

Verwendung der navigierten transkraniellen Magnetstimulation (nTMS) und nTMS-basierten Traktographie zur Risikostratifizierung bei Patienten mit spracheloquenten Hirntumoren

Alessia Fratini

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg
2. Priv.-Doz. Dr. Valentin Riedl, Ph.D.

Die Dissertation wurde am 01.09.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die menschliche Sprache	1
1.2	Die Repräsentation der Sprachfunktion im Gehirn	3
1.2.1	Kortikale Sprachzentren	3
1.2.2	Sprachassoziierte subkortikale Faserbahnen	5
1.3	Methoden zur Lokalisation der Sprachfunktion	13
1.3.1	Hintergrund	13
1.3.2	Wada-Test	13
1.3.3	Direkte elektrische Stimulation	13
1.3.4	Funktionelle Magnetresonanztomographie	15
1.3.5	Funktionelle transkraniale Dopplersonographie	17
1.3.6	Magnetenzephalographie	17
1.3.7	Transkraniale Magnetstimulation	18
1.3.8	Navigierte transkraniale Magnetstimulation	23
1.3.9	Darstellung der subkortikalen Faserbahnen	26
1.4	Fragestellung und Ziel der Studie	30
2	Material und Methoden	31
2.1	Ethische Rechtfertigung	31
2.2	Studiendesign	31
2.3	Patientenauswahl	32
2.4	Klinische Untersuchung der Sprachfunktion	32
2.4.1	Aachener Aphasie Test	32
2.4.2	Klassifizierung der Defizite	33
2.5	Bildgebung	33
2.6	Sprachkartierung durch navigierte transkraniale Magnetstimulation	34
2.6.1	Experimenteller Aufbau	34
2.6.2	E-Feld-Navigation	36
2.6.3	Vorbereitung der Sprachkartierung	37
2.6.4	Registrierung des Patienten	39
2.6.5	Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle	41
2.6.6	Ablauf der Sprachkartierung	42
2.6.7	Auswertung der Sprachkartierung	45
2.7	Traktographie auf Basis der navigierten transkranialen Magnetstimulation	47
2.7.1	Autofusion der Daten mit den MRT-Bildgebungen	47
2.7.2	Erstellung der „Region of Interest“	49

2.7.3	Deterministischer Tracking-Algorithmus und kontinuierliches Tracking-Prinzip	49
2.7.4	Einstellung der fraktionellen Anisotropie und minimalen Faserlänge	50
2.8	Identifikation der Sprachfaserbahnen	52
2.9	Messungen der Tumor-Sprachbahn-Abstände	55
2.9.1	Definition des Tumor-Sprachbahn-Abstands	55
2.9.2	Durchführung der Messungen	55
2.10	Messung der Tumorumfänge	58
2.11	Postoperative Ischämien	59
2.12	Operative Tumorentfernung	60
2.13	Statistische Auswertung	61
3	Ergebnisse	63
3.1	Kohortenspezifische Merkmale	63
3.1.1	Patientenkollektiv	63
3.1.2	Tumorcharakteristika	63
3.1.3	Sprachdefizite	64
3.1.4	Darstellung der Faserbahnen	65
3.1.5	Ischämien	66
3.1.6	Stimulationsparameter	66
3.2	LTD-Messungen	68
3.2.1	Zusammenhang von Sprachstatus und LTD	74
3.2.2	LTD-Schwellenwerte	80
3.2.3	Zusammenhang zwischen rMT und LTD	81
4	Diskussion	83
4.1	Überblick	83
4.2	Kohortenspezifische Merkmale	84
4.2.1	Patientenkollektiv	84
4.2.2	Tumorcharakteristika	84
4.2.3	Sprachdefizite	85
4.2.4	Ischämien	86
4.3	Sprachkartierung durch nTMS	87
4.4	Darstellung der Faserbahnen	89
4.4.1	Ausgangspunkte und Tracking-Parameter	89
4.4.2	Weiterentwicklung der Diffusionsbildgebung	90
4.4.3	Weiterentwicklung der Traktographie	92
4.5	LTD-Messungen	99
4.5.1	Risikostratifizierung und LTD-Schwellenwerte	99
4.5.2	Zusammenhang zwischen rMT und LTD	101
4.6	Ausblick	102
4.6.1	Moderne Sprachmodelle und zerebrale Plastizität	102
4.6.2	Weitere Anwendungen der nTMS	103
4.6.3	Risikostratifizierung durch nTMS-basierte DTI-FT	103

4.6.4	Kombination der nTMS mit neuen Bildgebungs- und Tracking- Methoden	104
4.7	Limitationen der Studie	105
5	Zusammenfassung	107
6	Abkürzungsverzeichnis	109
7	Danksagung	111
8	Publikationen	113
	Literaturverzeichnis	115

Abbildungsverzeichnis

1.1	Broca- und Wernicke-Areal	3
1.2	Post-mortem Präparierung subkortikaler Faserbahnen nach Klingler	6
1.3	Fasciculus arcuatus	7
1.4	Anteriores und posteriores Segment des Fasciculus arcuatus	8
1.5	Fasciculus longitudinalis superior	9
1.6	Fasciculus uncinatus	10
1.7	Fasciculus longitudinalis inferior	11
1.8	Fasciculus fronto-occipitalis	12
1.9	Intraoperative direkte elektrische Stimulation	14
1.10	Erste Magnetspule von Prof. Barker, Universität Sheffield	19
1.11	Induzierte elektrische Felder	21
1.12	Induzierter elektrischer Strom im Gehirn	23
1.13	Vergleich konventioneller und nTMS-basierter DTI-FT	29
2.1	Übersicht des Untersuchungsaufbaus	35
2.2	Elemente des Untersuchungsaufbaus	35
2.3	Benutzeroberfläche der Neuronavigationssoftware	36
2.4	Software-generierte dreidimensionale Rekonstruktion des Gehirns und Ausrichtung der Magnetspule	37
2.5	Vorlage zur Positionierung der Zielpunkte	38
2.6	Positionierung der Zielpunkte	38
2.7	Brille und Stirnband als Tracking-Einheiten	39
2.8	Registrierung des Patienten im Raum	40
2.9	Angulierung des Spulenkopfes	42
2.10	Objektbenennungsaufgabe	43
2.11	Auswertung der Sprachkartierung	45
2.12	Sprachpositive und -negative Punkte	47
2.13	Autofusion der MRT-Sequenzen	48
2.14	Erstellung der „Region of Interest“	49
2.15	Farbkodierte Faserbahndarstellung	51
2.16	Identifikation der Sprachfaserbahnen	53
2.17	Algorithmus zur systematischen Analyse der Sprachfaserbahnen und Messungen der Tumor-Sprachbahn-Abstände.	54
2.18	Durchführung der LTD-Messung	56
2.19	Messreihe der LTDs zum AF	57
2.20	Messung des Tumolvolumens	58
2.21	Postoperative Ischämie	59

3.1	Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten	64
3.2	Grafik - LTDs zum AF	75
3.3	Grafik - LTDs zum AF unter Ausschluss der Ischämien	76
3.4	Grafik - LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn	78
3.5	Grafik - LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn unter Ausschluss der Ischämien	79
4.1	Simulierter Vergleich von diffusionsgewichteten Daten	94
4.2	Vergleich von DTI, DSI, QBI und GQI	96

1 Einleitung

1.1 Die menschliche Sprache

Die Sprache spielt eine zentrale Rolle für die Entwicklung, die Kommunikation und die Position des Menschen in seinem Umfeld. Die Evolution dieser charakteristischen Begabung ist seit Jahrhunderten im Fokus der Forschung und ist dennoch bis heute nicht vollständig verstanden (Tomasello, 2010). Dabei gilt sie nicht nur als eine der komplexesten kognitiven Leistungen im Tierreich (Müller, 2003), sondern gehört sie auch zu den Grundvoraussetzungen der Alltagsfunktionalität und sozialen Kontaktaufnahme eines Individuums.

Der anatomische Sprechapparat setzt sich zusammen aus Lunge, Kehlkopf, Rachen-, Mund- und Nasenraum und umfasst auch Zunge, Zähne, Lippen, Gaumen, Gaumensegel und -zäpfchen. Das Zusammenspiel von neuronalen Signalen, die auf den menschlichen Sprechapparat übertragen werden, führt zur Ausführung komplexer Laute und Geräusche, die die Basis unserer Kommunikation schaffen. Diese anatomischen und feinmotorischen Besonderheiten ermöglichen dem Menschen eine einzigartige Kontrolle über seine Zungenbewegungen (Lieberman, 1984). Die exklusive Fähigkeit der Syntax, durch die die Menschen Wörter zu sinnvollen Sätzen zu kombinieren vermögen, hat ihnen zu einer besonderen Stellung verholfen (Friederici, 2017). Obwohl die neuronale und genetische Organisation des menschlichen Sprachnetzwerkes nach wie vor viele Unklarheiten aufweist, ist eine Tatsache unumstritten: die Fähigkeit zu sprechen spielt im menschlichen Dasein eine zentrale Rolle. Dementsprechend wichtig ist der Erhalt der Sprachfunktion, wenn genau diese aufgrund einer Erkrankung gefährdet ist.

In zahlreichen Bereichen der Medizin, wie beispielsweise der neuroonkologischen Chirurgie und der Epilepsiechirurgie, erfordert die effektive Therapie unter anderem einen operativen Eingriff am Gehirn des Patienten, häufig in der Nähe oder gar direkt innerhalb essentieller kortikaler und subkortikaler Gebiete der Sprachrepräsentation im Gehirn. In der Neurochirurgie gilt es, spracheloquente Areale im Gehirn bei Operationen zu identifizieren und gezielt zu schonen. Als „spracheloquent“ werden Bereiche des Gehirns bezeichnet, die zur Produktion der Sprache von entscheidender Bedeutung sind und deren Verlust oder Schädigung zu einer deutlichen Einschränkung der Sprachfunktion führen würde. Bei der chirurgischen Entfernung von Hirntumoren liegt die Schwierigkeit darin, so viel Tumorgewebe wie möglich zu resezieren (Keles et al., 1999), ohne dabei Gehirnsubstanz zu entfernen, die für Sprache oder andere Funktionen verantwortlich ist, was wiederum zu neuen neurologischen Defiziten führen könnte (Ciric et al., 1987; Tandon et al., 1993; Schodel et al., 2013; Ferrolì et al., 2015; Zetterling et al., 2020).

Einerseits bedingt die vollständige Entfernung von Tumorgewebe eine verbesserte Überlebensprognose (Keles et al., 1999; Lacroix, 2001), andererseits kann die ungewollte Resektion von zu viel Gehirnschubstanz über die Tumorgrenzen hinaus für den Patienten gravierende Folgen nach sich ziehen (Stummer et al., 2008; Russell und Kelly, 2007). Ein postoperatives Sprachdefizit kann je nach Schweregrad mit einer erheblichen Alltagseinschränkung einhergehen (Hilari und Byng, 2009; Lewis und Horn, 2013). Die Lebensqualität der unter einer Sprachstörung (Aphasie) leidenden Patienten kann sehr stark reduziert sein. So kann der Verlust der Sprache Depression, psychologisches Unwohlsein und soziale Isolation begünstigen, was die Bedeutung der Sprachfähigkeit in unserer Gesellschaft ein weiteres Mal hervorhebt (Spaccavento et al., 2014).

Zudem birgt die operative Resektion selbst zahlreiche Risiken, wie beispielsweise postoperativ auftretende Ischämien, die zu Komplikationen und einer Verschlechterung der neurologisch-kognitiven Funktion führen können (Chang et al., 2003; Gempt et al., 2013; Lonjaret et al., 2017). Ein solch funktionelles Defizit geht wiederum mit einer erhöhten Mortalität einher (Steinmetz et al., 2009; Funder und Steinmetz, 2012; Bekelis et al., 2013).

Die Entfernung eines Hirntumors in einem spracheloquenten Gebiet ist für den Chirurgen eine Gratwanderung, bei der es insbesondere die Überlebenszeit des Patienten gegen die postoperative Lebensqualität abzuwägen gilt. Um bei einer solchen Operation das Risiko einer permanenten zentralen Aphasie zu senken, kommen heutzutage verschiedene Techniken zur Lokalisation wichtiger Gebiete im Gehirn zum Einsatz. Diese können sowohl präoperativ (Duffau, 2006a; Bello et al., 2008; Sollmann et al., 2015b) als auch intraoperativ (Bello et al., 2007; Duffau et al., 2008; Sanai et al., 2008) eingesetzt werden. Zusammen ermöglichen sie es, die räumlich-funktionelle Organisation im Gehirn vor dem Eingriff einzuschätzen, in die Planung miteinzubeziehen und mit großer Präzision weitgehend funktionserhaltend zu operieren.

1.2 Die Repräsentation der Sprachfunktion im Gehirn

1.2.1 Kortikale Sprachzentren

Im klassischen neuroanatomischen Modell der Sprachverteilung auf der Großhirnrinde werden zwei Areale als wesentliche Zentren für die Sprachproduktion und -verarbeitung beschrieben: das Broca- und das Wernicke-Areal (Abb. 1.1). Sie gelten als anatomische Korrelate für die motorischen Befehle der Sprechbewegungen und das sensorische Verständnis von Gesprochenem (Broca, 1861; Wernicke, 1874; Stookey, 1963; Trepel, 2008).

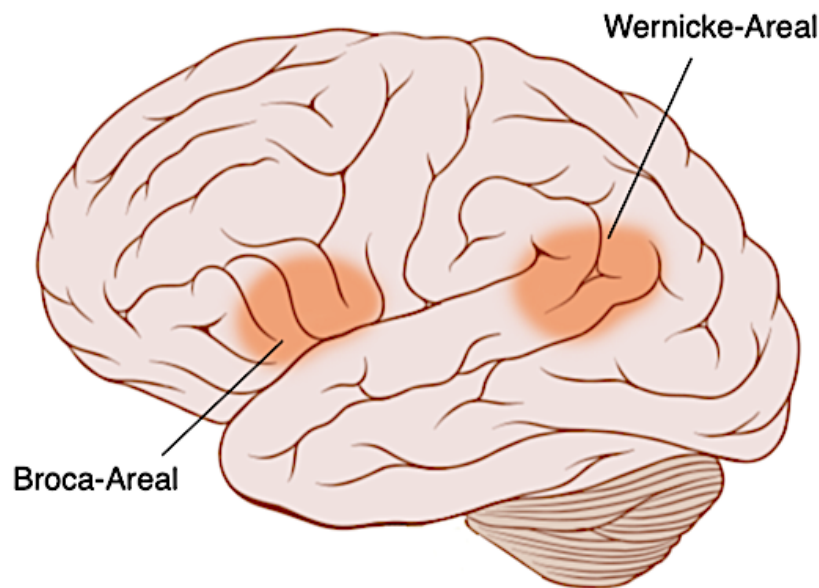


Abb. 1.1 *Klassisches neuroanatomisches Modell der Sprachverteilung mit Darstellung des Broca-Areals im Frontallappen und des Wernicke-Areals im Temporallappen. Adaptierte Abb., Quelle: Gaillard (2015), lizenziert unter <https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>*

1.2.1.1 Motorisches Sprachzentrum

Die Aufgabe der aktiven Sprachproduktion wird im Wesentlichen von dem motorischen Sprachzentrum übernommen. Es befindet sich im Gyrus frontalis inferior (Pars triangularis und Pars opercularis) und ist auch unter dem Namen Broca-Zentrum bekannt (Broca, 1861; Brodman, 1925). Das motorische Sprachzentrum liegt bei der überwiegenden Mehrheit der Menschen innerhalb der linken Hemisphäre (Geschwind und Levitsky, 1968; Mesulam, 2000; Costandi, 2015).

Die wesentliche Aufgabe des Broca-Zentrums scheint darin zu bestehen, die Sprache in Satzbau und Wortlaut zu formen, indem Wörter und Sätze zur Kommunikation

zusammengesetzt werden. Durch das Zusammenspiel von Basalganglien, Thalamus und Kleinhirn erfolgt die Modulation und Feinabstimmung des Bewegungsimpulses (Müller, 2003; Seikel et al., 2020b). Der Motorkortex erhält Afferenzen aus den unterschiedlichen beteiligten Hirnregionen, übermittelt die entsprechenden Signale über die kortikonukleären Trakte an die Hirnstammkerne und initiiert die Aktivierung der sprachrelevanten Muskelgruppen in Kehlkopf, Rachen und Gesicht (Hardcastle, 1976; Jürgens, 2002; Trepel, 2008). Letztlich kommt es zur Artikulation, die eine aktive Kommunikation mit dem Umfeld möglich macht.

1.2.1.2 Sensorisches Sprachzentrum

Die primäre Hörrinde stellt im Gehirn die kortikale Aufnahmeinstanz der auditorischen Reize dar, die von der Cochlea im Innenohr über die Hörbahn bis in die Großhirnrinde geleitet werden (Trepel, 2008). Sie befindet sich an der dorsalen Fläche des Temporallappens und präsentiert typische, quer zu allen anderen Gyri laufende Windungen, die als „Heschl-Querwindungen“ bezeichnet werden (Wernicke, 1874; Heschl, 1878). An dieser Stelle werden die aufgenommenen auditorischen Impulse frequenzabhängig wahrgenommen, ohne jedoch weiter gedeutet zu werden (Trepel, 2008).

Der Großteil der Efferenzen aus der primären Hörrinde führt in die sekundäre Hörrinde, welche lateral an die primäre Hörrinde angrenzt. Die sekundäre Hörrinde besitzt Verbindungen zu anderen Hirnregionen (Møller, 2013) und trägt zur Interpretation der Laute bei (Müller, 2003). Je nachdem, ob sie in der dominanten oder nicht-dominanten Hirnhälfte lokalisiert sind, übernehmen die auditorischen Kortextareale unterschiedliche Aufgaben (Müller, 2003). In der dominanten Hirnhälfte werden die Laute rational verarbeitet und als Wörter und Sätze erkannt (Trepel, 2008). Da sich an dieser Stelle ein wesentlicher Bestandteil des Sprachverständnisses abspielt, wird die sekundäre Hörrinde auf der dominanten Seite auch als sensorisches Sprachzentrum oder Wernicke-Zentrum bezeichnet. In der nicht-dominanten Hirnhälfte findet unter anderem bevorzugt die nicht-rationale Interpretation des Gehörten statt, wie beispielsweise bei der Wahrnehmung von Musik (Schlaug et al., 1995; Tervaniemi und Hugdahl, 2003).

Das Wernicke-Zentrum besitzt zahlreiche Faserverbindungen zu anderen Arealen im Gehirn, in denen die auditorischen Impulse weiterverarbeitet werden. Einen besonderen Stellenwert hat die Verbindung zum motorischen Sprachzentrum über den Fasciculus arcuatus (Catani und Mesulam, 2008). Das im alltäglichen Leben notwendige Sprachverständnis und -vermögen ist nur durch ein Zusammenspiel von sensorischem und motorischem Kortex, sowie aller anderer integrativen Verarbeitungszentren und subkortikaler Sprachfaserbahnen möglich.

1.2.1.3 Lateralisation der Sprache

Die linke Hirnhälfte übernimmt bei der Produktion und Verarbeitung der Sprache eine führende Rolle. Man spricht aufgrund dieser funktionellen Hirnasymmetrie auch von der Lateralisation der Sprachfunktion (Geschwind, 1970; Fernandez-Miranda et al., 2015; Galuske et al., 2000; Amunts und Heim, 2013).

Diese einseitige Hemisphärendominanz ist ein wesentliches Merkmal des menschlichen Sprachnetzwerks (Powell et al., 2006) und nach den Beobachtungen von Broca und Wernicke im 19. Jahrhundert wurde lange davon ausgegangen, dass die rechte Hirnhälfte zur Sprachproduktion keine oder lediglich eine deutlich untergeordnete Rolle spielt (Broca, 1861; Wernicke, 1874). Jüngere Studien konnten die linkshemisphärische Dominanz der Sprachfunktion zwar belegen, sie konnten aber zugleich nachweisen, dass auch die rechte Hemisphäre zur Sprachbildung relevant sein kann (Wada und Rasmussen, 1960; Knecht et al., 2000; Powell et al., 2006; Catani et al., 2007).

Die Ausprägung der Sprachlateralisation (links- oder rechtshemisphärisch oder beidseitig ohne klare Dominanz angelegt) scheint zudem in Zusammenhang mit der Händigkeit, jedoch auch dem Geschlecht und dem Alter zu stehen (Medland et al., 2002; Miller et al., 2005; Hirnstein et al., 2013). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei der großen Mehrheit der Population eine linkshemisphärische Sprachlateralisation vorliegt, während bei einem geringen Anteil der Menschen eine rechtshemisphärische oder beidseitige Sprachlateralisation existiert. Dabei tritt die Sprachlateralisation nach rechts gehäuft bei Linkshändern auf (Rasmussen und Milner, 1977; Knecht et al., 2000; Szaflarski et al., 2002; Catani et al., 2007; Vernooij et al., 2007).

1.2.2 Sprachassoziierte subkortikale Faserbahnen

Erste Erkenntnisse über die Organisation der subkortikalen Sprachnetzwerke im Gehirn wurden im 19. Jahrhundert gewonnen.

Reil konnte in der weißen Substanz Faserbündel identifizieren, die sich in der temporalen, parietalen und frontalen Region um den Sulcus lateralis (Sylvische Fissur) befanden (Reil, 1809). Um 1820 beschrieb Burdach diese Fasern aufgrund ihres bogenförmigen Aussehens („arched“) erstmals als „Fasciculus arcuatus“ (Burdach, 1822). Einige Jahre später stellte Wernicke eine Assoziation zwischen dieser temporo-frontalen Verbindungsbahn und der humanen Sprachfähigkeit her. Von Monakow postulierte anschließend, dass es sich bei dieser Faserbahn um den bereits davor beschriebenen Fasciculus arcuatus handelt, welcher das Wernicke- mit dem Broca-Sprachareal verbindet. Dies stellte einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Sprachorganisation im Gehirn dar (Monakow, 1910).

Geschwind publizierte in den 1960ern ebenfalls einige einflussreiche Studien, die die Theorien Wernickes aufgriffen und einen etwas genaueren Einblick in die Hirnkonnektivität gewährten (Geschwind, 1970; Geschwind und Levitsky, 1968). Aufgrund mangelnder suffizienter Untersuchungsmethoden konnte zu Lebzeiten dieser Pioniere jedoch kaum detaillierteres Wissen über diese Faserbahn und den Aufbau des neuronalen Sprachnetzwerks gewonnen werden, insbesondere nicht *in vivo*. Die Wissenschaftler orientierten sich an den klinischen Erscheinungsbildern der Patienten und konnten lediglich durch direkte post-mortem Sektionen am Gehirn anatomische Korrelate dazu finden. Klingler beschrieb als einer der ersten eine Technik zur Dissektion der weißen Substanz, die es ermöglichte, die Verbindungen zwischen verschiedenen kortikalen Regionen zu untersuchen (Klingler, 1935; Dziedzic et al., 2021) (Abb. 1.2). Erst mit der Einführung neuer Techniken wie beispielsweise funktioneller Bildgebungen konnten genauere Erkenntnisse über die neuronale Sprachorganisation erlangt werden.

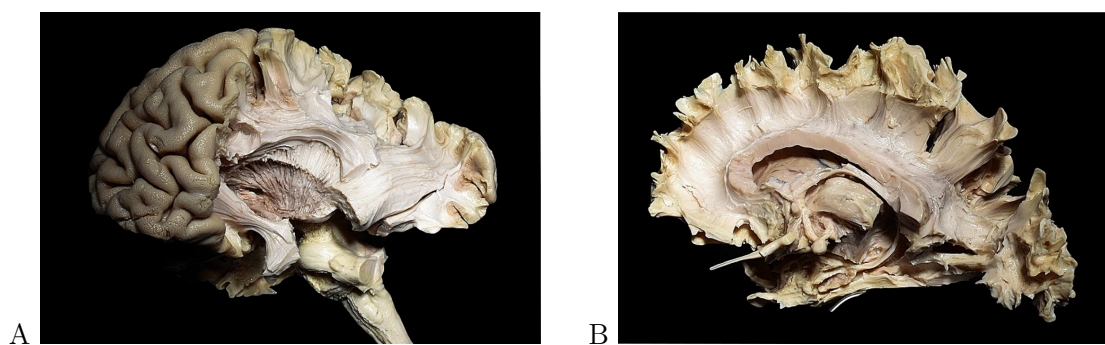


Abb. 1.2 Laterale Ansicht der subkortikalen Faserbahnen in der linken Hirnhemisphäre mittels post-mortem Faserbahnpräparierung (A und B). Nach der Formalinfixierung und dem Einfrieren wird das Gehirn wieder aufgetaut und seziiert. Quelle: Dziedzic et al. (2021), lizenziert unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Heute ist bekannt, dass an der Generierung der Sprache nicht nur der Fasciculus arcuatus, sondern zahlreiche andere Faserbahnen beteiligt sind, die in ihrer Gesamtheit ein extrem komplexes, verflochtenes Netzwerk ergeben (Vigneau et al., 2006; Sanai et al., 2008; Chang et al., 2011). Das klassische Modell des Sprachnetzwerkes, bestehend aus Broca-Zentrum, Wernicke-Zentrum und Fasciculus arcuatus, ist zu ungenau, um die facettenreiche Sprachfähigkeit und komplexe aphasische Störungen zu erklären und wird nach aktuellem Wissensstand der Komplexität des Sprachnetzwerkes nicht mehr gerecht (Poeppel und Hickok, 2004; Chang et al., 2015).

In rezenten Hypothesen wird ein Doppelstrang-Modell („dual stream model“) vorgeschlagen, in dem die an der Sprachproduktion und -verarbeitung beteiligten Regionen in dorsale und ventrale Faserbahnen unterteilt werden (Hickok und Poeppel, 2004; Rauschecker und Scott, 2009; Saur et al., 2008; Weiller et al., 2011; Rijntjes et al., 2012; Axer et al., 2013). Der dorsale Strang wird vorwiegend für die sensomotorische Integration verantwortlich gemacht, während der ventrale Strang entscheidend für das Sprachverständnis sein soll (Hickok und Poeppel, 2004; Rauschecker und Scott, 2009). Sowohl dorsale als auch ventrale Faserbahnen scheinen für die syntaktische Fähigkeit der Menschen notwendig zu sein (Griffiths et al., 2013). Infolge neuer bildgebender Techniken und Studien entstehen zunehmend netzwerkbasierte Modelle, die kortikale sowie subkortikale Areale mit einbeziehen (Chang et al., 2015). Durch die direkte kortikale und subkortikale elektrische Stimulation konnten weitere Areale detektiert werden, die in den Sprachprozess involviert sind, was wesentlich zum Entwurf eines neuen, detaillierten, hodotopischen Modell des Sprachnetzwerkes beitrug (Sanai et al., 2008; Duffau et al., 2014). Das hodotopische Konzept beschreibt die Organisation von Hirnfunktionen in einem dynamischen Netzwerk (Duffau, 2010; De Benedictis und Duffau, 2011; Duffau et al., 2014).

