux, J. Ojemann, E. P. Sganzerla, D. Pirillo and C. Papagno (2010). "Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies." *Neurosurgery* 66(1): 113-120.

Gray, H. and W. Lewis (1918). "Anatomy of the human body. 20th." *Philadelphia and New York, Lea & Febiger*.

Haglund, M. M., M. S. Berger, M. Shamseldin, E. Lettich and G. A. Ojemann (1994). "Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas." *Neurosurgery* 34(4): 567-576; discussion 576.

Halsband, U. and R. K. Lange (2006). "Motor learning in man: a review of functional and clinical studies." *Journal of Physiology-Paris* 99(4-6): 414-424.

Henderson, F., K. G. Abdullah, R. Verma and S. Brem (2020). "Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential." *Neurosurg Focus* 48(2): E6.

Hendler, T., P. Pianka, M. Sigal, M. Kafri, D. Ben-Bashat, S. Constantini, M. Graif, I. Fried and Y. Assaf (2003). "Delineating gray and white matter involvement in brain lesions:

three-dimensional alignment of functional magnetic resonance and diffusion-tensor imaging." *J Neurosurg* 99(6): 1018-1027.

Herbet, G., M. Maheu, E. Costi, G. Lafargue and H. Duffau (2016). "Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients." *Brain* 139(Pt 3): 829-844.

Hervey-Jumper, S. L. and M. S. Berger (2016). "Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma." *J Neurooncol* 130(2): 269-282.

Holodny, A. I., D. M. Gor, R. Watts, P. H. Gutin and A. M. Ulug (2005). "Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports." *Radiology* 234(3): 649-653.

Holodny, A. I., M. Schulder, W. C. Liu, J. A. Maldjian and A. J. Kalnin (1999). "Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery." *American journal of neuroradiology* 20(4): 609-612.

Ilmoniemi, R. J., J. Ruohonen and J. Karhu (1999). "Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain." *Crit Rev Biomed Eng* 27(3-5): 241-284.

Ilmoniemi, R. J., J. Virtanen, J. Ruohonen, J. Karhu, H. J. Aronen, R. Näätänen and T. Katila (1997). "Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity." *Neuroreport* 8(16): 3537-3540.

Ius, T., E. Angelini, M. Thiebaut de Schotten, E. Mandonnet and H. Duffau (2011). "Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain"." *Neuroimage* 56(3): 992-1000.

Iwasaki, S., H. Nakagawa, A. Fukusumi, K. Kichikawa, K. Kitamura, H. Otsuji, H. Uchida, H. Ohishi, K. Yaguchi, H. Sumie and et al. (1991). "Identification of pre- and postcentral gyri on CT and MR images on the basis of the medullary pattern of cerebral white matter." *Radiology* 179(1): 207-213.

Jackson, J. H. (1873). On the localisation of movements in the brain, J. and A. Churchill.

Jakola, A. S., S. Gulati, U. S. Nerland and O. Solheim (2012). "Patient selection and clinical outcomes in patients operated for brain metastases--is specialty of the referring physicians a prognostic factor?" *Br J Neurosurg* 26(5): 679-683.

Jane, J. A., D. Yashon, W. DeMyer and P. C. Bucy (1967). "The contribution of the precentral gyrus to the pyramidal tract of man." *Journal of neurosurgery* 26(2): 244-248.

Jasper, H., R. Lende and T. Rasmussen (1960). "Evoked potentials from the exposed somato-sensory cortex in man." *The Journal of nervous and mental disease* 130(6): 526-537.

Javed, K., V. Reddy, M. D. J and M. Wroten (2020a). Neuroanatomy, Wernicke Area. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

Javed, K., V. Reddy and F. Lui (2020b). Neuroanatomy, Cerebral Cortex. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

Jeurissen, B., M. Descoteaux, S. Mori and A. Leemans (2019). "Diffusion MRI fiber tractography of the brain." *NMR in Biomedicine* 32(4): e3785.

Jo, J. Y., A. Lee, M. S. Kim, E. Park, W. H. Chang, Y. I. Shin and Y. H. Kim (2016). "Prediction of Motor Recovery Using Quantitative Parameters of Motor Evoked Potential in Patients With Stroke." *Ann Rehabil Med* 40(5): 806-815.

Jung, J., J. P. Lavrador, S. Patel, A. Giamouriadis, J. Lam, R. Bhangoo, K. Ashkan and F. Vergani (2019). "First United Kingdom Experience of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Preoperative Mapping of Brain Tumors." *World Neurosurg* 122: e1578-e1587.