1.2.2.1 Fasciculus arcuatus

Die am besten untersuchte Faserbahn im Gehirn, die der Verarbeitung und Generierung der Sprache dient, ist der Fasciculus arcuatus (Englisch: „arcuate fascicle“; AF) (Catani und Mesulam, 2008; Lawes et al., 2008; Rilling et al., 2008; Bernal und Ardila, 2009). Er stellt die Verbindung zwischen sensorischem und motorischem Sprachzentrum her und verläuft von inferio-parietal und temporal nach inferio-frontal (Abb. 1.3).

Entsprechend der bisherigen Erkenntnisse zur Lateralisation der Sprachfunktion ist auch der AF in den beiden Hirnhälften ungleich ausgebildet. Bei der Mehrheit der Population (~ 60%) weist der AF eine extreme Linkslateralisation auf, bei ~ 20% der Bevölkerung ist der AF leicht nach links lateralisiert und bei den restlichen ~ 20% ist er bilateral symmetrisch angelegt (Catani et al., 2007). Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass der AF in der Bevölkerung bei ~ 80% in der linken Hemisphäre stärker ausgebildet ist.

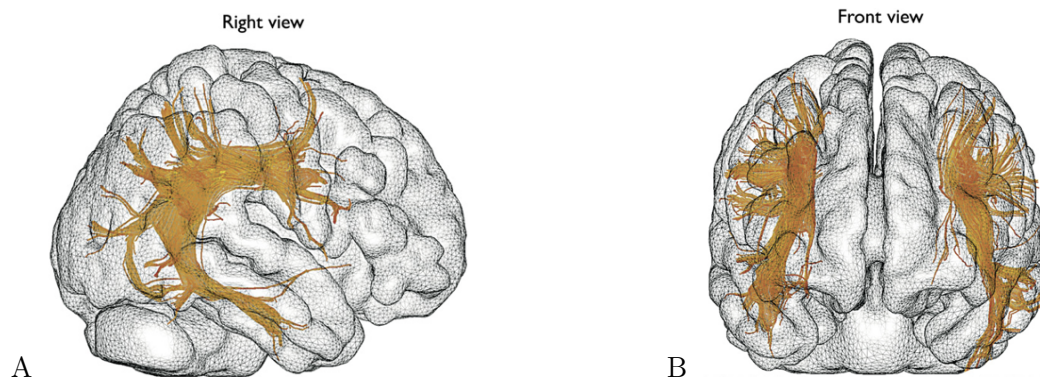


Abb. 1.3 Darstellung des Fasciculus arcuatus. Ansicht von rechts (A) und von vorne (B).
Quelle: Catani und Thiebaut de Schotten (2008), S.1106-1107

In dem von Catani et al. 2005 etablierten Modell setzt sich das Faserbündel aus einem langen direkten Segment (zwischen Broca- und Wernicke-Areal) und zwei kürzeren indirekten Segmenten (zwischen Broca-Areal und inferiorem Parietallappen sowie zwischen inferiorem Parietallappen und Wernicke-Areal) zusammen (Catani et al., 2005). Die parietale Region, zu der die indirekten Segmente führen, wurde in der Studie von Catani et al. als Geschwind-Areal bezeichnet (Abb. 1.4).

In einem anderen Ansatz von Fernandez aus dem Jahr 2015 konnten vier Terminationsbereiche der AF-Fasern im frontalen Kortex identifiziert werden: die Pars opercularis, die Pars triangularis, der ventrale Gyrus praecentralis und der kaudale Gyrus frontalis medius (Fernandez-Miranda et al., 2015). Alle Fasern, die vom temporalen und inferioren parietalen Kortex bogenförmig zum Frontallappen ziehen, können zum AF gezählt werden (Catani und Thiebaut de Schotten, 2008).

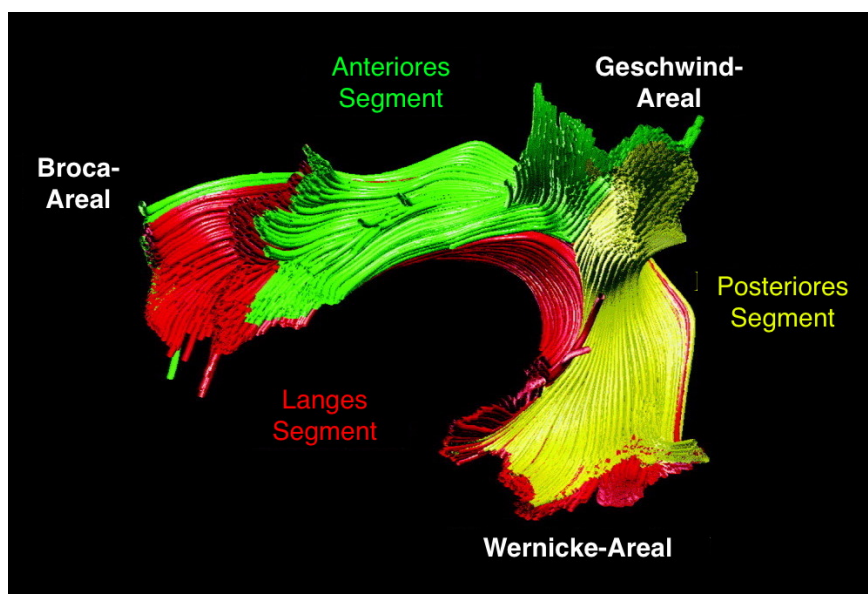


Abb. 1.4 Darstellung des AF mit einer direkten (rot) und einer indirekten Verbindung zwischen Broca- und Wernicke-Areal. Die indirekte Verbindung besteht aus einem anterioren Segment (grün), welches den inferioren parietalen Kortex (Geschwind-Areal) mit dem Broca-Areal verbindet und einem posterioren Segment (gelb), welches das Geschwind-Areal mit dem Wernicke-Areal verbindet. Adaptierte Abb. von Catani et al. (2005), S.11

Die Rolle des AF bei der Sprachproduktion ist bis heute nicht genau geklärt. Wernicke beschrieb 1874 die „Leitungsaphasie“, eine Störung der Verbindung zwischen dem sensorischen und motorischen Sprachareal im Gehirn (Wernicke, 1874; Hoeft, 1957). Die Patienten, bei denen der AF geschädigt war, konnten die Sprache zwar verstehen und selbst korrekt Sprache erzeugen, aber die Fähigkeit, Gesagtes von einem anderen Menschen nachzusprechen, hatten sie verloren. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde der AF als die notwendige Verbindung zwischen rezeptivem (Wernicke-) und expressivem (Broca-) Sprachareal registriert. Diese Auffassung sollte in den folgenden Jahrzehnten immer wieder aufgegriffen und zum Teil auch widerlegt werden. Heute ist bekannt, dass eine isolierte AF-Läsion nicht unbedingt zum klinischen Bild einer Leitungsaphasie führen muss. Spezifisch auf dieses Syndrom fokussierte Studien konnten nachweisen, dass es drei verschiedene Subtypen der Leitungsaphasie gibt. Lediglich bei einem dieser Subtypen lag die ursächliche Läsion im Bereich des AF (Axer et al., 2001). Das Krankheitsbild der Leitungsaphasie scheint komplexer zu sein, als ursprünglich angenommen, und nicht ausschließlich mit dieser Faserbahn zusammenzuhängen (Anderson et al., 1999).

Trotz der teils kontroversen Position des AF wird davon ausgegangen, dass die Faserbahn in grundlegende Prozesse der Sprachverarbeitung und -produktion involviert ist. Der zurzeit fehlende Konsensus impliziert eine notwendige Überarbeitung des klassischen Sprachmodells mit dem AF als zentrale Verbindung zwischen Wernicke- und Broca-Zentrum (Dick und Tremblay, 2012).

1.2.2.2 Fasciculus longitudinalis superior

Der Fasciculus longitudinalis superior (Englisch: „superior longitudinal fascicle“; SLF) wird zu den wichtigsten Faserbahnen für die Sprachfunktion gezählt. Gelegentlich wird der SLF als Anteil des Fasciculus arcuatus betrachtet (Makris, 2005; Bernal und Altman, 2010). Gegenwärtig werden beide Faserbahnen getrennt berücksichtigt, wenngleich der Übergang fließend zu sein scheint und die genaue Differenzierung sich oftmals schwierig gestaltet.

Der SLF kann in 4 Unterkomponenten geteilt werden: SLF I, SLF II, SLF III und SLF-tp (temporo-parietaler Anteil) (Chang et al., 2015). Der SLF I, der vom superioren Parietal- zum superioren Frontallappen zieht, spielt für die Sprachgenerierung eine eher untergeordnete Rolle. Der SLF II verbindet die dorsalen prämotorischen und präfrontalen Kortizes mit dem Gyrus angularis, der SLF III verläuft zwischen ventralen präfrontalen Kortexarealen zum Gyrus supramarginalis (Abb. 1.5) (Schmahmann et al., 2007). Der SLF-tp stellt die Verbindung zwischen inferiorem Parietallappen und posteriorem Temporallappen dar.

Die charakteristischen Defizite, die bei Läsionen der einzelnen Faserbahnen auftreten, lassen auf die unterschiedlichen Rollen für die Sprachproduktion schließen. Eine Schädigung des SLF II und III resultiert in Artikulationsproblemen und Dysarthrie. Bei Affektion des SLF-tp treten vermehrt Wiederholungsfehler auf. SLF III und SLF-tp sind in Artikulations- und phonologischen Prozessen involviert, der SLF II scheint eine besondere Rolle für das räumliche Bewusstsein einzunehmen (Petrides und Pandya, 2006).

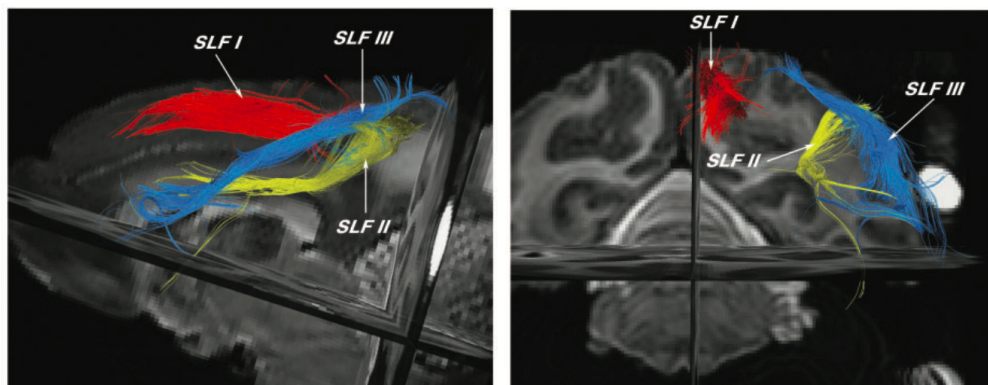


Abb. 1.5 Darstellung des SLF mit seinen Unterkomponenten SLF I (in rot), SLF II (in gelb) und SLF III (in blau) anhand diffusionsgewichteter magnetresonanztomographischer Bildgebungen. Links sagittale Ansicht; rechts koronare Ansicht. Quelle: Schmahmann et al. (2007), S. 637

1.2.2.3 Fasciculus uncinatus

Der Fasciculus uncinatus (Englisch: „uncinate fascicle“; UF) verknüpft den anterioren Temporallappen mit dem inferioren Frontalbereich (Abb. 1.6). Diese kurze, frontotemporale Faserbahn wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben und ihre Existenz konnte mittels direkter post-mortem Sektion sowie später mittels moderner Bildgebungsmethoden bestätigt werden (Kier et al., 2004). Der Verlauf des UF ist wenig umstritten, die spezifische Funktion gilt es allerdings noch zu klären.

Der UF scheint eine Rolle in der semantischen Verarbeitung im Gehirn zu spielen, die zur Wiedererkennung von Zeichen, Formen und Symbolen notwendig ist. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten nach chirurgischer Entfernung des UF erhebliche Probleme bei der Benennung berühmter Gesichter und Objekte hatten (Papagno et al., 2011).

Des Weiteren ist der UF für das auditorische Gedächtnis von Bedeutung, da er in die Wiedererkennung von Geräuschen eingebunden ist (Clarke et al., 2002). Im Speziellen scheint der UF insbesondere für die emotionale Verknüpfung zu auditorischen Reizen relevant zu sein (Frey et al., 2004). Somit ist der UF an mindestens zwei sprach-assoziierten Aufgaben beteiligt: die Ausführung semantischer Prozesse im Gehirn und das emotionale Verständnis akustischer Stimuli.

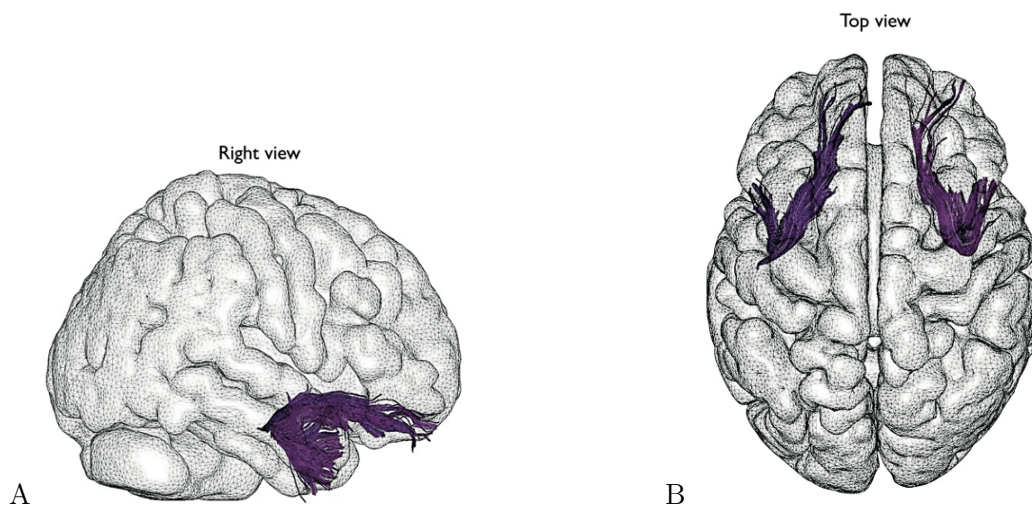


Abb. 1.6 Darstellung des Fasciculus uncinatus. Ansicht von rechts (A) und von oben (B).
Quelle: Catani und Thiebaut de Schotten (2008), S.1112

1.2.2.4 Fasciculus longitudinalis inferior

Der Fasciculus longitudinalis inferior (Englisch: „inferior longitudinal fascicle“; ILF) ist ein ventraler Assoziationsfasertrakt, der vom ventralen und lateralen okzipitalen Kortex zum ventro-temporalen Kortex verläuft (Abb. 1.7) (Catani et al., 2002). Er beinhaltet kurze und lange Fasern und verbindet visuelle Areale mit Amygdala und Hippocampus (Catani et al., 2003).

Die Okzipitalregion ist unabdingbar für das Sehvermögen relevant, während die temporalen Regionen eine Rolle bei der Wiedererkennung von Objekten einnehmen. Passend zu seinem Faserverlauf ist der ILF in die Wiedererkennung und Unterscheidung von Objekten und Gesichtern sowie deren Integration ins Gedächtnis eingebunden (Schmahmann et al., 2007; Fox et al., 2008). Er scheint für das visuelle Gedächtnis wichtig zu sein (Ross, 2008).

Man spricht dem ILF als Teil des Fasernetzwerks im Temporallappen zugleich eine Funktion im Sprachverständnis zu (Dick und Tremblay, 2012), die allerdings bisweilen durch direkte kortikale Stimulation nicht klar belegt werden konnte (Mandonnet et al., 2007). In weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass der ILF beim Lesen und weiteren sprachrelevanten Aufgaben involviert ist (Epelbaum et al., 2008; Catani und Mesulam, 2008).

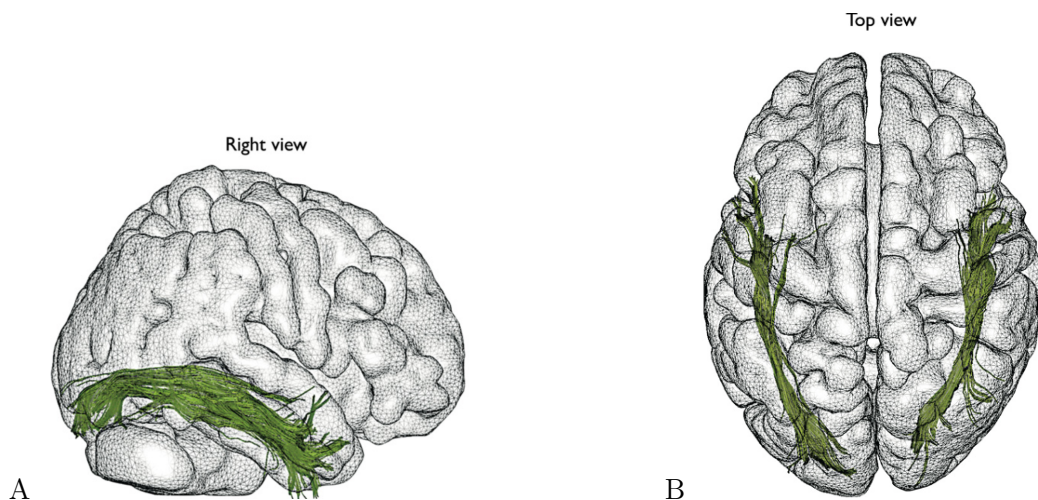


Abb. 1.7 Darstellung des Fasciculus longitudinalis inferior. Ansicht von rechts (A) und von oben (B). Quelle: Catani und Thiebaut de Schotten (2008), S.1110

1.2.2.5 Fasciculus fronto-occipitalis

Der Fasciculus fronto-occipitalis ist ein langes ventrales Assoziationsfaserbündel, welches sich unmittelbar über dem Nucleus caudatus und lateral des Corpus callosum befindet. Es stellt die Konnektion von dorso-medialen parietalen und okzipitalen Kortizes mit Arealen des Frontallappens her (Abb. 1.8) (Schmahmann et al., 2007; Axer et al., 2013). In der Literatur wird er häufig als „inferior fronto-occipital fascicle“ (IFOF) beschrieben (Catani et al., 2002; Dick und Tremblay, 2012). In seinem frontalen Verlauf befindet sich der IFOF in unmittelbarer Nähe zum UF, okzipital verläuft er parallel zum ILF. Er kann in eine tiefer und eine oberflächlicher liegende Subkomponente unterteilt werden (Martino et al., 2010).

Der IFOF wird in zahlreichen Arbeiten zu den sprachrelevanten Faserbahnen gezählt (Axer et al., 2013), dennoch ist die genaue Funktion noch unklar. Dem IFOF wird im Zusammenhang mit seinem Verlauf eine Rolle bei der räumlich-visuellen Perzeption (Fox et al., 2008) und im semantischen Arbeitsgedächtnis zugeschrieben (Turken und Dronkers, 2011; Leclercq et al., 2010).

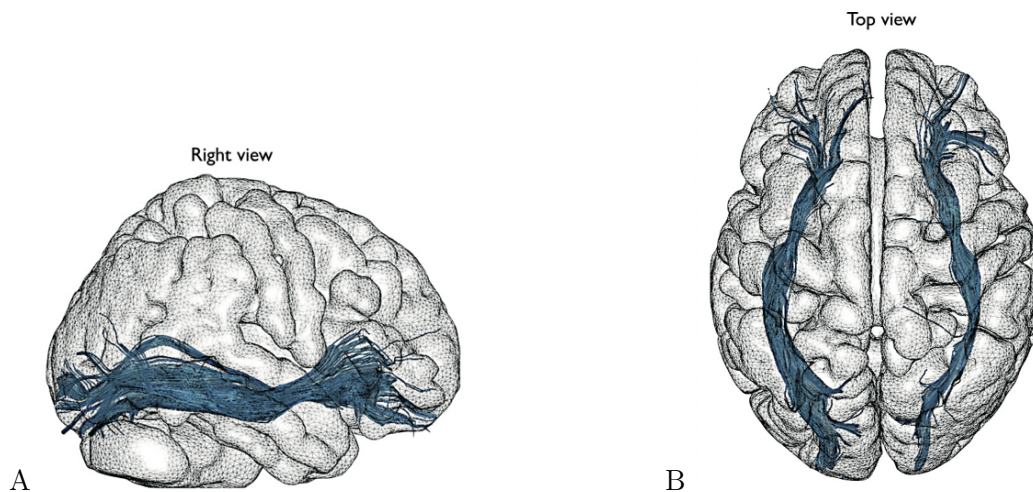


Abb. 1.8 Darstellung des Fasciculus fronto-occipitalis. Ansicht von rechts (A) und von oben (B). Quelle: Catani und Thiebaut de Schotten (2008), S.1114

1.3 Methoden zur Lokalisation der Sprachfunktion

1.3.1 Hintergrund

Zur Lokalisation der Sprachfunktion im menschlichen Gehirn existieren mehrere Methoden (Haag et al., 2012; Ottenhausen et al., 2015). Die Verfahren können in invasive und nicht-invasive Methoden eingeteilt werden.

Zur ersten Kategorie werden der Wada-Test (IAP) (Wada und Rasmussen, 1960) und die intraoperative direkte elektrische Stimulation (DES) (Penfield und Boldrey, 1937; Ojemann et al., 1989; Ebeling et al., 1989; Eisner et al., 1999) gezählt, zur zweiten gehören die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Roux et al., 2003), die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) (Deppe et al., 2004), die Magnetenzephalographie (MEG) (Papanicolaou et al., 2004) und die transkranielle Magnetstimulation (TMS) (Jennum et al., 1994; Devlin und Watkins, 2007).

Die Funktionsweise sowie die Vor- und Nachteile der bisher verfügbaren Modalitäten für die Sprachkartierung sollen im Folgenden erläutert werden.

1.3.2 Wada-Test

Der Wada-Test („Intracarotid amobarbital procedure“; IAP) ist nach dem Neurologen Juhn Wada benannt, der die Methode initial 1960 zur Bestimmung der Hemisphärendominanz publizierte (Wada und Rasmussen, 1960). Die Technik dient der Zuordnung bestimmter Funktionen zu einer der beiden Gehirnhemisphären (funktionelle Lateralisierung). Sie galt lange Zeit als Goldstandard in der präoperativen Diagnostik der Epilepsiechirurgie und wird auch teilweise heute noch eingesetzt (Benbadis et al., 1998; Haag et al., 2012).

Der Wada-Test besteht in einer intraarteriellen Injektion von Amobarbital, die die vorübergehende Betäubung einer der Gehirnhälften zum Ziel hat (Wada und Rasmussen, 1960; Abou-Khalil, 2007). Dazu erhält der Patient einen Katheter über die Leistenarterie, der bis in eine der Arteriae carotides vorgeschoben wird und über den anschließend das Barbiturat appliziert wird. Dieses gelangt in die Blutgefäße des Gehirns, und kann dort zu einem Funktionsausfall zu führen, der die mögliche Konsequenz einer Schädigung oder Resektion simuliert. Je nachdem ob die Sprache während der Testdurchführung beeinträchtigt ist oder nicht, kann die für die Sprachfunktion dominante Hemisphäre detektiert werden (Wada und Rasmussen, 1960; Pascual-Leone et al., 1991; Jennum et al., 1994; Herwig und Schonfeldt-Lecuona, 2000; Abou-Khalil, 2007).

Der Wada-Test gilt als sehr zuverlässig zur Identifikation der Sprachlateralisierung und wird zur Überprüfung neuer Methoden häufig als Referenz verwendet (Breier et al., 1999; Dym et al., 2011). Die Komplikationsrate hält sich auf niedrigem Niveau, dennoch ist ein derartig invasives Verfahren nur bei klarer Indikation ethisch vertretbar, weswegen die Vergleichswerte gesunder Probanden fehlen (Haag und Knake, 2008; Baxendale, 2009).

1.3.3 Direkte elektrische Stimulation

Die DES gilt als Methode des Goldstandards für die intraoperative Motorik- und Sprachkartierung (Eisner et al., 1999; Giussani et al., 2010; Mandonnet et al., 2010; Duffau,

2011; Borchers et al., 2012). Bei der intraoperativen DES werden nach Exponierung des Gehirns elektrische Impulse direkt an den freigelegten Strukturen appliziert (Eisner, 2001). Sie kann sowohl kortikal, also an der Hirnrinde, wie auch subkortikal zur Detektion wichtiger Faserbahnen angewandt werden. So kann während eines operativen Eingriffes ein individuelles Mapping von funktionell relevanten Arealen angefertigt werden (Black und Ronner, 1987; Duffau, 2007).

Diese Methode zur Identifikation von spracheloquenten Gebieten wurde 1959 durch die Arbeitsgruppe um Penfield eingeführt, indem diese ihre Patienten intraoperativ eine Objektbenennungsaufgabe durchführen ließen (Penfield und Roberts, 1959; Corina et al., 2010). Zum Monitoring der Sprachfunktion muss der Patient intraoperativ aus der Narkose erweckt werden. Während der Patient aktiv eine Sprachaufgabe durchführen soll, wird der Kortex bzw. die subkortikale weiße Substanz elektrisch stimuliert. Trifft der Operateur ein sprachtragendes Kortexareal, so kommt es vorübergehend zu einer Störung oder gar dem totalen Ausfall der Sprachproduktion je nach stimulierter Struktur (Ojemann et al., 1989). Eine solche transiente Störung kann prinzipiell sowohl durch kortikale als auch subkortikale Stimulation hervorgerufen werden (Duffau et al., 2014). Sprachfehler und Sprachaussetzer weisen darauf hin, dass ein sprachassoziiertes Punkt stimuliert wurde. Dieser wird während des operativen Eingriffes mit sterilen Zahlen gekennzeichnet und bei der Resektion besonders berücksichtigt (Abb. 1.9).

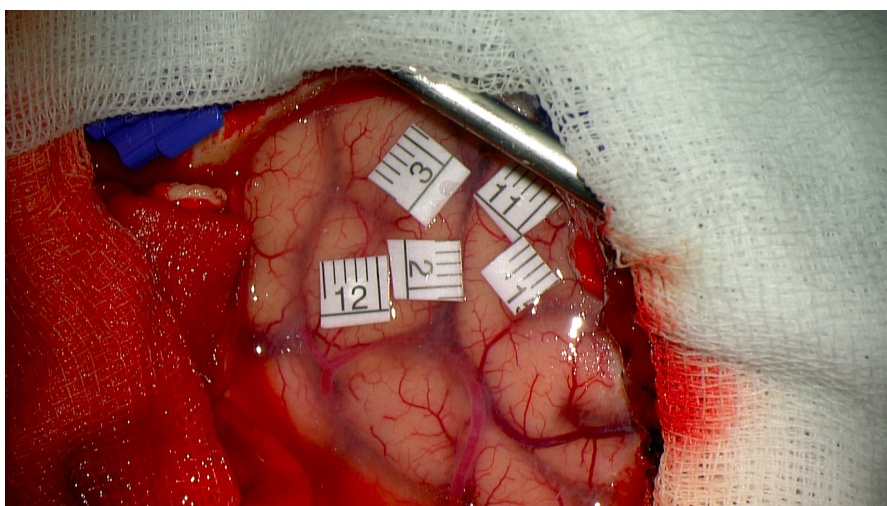


Abb. 1.9 *Intraoperative direkte elektrische Stimulation. Die sprachassoziierten Punkte werden mit sterilen Zahlen gekennzeichnet und bei der Resektion besonders berücksichtigt. Quelle: Neurochirurgische Klinik der TU München*

Vorteil der DES bei der Sprachkartierung ist das hohe Maß an Genauigkeit, das diese Technik im Vergleich mit anderen Methoden wie der fMRT erzielt (FitzGerald et al., 1997; Duffau, 2007). Die DES erlaubt es, das Ausmaß der Tumorresektion zu maximieren und zugleich eloquente Kortexareale während der Resektion zu schonen und permanente Sprachdefizite zu vermeiden (Ebeling et al., 1989; Haglund et al., 1994; Duffau et al.,

2008; Sanai et al., 2008; Yordanova et al., 2011). Die DES gilt als einfache, zuverlässige und präzise Methode, um kortikal und subkortikal essenzielle Strukturen klar abzugrenzen (Duffau, 2007, 2008, 2011). Dadurch ermöglicht das intraoperative Mapping Resektionen von Tumoren, die davor als inoperabel galten (Black und Ronner, 1987; Duffau et al., 2005; De Benedictis et al., 2010).

Der größte Nachteil dieser Methode ist ihr invasiver Charakter, der einen Einsatz bei hirngesunden Patienten ethisch nicht vertretbar macht. Die DES kann erst im intraoperativen Setting zum Einsatz kommen, aber nicht zur präoperativen Planung eingesetzt werden.

1.3.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT-Bildgebung ist eine weit verbreitete Methode zur Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre und Kartierung der Sprachfunktion im Gehirn (Fernandez et al., 2003; Dym et al., 2011).

Die fMRT ermöglicht die Identifikation von neuronalen Netzwerken, die während einer bestimmten Aufgabe, wie beispielsweise dem Sprechen, aktiviert werden (Detre und Wang, 2002; Haag et al., 2012). Die Aktivität bestimmter Hirnareale und deren funktionelle Konnektion kann anhand der Änderung der Durchblutung visualisiert werden. Grundlage dafür ist der „blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-Kontrast (Abou-Khalil, 2007). Das im fMRT mittels BOLD-Kontrast detektierte Signal ist abhängig vom Oxygenierungsgrad der Erythrozyten (Ogawa et al., 1990, 1993). Bei neuronaler Aktivierung wird der Stoffwechsel in diesem Bereich hochgefahren, der Blutfluss gesteigert und so der Anteil an sauerstoffreichem Hämoglobin erhöht (Siesjö, 1978; Logothetis et al., 2001; Abou-Khalil, 2007). Dies führt zu einer Signaländerung im fMRT. Der BOLD-Effekt kann dann zur zeitlich hoch aufgelösten Darstellung der neuronalen Aktivierung genutzt werden und ermöglicht so die Lokalisation unterschiedlicher Funktionen im Gehirn (Fukunaga et al., 1997; Logothetis et al., 2001).

Ein großer Vorteil der fMRT ist der risikoarme Einsatz, wodurch sie neben Patienten auch bei gesunden Menschen ohne relevante Bedenken genutzt werden kann. Die Methode erlaubt es, eine funktionelle Bildgebung ohne invasiven Eingriff (Dym et al., 2011) oder Kontrastmittel-Gabe anzufertigen, welche zudem keine ionisierende Strahlung emittiert (Detre und Wang, 2002). Dies ermöglicht den Vergleich von Patientengruppen mit gesunden Probanden im Rahmen der bildgebenden Sprachforschung (Kell, 2014).

Eine wesentliche Limitation der fMRT zur Anwendung bei Patienten besteht in der Differenzierung zwischen einem veränderten BOLD-Signal aufgrund neuronaler Aktivierung beim Sprechen oder aufgrund tumorbedingter pathophysiologischer Veränderungen (Fujiwara et al., 2004; Constable, 2006; Wang et al., 2012). Die tumorbedingte Neovaskularisation verursacht eine lokale Perfusionsstörung, was wiederum zu einer Entkopplung von Blutfluss und neuronaler Aktivität zu führen scheint (Holodny et al., 2000; Hou et al., 2006; Pillai und Zaca, 2012). In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die peritumorale Perfusion vor allem bei hochgradigen Gliomen reduziert war und somit zu einem ipsilateral verminderten BOLD-Kontrast führte (Hou et al., 2006; Jiang

et al., 2010; Fraga de Abreu et al., 2016). Man geht von einem durch eine intratumorale Hyperperfusion bedingten „Steal-Phänomen“ aus (Ludemann et al., 2006). Zudem kann ein periläsionales Ödem zu einem abgeschwächten oder ganz fehlendem BOLD-Signal führen (Silva und See, 2018). Dies limitiert die Aussagekraft des BOLD-Signals im fMRT bei Vorliegen von höhergradigen Hirntumoren (Ulmer et al., 2003).

Die Studienlage zur Reliabilität der fMRT als Kartierungsverfahren für die Sprachfunktion ist heterogen. Zur Bestimmung der sprachlichen Hemisphären Dominanz erwies sich die Technik als zuverlässig und konnte in Studien eine hohe Sensitivität sowie Spezifität im Vergleich mit dem Wada-Test erzielen (Dym et al., 2011). In der Epilepsiechirurgie konnte die fMRT zur erfolgreichen Voraussage von postoperativen Sprachdefiziten nach linksanteriorer Temporallappenlobektomie eingesetzt werden (Sabsevitz et al., 2003; Swanson et al., 2007). Die genaue Lokalisation von kortikalen Sprachgebieten stellte sich als problematischer heraus, insbesondere bei Patienten mit Hirntumoren und damit einhergehender Änderung der Oxygenierung bzw. lokalen Perfusion.

Während die mittels fMRT ermittelten Sprachgebiete in verschiedenen Studien bei den Patienten reproduzierbar waren (Fernandez et al., 2003), stimmten die Ergebnisse nicht immer mit jenen des intraoperativen Mappings anhand der DES überein (Roux et al., 2003). In einer Untersuchung detektierte die fMRT mehr sprachrelevante Punkte als sich in der anschließend durchgeführten DES als tatsächlich funktionskritisch herausstellten (Kunii et al., 2011). In einer anderen wiederum konnten die sprachrelevanten Areale mittels fMRT nicht alle erfasst werden (Roux et al., 2003).

Die Divergenz dieser Studienergebnisse geht möglicherweise darauf zurück, dass nicht einheitlich klar definiert ist, ab welchem Schwellenwert ein aktiviertes Hirnareal als relevant gilt. In einigen Publikationen wurde die Zuverlässigkeit der fMRT zur Lokalisation von Spracharealen bei Patienten mit Hirntumoren anhand der DES untersucht (FitzGerald et al., 1997; Yetkin et al., 1997; Lurito et al., 2000; Rutten et al., 2002; Roux et al., 2003; Bizzi et al., 2008; Giussani et al., 2010). Eine mögliche Erklärung, warum die DES präzisere Informationen liefert als die fMRT, ergibt sich durch die Unterteilung des kortikalen Sprachnetzwerkes in kritische und beteiligte Areale (Mesulam, 2000). Kritisch gilt der Bereich, wenn er zur Ausführung bestimmter kognitiver Aufgaben unentbehrlich ist. Als beteiligt gilt der Bereich, wenn er involviert, aber nicht zwingend zum Erhalt der Sprachfunktion notwendig ist. Die DES simuliert einen Funktionsausfall des Kortex und detektiert so die kritischen Areale. Die fMRT dagegen stellt alle zum Zeitpunkt der Sprachaufgabe stärker oxygenierten kortikalen Bereiche mit gleicher Intensität dar, was zu einer möglichen Verwechslung von kritischen und beteiligten Kortexbereichen führen kann (Giussani et al., 2010).

Das unklare Verhältnis zwischen neuronaler Aktivierung und hämodynamischer Veränderung limitiert den Einsatz des fMRT bisher auf die präoperative Planung; der isolierte Einsatz der fMRT als Grundlage für Resektionsentscheidungen gilt als nicht hinreichend reliabel (Roux et al., 2003; Giussani et al., 2010).

Die fMRT ist dank der nicht-invasiven präoperativen Einsatzmöglichkeit und Risikoabschätzung eine häufig genutzte Methode zur Lokalisation funktionsassoziierter Hirnareale,

muss allerdings zurzeit noch intraoperativ durch Kombination mit einer invasiven Technik vervollständigt werden (Roux et al., 2003; Swanson et al., 2007; Haag et al., 2012; Castellano et al., 2017).

1.3.5 Funktionelle transkraniale Dopplersonographie

Die fTCD stellt eine weitere, weniger verbreitete Methode zur Ermittlung der sprachdominanten Hemisphäre dar. Sie beruht auf der beidseitigen Messung der Blutflussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media (ACM) und deren Veränderung bei Aktivierung der nachgeschalteten versorgten Hirnareale (Knecht et al., 1998; Deppe et al., 2004). Man geht davon aus, dass der Blutfluss in der ACM, die die sprachdominante Hemisphäre versorgt, messbar ansteigt (Kuschinsky, 1991; Deppe et al., 1997; Stroobant und Vingerhoets, 2000). Die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeiten wird zwischen den beiden Hemisphären verglichen und lässt Rückschlüsse auf die Hemisphärendominanz ziehen (Knecht et al., 1998). Diese Untersuchungstechnik bietet eine hohe zeitliche Auflösung, indem sie die Änderung der Blutflussgeschwindigkeit als physiologische Reaktion auf die erhöhte neuronale Aktivität beim Sprechen erfassen kann.

Des Weiteren hat sie die Vorteile, dass sie nicht-invasiv, breit anwendbar und risikoarm ist. Bei der Bestimmung der Hemisphärendominanz erzielte sie gute Übereinstimmungen mit dem Wada-Test und der fMRT (Knecht et al., 1998; Rihs et al., 1999; Knake und Haag, 2006). Allerdings variiert die Genauigkeit der Resultate je nachdem welche Sprachaufgabe den Patienten vorgelegt wird (Badcock et al., 2012).

Ein großer Nachteil der Methode ist, dass sie, abgesehen von der Sprachlateralisation, keine präziseren Informationen über die genaue Lokalisation der sprachtragenden Areale liefern kann (Haag et al., 2012). Zudem existiert ein geringer Anteil an Patienten, bei denen kein ausreichendes transtemporales Schallfenster vorhanden ist und bei denen die Anwendung somit ausgeschlossen ist (Knecht et al., 1998; Deppe et al., 2004; Menzler et al., 2018).

1.3.6 Magnetenzephalographie

Die MEG ist eine nicht-invasive Untersuchungstechnik, die auf einem ähnlichen Prinzip wie die Elektroenzephalographie (EEG) basiert. Beim EEG werden die elektrischen Ströme der Neuronen durch Elektroden an bestimmten Bezugspunkten am Kopf registriert (Hinrichs, 2012). Durch diese Ströme entsteht während einer Potentialänderung ein magnetisches Feld an der Kopfoberfläche, welches anhand einer MEG-Untersuchung messbar ist und eine gute räumliche und zeitliche Auflösung gestattet (Rose et al., 1987; Papanicolaou, 1998). Die MEG-Untersuchung muss in elektrisch und magnetisch absolut abgeschirmten Messkabinen durchgeführt werden, um zu vermeiden, dass die Messung am Patientenhirn durch externe Magnetfelder gestört wird. Die meisten MEG-Geräte sind so aufgebaut, dass sie den gesamten Kopf umschließen und so die Magnetfelder an der gesamten Oberfläche registrieren (Hinrichs, 2012).

In Studien wurde die MEG als Methode zur Bestimmung der sprachlichen Hemisphärendominanz eingesetzt und führte zu Ergebnissen, die mit jenen der Wada-Technik gut

übereinstimmten (Breier et al., 1999; Findlay et al., 2012). Auch bei der Lokalisation des sensorischen (Simos et al., 1999; Bowyer und Moran, 2004) sowie des motorischen Sprachkortex (Castillo et al., 2001) mittels MEG konnten Resultate aufgezeichnet werden, die jenen der DES weitestgehend entsprachen (Simos et al., 1999; Lee et al., 2006).

Klinisch lässt sich die MEG in der Neurochirurgie zur präoperativen Bestimmung sprachassoziierter Hirnareale einsetzen (Papanicolaou et al., 2004; Castillo, 2004). Während der Patient eine bestimmte Aufgabe erledigen muss, wird zugleich das MEG aufgezeichnet. So können die während der Sprachproduktion aktivierten Areale lokalisiert und mit einer zusätzlich durchgeführten MRT-Bildgebung fusioniert werden. Auf diese Daten kann der Chirurg zur Resektionsplanung sowie zur intraoperativen Navigation zugreifen.

Trotz guter räumlich-zeitlicher Auflösung und konkordanter Ergebnisse mit den invasiven Methoden zur Sprachlokalisierung ist die MEG wenig verbreitet. Dies geht einerseits auf die hohen Beschaffungs- und Betriebskosten zurück, andererseits reicht die aktuelle Studienlage noch nicht aus, um endgültig sicherzustellen, dass das MEG-Mapping ausreichend genaue Kartierungen erlaubt (Szymanski et al., 2001; Papanicolaou et al., 2005; Hinrichs, 2012).

1.3.7 Transkranielle Magnetstimulation

Die TMS ist eine nicht-invasive Methode, die zur Untersuchung der menschlichen Neurophysiologie und kognitiver Funktionen eingesetzt werden kann. Sie erlaubt unter anderem die Kartierung kortikaler Funktionen wie der Motorik (Wassermann et al., 1992; Hallett, 1996) und der Sprache (Jennum et al., 1994; Flitman et al., 1998).

Im Gegensatz zu den anderen nicht-invasiven Techniken (fMRT, fTCD und MEG) ist sie nicht rein aktivierungsbasiert, sondern kann einen vorübergehenden Funktionsausfall, die „virtual lesion“ produzieren (Pascual-Leone et al., 1999). Das Prinzip beruht auf der elektromagnetischen Induktion und macht sich die elektrische Erregbarkeit der Neuronen zunutze (Rall, 1962; Siebner, 2007). Mit einer Magnetspule wird außerhalb des Gehirns ein Magnetfeld appliziert, welches im Gehirn ein elektrisches Feld erzeugt (Eaton, 1992). Durch die Modifikation des elektrischen Potentials kann im Gehirn ein Aktionspotential ausgelöst werden, welches wiederum vorübergehend die Aktivität des stimulierten Kortexareals verändert (Jahanshahi und Rothwell, 2000). Im Bereich des sprachassozierten Kortex wird die neuronale Aktivität durch die Magnetstimulation beeinflusst, was zu einer vorübergehenden Veränderung oder Hemmung der Sprachaktivität führen kann (Pascual-Leone et al., 1991; Walsh und Rushworth, 1999). Um erfolgreiche eine „virtual lesion“ hervorzurufen, müssen drei Kriterien erfüllt sein: die Spule muss korrekt positioniert sein, die Stimulation muss zur richtigen Zeit ausgelöst werden und die Intensität muss ausreichend hoch sein, um die lokale neuronale Aktivität zu stören (Devlin und Watkins, 2008). Diese kurze Modifikation der Sprachfähigkeit erlaubt es, Rückschlüsse auf die Lokalisation von notwendigen Arealen für die Sprachplanung und -produktion zu ziehen (Epstein, 1998; Pascual-Leone et al., 1999). So kann anhand der „virtual lesion“ ein kausaler Zusammenhang zwischen einer bestimmten Hirnregion und einer spezifischen Sprachfunktion hergestellt werden (Devlin und Watkins, 2008).

Die TMS-basierte kortikale Kartierung konnte im Vergleich mit bereits etablierten inasiven Methoden wie der DES (Cohen, 1989) und dem Wada-Test (Jennum et al., 1994)

gute Ergebnisse in Bezug auf Präzision, Auflösung und Spezifität erzielen. Sie stellt somit eine vielversprechende, nicht-invasive Methode zur Sprachkartierung dar (Pascual-Leone et al., 1999).

1.3.7.1 Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation

Bis zu den 1980er-Jahren war eine elektrische Stimulation des Gehirns nur bei geöffnetem Schädel möglich. Die britischen Wissenschaftler Merton und Morton führten Experimente mit der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) durch und konnten 1980 erfolgreich eine nicht-invasive elektrische Stimulation des Kortex durch den Schädel bei bewussten Probanden realisieren (Merton und Morton, 1980). Sie schilderten kurze Zeit später, dass diese Untersuchungsmodalität anhand gepulster Stimuli angenehmer und auch für Patienten tolerabel sei (Merton et al., 1982). Die Einführung der Magnetstimulation, die ein elektrisches Feld generiert, stellte im späten 20. Jahrhundert eine bedeutende Neuerung dar.

Der erste Magnetstimulator mit Stimulationsspule für den Einsatz am Patienten wurde an der Universität Sheffield in England von Anthony Barker, Leiter des Department of Medical Physics and Clinical Engineering, entwickelt (Abb. 1.10). Mit diesem Gerät erfolgte im Jahr 1980 die erste erfolgreiche transkranielle magnetische Stimulation an der Universität von Cambridge. Barker schilderte die Vorteile des magnetischen Feldes, welches durch eine korrekte Positionierung über dem motorischen Kortex durch den knöchernen Schädel hindurch Bewegungen der kontralateralen Extremitäten hervorrufen konnte, zudem relativ schmerzlos für die Patienten war und leicht in den klinischen Alltag zu integrieren schien (Barker et al., 1985).

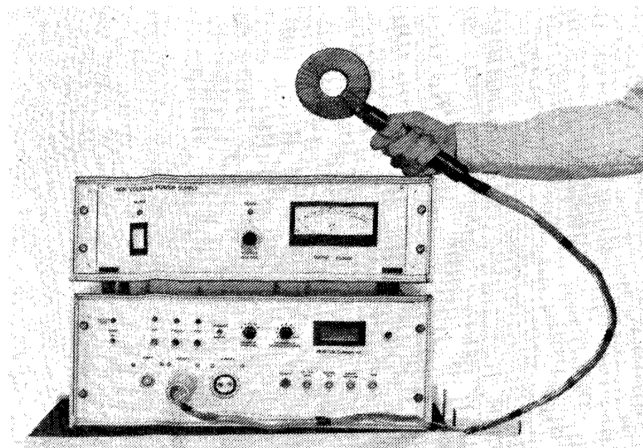


Abb. 1.10 Die erste von Barker et al. entwickelte Magnetspule zur transkraniellen Stimulation.
Quelle: Barker et al. (1985), S. 1107

Mit der weiteren Entwicklung der repetitiven TMS (rTMS) konnten konkrete Effekte wie die Kontraktion bestimmter Muskelgruppen oder das Auslösen von kurzfristigen Sprachstörungen erzielt werden. Die Bestimmung der interhemisphärischen Sprachdominanz war zuverlässig durchführbar und die Ergebnisse korrelierten gut mit jenen der invasiven Untersuchungsmethoden (Pascual-Leone et al., 1991).

1.3.7.2 Technische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Ein magnetisches Feld entsteht dadurch, dass Strom durch einen elektrischen Leiter fließt. Das dabei entstehende Feld wird durch die Feldstärke (in Ampere pro Meter, A/m) und die Flussdichte (in Tesla, $1 \text{ T} = 1 \text{ Vs/m}^2$) charakterisiert. Zwischen dem Strom, der durch den Leiter in der Spule fließt und dem entstehenden Magnetfeld besteht Proportionalität; infolgedessen kann die Stärke des Feldes durch eine Erhöhung des Stromflusses verändert werden (Rossini et al., 1994; Siebner, 2007).

Die Spule erzeugt ein magnetisches Feld, welches ohne Berührung der Haut nahezu ungeschwächt biologisches Gewebe durchdringen kann. Dort erzeugt das magnetische Feld ein elektrisches Feld (E-Feld) im Gehirn des Probanden und kann eine Depolarisation der Neuronen auslösen, welche durch synaptische Verschaltung in die Peripherie weitergeleitet wird (Klomjai et al., 2015).

Das Maximum des magnetischen wie auch des elektrischen Feldes wird maßgeblich durch die Form der Spule bestimmt. Bei der Rundspule befindet sich das maximale E-Feld ringförmig um das Spulenzentrum, wodurch sich ein ringförmiges Stimulationsareal ergibt. Bei der Achterspule, welche im vorliegenden Projekt angewandt wurde, legen sich die elektrischen Felder von zwei Teilspulen übereinander, was zu einem mittig liegenden Maximum des induzierten E-Feldes führt (Abb. 1.11). Man erhält ein deutlich kleineres Reizareal, was eine genauere Stimulierung der Nerven am Kortex erlaubt (Cohen et al., 1990; Maccabee et al., 1990; Roth und Saypol, 1991; Ruohonen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1999).

Limitierend für die Durchführung der Magnetstimulation ist nach wie vor die durch die Stromwärmeverluste bedingte Erwärmung der Spule. Ein relativ hoher Anteil der Energie der Stimulationspulse geht verloren und führt zur Aufheizung der Spule. Die maximal zulässige Temperatur für die klinische Benutzung des Gerätes am Patienten kann je nach Spule nach einem kurzen Stimulationsintervall bereits erreicht sein (Siebner, 2007).

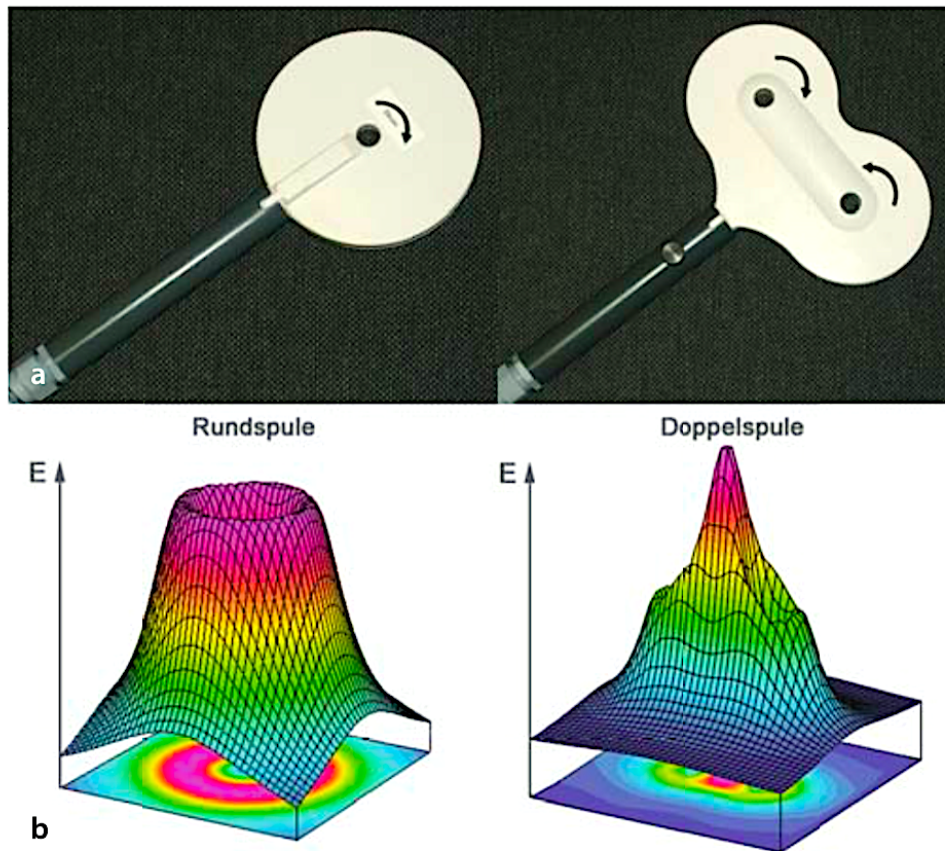


Abb. 1.11 Die am häufigsten eingesetzten Spulen sind die Rund- und die Achterspule (a). Die Feldstärke (E) der jeweils induzierten E -Felder ist unter den Spulen dargestellt und wird durch Farbkodierung veranschaulicht (b). Quelle: Siebner (2007), S.631

Bei der repetitiven TMS (rTMS) kann die Pulsfrequenz bis zu 100 Hz betragen, in der klinischen Anwendung wird meist eine niedrigere Frequenz eingesetzt. Bei der niederfrequenten rTMS liegt die Frequenz definitionsgemäß unter 1 Hz (Padberg et al., 1999). Bei einer Frequenz von 4-8 Hz wird die rTMS von Patienten gut toleriert und kann zugleich sehr deutlich reproduzierbare Sprachstörungen hervorrufen (Epstein et al., 1996), was die Anerkennung der TMS-basierten Sprachkartierung in den letzten Jahren verstärkte. Die rTMS des kortikospinalen Systems kann abhängig von der Stimulationsintensität und -frequenz verschiedene Veränderungsmuster von motorisch evozierten Potenzialen (MEPs), wie beispielsweise eine Latenzverlängerung oder eine Nachentladung nach Stimulation, auslösen (Pascual-Leone et al., 1994). Außerdem kann die rTMS länger anhaltende oder konditionierende Effekte auf die Reizbarkeit des Motorkortex haben, was durch MEP-Schwellenwert und -Amplitude wiedergespiegelt wird (Wassermann, 1998).