Kamada, K., T. Todo, T. Ota, K. Ino, Y. Masutani, S. Aoki, F. Takeuchi, K. Kawai and N. Saito (2009). "The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation." *Journal of neurosurgery* 111(4): 785-795.

Karni, A., G. Meyer, P. Jezard, M. M. Adams, R. Turner and L. G. Ungerleider (1995). "Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning." *Nature* 377(6545): 155-158.

Kobayashi, Y. (2016). "[Neuroanatomy of the Parietal Association Areas]." *Brain Nerve* 68(11): 1301-1312.

Kombos, T., T. Picht, A. Derdilopoulos and O. Suess (2009). "Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas." *J Clin Neurophysiol* 26(6): 422-425.

Krainik, A., H. Duffau, L. Capelle, P. Cornu, A. L. Boch, J. F. Mangin, D. Le Bihan, C. Marsault, J. Chiras and S. Lehericy (2004). "Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area." *Neurology* 62(8): 1323-1332.

Krakowiak, M., P. Sloniewski, J. Dzierzanowski and T. Szmuda (2015). "Future of the nerve fibres imaging: tractography application and development directions." *Folia Morphol (Warsz)* 74(3): 290-294.

Kreidenhuber, R., X. De Tiège and S. Rampp (2019). "Presurgical Functional Cortical Mapping Using Electromagnetic Source Imaging." *Front Neurol* 10: 628.

Krieg, S. M., N. H. Buchmann, J. Gempt, E. Shiban, B. Meyer and F. Ringel (2012). "Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation--a feasibility study." *Acta Neurochir (Wien)* 154(3): 555-563.

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

Krieg, S. M. and B. Meyer (2016). "Funktionelles Mapping." *Neurochirurgie Scan* 4(03): 233-245.

Krieg, S. M., J. Sabih, L. Bulubasova, T. Obermueller, C. Negwer, I. Janssen, E. Shiban, B. Meyer and F. Ringel (2014). "Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions." *Neuro Oncol* 16(9): 1274-1282.

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

Krieg, S. M., E. Shiban, D. Droese, J. Gempt, N. Buchmann, H. Pape, Y. M. Ryang, B. Meyer and F. Ringel (2012b). "Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery." *Neurosurgery* 70(5): 1060-1070; discussion 1070-1061.

Krieg, S. M., N. Sollmann, T. Hauck, S. Ille, B. Meyer and F. Ringel (2014). "Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy." *BMC neuroscience* 15(1): 20.

Krieg, S. M., N. Sollmann, T. Obermueller, J. Sabih, L. Bulubas, C. Negwer, T. Moser, D. Droese, T. Boeckh-Behrens, F. Ringel and B. Meyer (2015). "Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation." *BMC Cancer* 15: 231.

Krishnan, R., A. Raabe, E. Hattingen, A. Szelenyi, H. Yahya, E. Hermann, M. Zimmermann and V. Seifert (2004). "Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome." *Neurosurgery* 55(4): 904-914; discussion 914-905.

Kwong, K. K., J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, R. Turner and et al. (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(12): 5675-5679.

Lazar, M., D. M. Weinstein, J. S. Tsuruda, K. M. Hasan, K. Arfanakis, M. E. Meyerand, B. Badie, H. A. Rowley, V. Houghton, A. Field and A. L. Alexander (2003). "White matter tractography using diffusion tensor deflection." *Hum Brain Mapp* 18(4): 306-321.

Le Bihan, D. (1996). "Functional MRI of the brain principles, applications and limitations." *J Neuroradiol* 23(1): 1-5.

Lee, J. J., Y. I. Kim, J. T. Hong, J. H. Sung, S. W. Lee and S. H. Yang (2014). "Intraoperative monitoring of motor-evoked potentials for supratentorial tumor surgery." *J Korean Neurosurg Soc* 56(2): 98-102.

Lemon, R. N. (2008). "Descending pathways in motor control." *Annu. Rev. Neurosci.* 31: 195-218.

Liepert, J., W. Miltner, H. Bauder, M. Sommer, C. Dettmers, E. Taub and C. Weiller (1998). "Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients." *Neuroscience letters* 250(1): 5-8.

Louis, D., H. Ohgaki, O. Wiestler, W. Cavenee, D. Figarella-Branger, G. Reifenberger and A. von Deimling (2016). "WHO classification and grading of tumours of the central nervous system." *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed., Revised.* Lyon: International Agency for Research Centre: 12-13.