Die Bedeutung der rTMS für die Lokalisation kognitiver Funktionen wurde durch das Gelingen der nicht-invasiven Sprachhemmung hervorgehoben (Pascual-Leone et al.,

1991). Im Gegensatz zur Einzelpuls-TMS konnte die neuronale Aktivität gezielt unterbrochen und so kognitive Funktionen wie das Sprechen kartiert werden. Ein weiterer Unterschied zur Einzelpuls-TMS besteht darin, dass die rTMS eine Modulation der Hirnaktivität hervorrufen kann, die über den Zeitraum der Stimulationsperiode hinaus andauern kann (Klomjai et al., 2015). Die durch rTMS induzierten Effekte hängen dabei von der Stimulationsfrequenz, -reizstärke und -dauer ab (Herwig und Schonfeldt-Lecuona, 2000).

Allgemein lässt sich festhalten, dass niederfrequente (< 1 Hz) Stimulation inhibitorische Effekte im Gehirn auslöst, während hochfrequente Stimulation (> 5 Hz) exzitatorische Wirkungen hervorruft (Meyer und Röricht, 1997; Chen et al., 1997; Herwig und Schonfeldt-Lecuona, 2000; Maeda et al., 2000; Simonetta-Moreau, 2014; Kropotov, 2016).

1.3.7.3 Physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Ein Neuron leitet einen Reiz von außen dann weiter, wenn dieser ein Aktionspotential auslöst, welches entlang der Membran des Axons weitergeleitet wird und über Synapsen an die anderen Zellen übertragen wird. Das Aktionspotential selbst ist eine vorübergehende, charakteristische Veränderung des Ruhemembranpotentials der Nervenzelle und wird durch spannungsgesteuerte Ionenkanäle in der Membran ermöglicht (Scheschonka et al., 2007). Durch den äußeren Reiz steigt das Ruhepotential von ca. -70 bis -90 mV auf positivere Werte. Die Depolarisation folgt dem sogenannten „Alles-oder-nichts“-Gesetz. Wird ein gewisses Schwellenpotential erreicht, so nimmt die Durchlässigkeit der Ionenkanäle drastisch zu, die Zelle depolarisiert und ein Aktionspotential wird ausgelöst (Baumgartner, 1989). Das Membranpotential steigt auf Werte von ca. $+20$ bis $+30$ mV um im Anschluss wieder zu repolarisieren und das Ruhepotential zu erreichen (Seikel et al., 2020a). Wenn dieses Schwellenpotential nicht erreicht wird (der Reiz also unerschwellig ist), findet keine Depolarisation statt (Latash, 2008; Hammond, 2014).

Bei der TMS wird durch ein zeitveränderliches magnetisches Feld ein elektrisches Feld im Hirngewebe induziert, welches die Neuronen reizt (Siebner, 2007). Das elektrische Feld kann zu einer Depolarisation der Nerven führen. Diese Depolarisation führt je nach Stimulationsort und -parametern zu einem davon abhängigen Effekt und kann sich beispielsweise als Bewegung oder kurzfristiger Sprachausfall äußern (Barker et al., 1985; Pascual-Leone et al., 1991). Das magnetische Feld nimmt mit steigendem Abstand von der Spule ab und ebenso verhält es sich mit dem induzierten elektrischen Feld. Mit zunehmender Tiefe im Gewebe wird die Stärke reduziert und begrenzt somit die Tiefenreichweite der Spulen (Epstein, 1990). Für die gezielte Anwendung am Kortex ist die Magnetspule mit wenigen Zentimetern Tiefenreichweite bestens geeignet.

Die Effizienz der TMS wird einerseits von den technischen Einstellungen wie der Reizintensität bestimmt, andererseits durch individuelle Gegebenheiten wie die Ausrichtung der Axone beeinflusst (Maccabee et al., 1990; Meyer, 1991). Das elektrische Feld bewirkt dann ein Aktionspotential, wenn es einen auswärts gerichteten Ionenstrom im Axon hervorruft, der die Zellmembran depolarisiert. Eine tangential zum Schädel aufgelegte Spule induziert einen parallel zur Oberfläche ausgerichteten elektrischen Stromfluss im Gehirn (Hallett, 2007; Rossini et al., 2015) (Abb. 1.12). Eine Drehung oder Verkippung der Magnetspule

ändert die Ausrichtung des magnetischen sowie des induzierten elektrischen Feldes im Gehirn (Siebner, 2007). Dadurch wird die Stimulation unterschiedlicher Nervenzellengruppen ausgelöst, was wiederum die Reizantwort modifizieren kann. Eine Positionsänderung der Spule kann die Kortextstimulation also erheblich verändern, was durch die komplizierten räumlichen Zusammenhänge zwischen elektrischem induziertem Feld und Neuronenverlauf erklärt werden kann (Meyer, 1991; Pascual-Leone et al., 1999; Siebner, 2007; Rossini et al., 2015).

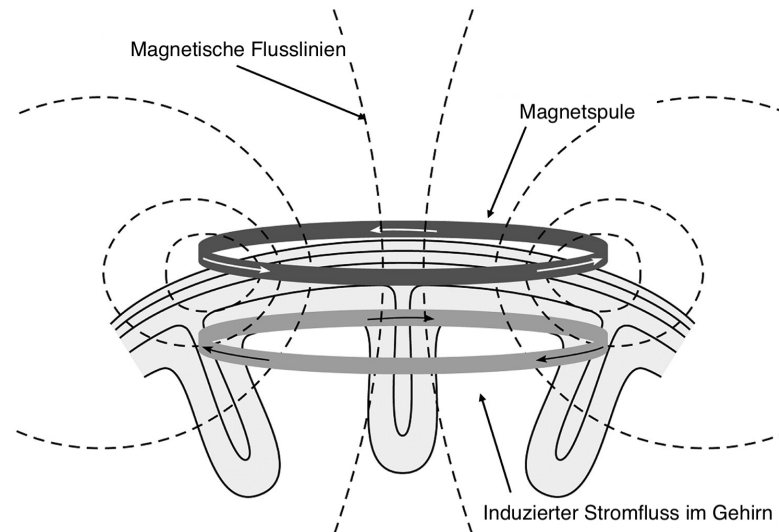


Abb. 1.12 Darstellung der Richtung des magnetischen Flusses in einer Magnetspule und des induzierten elektrischen Stromflusses im Gehirn. Adaptierte Abb., Quelle: Hallett (2000), S.147

1.3.8 Navigierte transkranielle Magnetstimulation

1.3.8.1 Limitierung der klassischen transkraniellen Stimulation

Das unklare räumliche Verhältnis zwischen der Position der Stimulationsspule und dem darunterliegenden stimulierten Kortex hat die klassische TMS maßgeblich limitiert. Zur Lokalisation eines bestimmten funktionstragenden Bereichs ist genau diese Beziehung von Struktur und Funktion von Bedeutung.

Bei der konventionellen, nichtnavigierten TMS wurden zur anatomischen Orientierung knöcherne Landmarken auf der Schädeloberfläche herangezogen, deren Verhältnis zur individuellen Kortexanatomie allerdings stark variieren konnte (Steinmetz et al., 1989). Zur exakt lokalisierbaren Positionierung und Stimulation war diese Methode auf langfristige Sicht zu ungenau, insbesondere angesichts der interindividuellen kortikalen Polymorphie (Cykowski et al., 2008). Die Patienten unterscheiden sich beispielsweise hinsichtlich ihrer Kopfform und -größe, der Distanz zwischen Stimulationsspule und neuronalem Gewebe, aber auch bezüglich der zerebralen Strukturen. Anatomische Messungen des makroskopischen Gehirns in vivo haben gezeigt, dass die anterior-posterior Variation des

Sulcus centralis um $\pm 1,5$ bis 2 cm variieren kann (Steinmetz et al., 1990). Insbesondere bei pathologischen Veränderungen wie Tumoren, Ödemen, Blutungen oder vaskulären Anomalien können die Gyri und Sulci ungewöhnlich verschoben erscheinen, was eine örtlich scharf begrenzte Magnetstimulation erschwert und den Sinn der Neuronavigation hervorhebt (Rahman et al., 2009).

Bei korrekter Platzierung der Spule über dem Motorkortex wird durch Stimulation ein in der MEG messbares Muskelaktionspotenzial oder eine sichtbare Muskelkontraktion ausgelöst, bei regelrechter Platzierung am visuellen Kortex berichtet der Patient von optisch wahrgenommen Erscheinungen, den sogenannten Phosphenen (Herwig et al., 2001). Wenn jedoch ein anderes Kortexareal wie beispielsweise das Sprachzentrum stimuliert werden soll, so muss die Spulenposition durch zusätzliche Kriterien kontrolliert werden. Die Einbindung der TMS in ein Neuronavigationssystem mit einer bildgebenden Modalität lieferte eine entscheidende Änderung dieser Problematik.

1.3.8.2 Funktionsweise und Vorteile der Neuronavigation

Die Neuronavigationskomponente macht die TMS präziser und gestattet die individuelle Stimulation jedes Patienten. Ende der 1990er Jahre wurden die ersten Untersuchungen mit der navigierten TMS (nTMS) durchgeführt (Ettinger et al., 1998; Potts et al., 1998; Boroojerdi et al., 1999).

Das stereotaktische Neuronavigationssystem setzt sich aus mehreren Elementen zusammen, die auf einem Bildschirm eine ständige visuelle Kontrolle der Spulenposition im Bezug zur Kortexanatomie erlauben. Zu den Komponenten zählen die Trägerelemente mit infrarotreflektierenden Kügelchen, ein Detektorsystem und die Computereinheit mit der Navigationssoftware. Ein kranialer MRT-Datensatz des Patienten, welcher als visuelle Grundlage dient, wird angefertigt und in die Neuronavigationssoftware eingespielt (Krings et al., 2001; Herwig et al., 2001).

Die Software fusioniert die MRT-Bildgebung mit den vom Navigationssystem gelieferten Informationen, berechnet die relativen Positionen und erlaubt die virtuelle dreidimensionale Darstellung von der Magnetspule im Verhältnis zum Gehirn des Patienten. Es werden sowohl Kopfbewegungen des Patienten wie auch Positionswechsel der Spule wahrgenommen, die dem Untersucher erlauben, in Echtzeit zu verfolgen, wo er sich auf dem Kortex befindet (Ruohonen und Karhu, 2010; Lioumis et al., 2012).

Diese Weiterentwicklung der Kartierungsmethode hat den Vorteil, dass der Untersucher bereits im Vorfeld festgelegte kortikale Stellen aufsuchen und gezielt stimulieren kann. Zudem kann er fortlaufend kontrollieren, ob er sich noch an der gewünschten Stelle befindet und gegebenenfalls die Spulenposition korrigieren. Zur Evaluierung höherer kortikaler Funktionen kann die Beziehung zwischen Stimulationspunkt und darunter befindlichen neuroanatomischen kortikalen Gegebenheiten präzise beurteilt werden (Krings et al., 2001).

Des Weiteren erlaubt die individuelle bildgebungsbasierte Navigation der TMS, für jeden Patienten einen geeigneten Wertebereich physiologischer Antworten (motorische Erregungsschwelle, „resting motor threshold“; rMT) zu definieren und eine Stimulationsdosis zu bestimmen, die über dem gesamten Kortex zu Kartierungszwecken angewandt

werden kann. Bei pathologischem neuroanatomischem Befund und fehlenden zuverlässigen Landmarken gestattet die nTMS, die spezifische kortikale Konstellation zu ermitteln (Ruohonen und Karhu, 2010).

1.3.8.3 Sprachkartierung mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation

Die Vorteile der nTMS können bei der Sprachkartierung genutzt werden. Insbesondere wenn ein Gehirntumor in unmittelbarer Nähe zu mutmaßlichen spracheloquenten Strukturen gelegen ist und die Resektion als riskant für den Erhalt der Sprachfunktion eingeschätzt wird, ist ein präoperatives Sprachmapping mittels nTMS sinnvoll (Tarapore et al., 2013; Sollmann et al., 2013b; Krieg et al., 2014a; Sollmann et al., 2018b). Das Hauptziel besteht darin, das Risiko für ein bleibendes operationsbedingtes Sprachdefizit zu minimieren und zugleich eine vollständige Tumorresektion zu erzielen, um die Überlebensprognose des Patienten zu verbessern (Vecht et al., 1990; Lacroix, 2001; Stummer et al., 2008; Frey et al., 2014; Krieg et al., 2014a; Sollmann et al., 2015b; Picht et al., 2016; Lefaucheur und Picht, 2016).

Die nTMS erlaubt es als dynamische, nicht-invasive Untersuchung, die Sprachproduktion zu hemmen und zuverlässig zu lokalisieren (Lioumis et al., 2012; Tarapore et al., 2013; Picht et al., 2013). Da die sprachassoziierten Kortexareale interindividuell unterschiedlich verteilt sind, ist die Orientierung an einem allgemeingültigen neuroanatomischen Modell nicht ausreichend präzise (Cousin et al., 2008; Sanai et al., 2008; Chang et al., 2011; Indefrey, 2011; Hirnstein et al., 2013).

Zudem kann die kortikale Organisation funktioneller Netzwerke deutliche tumorbedingte Veränderungen aufweisen (Duffau, 2008; Ius et al., 2011). Das invasive Wachstum entarteter Zellen kann dazu führen, dass kortikale Sprachgebiete zerstört werden und deren Sprachfunktion von einem anderen Areal übernommen wird. Dieses Phänomen der zerebralen Plastizität unterstreicht den Nutzen einer zuverlässigen Kartierungsmethode (Duffau, 2005, 2006a; Rosenberg et al., 2008; Robles et al., 2008).

Die nTMS ermöglicht die Anfertigung einer individuellen kortikalen Kartierung spracheloquenter Areale bei jedem Patienten (Krings et al., 2001). Diese Kartierung der Sprachfunktion dient zur präoperativen Einschätzung sowie zur intraoperativen Resektionsdurchführung. Für eine intakt funktionierende Sprachproduktion sind allerdings nicht nur die kortikalen Bereiche von Bedeutung, sondern das Zusammenspiel mit den darunterliegenden assoziierten subkortikalen Faserbahnen unerlässlich. Zur Darstellung dieser Faserbahnverläufe in der weißen Substanz bedient man sich einer besonderen Modalität der MRT-Bildgebung: der Diffusions-Tensor-Bildgebung („Diffusion tensor imaging“, DTI). Die Kombination der DTI mit der nTMS stellt eine neue und präzise Methode zur Faserbahndarstellung dar (Berman et al., 2007; Bello et al., 2008; Krieg et al., 2012a; Sollmann et al., 2018b).

1.3.9 Darstellung der subkortikalen Faserbahnen

1.3.9.1 Funktionsweise der DTI-Faserbahndarstellung

Die Faserbahndarstellung basiert auf der DTI, einer speziellen MRT-Sequenz, und wird als DTI Fiber Tracking (DTI-FT) bezeichnet (Buchel et al., 2004; Nucifora et al., 2005; Hagmann et al., 2006). Ende der 1990er Jahre wurde die DTI als neue MRT-Modalität eingeführt (Basser, 1997; Basser et al., 2000; Le Bihan et al., 2001). Bis zur Einführung dieser Technik waren die Möglichkeiten, um neuronale Verbindungen bei lebenden Menschen darzustellen, limitiert. Vor dem Einsatz am menschlichen Gehirn konnte bei Ratten nachgewiesen werden, dass die neue Methode eine zuverlässige dreidimensionale Rekonstruktion axonaler Projektionen erlaubt. Dazu wurden neuronale Verbindungen dargestellt, bei denen der anatomische Faserbahnverlauf bekannt war und zum Vergleich der Resultate herangezogen wurde (Mori et al., 1999; Xue et al., 1999).

Der Algorithmus der DTI-FT kann Informationen zur Diffusionsrichtung von Wassermolekülen zur in-vivo Visualisierung von neuronalen Verbindungen in der weißen Substanz verarbeiten (Jones und Simmons, 1999; Catani et al., 2002). Die Wasserdiffusion findet typischerweise parallel zu den Faserbahnen statt (Chenevert et al., 1990; Moseley et al., 1990; Basser et al., 1994; Pierpaoli et al., 1996). Die Bewegungsrichtung eines Wassermoleküls entlang einer Faserbahn wird unter anderem durch physikalische Barrieren, wie die Axonhülle, bestimmt. Der Großteil der Wassermoleküle diffundiert daher eher längs entlang der Faserbahn als quer zu dieser (Chanraud, 2010). Diese Bewegung wird als anisotrop bezeichnet. Von der Anisotropie der Wasserdiffusion im Gehirn wird zur nicht-invasiven Darstellung neuronaler Faserbahnverläufe Gebrauch gemacht (Chenevert et al., 1990; Doran et al., 1990; Le Bihan et al., 1992; Nakada und Matsuzawa, 1995; Conturo, 1999).

Die fraktionelle Anisotropie (FA) ist ein Maß für die Gerichtetheit der Diffusion und variiert zwischen 0 und 1. Ein Wert von 0 bedeutet völlige Isotropie, also eine isotrope Diffusion, die unlimitiert in alle Richtungen geht. Ein Wert von 1 gibt an, dass die Diffusion streng entlang einer Achse stattfindet, also vollständig gerichtet in genau eine Richtung abläuft (Le Bihan et al., 2001).

Seit ihrer Einführung wurde die Methode zunehmend eingesetzt, um physiologische und pathologische Vorgänge in der weißen Substanz auszuwerten (Rutherford et al., 1991; Nomura et al., 1994; Klingberg et al., 2000; Powell et al., 2006; Vernooij et al., 2007; Chanraud, 2010).

Die DTI kann auf unterschiedliche Art genutzt werden: zur voxel-basierten Analyse des gesamten Gehirns (Chanraud, 2010), zur fokalen Analyse, die von bestimmten Referenzpunkten im Hirngewebe, den sogenannten "Regions of interest" (ROIs) ausgeht (Snook et al., 2007; Hagmann et al., 2010), oder zur quantitativen Faserbahntraktographie (Fillard und Gerig, 2003; Le Bihan, 2007; Goodlett et al., 2009). Wenn in einer Studie der Fokus auf einer bestimmten Hirnregion liegt, wird häufig der ROI-basierte Ansatz eingesetzt (Chanraud, 2010). Dazu müssen erst die Referenzpunkte festgelegt werden, die als Ausgangspunkte für den Traktographie-Algorithmus dienen (Mori und van Zijl, 2002a). Der Vorgang, bei dem die ROIs definiert werden, wird als „Seeding“ bezeichnet.

Faserbahnen, die durch diese ROIs ziehen, werden eingeblendet, während jene, die nicht durch die ROIs ziehen, ausgeblendet werden (Bayrak et al., 2020). So können gezielt die subkortikalen Faserbahnen dargestellt werden, die analysiert werden sollen.

Im Rahmen der präoperativen Planung neurochirurgischer Tumorentfernungen wird der DTI-FT eine immer größere Bedeutung beigemessen, insbesondere dann, wenn der Tumor sich in der Nähe einer eloquenten Faserbahn befindet (Spena et al., 2010; Bertani et al., 2012). Sie erlaubt es, eine genauere und individuelle Resektionsplanung vorzunehmen und eine maximale Tumorentfernung bei gleichzeitigem Erhalt funktioneller Areale anzustreben (Romano et al., 2009; Berman, 2009). Zum Funktionserhalt nach Tumoroperationen kann perioperativ besonders auf die eloquenten Faserbahnen geachtet werden (Clark, 2003; Bello et al., 2008).

1.3.9.2 DTI-Faserbahndarstellung anhand nTMS-basierter Sprachkartierung

Zur Rekonstruktion von Faserbahnverläufen anhand der ROI-abhängigen DTI-FT bedarf es der Definition von bestimmten Ausgangspunkten für den Algorithmus. Die konventionell definierten ROIs wurden auf Basis von anatomischen Kenntnissen ausgewählt (Basser et al., 2000; Clark, 2003; Wakana et al., 2004; Nimsy et al., 2006; Bello et al., 2008). Diese atlasbasierte Methode wird allerdings unter anderem dadurch limitiert, dass Hirntumoren kortikale und subkortikale Veränderungen verursachen können, sowohl durch ihre raumfordernde Wirkung, als auch durch funktionelle Reorganisation (Ius et al., 2011). Im Rahmen der zerebralen Plastizität können komplexe Kompensationsmechanismen stattfinden, die zu strukturellen und funktionellen Umbauvorgängen im Gehirn führen können (Duffau et al., 2003; Heiss et al., 2003). Zudem gilt es, eine mögliche Divergenz der anhand DTI-FT detektierten Faserbahnen durch unterschiedliche Untersucher zu beachten, in der Literatur als „inter-rater variability“ oder „inter-rater reliability“ beschrieben. Diese Variabilität zwischen den Untersuchern hängt maßgeblich von der Platzierung der ROIs ab (Wakana et al., 2007; Ozturk et al., 2008). Daher sind anatomische Referenzpunkte allein als „Seeding“-Region für eine aussagekräftige DTI-FT nicht ausreichend zuverlässig (Pouratian und Bookheimer, 2010). Folglich ist die Reliabilität und Genauigkeit der konventionellen Traktographie nicht dazu geeignet, als Grundlage einer Operationsplanung herangezogen zu werden (Burgel et al., 2009).

Diese Limitierung kann durch die Detektion spracheloquenter Gebiete anhand nTMS-basierter Sprachkartierung überwunden werden (Raffa et al., 2016). Bei der nTMS-basierten DTI-FT dienen die während der nTMS-Kartierung als sprachpositiv nachgewiesenen kortikalen Punkte als ROIs. Als sprachpositiv gelten die kortikalen Punkte, deren Stimulation eine Hemmung der normalen Sprachfunktion provoziert. Dies erlaubt eine Verbindung von funktionell relevanten Kortexarealen mit subkortikaler Faserbahndarstellung (Espadaler und Conesa, 2011; Sollmann et al., 2015a).

In mehreren Studien zur Motorik konnte nachgewiesen werden, dass die nTMS-basierte Motorikkartierung eine präzisere Darstellung des kortikospinalen Traktes (CST) ermöglicht, als es mit der konventionellen atlasbasierten Methode realisierbar war (Frey et al., 2012; Krieg et al., 2012a; Conti et al., 2014; Weiss Lucas et al., 2015). Der wesentliche Vorteil der nTMS-basierten DTI-FT ist eine funktionsbasierte Traktographie, die vor

allem bei intrakraniellen Pathologien präziser und objektiver als die konventionelle Faserbahndarstellung zu sein scheint (Conti et al., 2014). Das ROI-Seeding auf Basis der nTMS-Daten führte zu einer sehr guten Interrater-Reliabilität (Rosenstock et al., 2017a). Im Vergleich mit anderen funktionellen Methoden wie der fMRT konnte anhand der nTMS vor allem dann eine bessere DTI-basierte Faserbahndarstellung des CST erzielt werden, wenn dieser sich in unmittelbarer Nähe zu einem Tumor befand (Weiss Lucas et al., 2017).

Im Hinblick auf die Sprachfunktion wurde die nTMS-basierte DTI-FT bisher in nur wenigen Studien beschrieben, in denen erste vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten. Sollmann et al. beschrieben 2015 in einem Fallbericht den Einsatz der nTMS-Daten als Seeding-Regionen für die DTI-FT und demonstrierten zum ersten Mal die Durchführbarkeit dieser Methode zur Darstellung von Sprachfaserbahnen (Sollmann et al., 2015a). Im darauffolgenden Jahr führte die Arbeitsgruppe von Sollmann bei 37 Patienten mit linkshemisphärischen Hirntumoren eine DTI-FT durch, die ausschließlich auf durch nTMS erhobenen Daten beruhte. Das dabei eingesetzte FA-Protokoll war ursprünglich von Frey et al. zur Darstellung der motorischen Faserbahn CST eingeführt worden (Frey et al., 2012). In der Studie von Sollmann et al. konnte belegt werden, dass die nTMS-basierte DTI-FT anhand eines festgelegten FA-Protokolls auch zur Darstellung von Sprachfaserbahnen umsetzbar ist (Sollmann et al., 2016b). Raffa et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass die nTMS-basierte DTI-FT zuverlässige und sogar genauere Rekonstruktionen des kortiko-subkortikalen Sprachnetzwerkes erlaubt, als dies auf Basis der konventionellen DTI-FT möglich war. Die nTMS-basierte Methode erlaubt eine Faserbahndarstellung mit individuell angepassten FA-Werten und führte im Vergleich zur atlasbasierten Methode zu einer verbesserten, präziseren Darstellung des subkortikalen Sprachnetzwerkes (Abb. 1.13). Dabei tragen sowohl eine genauere Detektion der kortiko-subkortikalen Faserbahnen als auch eine reduzierte Anzahl falsch-positiv berechneter Faserbahnen zu einer besseren Visualisierung des Sprachnetzwerkes bei (Raffa et al., 2016). In der Studie von Negwer et al. konnten geeignete Standardeinstellungen ermittelt werden und belegt werden, dass die nTMS-basierte DTI-FT eine einfache und standardisierbare Methode zur Visualisierung von subkortikalen Sprachfaserbahnen darstellt, die in die klinische Routine integriert werden könnte (Negwer et al., 2017a). 2017 konnte die Arbeitsgruppe von Raffa nachweisen, dass die nTMS-basierte DTI-FT von Sprachfaserbahnen wertvolle Informationen zur Planung einer operativen Hirntumorresektion liefert und eine optimale Resektionsstrategie ermöglicht. Der Einsatz dieser Technik erlaubt es, eloquente Sprachareale im Gehirn zu verschonen, die Inzidenz postoperativer Sprachdefizite zu reduzieren (Raffa et al., 2017) und das klinische Outcome der Patienten zu verbessern (Sollmann et al., 2018b). In einer rezenten Untersuchung konnten Sollmann et al. nachweisen, dass der Einsatz verschiedener Fehlerkategorien als ROIs eine genauere nTMS-basierte DTI-FT ermöglicht und somit eine funktionsspezifische Faserbahndarstellung zulässt (Sollmann et al., 2020).