Magill, S. T., S. J. Han, J. Li and M. S. Berger (2018). "Resection of primary motor cortex tumors: feasibility and surgical outcomes." *J Neurosurg* 129(4): 961-972.

Magistretti, P. J. and L. Pellerin (1997). Regulation by neurotransmitters of glial energy metabolism. *Brain Plasticity*, Springer: 137-143.

McGirt, M. J., D. Mukherjee, K. L. Chaichana, K. D. Than, J. D. Weingart and A. Quinones-Hinojosa (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.

Min, Z. G., C. Niu, Q. L. Zhang, M. Zhang and Y. C. Qian (2017). "Optimal Factors of Diffusion Tensor Imaging Predicting Corticospinal Tract Injury in Patients with Brain Tumors." *Korean J Radiol* 18(5): 844-851.

Moore, A. J. and D. W. Newell (2005). *Neurosurgery: principles and practice*, Springer Science & Business Media.

Mori, S., B. J. Crain, V. P. Chacko and P. C. Van Zijl (1999). "Three - dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 45(2): 265-269.

Moseley, M. E., Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H. Asgari, M. Wendland, J. Tsuruda and D. Norman (1990). "Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system." *Radiology* 176(2): 439-445.

Moser, T., L. Bulubas, J. Sabih, N. Conway, N. Wildschutz, N. Sollmann, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2017). "Resection of navigated transcranial magnetic stimulation-positive prerolandic motor areas causes permanent impairment of motor function." *Neurosurgery* 81(1): 99-110.

Moser, T. M. (2019). "Resektion nTMS-positiver prärolandischer Motorikareale verursacht permanente motorische Defizite." *Dissertation*, Technische Universität München.

Mueller, W. M., F. Z. Yetkin, T. A. Hammeke, G. L. Morris, 3rd, S. J. Swanson, K. Reichert, R. Cox and V. M. Haughton (1996). "Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors." *Neurosurgery* 39(3): 515-520; discussion 520-511.

Muller-Dahlhaus, J. F., Y. Orekhov, Y. Liu and U. Ziemann (2008). "Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation." *Exp Brain Res* 187(3): 467-475.

Nimsky, C., O. Ganslandt and R. Fahlbusch (2007a). "Implementation of fiber tract navigation." *Neurosurgery* 61(1 Suppl): 306-317; discussion 317-308.

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

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

Niskanen, E., P. Julkunen, L. Säisänen, R. Vanninen, P. Karjalainen and M. Könönen (2010). "Group - level variations in motor representation areas of thenar and anterior tibial muscles: Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Study." *Human brain mapping* 31(8): 1272-1280.

O'Shea, J., H. Johansen-Berg, D. Trief, S. Gobel and M. F. Rushworth (2007). "Functionally specific reorganization in human premotor cortex." *Neuron* 54(3): 479-490.

Ojemann, J. G., J. M. Neil, A.-M. MacLeod, D. L. Silbergeld, R. G. Dacey Jr, S. E. Petersen and M. E. Raichle (1998). "Increased functional vascular response in the region of a glioma." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 18(2): 148-153.

Ottenhausen, M., S. M. Krieg, B. Meyer and F. Ringel (2015). "Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery." *Neurosurg Focus* 38(1): E3.

Pascual-Leone, A., A. Amedi, F. Fregni and L. B. Merabet (2005). "The plastic human brain cortex." *Annu Rev Neurosci* 28: 377-401.

Pascual-Leone, A. and M. J. Taylor (2011). "A developmental framework of brain and cognition from infancy to old age." *Brain Topogr* 24(3-4): 183-186.

Patel, A., G. Biso and J. B. Fowler (2020). Neuroanatomy, Temporal Lobe. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.

Penfield, W. (1938). "The cerebral cortex in man." *Archives of Neurology & Psychiatry* 40(3): 417.

Penfield, W. and E. Boldrey (1937). "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation." *Brain* 60(4): 389-443.

Penfield, W. and T. Rasmussen (1950). "The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function."

Penfield, W. and K. Welch (1951). "The supplementary motor area of the cerebral cortex: a clinical and experimental study." *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 66(3): 289-317.

Picht, T., T. Kombos, P. Vajkoczy and O. Süß (2009). "36. TMS in Neurosurgery: One year experience with navigated TMS for preoperative analysis." *Clinical Neurophysiology* 1(120): e18.

Picht, T., S. Mularski, B. Kuehn, P. Vajkoczy, T. Kombos and O. Suess (2009). "Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery." *Neurosurgery* 65(6 Suppl): 93-98; discussion 98-99.

Picht, T., S. Schmidt, S. Brandt, D. Frey, H. Hannula, T. Neuvonen, J. Karhu, P. Vajkoczy and O. Suess (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.

Picht, T., V. Strack, J. Schulz, A. Zdunczyk, D. Frey, S. Schmidt and P. Vajkoczy (2012). "Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation." *Acta Neurochir (Wien)* 154(11): 2075-2081.

Polimanti, R., I. Simonelli, F. Zappasodi, M. Ventriglia, M. C. Pellicciari, L. Benussi, R. Squitti, P. M. Rossini and F. Tecchio (2016). "Biological factors and age-dependence of primary motor cortex experimental plasticity." *Neurol Sci* 37(2): 211-218.

Raabe, A., J. Beck, P. Schucht and K. Seidel (2014). "Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: evaluation of a new method." *J Neurosurg* 120(5): 1015-1024.

Raffa, G., A. Conti, A. Scibilia, S. M. Cardali, F. Esposito, F. F. Angileri, D. La Torre, C. Sindorio, R. V. Abbritti, A. Germano and F. Tomasello (2018). "The Impact of Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking of the Corticospinal Tract Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation on Surgery of Motor-Eloquent Brain Lesions." *Neurosurgery* 83(4): 768-782.

Raffin, E., G. Pellegrino, V. Di Lazzaro, A. Thielscher and H. R. Siebner (2015). "Bringing transcranial mapping into shape: sulcus-aligned mapping captures motor somatotopy in human primary motor hand area." *Neuroimage* 120: 164-175.

Ravazzani, P., J. Ruohonen, F. Grandori and G. Tognola (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.

Rehman, A. and Y. Al Khalili (2020). Neuroanatomy, Occipital Lobe. *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

Riddoch, B. A. (1942). Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. N. I. Committee, HM Stationery Office.

Roberts, T. P., E. Zusman, M. McDermott, N. Barbaro and H. A. Rowley (1995). "Correlation of functional magnetic source imaging with intraoperative cortical stimulation in neurosurgical patients." *J Image Guid Surg* 1(6): 339-347.

Robles, S. G., P. Gatignol, S. Lehericy and H. Duffau (2008). "Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: report of 2 cases." *Journal of Neurosurgery* 109(4): 615-624.

Roland, P., E. Skinhoj, N. Lassen and B. Larsen (1980). "Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space." *Journal of Neurophysiology* 43(1): 137-150.

Rolando, L. (1831). Della struttura degli emisferi cerebrali.

Rosenstock, T., U. Grittner, G. Acker, V. Schwarzer, N. Kulchytska, P. Vajkoczy and T. Picht (2017). "Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data." *Journal of Neurosurgery* 126(4): 1227-1237.

Rosenthal, J., H. Waller and V. Amassian (1967). "An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation." *Journal of neurophysiology* 30(4): 844-858.

Rossini, P. M., A. T. Barker, A. Berardelli, M. D. Caramia, G. Caruso, R. Q. Cracco, M. R. Dimitrijevic, M. Hallett, Y. Katayama, C. H. Lucking and et al. (1994). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91(2): 79-92.

Rossini, P. M., D. Burke, R. Chen, L. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, F. Ferreri, P. Fitzgerald and M. George (2015). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee." *Clinical Neurophysiology* 126(6): 1071-1107.

Rosso, C., V. Perlberg, R. Valabregue, M. Obadia, C. Kemlin-Méchin, E. Moulton, S. Leder, S. Meunier and J. C. Lamy (2017). "Anatomical and functional correlates of cortical motor threshold of the dominant hand." *Brain Stimul* 10(5): 952-958.

Rothwell, J. C., M. Hallett, A. Berardelli, A. Eisen, P. Rossini and W. Paulus (1999). "Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52: 97-103.

Roux, F.-E., D. Ibarrola, M. Tremoulet, Y. Lazorthes, P. Henry, J.-C. Sol and I. Berry (2001). "Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system." *Neurosurgery* 49(5): 1145-1157.

Ruohonen, J. and R. J. Ilmoniemi (1999). "Modeling of the stimulating field generation in TMS." *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 51: 30.

Ruohonen, J. and J. Karhu (2010). "Navigated transcranial magnetic stimulation." *Neurophysiologie clinique/Clinical neurophysiology* 40(1): 7-17.

Rutten, G. J. and N. F. Ramsey (2010). "The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery." *Neurosurg Focus* 28(2): E4.