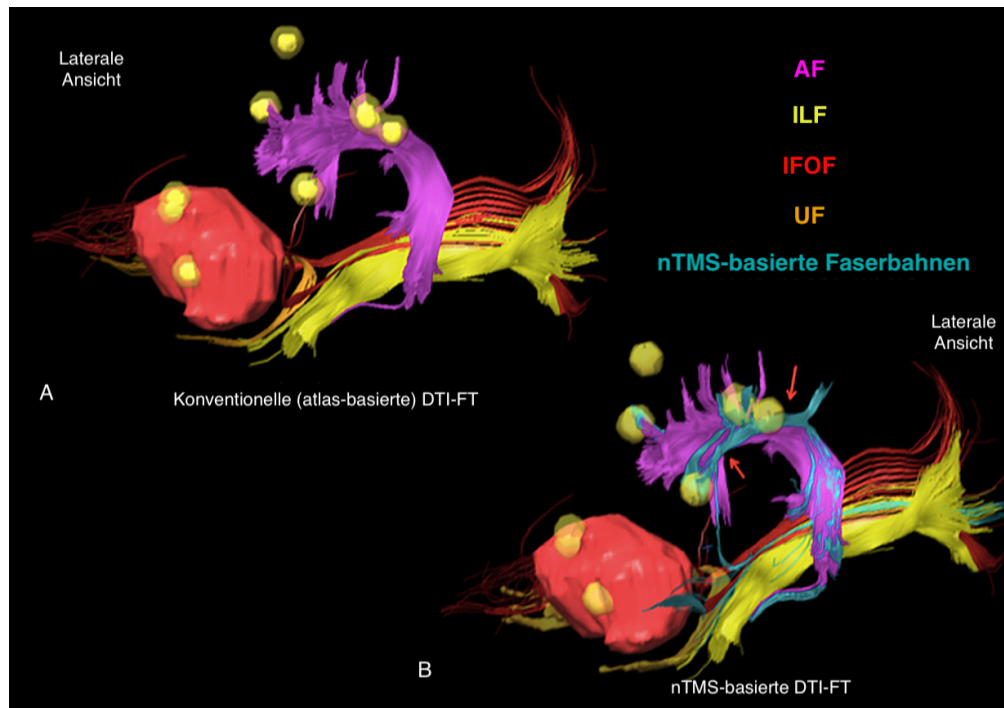


Abb. 1.13 Laterale Ansicht der wichtigsten Sprachfaserbahnen (AF, ILF, IFOF, UF) bei einem Patienten mit linksfrontalem Hirntumor (in rot). Die Faserbahndarstellung erfolgte anhand atlasbasierter (A) und nTMS-basierter (B) DTI-FT. Die durch kortikale nTMS-Sprachkartierung zusätzlich lokalisierten Faserbahnen sind hellblau dargestellt und mit roten Pfeilen markiert. Adaptierte Abb. von Raffa et al. (2016), S.13, lizenziert unter <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

1.4 Fragestellung und Ziel der Studie

Anhand der nTMS-basierten Sprachkartierung und der nTMS-basierten Traktographie können spracheloquente Kortextbereiche sowie subkortikale sprachassoziierte Faserbahnen identifiziert werden. In der vorliegenden Studie soll anhand der nTMS-basierten DTI-FT ein Modell zur Risikostratifizierung für Patienten mit spracheloquenten Hirntumoren aufgestellt werden. Dieses soll dazu dienen, bereits präoperativ eine Aussage zum individuellen Operationsrisiko hinsichtlich des sprachlichen Outcomes machen zu können.

Im Detail soll untersucht werden, wie sich der Mindestabstand zwischen Hirntumor und subkortikaler sprachassoziiertes Faserbahn verhält und die Bedeutung dieses Abstandes evaluiert werden. Das Anwendungsgebiet der nTMS könnte somit über die präoperative Planung und die intraoperative Navigierung hinaus erweitert werden.

Folgende Punkte sollen untersucht werden:

- Welche Bedeutung hat der anhand nTMS-basierter DTI-FT messbare Abstand zwischen den spracheloquenten Faserbahnen und dem Tumor?
- Kann ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Tumor-Sprachbahn-Abstand und den postoperativen Sprachdefiziten festgestellt werden?
- Ist die nTMS-basierte DTI-FT zur präoperativen Risikostratifizierung bei spracheloquenten Tumoren geeignet?
- Kann ein Schwellenwert des Tumor-Sprachbahn-Abstands zur Vermeidung operationsbedingter permanenter Sprachdefizite bestimmt werden?

2 Material und Methoden

2.1 Ethische Rechtfertigung

Das experimentelle Protokoll dieser Studie wurde der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar vorgelegt und durch diese genehmigt (Registrierungsnummer: 2793/10). Die Zulassung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki, in welcher die ethischen Grundsätze der medizinischen Forschung am Menschen festlegt sind (Rickham, 1964). Alle Patienten wurden im Vorfeld anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens und einem individuellen Gespräch über das Studienprotokoll aufgeklärt. Sie willigten schriftlich zur Durchführung von Bildgebungen und Untersuchungen zu wissenschaftlichen Zwecken ein.

2.2 Studiendesign

Die Studie ist eine retrospektive Analyse eines prospektiv erfassten Kollektivs an Patienten, die in der Neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden. Gemäß des klinikinternen Routineprotokolls wurde bei allen Patienten das folgende Vorgehen angewandt:

- Evaluierung der gegenwärtigen Sprachfunktion der Patienten in einer initialen präoperativen klinischen Untersuchung
- Anfertigung präoperativer MRT-Bildgebungen
- nTMS-basierte Sprachkartierung vor der operativen Tumorresektion
- DTI-FT auf Basis der durch nTMS ermittelten spracheloquenten kortikalen Areale
- Operative Tumorresektion im Rahmen einer Wachkraniotomie mit intraoperativem Monitoring durch DES
- Nachsorgeuntersuchungen der Patienten über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten nach der Operation, bestehend aus wiederholten klinischen Untersuchungen und MRT-Bildgebungen.

Insgesamt wurden 50 Patienten eingeschlossen, bei denen die operative Resektion in einem Zeitraum von zwei Jahren zwischen August 2016 und August 2018 stattfand.

2.3 Patientenauswahl

Folgende Merkmale wurden als Einschlusskriterien für die Studie definiert:

- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung zur Studie
- Alter von mindestens 18 Jahren
- Linkshemisphärische perisylvische Tumorlokalisation gemäß des initialen MRT-Befundes. Entscheidend war die Lokalisation des pathologischen Befundes innerhalb einer vermutlich spracheloquenten Hirnregion.
- Präoperatives MRT einschließlich einer DTI mit 32 Diffusionsrichtungen
- Indikation für präoperative nTMS und nTMS-basierte DTI-FT
- Wachkraniotomie zur Tumorresektion
- Präoperative, postoperative und Nachsorgeuntersuchungen.

Als Ausschlusskriterien wurden folgende festgelegt:

- Schwangerschaft
- Implantate (wie beispielsweise Elektroden für tiefe Hirnstimulation oder Cochlea-Implantate) als Kontraindikationen für die kraniellen MRT (cMRT)- bzw. nTMS-Untersuchungen
- Hochgradige Aphasie, die ein präoperatives Sprachmapping mittels nTMS oder intraoperatives Sprachmapping mittels DES nicht erlauben würde.

2.4 Klinische Untersuchung der Sprachfunktion

Die klinische Untersuchung mit Fokus auf dem Sprachvermögen wurde von einem Neurochirurgen durchgeführt und ausgewertet. Sie setzte sich aus den folgenden Elementen zusammen: sensorische Funktion, Koordination, Muskelkraft und Hirnnervenfunktion. Der Sprachstatus der Patienten wurde mithilfe des Aachener Aphasie-Tests (AAT) beurteilt, welcher wie in bereits zuvor publizierten Studien durch vier funktionelle Defizitgrade ergänzt wurde (Rösler et al., 2014; Sollmann et al., 2015b; Negwer et al., 2018).

2.4.1 Aachener Aphasie Test

Zur systematischen Erfassung von Sprachstörungen bei Patienten ist der AAT im deutschsprachigen Raum weit verbreitet. Er wurde im Jahr 1983 in Aachen von Walter Huber und seinen wissenschaftlichen Kollegen entwickelt (Huber et al., 1983) und gilt seitdem als zuverlässiger Nachweis für das Vorliegen einer Aphasie. Die Durchführung des AATs gilt als aufwändig für die klinische Routine und nimmt in etwa 60-90 Minuten in Anspruch, bei Patienten mit starker sprachlicher Einschränkung kann er jedoch länger dauern.

Der AAT wird in sechs Untertests gegliedert, die jeweils der Bewertung einer anderen sprachlichen Modalität dienen. Folgende Kompetenzen werden dabei überprüft: Spontansprache, Nachsprechen, Benennen, Sprachverständnis und Schriftsprache (Huber et al., 1983). Das Ziel besteht darin, eine vorliegende Beeinträchtigung der Sprache zu detektieren und genauer zu klassifizieren. So können die vorliegenden Krankheitsbilder in die vier aphasischen Standardsyndrome wie die globale, Wernicke-, Broca- und die amnestische Aphasie eingeteilt werden (Wacker et al., 2002). Zusätzlich wird der AAT verwendet, um den Schweregrad der aphasischen Störung anhand eines Leistungsprofils nach festgelegten neurolinguistischen Kriterien zu ermitteln (Wacker et al., 2002).

2.4.2 Klassifizierung der Defizite

Die Beurteilung der Sprachfunktion wurde neben dem AAT durch vier funktionelle Defizitgrade ergänzt (Rösler et al., 2014; Sollmann et al., 2015b). Diese wurden wie im Folgenden beschrieben definiert:

- Kein Defizit (Grad 0)
- Leichtes Defizit (Grad 1; normales Sprachverständnis und/ oder Dialogführung mit leichter amnestischer Aphasie, angemessene Kommunikationsfähigkeit)
- Mittleres Defizit (Grad 2; geringe Störung des Sprachverständnisses und/ oder der Dialogführung, angemessene Kommunikationsfähigkeit)
- Schweres Defizit (Grad 3; wesentliche Störung des Sprachverständnisses und/ oder der Dialogführung, stark eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit).

Der klinische Status einschließlich differenzierter Einschätzung der sprachlichen Funktion wurde präoperativ, postoperativ und an einem regulären Nachsorgetermin etwa drei Monate nach erfolgter Operation erhoben. Zur Beurteilung des individuellen sprachlichen Outcomes wurde bei jedem Patienten primär zwischen präoperativen und Defizitgraden bei der Nachsorge verglichen. Auf dieser Grundlage definierte man die operationsbedingte transiente Aphasie und permanente Aphasie wie folgt:

- Transiente Aphasie: jedes durch den operativen Eingriff bedingtes, neu erworbenes oder verschlechtertes Sprachdefizit, welches sich innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls von 3 Monaten zurückgebildet hat
- Permanente Aphasie: jedes durch den operativen Eingriff bedingtes, neu erworbenes oder verschlechtertes Sprachdefizit, welches sich innerhalb des regulären Nachsorgeintervalls von 3 Monaten nicht zurückgebildet hat.

2.5 Bildgebung

Im Anschluss an die Aufklärung unterzogen sich die Patienten einer cMRT. Als Kontrastmittel wird eine Gadolinium-haltige Injektionslösung intravenös injiziert. Diese ermöglicht

vor allem bei höhergradigen Hirntumoren eine verbesserte Darstellung von Raumforderung und angrenzenden Strukturen (Graif et al., 1985; Bockhorst et al., 1994).

Bei allen Patienten wurden präoperativ gemäß des standardisierten Bildgebungsprotokolls für Hirntumoren die im Folgenden genannten Sequenzen erstellt:

- Eine dreidimensionale „Fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR)-Sequenz (Repetitionszeit (TR)/ Echozeit (TE): 4800/277 ms, 1 mm³ isovoxel) des gesamten Kopfes
- Eine T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz (TR/TE: 9/4 ms, 1 mm³ isovoxel) des gesamten Kopfes, mit und ohne Verabreichung von intravenösem Kontrastmittel (Dotagraf, Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, Deutschland)
- Eine Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) (TR/TE: 5000/78, Voxelgröße 2x2x2 mm³, 32 Richtungen des Diffusionsgradienten).

Die Bildgebungen aller Patienten wurden an einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen und mit einer Kopfspule mit 32 Kanälen erstellt (*Achieva*, Philips Medical Systems, Best, Niederlande). Die für die Studie notwendigen Sequenzen sind Teil eines Standardprotokolls, welches noch weitere Sequenzen umfasst. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach der operativen Tumorresektion wurde die postoperative Bildgebung unter Anwendung der gleichen plus zusätzlicher (z.B. T2*-gewichteter) Sequenzen durchgeführt. Während der anschließenden Nachsorgeuntersuchungen erfolgten weitere Bildgebungen zur postoperativen Kontrolle.

2.6 Sprachkartierung durch navigierte transkranielle Magnetstimulation

2.6.1 Experimenteller Aufbau

Für die präoperative Sprachkartierung wurde ein nTMS-System mit E-Feld-gesteuerter Neuronavigation und integriertem NexSpeech[®]-Modul verwendet (*Nexstim eXimia NBS*, Version 4.3, Nexstim Plc., Helsinki, Finnland).

Das System setzt sich aus mehreren Elementen zusammen: Magnetspule, Infrarot-Zeigestift, Bildschirm zur Neuronavigation, stereotaktische Infrarotkamera (*Polaris Spectra[®]*, Waterloo, Ontario, Kanada), Tracking-Einheit (Stirnband, Brille oder Aufkleber) mit Reflektoren, Monitor zur Präsentation der Objekte für die Benennungsaufgabe der Patienten, Untersuchungsstuhl für die Patienten, Videokamera mit Mikrofon zur Aufzeichnung der Sprachleistung (Abb. 2.1 & 2.2).



Abb. 2.1 Gesamtaufbau des Nexstim-Untersuchungssystems in der Übersicht. Hier dargestellt sind der Untersuchungsstuhl für die Patienten (1), die stereotaktische Infrarotkamera (2), der Bildschirm zur Neuronavigation durch den Untersucher (3) und das TMS-Gerät selbst (4) mit Fußpedal (5). Quelle: https://nexstim.com/fileadmin/Downloads/Brochures/NX112954-A_Nexstim_NBS_System_5_Specifications_US.pdf



Abb. 2.2 Elemente des Nexstim-Untersuchungssystems: Infrarot-Zeigestift (A), Magnetspule (B), stereotaktische Infrarotkamera (C). Quelle: eigene Abbildung.

Die Neuronavigationssoftware ist so aufgebaut, dass der Untersucher einerseits eine Übersicht über die eingestellten Stimulationsparameter hat und andererseits die Position der Magnetspule im Verhältnis zum Kortex des Patienten beobachten kann (Abb. 2.3).

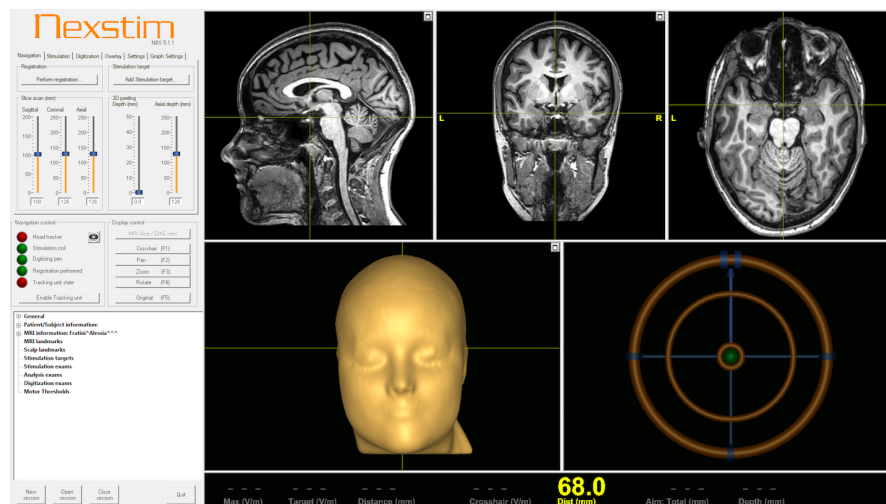


Abb. 2.3 Benutzeroberfläche der Neuronavigationssoftware: Links oben befinden sich die Eingabefelder zur Einstellung der Stimulationsparameter wie Stimulationsstärke und -länge, sowie der Schnittebene der cMRT-Bilder des Patienten. Links unten wird der Stimulationsverlauf mit den bisherigen Stimulationspunkten und den jeweils benutzten Intensitäten angezeigt. Auf der rechten Seite wird die relative Position des Registrierungsstiftes bzw. der Magnetspule zum Patientenkortex eingeblendet. Mittig und rechts oben sind die MRT-Bildgebungen des Patienten eingeblendet, mittig unten ist die dreidimensionale Rekonstruktion des Patientenschädels zu sehen und rechts unten wird die Verkippung der Magnetspule im Zielfeld angezeigt. Quelle: eigene Abbildung.

2.6.2 E-Feld-Navigation

Das durch nTMS generierte E-Feld hängt bezüglich Lokalisation, Form, Orientierung und Größe von zahlreichen Faktoren ab (Ruuhonen und Karhu, 2010). Es wird sowohl von physikalischen Eigenschaften der Spule (Ruuhonen und Ilmoniemi, 1999), als auch von anatomischen Merkmalen des Patienten (wie beispielsweise der Schädeldicke oder der individuellen Sulci) und von der Kippung der Magnetspule beeinflusst (Sollmann et al., 2016a). Um diese Faktoren auszugleichen, wurde die E-Feld-navigierte TMS entwickelt (Bijsterbosch et al., 2012; Ruuhonen und Ilmoniemi, 1999). Die Navigationssoftware kann das tatsächliche generierte E-Feld direkt im Patientengehirn berechnen und anzeigen (Abb. 2.4) (Ilmoniemi et al., 1999; Hannula et al., 2005; Ruuhonen und Karhu, 2010). Dies erleichtert die Orientierung und gezielte kortikale Stimulation am Patienten (Thielscher und Kammer, 2002).

Wichtig für die nTMS ist die tangential zur Kopfoberfläche des Patienten platzierte Spule (Epstein et al., 1996; Wassermann et al., 1999; Lioumis et al., 2012; Hauck et al., 2015a). Die korrekte Ausrichtung der Spule erlaubt eine Maximierung der elektrischen Feldstärke

an den gewünschten Zielpunkten im Kortex (Brasil-Neto et al., 1992; Sollmann et al., 2015b). Die Ausrichtung des Coils wird auf dem Monitor der Navigationssoftware anhand von zwei Pfeilen angezeigt. Solange die Pfeile grau gefärbt sind, kann der Untersucher keinen Magnetstimulus auslösen. Bei korrekter Haltung färben diese sich bunt und signalisieren so, dass das Auslösen eines Magnetstimulus freigegeben ist. Die Software berechnet automatisch die bei der Stimulation eingesetzte Feldstärke in V/m und zeigt diese unter der dreidimensionalen MRT-Rekonstruktion an (Abb. 2.4).

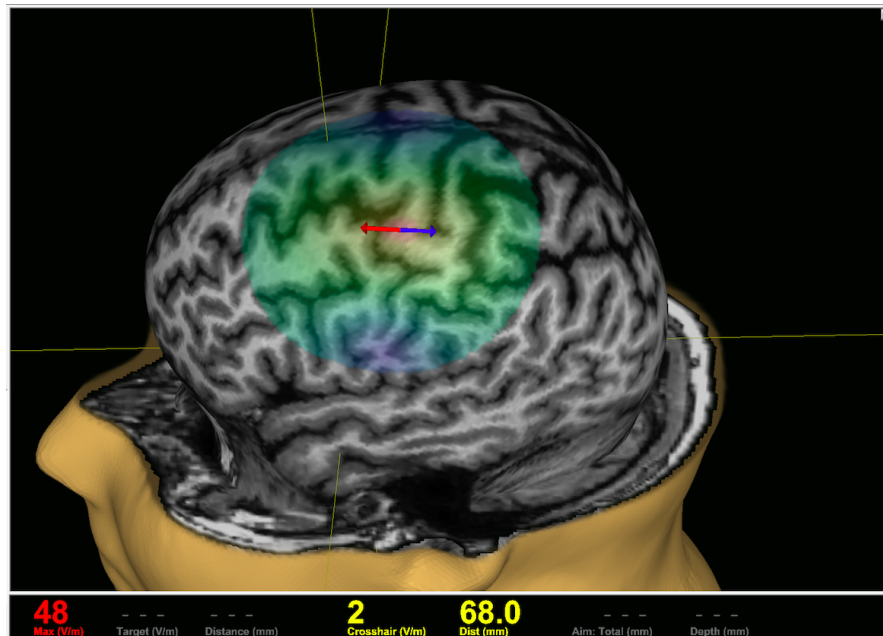


Abb. 2.4 Dreidimensionale Rekonstruktion des Patientengehirns mit Visualisierung des E-Feldes und Anzeige der Feldstärke zur genauen Stimulationskontrolle. Der blau-rote Pfeil zeigt die aktuelle Ausrichtung der Magnetspule im Bezug auf das Gehirn des Patienten an. Quelle: eigene Abbildung.

2.6.3 Vorbereitung der Sprachkartierung

Vor der Sprachkartierung wird die präoperativ angefertigte cMRT-Bildgebung (T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe) des Patienten in die Navigationssoftware hochgeladen und für die Stimulation vorbereitet (Sollmann et al., 2017b; Tarapore et al., 2013). Die Bildgebung dient als Navigationsgrundlage, um während der Stimulation die genaue Position der Magnetspule auf dem Kortex verfolgen zu können (Ruuhonen und Ilmoniemi, 1999; Hannula et al., 2005; Ruuhonen und Karhu, 2010). Bei jedem Patienten wird ein standardisiertes Stimulationsprotokoll durchgeführt, bei dem 46 kortikale Punkte stimuliert werden (Krieg et al., 2017). Vor Beginn der Magnetstimulation werden diese Zielpunkte anhand einer Vorlage (sogenanntes Template) auf jeder Hemisphäre an dem dreidimensionalen Modell des Kopfes festgesetzt (Abb. 2.5 & 2.6). Das Template basiert auf einem kortikalen Einteilungssystem, welches die Kortexoberfläche in 37 verschiedene Regionen untergliedert

(Corina et al., 2005, 2010; Picht et al., 2013; Hauck et al., 2015a). Dadurch muss der Untersucher bei der eigentlichen Stimulation nicht mehr die gesamte Hirnoberfläche absuchen, sondern platziert die Spule auf den bereits im Voraus eingespeicherten Punkten und kann sich auf die korrekte Ausrichtung und Kippung der Spule während der Stimulation konzentrieren (Saisanen et al., 2008; Julkunen et al., 2009).

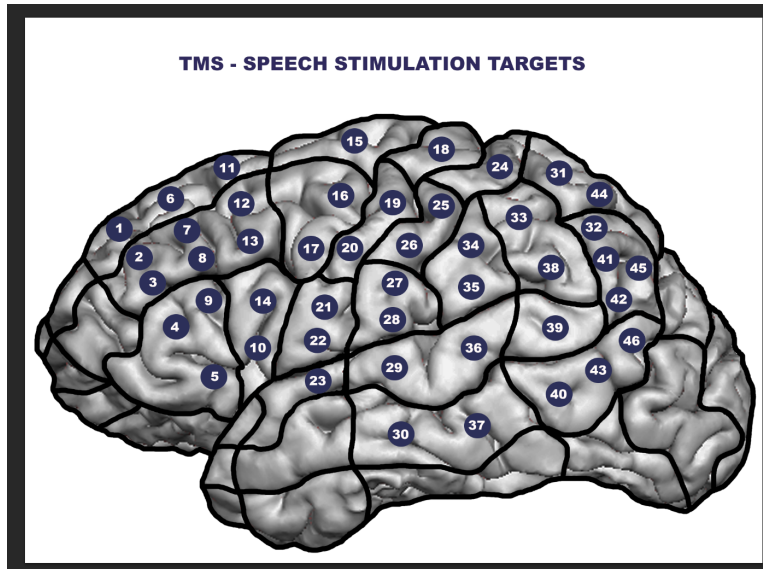


Abb. 2.5 Vorlage zur Positionierung der Zielpunkte auf dem Kortex. Quelle: AG funktionelle Neuronavigation und -monitoring, Neurochirurgie, Klinikum rechts der Isar, in Anlehnung an Corina et al. 2005, S. 5.

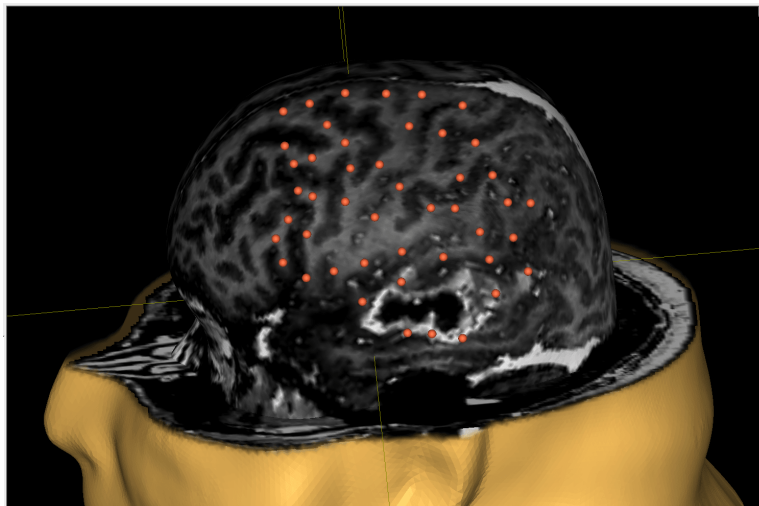


Abb. 2.6 Positionierung der Zielpunkte an der dreidimensionalen Rekonstruktion eines Patientengehirns mit linkshemisphärischem Glioblastom. Quelle: eigene Abbildung.

2.6.4 Registrierung des Patienten

Um eine Neuronavigation in Echtzeit möglich zu machen, muss ein Bezug zwischen den hochgeladenen Bildgebungen und der aktuellen Position des Patienten hergestellt werden (Gugino et al., 2001; Noirhomme et al., 2004). Dieser wird im Zuge der Registrierung erreicht (Krings et al., 2001).

Das Detektorsystem in Form einer Infrarot-Kameraeinheit dient zur Erfassung der infrarotreflektierenden Kugeln, die auf der TMS-Spule wie auch am Patienten angebracht werden müssen (Ettinger et al., 1998). Die infrarotreflektierenden Kugeln fungieren als Tracking-System, sodass sowohl die Position von der Stimulationsspule als auch des Patienten im Raum von der Infrarotkamera erkannt und in einem gemeinsamen Koordinatensystem erfasst werden können (Krieg et al., 2017). Die Kamera wird so positioniert, dass sich sowohl der Kopf des Patienten als auch die Magnetspule während später erfolgender Stimulation in ihrem Sichtfeld befinden. Die Tracking-Einheit, die am Patienten installiert wird, kann in Form eines Stirnbandes, einer Brille oder eines Aufklebers an der Stirn angebracht werden (Abb. 2.7). Sie muss mindestens drei infrarotreflektierende Kugeln enthalten, um die räumlichen Informationen adäquat an das Kamerasystem übermitteln zu können (Siebner, 2007). Kopfbewegungen des Patienten während der Untersuchung stellen somit kein Problem dar, sofern die Tracking-Einheit an der gleichen Position bleibt (Schonfeldt-Lecuona et al., 2005; Ruohonen und Karhu, 2010; Picht et al., 2013).