Sabih, J. J. (2016). "Auswirkungen der präoperativen Kartierung motorischer Funktion des Kortex mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation bei Patienten mit Läsionen in motorisch eloquenten Gehirnarealen." *Dissertation*, Technische Universität München.

Saisanen, L., P. Julkunen, E. Niskanen, N. Danner, T. Hukkanen, T. Lohioja, J. Nurkkala, E. Mervaala, J. Karhu and M. Kononen (2008). "Motor potentials evoked by navigated transcranial magnetic stimulation in healthy subjects." *J Clin Neurophysiol* 25(6): 367-372.

Saisanen, L., P. Julkunen, E. Niskanen, T. Hukkanen, E. Mervaala, J. Karhu and M. Kononen (2011). "Short- and intermediate-interval cortical inhibition and facilitation assessed by navigated transcranial magnetic stimulation." *J Neurosci Methods* 195(2): 241-248.

Sanes, J. N. and J. P. Donoghue (2000). "Plasticity and primary motor cortex." *Annu Rev Neurosci* 23: 393-415.

Schallert, T., J. L. Leasure and B. Kolb (2000). "Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system." *J Cereb Blood Flow Metab* 20(11): 1513-1528.

Schiffbauer, H., M. S. Berger, P. Ferrari, D. Freudenstein, H. A. Rowley and T. P. Roberts (2003). "Preoperative magnetic source imaging for brain tumor surgery: a quantitative comparison with intraoperative sensory and motor mapping." *Neurosurgical focus* 15(1): 1-10.

Schleicher, A., N. Palomero-Gallagher, P. Morosan, S. B. Eickhoff, T. Kowalski, K. de Vos, K. Amunts and K. Zilles (2005). "Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping." *Anat Embryol (Berl)* 210(5-6): 373-386.

Schneider, F. and G. R. Fink (2013). Funktionelle MRT in psychiatrie und neurologie, Springer.

Schünke, M., E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll and K. Wesker (2009). "Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie." Auflage Stuttgart: Thieme.

Seidel, K., J. Beck, L. Stieglitz, P. Schucht and A. Raabe (2013). "The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors." *J Neurosurg* 118(2): 287-296.

Seidel, K., L. Hani, K. Lutz, C. Zbinden, A. Redmann, A. Consuegra, A. Raabe and P. Schucht (2019). "Postoperative navigated transcranial magnetic stimulation to predict motor recovery after surgery of tumors in motor eloquent areas." *Clin Neurophysiol* 130(6): 952-959.

Singh, K. D. (1995). "Functional imaging of the brain using superconducting magnetometry." *Endeavour* 19(1): 39-44.

Smith, J. S., E. F. Chang, K. R. Lamborn, S. M. Chang, M. D. Prados, S. Cha, T. Tihan, S. Vandenberg, M. W. McDermott and M. S. Berger (2008). "Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas." *Journal of Clinical Oncology* 26(8): 1338-1345.

Sobel, D. F., C. C. Gallen, B. J. Schwartz, T. A. Waltz, B. Copeland, S. Yamada, E. C. Hirschkoﬀ and F. E. Bloom (1993). "Locating the central sulcus: comparison of MR anatomic and magnetoencephalographic functional methods." *AJNR Am J Neuroradiol* 14(4): 915-925.

Sollmann, N., K. Giglhuber, L. Tussis, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2015). "nTMS-based DTI fiber tracking for language pathways correlates with language function and aphasia - A case report." *Clin Neurol Neurosurg* 136: 25-28.

Sollmann, N., M. F. Goblirsch-Kolb, S. Ille, V. M. Butenschoen, T. Boeckh-Behrens, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (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.

Sollmann, N., T. Hauck, T. Obermuller, A. Hapfelmeier, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2013). "Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor pollicis brevis muscle." *BMC Neurosci* 14: 94.

Sollmann, N., H. Zhang, A. Fratini, N. Wildschuetz, S. Ille, A. Schröder, C. Zimmer, B. Meyer and S. M. Krieg (2020). "Risk Assessment by Presurgical Tractography Using Navigated TMS Maps in Patients with Highly Motor-or Language-Eloquent Brain Tumors." *Cancers* 12(5): 1264.

Southwell, D. G., S. L. Hervey-Jumper, D. W. Perry and M. S. Berger (2016). "Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex." *J Neurosurg* 124(5): 1460-1469.

Speckmann, E.-J., J. Hescheler, R. Köhling and H. Rintelen (2015). Physiologie, Elsevier Health Sciences.

Stippich, C. (2015). Clinical functional MRI: presurgical functional neuroimaging, Springer.

Stohr, P. E. and S. Goldring (1969). "Origin of somatosensory evoked scalp responses in man." *Journal of neurosurgery* 31(2): 117-127.

Suess, O., S. Suess, M. Brock and T. Kombos (2006). "Intraoperative electrocortical stimulation of Brodman area 4: a 10-year analysis of 255 cases." *Head Face Med* 2: 20.

Szmuda, T., S. Kieronska, S. Ali, P. Sloniewski, M. Pacholski, J. Dzierzanowski, A. Sabisz and E. Szurowska (2020). "Tractography-guided surgery of brain tumors: What is the best method to outline the corticospinal tract?" *Folia Morphol (Warsz)*.

Takeuchi, N., Y. Oouchida and S. Izumi (2012). "Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions." *Neural Plast* 2012: 823285.

Taniguchi, M., C. Cedzich and J. Schramm (1993). "Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description." *Neurosurgery* 32(2): 219-226.

Tarapore, P. E., M. C. Tate, A. M. Findlay, S. M. Honma, D. Mizuiri, M. S. Berger and S. S. Nagarajan (2012). "Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation." *J Neurosurg* 117(2): 354-362.

Tharin, S. and A. Golby (2007). "Functional brain mapping and its applications to neurosurgery." *Neurosurgery* 60(4 Suppl 2): 185-201; discussion 201-182.

Traversa, R., P. Cicinelli, A. Bassi, P. M. Rossini and G. Bernardi (1997). "Mapping of motor cortical reorganization after stroke: a brain stimulation study with focal magnetic pulses." *Stroke* 28(1): 110-117.

Trepel, M. (2015). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (6. Aufl. ed.), München: Elsevier, Urban & Fischer.

Tummala, R. P., R. M. Chu, H. Liu, C. L. Truwit and W. A. Hall (2003). "Application of diffusion tensor imaging to magnetic-resonance-guided brain tumor resection." *Pediatr Neurosurg* 39(1): 39-43.

Tuntiyatorn, L., L. Wuttiplakorn and K. Laohawiriyakamol (2011). "Plasticity of the motor cortex in patients with brain tumors and arteriovenous malformations: a functional MR study." *J Med Assoc Thai* 94(9): 1134-1140.

van der Knaap, L. J. and I. J. van der Ham (2011). "How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review." *Behav Brain Res* 223(1): 211-221.

Verstynen, T., K. Jarbo, S. Pathak and W. Schneider (2011). "In vivo mapping of microstructural somatotopies in the human corticospinal pathways." *Journal of neurophysiology* 105(1): 336-346.

Villringer, A. and U. Dirnagl (1995). "Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging." *Cerebrovascular and brain metabolism reviews* 7(3): 240-276.

Vliieger, E. J., C. B. Majoie, S. Leenstra and G. J. Den Heeten (2004). "Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology." *Eur Radiol* 14(7): 1143-1153.

Voss, J., T. B. Meier, R. Freidel, B. Kundu, V. A. Nair, R. Holdsworth, J. S. Kuo and V. Prabhakaran (2013). "The role of secondary motor and language cortices in morbidity and mortality: a retrospective functional MRI study of surgical planning for patients with intracranial tumors." *Neurosurg Focus* 34(4): E7.

Weiss, C., I. Tursunova, V. Neuschmelting, H. Lockau, C. Nettekoven, A. M. Oros-Peusquens, G. Stoffels, A. K. Rehme, A. M. Faymonville, N. J. Shah, K. J. Langen, R. Goldbrunner and C. Grefkes (2015). "Improved nTMS- and DTI-derived CST tractography through anatomical ROI seeding on anterior pontine level compared to internal capsule." *Neuroimage Clin* 7: 424-437.

Weiss Lucas, C., I. Tursunova, V. Neuschmelting, C. Nettekoven, A. M. Oros-Peusquens, G. Stoffels, A. M. Faymonville, S. N. Jon, K. J. Langen, H. Lockau, R. Goldbrunner and C. Grefkes (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.

Wiedemayer, H., B. Fauser, I. E. Sandalcioglu, H. Schäfer and D. Stolke (2002). "The impact of neurophysiological intraoperative monitoring on surgical decisions: a critical analysis of 423 cases." *J Neurosurg* 96(2): 255-262.