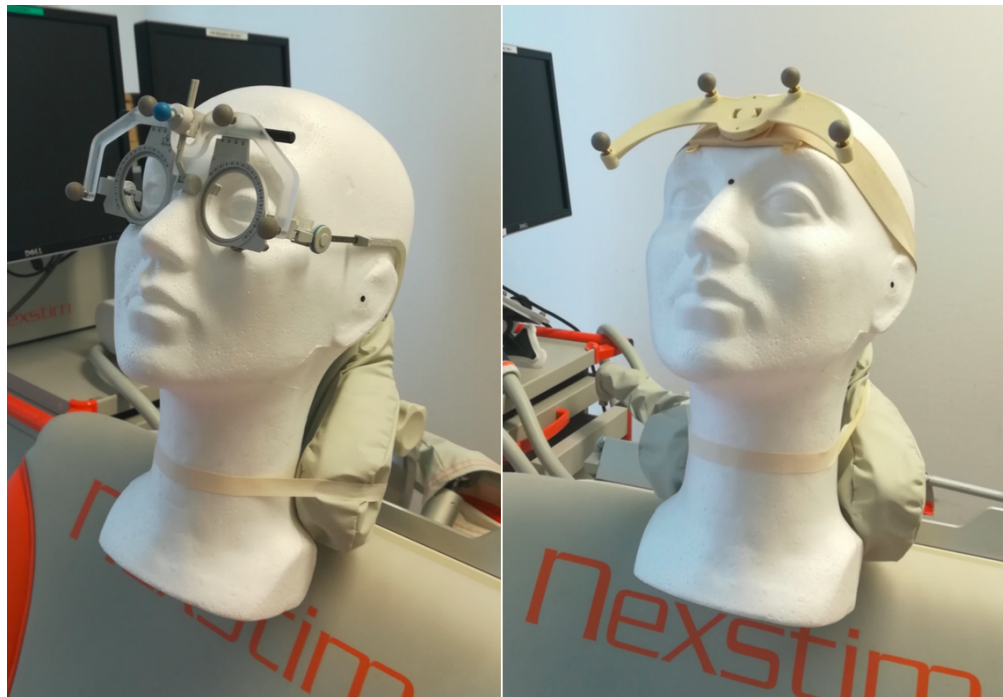


Abb. 2.7 Beispiel von zwei unterschiedlichen Tracking-Einheiten, die am Modell angebracht wurden: links in Form einer Brille, rechts in Form eines Stirnbandes. Quelle: eigene Abbildung.

Wenn dem Patienten das Trackingelement angelegt wurde, kann die stereotaktische Registrierung des Patienten im Raum stattfinden. Hierbei werden die Referenzrahmen für Kopf und Spule mit den MRT-Aufnahmen koregistriert.

Zuerst werden drei anatomische Zielpunkte (das Nasion, der Tragus des linken und des rechten Ohrs) auf der dreidimensionalen MRT-Rekonstruktion markiert (Siebner, 2007). Anschließend werden diese anhand des Infrarot-Referenzierungsstiftes am Patienten aufgesucht und registriert (Herwig et al., 2001). Dank der integrierten infrarotreflektierenden Kugeln wird der Referenzierungsstift von der stereotaktischen Kamera erkannt. Mit der Spitze des Referenzierungsstiftes tippt der Untersucher nacheinander die ersten drei Zielpunkte und dann weitere neun, softwaregenerierte Punkte an der Kopfoberfläche an und registriert diese durch manuelle Bestätigung. Die aufzusuchenden Punkte und die Position des Referenzierungsstiftes werden auf der dreidimensionalen Rekonstruktion des Schädels auf dem Bildschirm der Neuronavigationssoftware angezeigt und erleichtern dem Untersucher die Registrierung (Abb. 2.8).

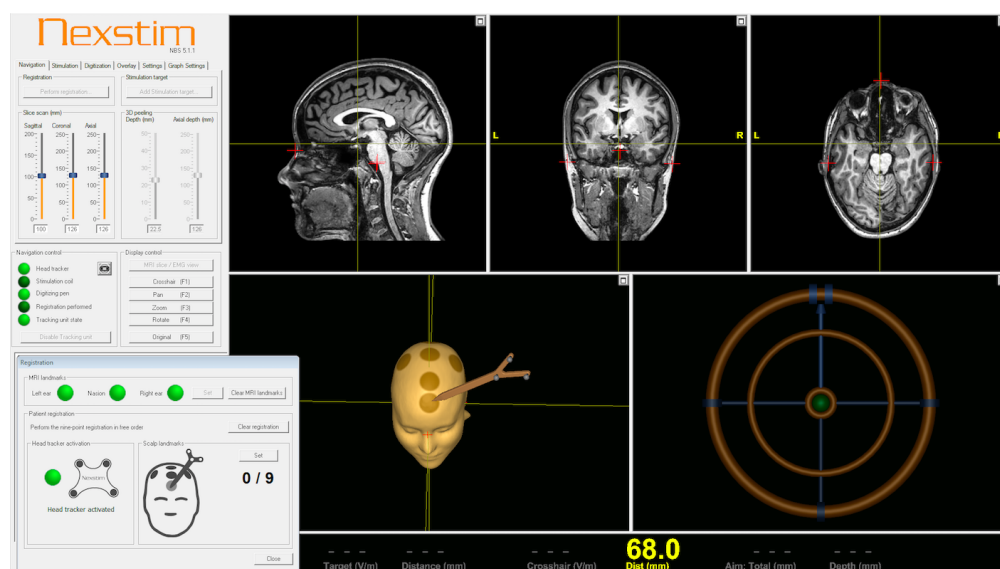


Abb. 2.8 Markierung der anatomischen Zielpunkte in der Software und anschließende Registrierung der Zielpunkte am Patienten anhand des Referenzierungsstiftes. Quelle: eigene Abbildung.

Beträgt die Abweichung zwischen den vorgegebenen Punkten in der Navigationssoftware und den am Patienten registrierten Punkten mehr als 5 mm, dann kann die Registrierung nicht fortgeföhrt werden, sondern wird automatisch unterbrochen und erfordert eine Korrektur. Wenn alle Zielpunkte innerhalb des erforderlichen Präzisionsintervalls registriert worden sind, wird durch die Software die Genauigkeit und Abweichung berechnet und in Millimetern angezeigt. Die Abweichung liegt in der Regel in einem Bereich von 1 mm bis 2 mm (Ettinger et al., 1998; Hannula et al., 2005; Picht et al., 2009).

Ist eine erfolgreiche Registrierung erfolgt, dann gestattet die Navigationssoftware eine dynamische Darstellung von Kortex und Magnetspule in einem gemeinsamen Koordinaten-

system, woraufhin die Magnetspule unter optischem Tracking am Kortex entlanggeführt werden kann (Herwig et al., 2001; Ruohonen und Karhu, 2010; Krieg et al., 2012b; Sollmann et al., 2017b).

2.6.5 Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle

Die motorische Erregungsschwelle (rMT) spiegelt die Erregbarkeit des Motorkortex wider und ist bei jedem Patienten unterschiedlich (Wassermann, 2002; Kloppel et al., 2008; Danner et al., 2012; Krieg et al., 2016). Die rMT repräsentiert die individuell niedrigste Stimulationsintensität, die bei wiederholter Stimulation zuverlässig zu einer motorischen Antwort führt und wird als prozentualer Wert der maximalen Leistung des TMS-Gerätes angegeben. Die Kenntnis der individuellen rMT ist notwendig, um die optimale Stimulationsintensität und -frequenz für die Kartierung herauszufinden (Lioumis et al., 2012; Hauck et al., 2015b; Krieg et al., 2016).

Zu diesem Zweck wird zu Beginn der Sprachkartierung eine grob orientierende motorische Kartierung im Bereich des „Hand Knob“ durchgeführt (Picht et al., 2009, 2013). Beim „Hand Knob“ handelt es sich um die kortikale Repräsentation der Handmotorik (Yousry et al., 1997). Die motorisch evozierten Potenziale werden an der Hand (M. abductor pollicis brevis, APB oder M. abductor digiti minimi, ADM) abgeleitet (Raffin et al., 2015; Krieg et al., 2017; Sollmann et al., 2017b). Man setzt multiple Reize in diesem Areal und beobachtet das abgeleitete Elektromyogramm (EMG). Der Punkt, an dem die stärkste motorische Antwort (höchste Amplitude der motorisch evozierten Potenziale, MEP) generiert werden kann, wird als „Motor Hotspot“ definiert und zur genaueren Untersuchung weiterverwendet (Sollmann et al., 2013a; Krieg et al., 2016, 2017).

An diesem „Motor Hotspot“ wird bestimmt, mit welcher Ausrichtung der Magnetspule die beste Reizantwort hervorgerufen werden kann (Julkunen et al., 2009). Dazu muss der Spulenkopf in unterschiedliche Stimulationsausrichtungen gedreht werden (Angulierung des Spulenkopfes). Es erfolgt eine Stimulation bei einer Spulen-Angulierung von 0°, 45° und 90° in beide Rotationsrichtungen (Abb. 2.9). Die optimale Ausrichtung der Spule ist dann erreicht, wenn sie am „Motor Hotspot“ die signifikanteste motorische Antwort auslöst. Die Spule muss während der Angulierung in orthogonaler Ausrichtung zur Schädeldecke gehalten werden, damit eine Stimulation ausgelöst werden kann.

Sobald die optimale Lokalisation und Angulierung ermittelt wurden, steht der Punkt fest, an dem die rMT bestimmt werden soll. Es erfolgen mehrfache Stimulationen, deren Intensität abhängig von den generierten MEPs erhöht oder erniedrigt wird (Rossini et al., 2015). Die Intensität wird kontinuierlich verändert, bis zum geringsten Wert, der in 5 von 10 Stimulationen eine motorische Potenzialantwort von mehr als 50 μ V in einem entspannten Handmuskel erzeugen kann (Rossini et al., 1994; Hannula et al., 2005; Krieg et al., 2012b; Sollmann et al., 2013a; Krieg et al., 2017). Dabei handelt es sich definitionsgemäß um die rMT, die als Basis für die Einstellung der Stimulationsintensitäten eingesetzt wird (Rossini et al., 1994; Picht et al., 2009; Hauck et al., 2015b; Rossini et al., 2015). In der vorliegenden Studie wurde die rMT sowohl an der gesunden Hemisphäre als auch an der vom Tumor befallenen Hemisphäre bestimmt.

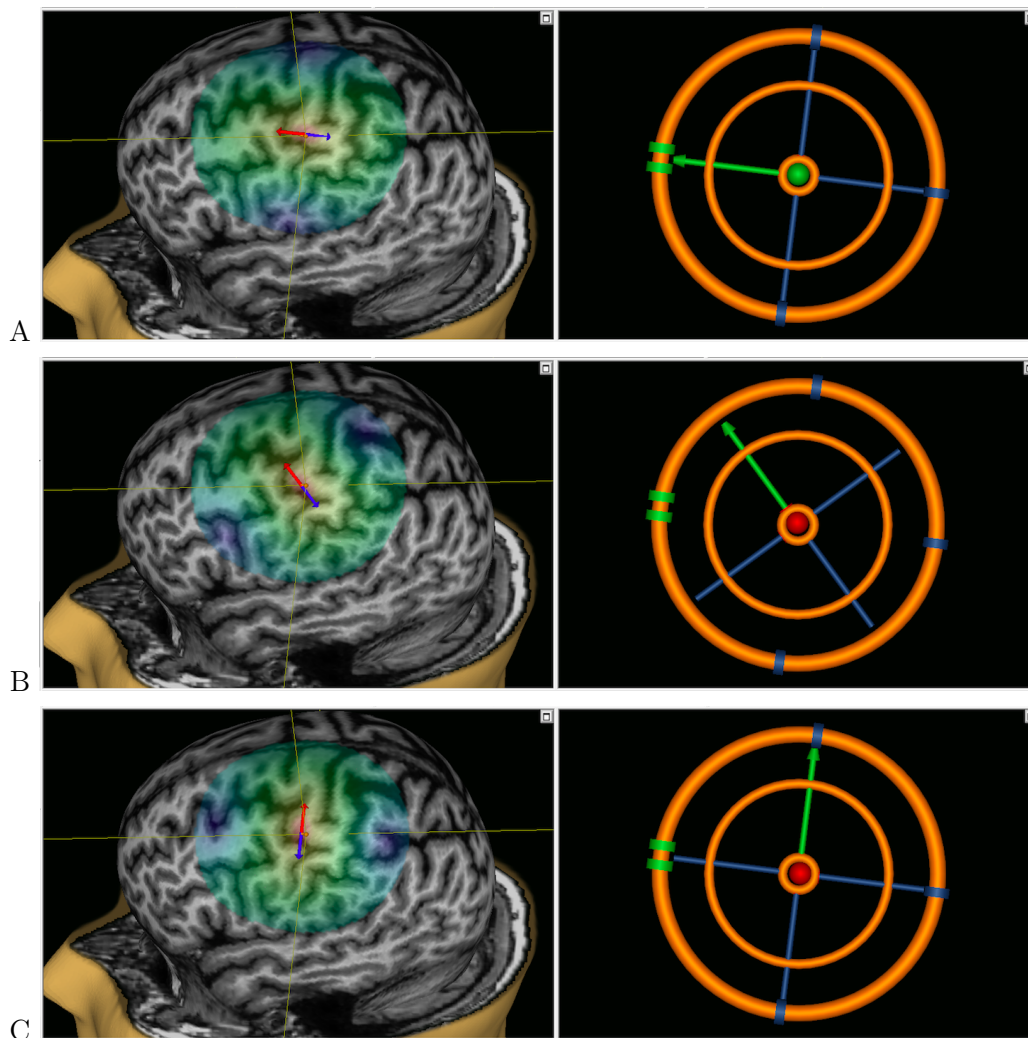


Abb. 2.9 *Angulierung des Spulenkopfes am „Motor Hotspot“ bei 0° (A), 45° (B) und 90° (C) zur Bestimmung der rMT. Die Auslösung der Stimulation ist nur möglich, wenn sich der Spulenkopf orthogonal zur Schädeldecke befindet und der Kreis in der Mitte sich grün färbt (A). Kippt man die Magnetspule zu sehr aus der orthogonalen Ebene, so bleibt der Kreis in der Mitte rot und die Magnetstimulation kann nicht gestartet werden (B und C). Quelle: eigene Abbildung.*

2.6.6 Ablauf der Sprachkartierung

2.6.6.1 Bestimmung der Ausgangsleistung und Objektbenennung

Zur Kartierung der sprachassoziierten kortikalen Punkte müssen die Patienten eine Objektbenennungsaufgabe durchführen (Brennan, 2007; Hernandez-Pavon et al., 2014; Hauck et al., 2015b). Die Objekte werden während weniger als einer Sekunde auf dem Bildschirm im Sichtfeld des Patienten eingeblendet, woraufhin der Patient diese schnellstmöglich laut

benennen soll. Dabei soll der Patient keinen Satz bilden, sondern lediglich das bezeichnende Nomen ohne Artikel nennen (Hauck et al., 2015a). Bei den Objekten handelt es sich um gewöhnliche Alltagsgegenstände und Lebewesen (Stuhl, Uhr, Auto, Vogel, Schere...) (Abb. 2.10). In der vorliegenden Studie wurde eine Auswahl einfach gezeichneter, schwarz-weißer Bilder von Gegenständen eingeblendet, die auf der von Snodgrass und Vanderwart 1980 präsentierten Bildersammlung basiert (Snodgrass und Vanderwart, 1980; Picht et al., 2013; Tarapore et al., 2013; Sollmann et al., 2013b).

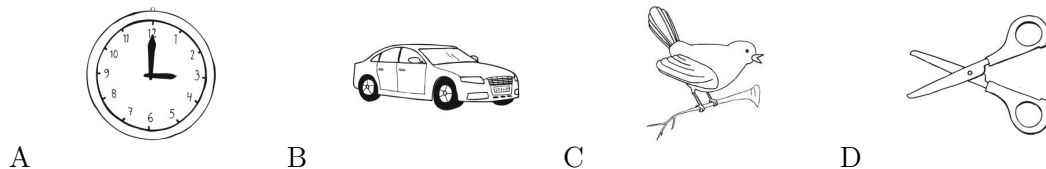


Abb. 2.10 Beispiele der Bilder, die während der Objektbenennungsaufgabe eingeblendet werden und vom Patienten benannt werden sollen: Uhr (A), Auto (B), Vogel (C), Schere (D). Quelle: Nexstim NexSpeech[®]-Modul.

Diese Aufgabe der Objektbenennung deckt die Hauptbestandteile der Sprachfunktion, welche man in Form, Bedeutung und Artikulation einteilt, ab (Indefrey, 2011) und wird daher auch routinemäßig bei nTMS- oder DES-Untersuchungen während Wachkraniotomien verwendet. Standardmäßig werden folgende Parameter eingesetzt (Krieg et al., 2017):

- Zeitintervall zwischen zwei Objekteinblendungen („inter-picture interval“, IPI): 2500 ms
- Dauer der Objekteinblendung („picture presentation time“, PPT): 700 ms (Hauck et al., 2015b)
- Zeitintervall zwischen nTMS-Stimulationsauslösung und Zeitpunkt der Objekteinblendung („onset time“, „picture-to-trigger interval“, PTI): 0 ms (Tarapore et al., 2013; Krieg et al., 2014b)

Die IPI und die PPT können ausgehend von den genannten Standardwerten patientenabhängig variiert werden, je nach individueller Reaktionszeit, klinischem Zustand und aktueller sprachlicher Funktion (Rösler et al., 2014). Dabei wird stets mit den oben genannten Idealparametern begonnen, die der Untersucher nach den ersten Antworten des Patienten entsprechend anpassen kann. Das PTI wird auf 0 ms gesetzt, das bedeutet, die Magnetstimuli werden zeitgleich mit den Objekteinblendungen ausgelöst (Krieg et al., 2014b).

Um einen Vergleich zwischen alltäglicher Sprachfunktion und modifizierter Sprachfunktion unter Stimulation zu haben, wird der Test zweimal ohne Stimulation und danach erst mit Stimulation durchgeführt. Der erste Durchlauf dient zur Bestimmung der sprachlichen

Ausgangsleistung, bei der der Patient die auf dem Bildschirm angezeigten Bilder ohne Stimulation benennen muss. Dies soll dem Patienten helfen, mit dem Aufbau der Untersuchung und der Aufgabe vertraut zu werden. Zugleich entfernt der Untersucher jene Objekte, die keine flüssige und schnelle Antwort hervorrufen, aus dem Objektverzeichnis (Krieg et al., 2014b; Hauck et al., 2015b; Krieg et al., 2016).

Es erfolgt ein zweiter Durchlauf ohne Stimulation, bei dem nur noch die Bilder eingeblendet werden, die im ersten fehlerfrei und ohne Verzögerung benannt werden konnten (Picht et al., 2013). Nach Vollendung der beiden Durchgänge hat der Untersucher eine Auswahl an Objekten vorliegen, die für die Objektbenennungsaufgabe unter Magnetstimulation zur Verfügung stehen (Sollmann et al., 2013b). Zusammenfassend lässt sich die Ausgangsleistung, auch als „Baseline“ bezeichnet, als die individuelle Summe an korrekt erkannten und benannten Objekten beschreiben, die nach zwei Testdurchläufen eingespeichert wurde. Die Baseline erlaubt es, das im Anschluss stattfindende eigentliche Sprachmapping an das Niveau und die Fähigkeiten jedes Patienten individuell anzupassen (Lioumis et al., 2012; Rösler et al., 2014; Krieg et al., 2016).

2.6.6.2 Durchführung der Sprachkartierung

Bei der eigentlichen Sprachkartierung werden nur noch die zuvor problemlos benannten Objekte eingeblendet, die der Patient erneut so schnell wie möglich benennen soll. Um möglichen Lerneffekten der eingeblendeten Objektserie vorzubeugen, werden die Objekte der Baseline in randomisierter Reihenfolge angezeigt (Krieg et al., 2016; Sollmann et al., 2017a). Bei der Objektbenennungsaufgabe unter Magnetstimulation werden die gleichen Parameter wie bei der vorher erfolgten Bestimmung der Ausgangsleistung eingesetzt (IPI = 2500 ms, PPT = 700 ms, PTI = 0 ms).

Währenddessen erfolgt nun die zeitgleiche Magnetstimulation an den zuvor gesetzten 46 Zielpunkten. Dazu wird je sechs Mal mit 100 % des individuellen rMT und 5 Hz/5 Impulsen stimuliert (Krieg et al., 2017). Die Magnetspule wird tangential zum Schädel gehalten, um das induzierte E-Feld zu maximieren (Sollmann et al., 2017a). Die Feldstärke der elektrischen Felder (in V/m) für die einzelnen Stimulationspunkte wird automatisch durch das rTMS-System berechnet und gespeichert. Jeder kortikale Punkt wird drei Mal in Folge stimuliert, während der Patient drei verschiedene Objekte benennen muss. Dann bewegt der Untersucher im Zeitintervall zwischen den Stimulationen die Spule zum nächsten Zielpunkt. Dieser befindet sich in der Regel wenige Millimeter neben dem zuvor stimulierten Punkt und wird vom Untersucher zufällig ausgewählt (Lioumis et al., 2012; Picht et al., 2013; Krieg et al., 2017). Die dreifache Stimulation wird pro Zielpunkt zweimal durchgeführt, sodass jeder Zielpunkt insgesamt sechs Mal stimuliert wird.

Die Stimulation kann gelegentlich unangenehm oder schmerzhaft für die Patienten sein, vor allem bei frontaler und temporaler Stimulation (Lioumis et al., 2012; Hernandez-Pavon et al., 2014). Dies ist vor allem dadurch bedingt, dass die mimische und Kaumuskulatur bei frontaler Stimulation häufig mit stimuliert wird und starke Muskelkontraktionen ausgelöst werden (Meteyard und Holmes, 2018). Diese beeinträchtigen die Aussprache zum Teil so stark, dass die Stimulation an den am weitesten vorne gelegenen Punkten ausgelassen werden muss.

2.6.7 Auswertung der Sprachkartierung

Alle Durchläufe (sowohl die Aufnahme der Baseline als auch die eigentliche Kartierung) werden durch die auf den Patienten gerichtete Videokamera mit Mikrophon aufgenommen, um die nachträgliche Beurteilung zu ermöglichen (Lioumis et al., 2012; Hernandez-Pavon et al., 2014).

Zuerst wird die Baseline des Patienten angeschaut, um sich mit dessen normaler Sprachleistung vertraut zu machen (Krieg et al., 2016). Die individuellen Eigenschaften beim Sprechen, wie beispielsweise die Sprachgeschwindigkeit, die Artikulation, der Dialekt, die Lautstärke oder die Antwortlatenz können sich stark unterscheiden.

Im Anschluss wird die Sprachleistung unter Stimulation bewertet. Dazu werden die Aufzeichnungen der Baseline und der eigentlichen Untersuchung parallel analysiert (Corina et al., 2010; Sollmann et al., 2017a). Die Auswertung findet über einen direkten Vergleich statt, um Veränderungen der Sprachleistung während der Stimulation zu detektieren und somit die sprachassoziierten Punkte zu identifizieren (Abb. 2.11) (Lioumis et al., 2012; Picht et al., 2013).

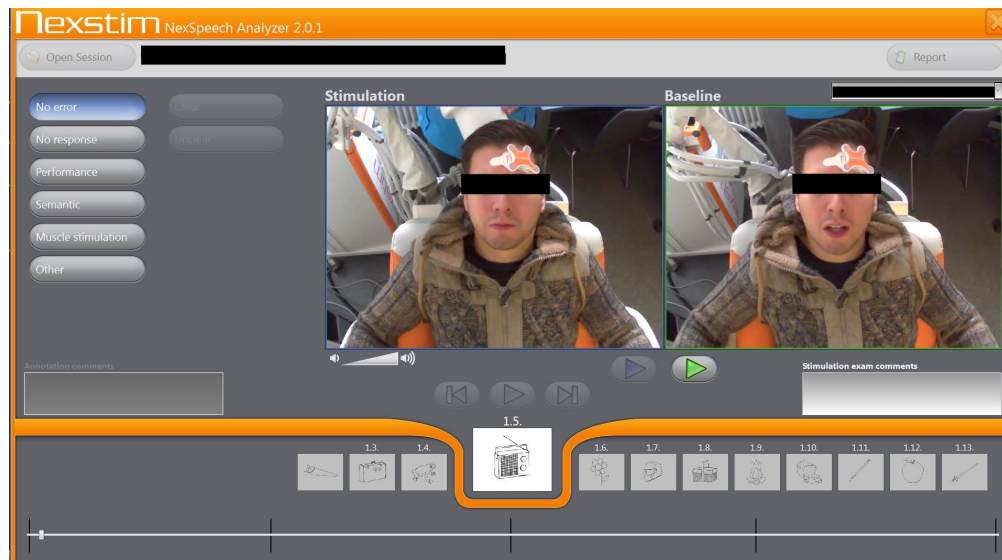


Abb. 2.11 Auswertung der Sprachkartierung durch direkten Vergleich der Baseline (rechts) mit der Sprachleistung unter Stimulation (links). Quelle: eigene Abbildung.

Das Ziel der Auswertung ist es, anhand der Objektbenennungen des Patienten die sprachassoziierten Kortextareale zu identifizieren. So kann für jeden Patienten eine dreidimensionale Landkarte des Gehirns angefertigt werden, auf der die Stimulationspunkte als sprachpositiv oder -negativ markiert sind (Abb. 2.12). Diese kann anschließend im Rahmen der Behandlung weiterverwendet werden.

Folgende Definitionen für sprachpositive beziehungsweise -negative Punkte wurden festgelegt:

- Sprachpositiver Punkt: Ein kortikaler Stimulationspunkt gilt als sprachpositiv, wenn unter mindestens einer der sechs Stimulationen ein Sprachfehler bei der Objektbenennung auftritt.
- Sprachnegativer Punkt: Ein kortikaler Stimulationspunkt gilt als sprachnegativ, wenn keine der sechs Stimulationen einen Sprachfehler bei der Objektbenennung provozieren kann.