Wieshmann, U. C., C. A. Clark, M. R. Symms, F. Franconi, G. J. Barker and S. D. Shorvon (1999). "Reduced anisotropy of water diffusion in structural cerebral abnormalities demonstrated with diffusion tensor imaging." *Magn Reson Imaging* 17(9): 1269-1274.

Wilkinson, I., C. Romanowski, D. Jellinek, J. Morris and P. Griffiths (2003). "Motor functional MRI for pre-operative and intraoperative neurosurgical guidance." *The British journal of radiology* 76(902): 98-103.

Wood, C. C., D. D. Spencer, T. Allison, G. McCarthy, P. D. Williamson and W. R. Goff (1988). "Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials." *J Neurosurg* 68(1): 99-111.

Wu, J. S., L. F. Zhou, W. J. Tang, Y. Mao, J. Hu, Y. Y. Song, X. N. Hong and G. H. Du (2007). "Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts." *Neurosurgery* 61(5): 935-948; discussion 948-939.

Wunderlich, G., U. Knorr, H. Herzog, J. C. Kiwit, H.-J. Freund and R. J. Seitz (1998). "Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation." *Neurosurgery* 42(1): 18-27.

Yamada, K., O. Kizu, S. Mori, H. Ito, H. Nakamura, S. Yuen, T. Kubota, O. Tanaka, W. Akada, H. Sasajima, K. Mineura and T. Nishimura (2003). "Brain fiber tracking with clinically feasible diffusion-tensor MR imaging: initial experience." *Radiology* 227(1): 295-301.

Yang, T. T., C. C. Gallen, B. J. Schwartz and F. E. Bloom (1993). "Noninvasive somatosensory homunculus mapping in humans by using a large-array biomagnetometer." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(7): 3098-3102.

Yazgan, M. Y., B. E. Wexler, M. Kinsbourne, B. Peterson and J. F. Leckman (1995). "Functional significance of individual variations in callosal area." *Neuropsychologia* 33(6): 769-779.

Yingling, C. D., S. Ojemann, B. Dodson, M. J. Harrington and M. S. Berger (1999). "Identification of motor pathways during tumor surgery facilitated by multichannel electromyographic recording." *J Neurosurg* 91(6): 922-927.

Young, R. J., V. Lee, K. K. Peck, T. Sierra, Z. Zhang, L. M. Jacks and A. I. Holodny (2014). "Diffusion tensor imaging and tractography of the corticospinal tract in the presence of enlarged Virchow-Robin spaces." *J Neuroimaging* 24(1): 79-82.

Yousry, T. A., U. D. Schmid, H. Alkadhi, D. Schmidt, A. Peraud, A. Buettner and P. Winkler (1997). "Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark." *Brain* 120 (Pt 1): 141-157.

Yu, Q., K. Lin, Y. Liu and X. Li (2020). "Clinical Uses of Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking Merged Neuronavigation with Lesions Adjacent to Corticospinal Tract : A Retrospective Cohort Study." *J Korean Neurosurg Soc* 63(2): 248-260.

Zhu, F.-P., J.-S. Wu, Y.-Y. Song, C.-J. Yao, D.-X. Zhuang, G. Xu, W.-j. Tang, Z.-Y. Qin, Y. Mao and L.-F. Zhou (2012). "Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study." *Neurosurgery* 71(6): 1170-1184.

7. ABKÜRZUNGEN

APB	M. abductor pollicis brevis
BMRC	British Medical Research Council
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
CST	Corticospinaler Trakt
DES	Direkte elektrische Stimulation
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DTI-FT	Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyografie
FA	Fractional Anisotropy
FACT	Fiber Assignment by Continuous Tracking
FAT	Fractional Anisotropy Threshold
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FT	Fiber Tracking
HGG	Höhergradiges Gliom
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
LAD	Lesion-to-activation distance
LCD	Distanz zwischen Tumor und corticospinalem Trakt („lesion-to-corticospinal-tract distance“)
LGG	Niedriggradiges Gliom
M1	Primär motorischer Kortex
MEG	Magnetoenzephalographie
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MET	Intrakranielle Metastase
MRT	Magnetresonanztomographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
rMT	Resting Motor Threshold
PMA	Prämotorisches Areal
ROI	Region of Interest
r_s	Spearman-Korrelationskoeffizient
SA	Standardabweichung
SMA	Supplementärmotorischer Kortex
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation
WHO	World Health Organization