Die Sprachfehler können sich auf unterschiedliche Weise manifestieren. Die beobachteten Sprachfehler wurden folgendermaßen kategorisiert (Corina et al., 2010; Sollmann et al., 2013b, 2018b):

- Sprachausfall: Während der Stimulation fehlt die Antwort vollständig; der Patient kann das Objekt nicht benennen.
- Sprachleistung: Der Patient hat Probleme bei der Artikulation, Betonung oder motorischen Ausführung der Wörter. Dies manifestiert sich beispielsweise durch Stottern („B... B... Besen“ anstelle von „Besen“) oder verwaschene Aussprache.
- Neologismus: Der Patient benutzt ein neu erfundenes Wort (z.B. „Blaut“ anstelle von „Baum“).
- Phonologischer Fehler: Der Patient spricht das richtige Wort phonetisch verändert aus (beispielsweise „Sogel“ anstelle von „Vogel“).
- Semantischer Fehler: Der Patient benennt das Objekt mit einem falschen Wort, was aber eine ähnliche Bedeutung hat (Beispielsweise „Kamm“ anstelle von „Bürste“).
- Sprachverzögerung: Im Vergleich zur Baseline ist die Antwortlatenz des Patienten verlängert.

Die Sprachverzögerungsfehler wurden nicht in die weitere Analyse miteinbezogen. Fehlerhafte oder ausbleibende Antworten, die durch die Untersuchungsumstände und nicht die Stimulation bedingt waren, wurden ebenfalls nicht als Sprachfehler gezählt. Darunter fielen beispielsweise mutmaßliche Fehler durch Müdigkeit, Nicht-Compliance, Schmerzen unter Stimulation oder zu starken Kontraktionen der mimischen Muskulatur (Picht et al., 2013; Krieg et al., 2016).

Alle Stimulationspunkte an der vom Tumor betroffenen Hemisphäre, an denen eine der anderen Fehlerarten (Sprachausfall, veränderte Sprachleistung, Neologismus, phonologischer oder semantischer Fehler) provoziert werden konnte, wurden gespeichert. In der vorliegenden Studie wurden die Fehler ungeachtet ihrer Kategorie als gleichwertig angesehen und nicht weiter unterschieden. Abschließend wurde für jeden Patienten ein Datensatz sprachpositiver Punkte exportiert.

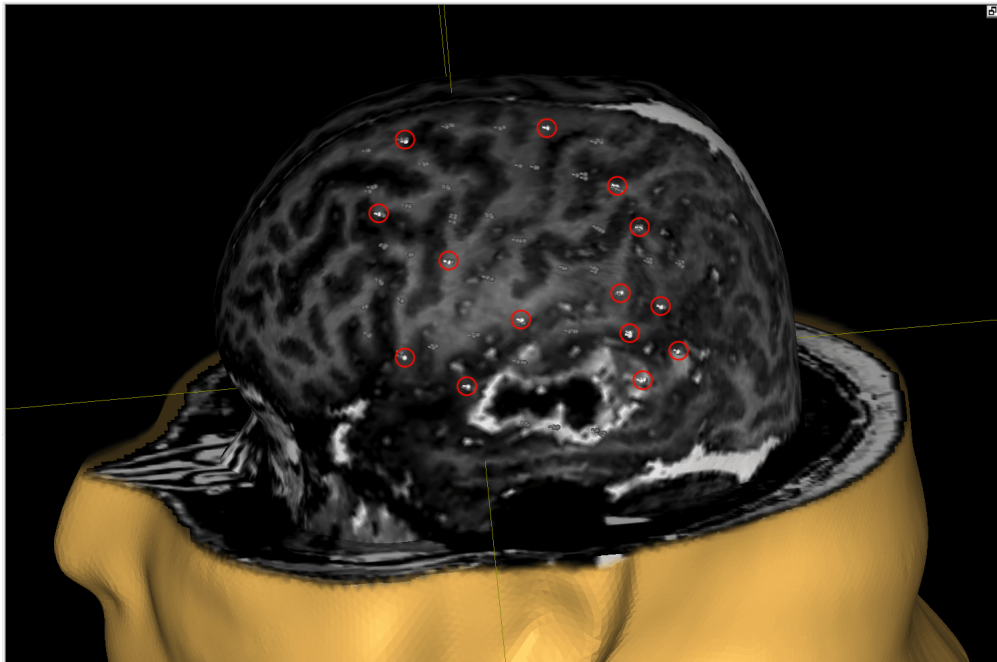


Abb. 2.12 *Dreidimensionale Rekonstruktion eines Patientengehirns mit sprachpositiven (weiß) und -negativen (grau) kortikalen Stimulationspunkten. Die sprachpositiven Punkte sind zur besseren Erkennbarkeit rot umkreist. Quelle: eigene Abbildung.*

2.7 Traktographie auf Basis der navigierten transkraniellen Magnetstimulation

2.7.1 Autofusion der Daten mit den MRT-Bildgebungen

Der exportierte Datensatz von sprachpositiven Punkten bei der nTMS-Untersuchung dient als Grundlage für die Faserbahndarstellung. Die Daten werden in den BrainLAB iPlanNet® Server (Version 3.0.1, Brainlab AG, München, Deutschland) hochgeladen und dort weiterverarbeitet. Die Plattform wird zur deterministischen Traktographie verwendet.

In einem ersten Schritt werden die sprachpositiven Stimulationspunkte eines Patienten mit den entsprechenden präoperativ angefertigten MRT-Bildgebungen autofusioniert. Die dreidimensionale FLAIR-Sequenz, die Kontrastmittel-gestützte T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz und die DTI-Sequenz werden ausgewählt und hochgeladen. Die Software legt jeweils zwei Bildgebungen beziehungsweise eine Bildgebung und den Datensatz mit den TMS-Stimulationspunkten übereinander (Abb. 2.13). Der Untersucher kontrolliert für jede der Autofusionen, ob die Referenzpunkte (Nasion und Tragi der Ohren) exakt übereinander liegen und alle Stimulationspunkte auf dem Kortex zur Abbildung kommen. Nur so ist die Messgenauigkeit für die weitere Auswertung gewährleistet. Im Programm kann zudem eine „Eddy current correction“ ausgewählt werden, die eingesetzt wird, um in der DTI-Sequenz entstehende Bildverzerrungen und -unschärfen zu reduzieren.

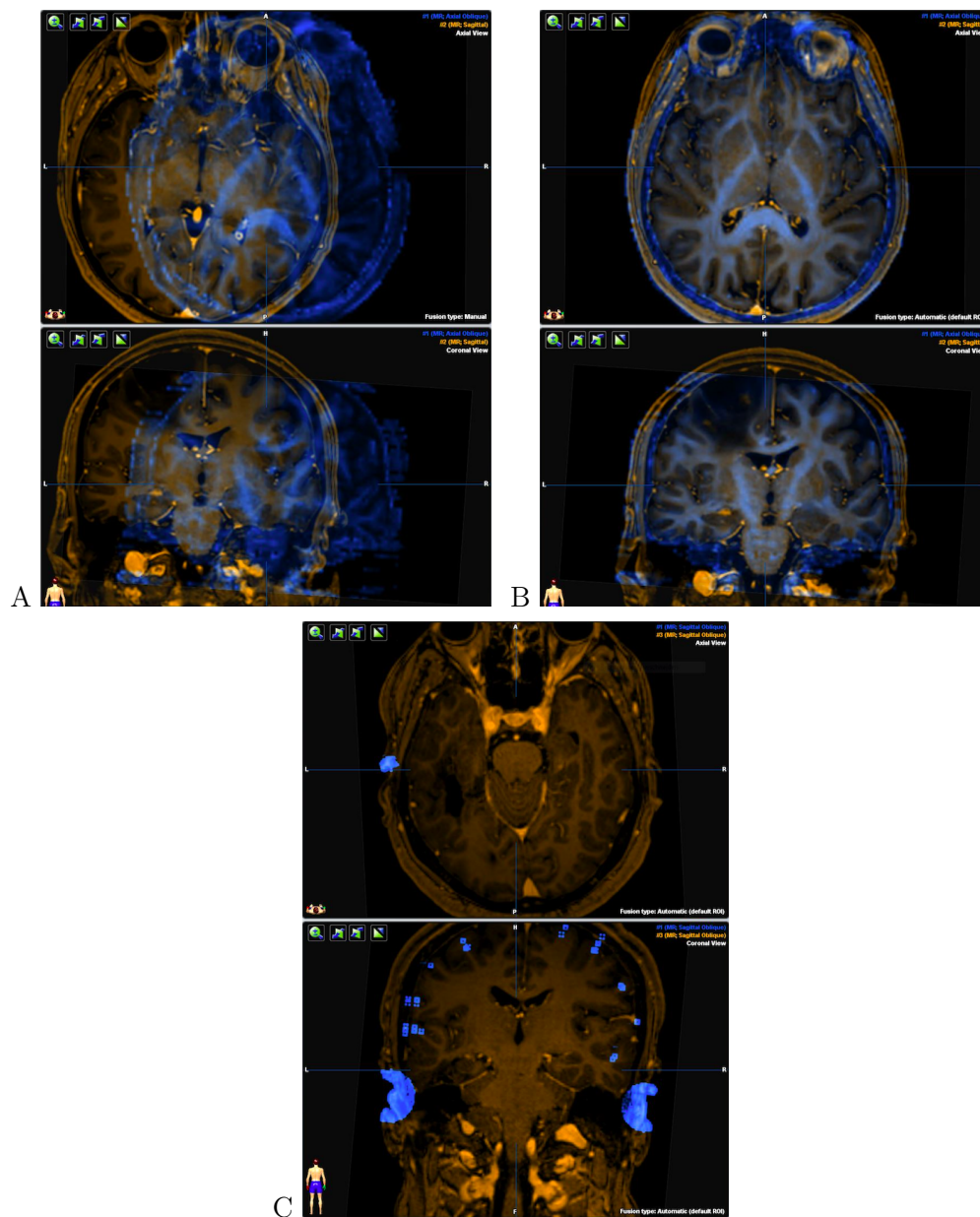


Abb. 2.13 (A) und (B): Darstellung der Autofusion zweier verschiedener MRT-Sequenzen. (C): Autofusion einer MRT-Sequenz mit den sprachpositiven TMS-Stimulationspunkten. Quelle: eigene Abbildung.

2.7.2 Erstellung der „Region of Interest“

Im nächsten Schritt werden die sprachpositiven nTMS-Stimulationspunkte im Programm als ein einziges dreidimensionales (3D) Objekt angelegt, was zur Generierung einer „Region of interest“ (ROI) notwendig ist. In der Software erscheint ein geometrischer Kasten auf der 3D-Rekonstruktion des Schädels. Die darin abgebildeten sprachpositiven nTMS-Stimulationspunkte sollen in eine ROI umgewandelt werden. Der Benutzer des Programms verändert Größe und Lage dieses Kastens so, dass lediglich die nTMS-Stimulationspunkte darin enthalten sind, nicht aber die Referenzpunkte (Abb. 2.14). Bildgebungen in allen drei Schnittebenen erlauben die Kontrolle, ob die Auswahl korrekt getroffen und kein sprachpositiver Punkt ausgeschlossen wurde.

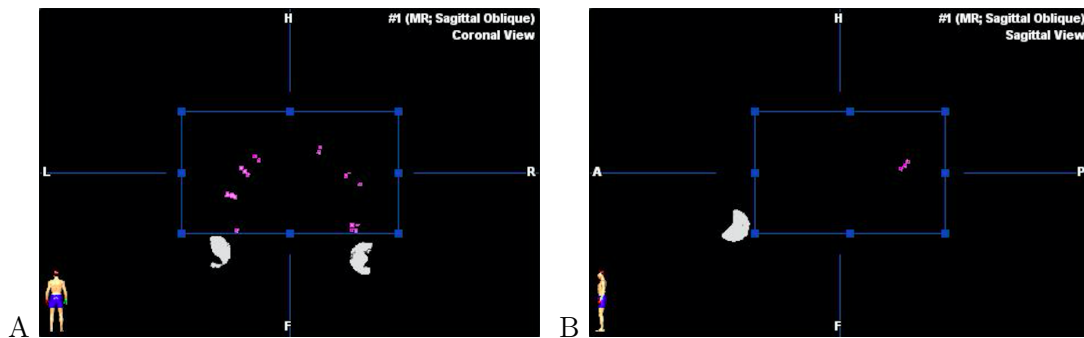


Abb. 2.14 Umwandlung der sprachpositiven nTMS-Punkte in ein 3D-Objekt. In der koronaren Ansicht (A) sind alle sprachpositiven nTMS-Stimulationspunkte (in rosa) im Kasten enthalten, während die Referenzpunkte an beiden Ohren (in weiß) exkludiert werden. In der sagittalen Ansicht (B) ist die Exklusion des Referenzpunktes am Nasion (in weiß) zu sehen. Quelle: eigene Abbildung.

Jedem Stimulationspunkt wird eine Hülle von zusätzlichen 5 mm hinzugefügt, sodass sich die Punkte nach dieser Einstellung als Sphären darstellen. Die Gesamtheit der sphärischen Stimulationspunkte wird dann in eine einzige ROI konvertiert und dient als Ausgangspunkt für die Faserbahndarstellung (Negwer et al., 2017a; Sollmann et al., 2018b).

2.7.3 Deterministischer Tracking-Algorithmus und kontinuierliches Tracking-Prinzip

Die deterministische Tracking-Methode nutzt die ROIs als Ausgangspunkte für die Faserbahndarstellung. Durch die Generierung der ROIs auf Basis sprachpositiver nTMS-Punkte wird eine funktionsbasierte Faserbahndarstellung ermöglicht (Frey et al., 2012; Sollmann et al., 2015a; Negwer et al., 2017b).

Die angewandte Software beruht auf dem sogenannten FACT-Prinzip. FACT steht für „fiber assignment by continuous tracking“, was übersetzt die Faserbahndarstellung durch kontinuierliches Tracking beschreibt (Mori und van Zijl, 2002b). Ausgehend von der ROI wird gemäß der lokal entsprechenden Diffusionsrichtung (repräsentiert durch

die Vektororientierung in diesem Pixel) schrittweise eine dreidimensionale Trajektorie rekonstruiert. Dabei wird nicht ein Pixel mit dem nächsten Pixel verbunden, sondern eine kontinuierliche Linie verfolgt, die sich entlang der Vektororientierung des ursprünglichen Pixels ausbreitet (Mori und van Zijl, 2002b). Sobald die Linie den ersten Pixel verlässt und in den nächsten gelangt, wird dieser Prozess wiederholt (Mori et al., 1999). Das gleiche passiert, wenn ein prädefiniertes Stopp-Kriterium (wie beispielsweise eine Winkelbildung der Faserbahn) erreicht wird; die graduelle Faserbahnverfolgung wird angehalten und der Prozess von dort aus wiederholt (Mori und van Zijl, 2002b; Sollmann et al., 2016b). Dadurch deckt die Linie schlussendlich relativ präzise den wahren Verlauf der Faserbahn ab. Dieses lineare Tracking-Vorgehen namens FACT konnte gute Übereinstimmungen mit den histologischen Befunden aufweisen (Mori et al., 1999; Xue et al., 1999).

2.7.4 Einstellung der fraktionellen Anisotropie und minimalen Faserlänge

Zur Durchführung der Traktographie müssen zwei Parameter eingestellt werden: die fraktionelle Anisotropie (FA) und die minimale Faserlänge (MFL). Veränderungen der eingestellten Werte für die FA und die MFL ermöglichen es, die Darstellung der Fasertrakte zu modifizieren.

Die MFL legt die untere Grenze der Länge der darzustellenden Fasern fest, die von den prädefinierten ROIs ausgehen. In der vorliegenden Studie wurde eine MFL eingesetzt, die sich als ideal zur Visualisierung der funktionell wichtigsten Sprachfaserbahnen (wie des AF oder SLF) erwiesen hat und dementsprechend höher gewählt wurde (Negwer et al., 2017a).

Durch eine Veränderung der FA kann die Anzahl der angezeigten Faserbahnen bei der Faserbahndarstellung variiert werden (Frey et al., 2012). Der Schwellenwert der Fraktionellen Anisotropie („fractional anisotropy threshold“, FAT) ist definiert als ein patienteneigen ermittelter Wert der FA. Um diesen herauszufinden, wird die MFL auf einen Wert von 110 mm gesetzt. Die Einstellung für die FA wird schrittweise (in Intervallen von etwa 0,05) erhöht, bis keine Faserbahn mehr angezeigt wird. Dann wird die FA abermals kontinuierlich um 0,01 verringert, bis wieder eine einzige Faserbahn auftaucht, die aus dem ROI entstammt (Frey et al., 2012). Der in diesem Zuge eingestellte Wert entspricht einer FA von 100 % und wird als FAT bezeichnet. Die im Anschluss eingestellten 25 %, 50 % und 75 % des FAT entsprechen jeweils 25 %, 50 % und 75 % dieses individuell ermittelten Wertes (Sollmann et al., 2016b), wobei die MFL hier auf 100 mm (und nicht 110 mm wie bei der FAT-Ermittlung) gestellt wird.

Die Faserbahndarstellung wurde in der vorliegenden Studie gemäß des deterministischen Prinzips ausschließlich ausgehend von den nTMS-basierten ROIs durchgeführt. Es wurden folgende sechs Einstellungen für die FA und die MFL eingestellt (Sollmann et al., 2016b):

- FA = 0,10; MFL = 100 mm
- FA = 0,15; MFL = 100 mm

- FA = 25 % FAT; MFL = 100 mm
- FA = 50 % FAT; MFL = 100 mm
- FA = 75 % FAT; MFL = 100 mm
- FA = 100 % FAT; MFL = 100 mm

Die Software legt automatisch eine richtungsabhängige Farbkodierung der Faserbahnen an: superior-inferiore Richtung in blau, medial-laterale Richtung in rot und anterior-posteriore Richtung in grün. Diese erleichtert die Orientierung und Identifikation der Faserbahnen. Die nTMS-ermittelten, sprachpositiven Stimulationspunkte werden als pinkfarbene Sphären dargestellt (Abb. 2.15). Es entsteht eine übersichtliche dreidimensionale Landkarte mit kortikalen Ursprungsorten und den daraus entspringenden subkortikalen sprachassoziierten Faserbahnen in der weißen Substanz.

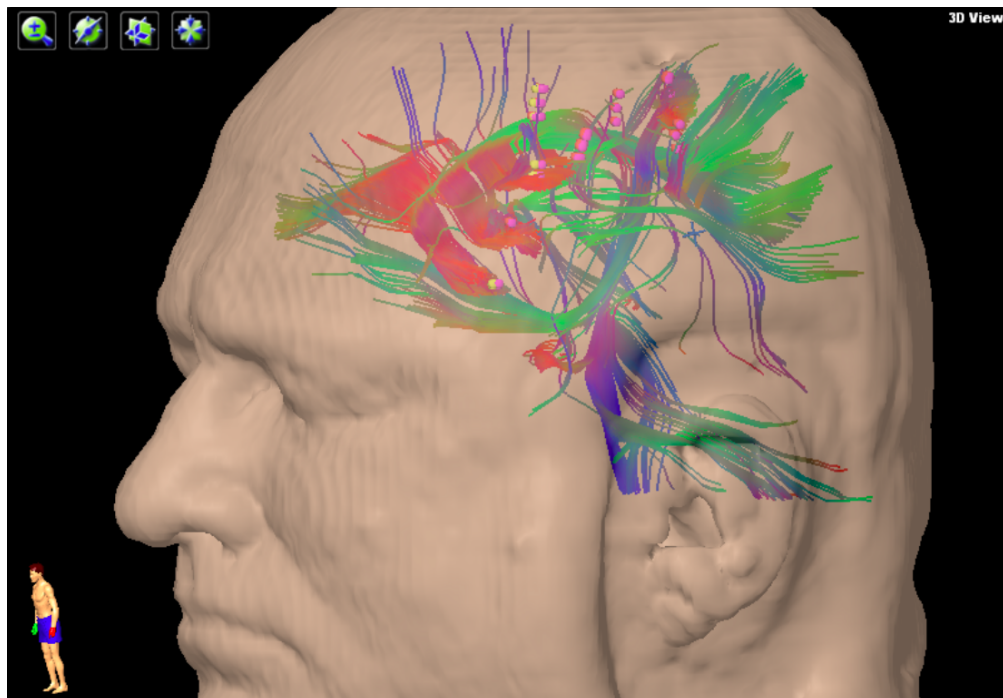


Abb. 2.15 Darstellung der kortikalen Ursprungsorte (rosafarbene Sphären) und der subkortikalen Faserbahnen (farbkodiert entsprechend der Verlaufsrichtung) mit einer FA von 0,10 und einer MFL von 100 mm. Quelle: eigene Abbildung.

2.8 Identifikation der Sprachfaserbahnen

Nach der Lokalisation der kortikalen sprachassoziierten Punkte durch die nTMS folgt die Identifikation der subkortikalen Faserbahnen, die durch nTMS-basierte DTI-FT visualisiert wurden.

Die Kenntnis des genauen Verlaufs der Faserbahnen, denen eine Beteiligung an der Sprachfunktion zugeschrieben wird (Catani und Thiebaut de Schotten, 2008; Axer et al., 2013; Gierhan, 2013; Chang et al., 2015), ist die Voraussetzung für die Identifikation. Die Hauptcharakteristika, die zur Identifikation herangezogen wurden, sollen zur Übersicht im Folgenden zusammengefasst werden.

- AF: von frontal bogenförmig nach parieto-temporal
 - SLF: von frontal nach parietal und von parietal nach temporal
 - ILF: von temporal nach okzipital
 - IFOF: von orbitofrontal nach okzipital
 - UF: von anterio-temporal nach orbitofrontal
- } Dorsale Bahnen
} Ventrale Bahnen

Zur systematischen Analyse der Sprachfaserbahnen und der örtlichen Verhältnisse zum Hirntumor wurde gemäß folgendem Schema vorgegangen:

In einem ersten Schritt werden alle Faserbahnen ausgeblendet, sodass nur das Patientengehirn zu sehen ist. Dann werden die Einstellungen zur Analyse der Bildgebung optimiert, um die vorliegende Pathologie (z.B. Hirntumor oder AVM) zu erkennen. Die physiologischen und pathologischen neuronalen Strukturen können in allen drei Schnittebenen (axial, sagittal und koronal) analysiert werden. Dabei werden Einstellungen wie Helligkeit und Kontrast verändert, um die Abgrenzung von gesundem und Tumorgewebe zu erleichtern. Nach Identifikation des Tumors kann mit der Identifikation der Faserbahnen fortgefahren werden.

Zur Darstellung der Faserbahnen wird eine der beiden Faserbahneinstellungen genutzt, die sich in vorausgehenden Studien zur Visualisierung der subkortikalen Faserbahnen als geeignet erwiesen haben, da weder zu wenige noch zu viele Fasern sichtbar sind:

- FA = 0,15; MFL = 100 mm (Negwer et al., 2017a) oder
- FA = 50 % FAT; MFL = 100 mm (Sollmann et al., 2016b).

Nach Einblenden der Faserbahnen muss überprüft werden, ob eine Faser durch den Tumor läuft oder direkt am Tumorrand zu sehen ist. Dazu werden die Bildgebungen sorgfältig in allen drei Ebenen geprüft. Wenn eine Faserbahn durch den Tumor oder direkt

an seiner Begrenzung entlangläuft, so wird diese Stelle in allen Ebenen untersucht (Abb. 2.16). Die betreffende Faserbahn wird dann anhand ihres Verlaufs identifiziert. Dazu wird die Faserbahn in ihrem Verlauf mit den Darstellungen der Sprachfaserbahnen aus anderen wissenschaftlichen Veröffentlichungen verglichen (Catani und Thiebaut de Schotten, 2008; Axer et al., 2013; Chang et al., 2015).

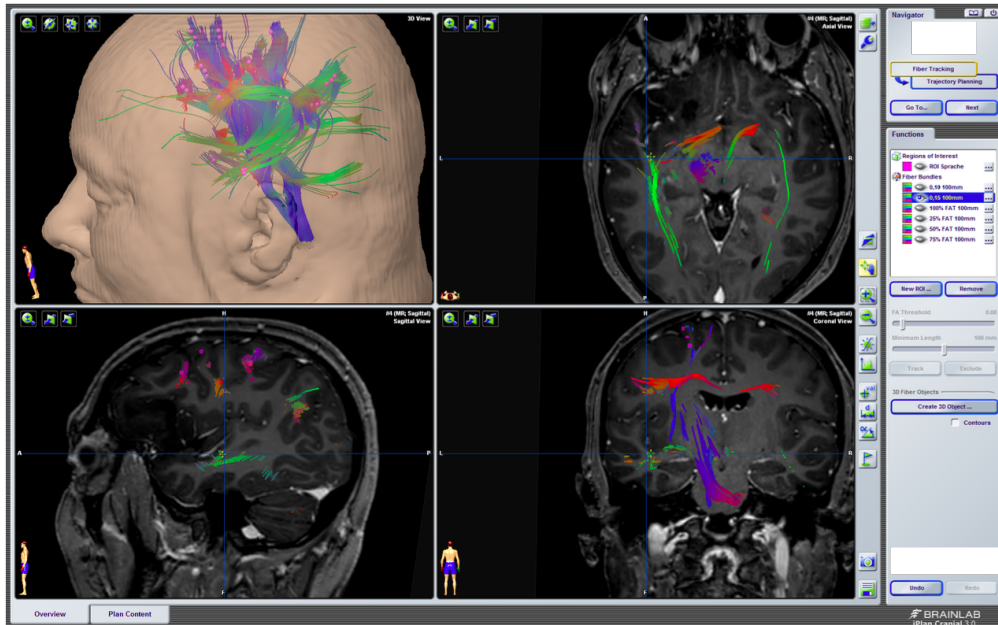


Abb. 2.16 Identifikation der Faserbahnen bei einer FA von 0,15 und einer MFL von 100 mm in der BrainLAB iPlanNet-Software. Links oben befindet sich die 3D-Rekonstruktion; die anderen drei Bildgebungen zeigen je eine Schnittebene. Rechts befindet sich das Einstellungsfeld, um die unterschiedlichen Faserbahndarstellungen ein- und auszublenden. Das Navigationskreuz (in blau) befindet sich im kaudalen Teil des AF (farbkodiert, hier in grün). Quelle: eigene Abbildung.