8. DANKSAGUNG

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Sandro Krieg für die interessante und spannende Themenstellung und Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Er weckte mein Interesse an wissenschaftlichem Arbeiten und ermutigte mich, wissenschaftliche Ergebnisse vor einem internationalen Fachpublikum vorzustellen und zu verteidigen. Er war zu jeder Tages- und Nachtzeit für unsere gesamte Arbeitsgruppe ansprechbar und hilfsbereit. Ohne ihn wäre das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ein großer Dank geht auch an meinen Mentor, Dr. Dr. Nico Sollmann, der mich mit großer Geduld, zahlreichen Anregungen und konstruktiver Kritik durch die Datenerhebung begleitet hat und maßgeblich zur Veröffentlichung unserer Daten und Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen hat.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Univ.-Prof. Dr. Bernhard Meyer, Direktor der Neurochirurgischen Klinik, für die Bereitstellung optimaler Rahmenbedingungen, ohne die diese Forschungsarbeit nicht realisierbar gewesen wäre.

Nicht zuletzt geht mein Dank an unsere Arbeitsgruppe. Das kollegiale Klima und die gegenseitige Hilfsbereitschaft ermöglichten uns, unsere Forschungsergebnisse mit Freude fertigzustellen.

Ein weiterer Dank geht an meine Schwester, Emilie, und meinen Verlobten, Tobi, für die sorgfältigen Korrekturvorschläge, viele hilfreiche Anregungen und wertvolle Tipps. Sie standen mir mit Hilfsbereitschaft und viel Geduld zur Seite.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinen Eltern, Bénédicte und Félix, sowie meinem Bruder, Nicolas, und meinen Freunden für die Unterstützung und die vielen lieben Worte während aller Stadien der Erarbeitung meiner Dissertation und weit darüberhinausgehend. Sie haben mich auf meinem Weg durch das Medizinstudium begleitet. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

9. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Noémie Wildschutz
Geburtsdatum: 2. August 1992
Geburtsort: Luxemburg
Nationalität: Luxemburgisch/Belgisch
Eltern: Bénédicte Janne
Félix Wildschutz

Akademische Bildung

1998 bis 2004 Grundschole in Steinfort, Luxemburg
2004 bis 2011 Gymnasium „Athénée de Luxembourg“, Luxemburg
Abschluss: allgemeine Hochschulreife
2011 bis 2013 Studium der Humanmedizin – Vorklinik
Ludwig-Maximilians-Universität, München
2013 bis 2018 Studium der Humanmedizin – Klinik
Technische Universität, München
Abschluss: Ärztliche Prüfung

Beruf

Seit November 2018 Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für
Kinderchirurgie, Abteilung für Kinderchirurgie und
Kinderurologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln

10. VERÖFFENTLICHUNGEN

10.1. Originalarbeiten als Erstautor

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.

Sollmann N, Wildschuetz N, Kelm A, Conway N, Moser T, Bulubas L, Kirschke JS, Meyer B, Krieg SM.

J Neurosurg. 2017 Mar 31;1-11. doi: 10.3171/2016.11.JNS162322.

PMID: 28362239

10.2. Originalarbeiten als Koautor

Cortical plasticity of motor-eloquent areas measured by navigated transcranial magnetic stimulation in patients with glioma

Conway N, Wildschuetz N, Moser T, Bulubas L, Sollmann N, Tanigawa N, Meyer B, Krieg SM.

J Neurosurg. 2017 Nov;127(5):981-991. doi: 10.3171/2016.9.JNS161595.

PMID: 28106500

Resection of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation-Positive Prerolandic Motor Areas Causes Permanent Impairment of Motor Function

Moser T, Bulubas L, Sabih J, Conway N, Wildschutz N, Sollmann N, Meyer B, Ringel F, Krieg SM.

Neurosurgery. 2017 Jul 1;81(1):99-110. doi: 10.1093/neuros/nyw169.

PMID: 28327949

Risk assessment by presurgical tractography using navigated TMS maps in patients with highly motor- or language-eloquent brain tumors

Sollmann N, Zhang H, Fratini A, Wildschutz N, Ille S, Schroeder A, Zimmer C, Meyer B, Krieg SM.

Cancers (Basel). 2020 May 17;12(5):1264. doi: 10.3390/cancers12051264

PMID: 32429502

10.3. Vorträge

Vortrag auf der 67. Jahrestagung der DGNC in Frankfurt am Main (12.-15.06.2016):

Korrelation zwischen der Distanz von kortikospinalem Trakt und Tumor mit dem klinischen Outcome: Kombination von nTMS und Fiber Tracking

Wildschuetz N, Sollmann N, Bulubas L, Ringel F, Meyer B, Krieg SM.