Entspricht der Verlauf keiner typischen der hier eingeschlossenen Sprachfaserbahnen (AF, SLF, ILF, IFOF, UF), so wird davon ausgegangen, dass es sich um eine andere subkortikale Bahn handelt. In diesem Fall werden die Tumorgrenzen erneut nach den nächstgelegenen Fasern abgesucht und der Vorgang wiederholt, bis die nächstgelegene Sprachfaserbahnen identifiziert werden kann.

Das Vorgehen zur Identifikation der Faserbahnen ist in Abb. 2.17 zusammenfassend schematisch dargestellt.

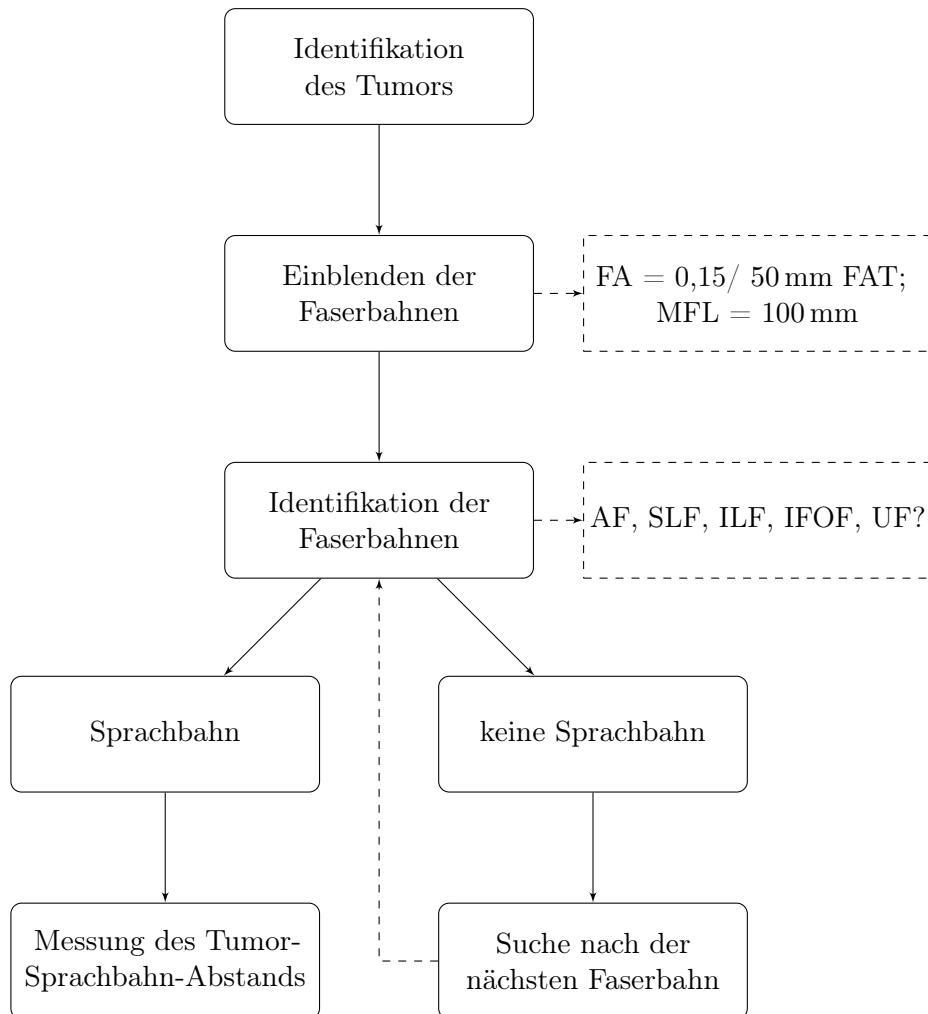


Abb. 2.17 Algorithmus zur systematischen Analyse der Sprachfaserbahnen und Messungen der Tumor-Sprachbahn-Abstände.

Wenn die nächstgelegene Sprachfaserbahn zum Tumor identifiziert wurde, kann mit den Messungen der Tumor-Sprachbahn-Abstände begonnen werden.

2.9 Messungen der Tumor-Sprachbahn-Abstände

2.9.1 Definition des Tumor-Sprachbahn-Abstands

Der Tumor-Sprachbahn-Abstand („Lesion-to-tract-distance“, LTD) wird definiert als die kleinste messbare lineare Distanz zwischen der äußeren Begrenzung des Hirntumors und der nächstgelegenen subkortikalen Sprachfaserbahn. Die Messung dieses Mindestabstandes kann in allen drei Ebenen erfolgen (axial, sagittal und koronar) und auch mehrere Ebenen schneiden. Wenn eine Sprachfaserbahn durch den Tumor läuft oder sich direkt an seiner Grenze befindet, beträgt der LTD folglich 0 mm.

2.9.2 Durchführung der Messungen

Für jeden Patienten werden zwei LTD-Messreihen angefertigt: Im ersten Schritt wird eine Messreihe mit den LTDs zum AF und im zweiten Schritt wird eine Messreihe mit den LTDs zur nächstgelegenen anderen sprachassoziierten Faserbahn (SLF, ILF, IFOF, UF) erstellt. Die Distanz vom Hirntumor zum AF wird bei jedem Patienten durchgeführt, unabhängig davon, ob dieser den nächstgelegenen Trakt darstellt oder nicht.

Im Anschluss an die Identifikation der Tumorgrenzen und Sprachfaserbahnen kann mit den LTD-Messungen begonnen werden. Dazu werden die Parameter der FA und der MFL optimal eingestellt und die Schnittebene gewählt, in der die Distanz zwischen Tumor und Faserbahn am geringsten erscheint. Die Bildgebung kann vergrößert bzw. verkleinert werden, zudem kann die Helligkeit adaptiert werden. Wenn alle Parameter optimal angepasst sind, kann die eigentliche LTD-Messung vorgenommen werden. Die jeweiligen Endpunkte der Messung werden durch den Untersucher festgelegt und können sich in unterschiedlichen Schnittebenen befinden. Sobald der Anfangspunkt der Messung festgelegt wurde, erscheint eine Linie, deren aktuelle Länge stets angezeigt wird. So kann vor Festlegen des Endpunktes überprüft werden, ob es sich tatsächlich um den kürzesten Abstand handelt. Wenn Anfangs- und Endpunkt der Messung festgelegt wurden, wird der gemessene Abstand angezeigt (Abb. 2.18), welcher abschließend abermals in allen Schnittebenen kontrolliert wird. Die Messung der LTDs nahm für jeden Patienten etwa eine halbe Stunde Zeit in Anspruch, abhängig davon, wie viele Faserbahnen darstellbar waren und wie sehr sie aufgrund der Raumforderung anatomisch verändert waren.

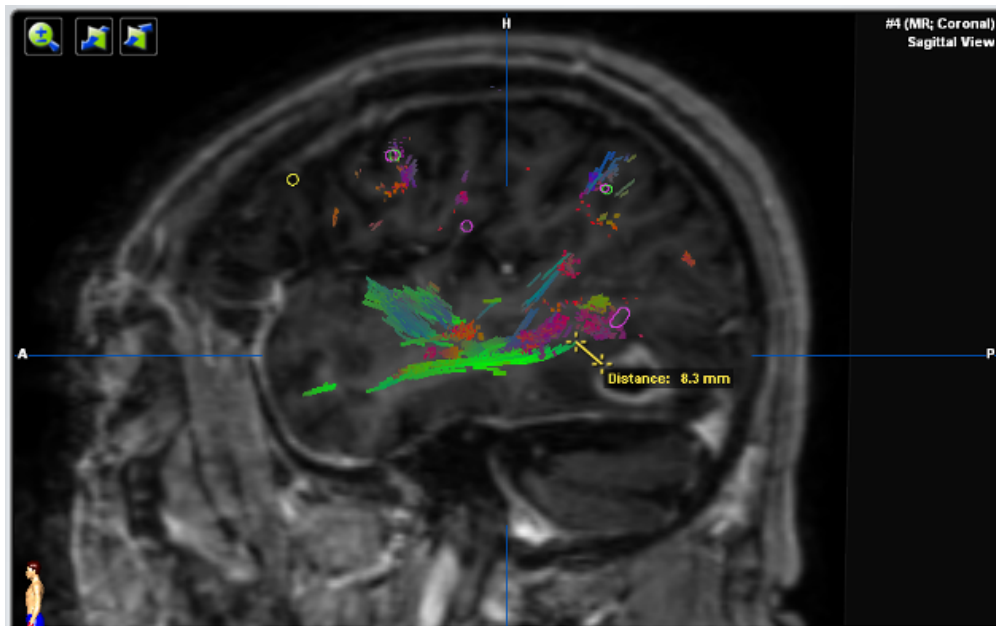


Abb. 2.18 LTD-Messung zum AF bei einer FA von 0,15 und einer MFL von 100 mm, sagittale Ansicht einer T1-gewichteten MRT-Sequenz nach Kontrastmittelgabe. Der LTD (gelbe Linie) beträgt 8,3 mm. Quelle: eigene Abbildung.

Die Messung wird an jener Stelle sichtbar gelassen, wo sie durchgeführt wurde, während die Parameter der FA und der MFL verändert werden. Nach der ersten Messung werden alle Messungen im Verhältnis zu der ausgewählten Faserbahn durchgeführt. Das bedeutet, dass die Messreihe eines Patienten mit unterschiedlichen FA- und MFL-Parametern nur LTDs zu einer der vier Faserbahnen (SLF, ILF, IFOF, UF) enthält. Zusammengefasst ergeben sich für jeden der 50 Patienten insgesamt 12 Messungen:

- Eine Messreihe der LTDs zum AF mit je 6 verschiedenen Einstellungen der FA und der MFL (Abb. 2.19);
- Eine Messreihe der LTDs zur nächstgelegenen subkortikalen Sprachfaserbahn (SLF, ILF, IFOF, UF) mit je 6 verschiedenen Einstellungen der FA und der MFL.

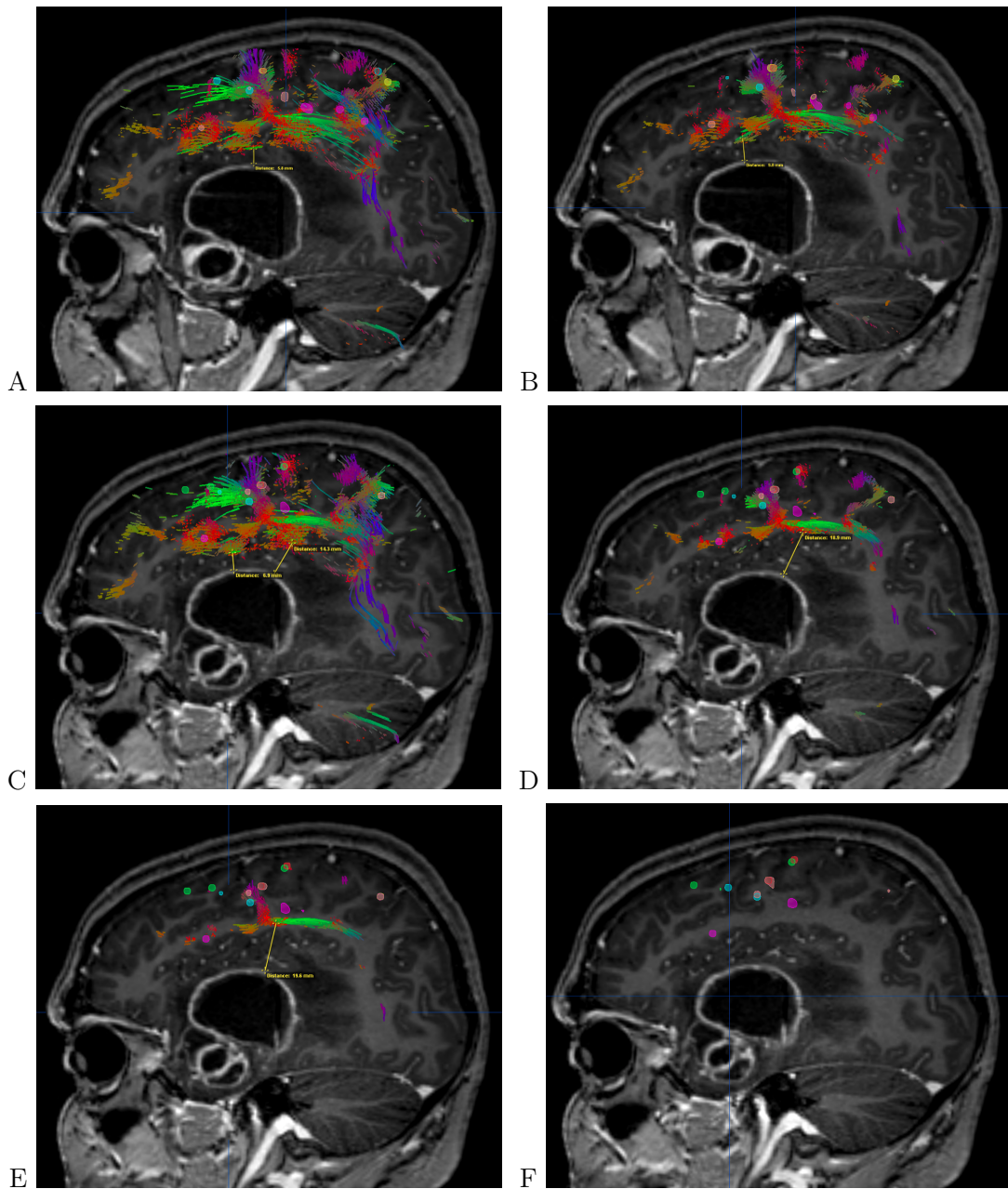


Abb. 2.19 Messreihe der LTDs zum AF mit 6 verschiedenen Einstellungen der FA. Die MFL betrug für alle Messungen 100 mm. Die Anzahl der dargestellten Fasern ist abhängig von der gewählten FA sowie der MFL. (A): FA = 0,10 mit LTD = 5,8 mm; (B): FA = 0,15 mit LTD = 9,0 mm; (C): FA = 25 % FAT mit LTD = 6,9 mm; (D): FA = 50 % FAT mit LTD = 18,9 mm; (E): FA = 75 % FAT mit LTD = 19,6 mm; (F): FA = 100 % FAT., wobei der AF nicht mehr zu sehen und die LTD somit nicht messbar war. Quelle: eigene Abbildung.

2.10 Messung der Tumorumförmigkeit

Das Tumorumförmigkeit kann an der dreidimensionalen MRT-Rekonstruktion des Patientengehirns anhand eines spezifischen Werkzeugs (SmartBrush®) in der *Brainlab Elements* Software zur Faserbahndarstellung bestimmt werden (siehe Abb. 2.20). Dazu müssen in mindestens zwei Schnittebenen die Tumorränder manuell markiert werden. Das Programm blendet im Anschluss ein farbig gekennzeichnetes Volumen ein, welches mit der Tumormasse übereinstimmen soll. Diese automatische Auswahl spiegelt meistens nur grob das radiologisch erkennbare Tumorumförmigkeit wider. Der Untersucher kontrolliert nach der Erstmarkierung erneut in allen Ebenen, ob die Tumorränder mit den Rändern des farbig markierten Volumens deckungsgleich sind. Wenn die Tumormasse korrekt markiert ist, kann das durch das Programm berechnete Volumen in cm^3 abgelesen werden.

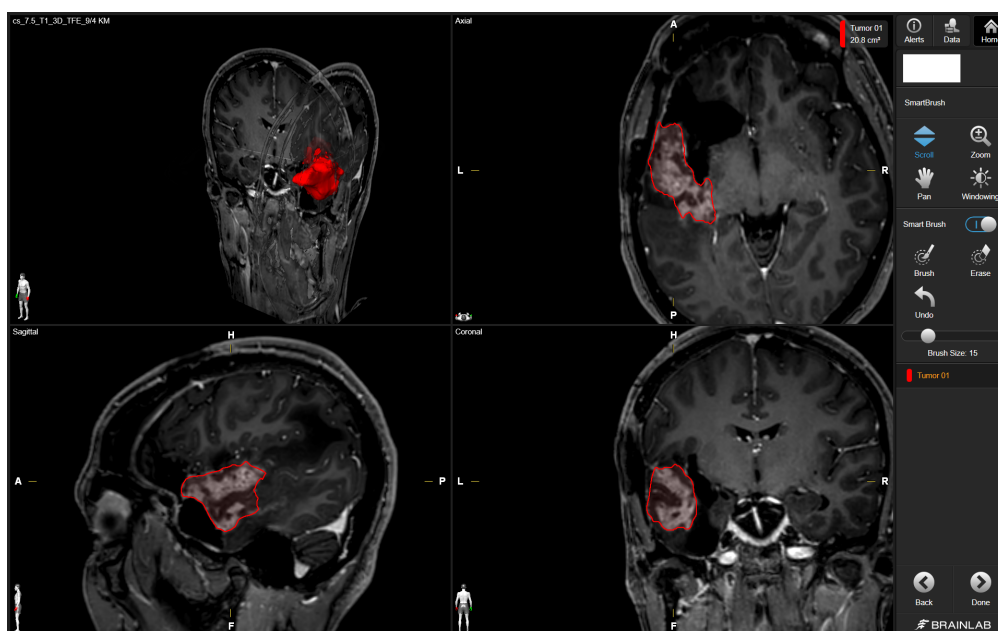


Abb. 2.20 Messung des Tumorumförmigkeit durch Markierung des Tumorgewebes (in rot) mit der Smartbrush in der BrainLAB Elements Software. Hier dargestellt ist ein Kontrastmittel-aufnehmendes Astrozytom links temporal mit einem Volumen von $20,8 \text{ cm}^3$. Quelle: eigene Abbildung.

2.11 Postoperative Ischämien

In der vorliegenden Studie wurde der Fokus auf die Risikoeinschätzung zur Vermeidung operationsbedingter Aphasien gelegt. Um die Ischämie als mögliche andere Ursache für eine postoperative Spracheinschränkung mit zu berücksichtigen, wurde das Auftreten von Ischämien innerhalb des Patientenkollektivs gesondert untersucht. Dazu wurden postoperativ eine diffusionsgewichtete MRT, eine ADC (Apparent Diffusion Coefficient)-Sequenz sowie T1- und T2-gewichtete Bildgebungen angefertigt (Abb. 2.21).

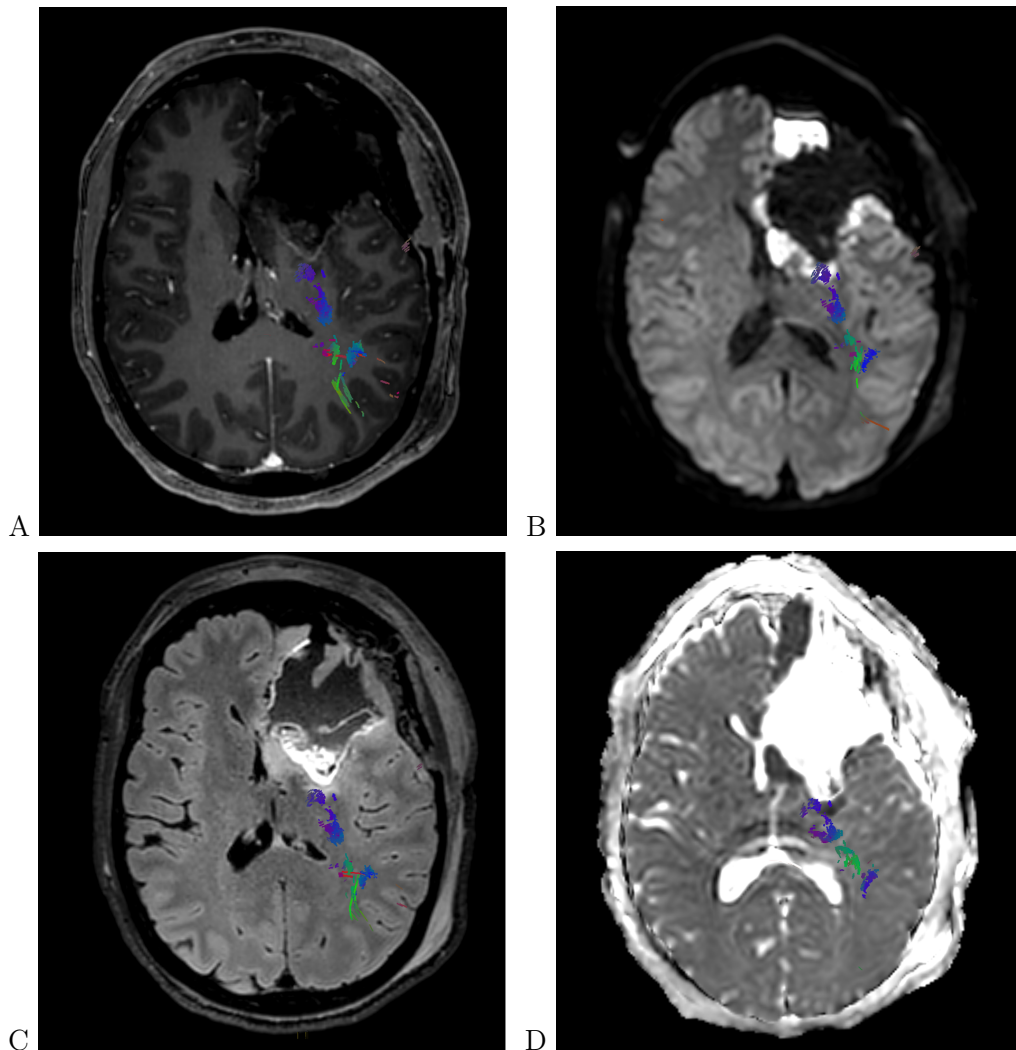


Abb. 2.21 Zur Identifikation einer postoperativen Ischämie wurden unterschiedliche MRT-Sequenzen beurteilt. Hier dargestellt sind eine T1-Sequenz (A), eine diffusionsgewichtete Sequenz (B), eine FLAIR-Sequenz (C) und eine ADC-Sequenz (D). Die eingeblendete Faserbahn verläuft im ischämischen Randbereich der Resektionshöhle. Quelle: eigene Abbildung.

Die Minderperfusion in einem Sprachareal kann ursächlich für ein funktionelles Defizit sein und klinisch als Aphasie imponieren. Bei der durch Gefäßokklusion ischämisch bedingten Aphasie liegt eine andere pathophysiologische Ursache zugrunde als bei der operationsbedingten Aphasie, bei der eine zur Sprachgeneration notwendige Faserbahn perioperativ durchtrennt oder entfernt wurde. Die durch die Operation verursachte Ischämie kann somit neben der Resektion von sprachassoziierten Strukturen ebenfalls eine Ursache für die beobachteten Aphasien sein.

Ein erfahrener Neuroradiologe befandete die Bildgebungen der Patienten und untersuchte die postoperativen MRT-Bilder gezielt auf Zeichen der Minderperfusion. In einem nächsten Schritt wurde bei allen Patienten, bei denen eine Ischämie im Operationsgebiet vorlag, untersucht, ob einer der eingeschlossenen Sprachtrakte (AF, SLF, ILF, UF, IFOF) durch diese Ischämie verlief. Die Analyse der LTDs wurde einmal für alle Patienten durchgeführt und ein zweites Mal nach Ausschluss der Patienten, bei denen eine der Sprachfaserbahnen innerhalb der Ischämie lokalisiert war.

2.12 Operative Tumorentfernung

Bei allen 50 Patienten wurde eine operative Resektion des Hirntumors mittels „Schlaf-Wach-Schlaf“-Technik durchgeführt (Schulz et al., 2006). Intraoperativ wurde die DES zur Sprachkartierung während der Wachphase eingesetzt, um möglichst viel Tumorgewebe zu entfernen und zugleich spracheloquente Gebiete zu schonen (Black und Ronner, 1987; Duffau, 2007; Sanai et al., 2008; Duffau, 2011; Szelenyi et al., 2010; Hervey-Jumper et al., 2015). Während der Operation wurde durchgehend ein oberflächliches EEG aufgezeichnet, um die elektrische Aktivität des Patientengehirns in Echtzeit verfolgen zu können. Dies erlaubte ein schnelles Einschreiten bei Auftreten von intraoperativen epileptischen Anfällen (Sartorius und Berger, 1998).

Zur Durchführung der Operation wurde eine totale intravenöse Narkose mit kontinuierlicher Gabe des Narkotikums Propofol und des Analgetikums Remifentanyl eingeleitet, zur Lokalanästhesie der Galea aponeurotica und der Dura mater diente Bupivacaine (Krieg et al., 2012b). Anschließend konnte der Neurochirurg mit der Öffnung des Schädels und der Tumorsektion beginnen.

Bei Erreichen eines Bereichs, in dem die makroskopische Abgrenzung zwischen Tumor und funktionellem Gewebe kritisch war, kam die Sprachkartierung unter intraoperativer DES zum Einsatz (Berger und Ojemann, 1992; Bello et al., 2007). Etwa 20 Minuten vor dem geschätzten Beginn des Sprachmappings wurde die Sedierung pausiert, um den Patienten zu wecken.

Zur Lokalisation der Sprachfunktion wurden, ähnlich wie beim präoperativen nTMS-Mapping, dem Patienten verschiedene Aufgaben vorgelegt, die er unter Stimulation des Kortex bewältigen musste. Zu den Aufgaben zählten die Objektbenennung, die Verbgenerierung sowie die Benennung von bildlich dargestellten Handlungen. Die sprachliche Leistung wurde von einem Neuropsychologen evaluiert, während der Neurochirurg am Operationsgebiet elektrisch stimulierte (Hervey-Jumper et al., 2015). Sobald ein Sprachfehler

auftrat, wurde der entsprechende Stimulationspunkt als sprachpositiv markiert (Abb. 1.9). Bei der intraoperativen DES wurden sowohl bipolare (kortikale Stimulation) als auch monopolare (kortikale und subkortikale Stimulation) Elektroden (Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Deutschland) genutzt. Zur Positionierung der Elektroden wurden die Resultate der präoperativen nTMS-Sprachkartierung und der nTMS-basierten DTI-Faserbahndarstellung zur Orientierung herangezogen. Die durch die präoperativen Untersuchungen gelieferten Daten standen während des ganzen Operationsprozesses auf Navigationsbildschirmen (Brainlab Curve; Brainlab AG, München, Deutschland) im Operationssaal zur Verfügung (Sollmann et al., 2015a).

Nach vollendetem Sprachmapping und Markierung aller Stimulationsorte hatte der Operateur eine kortikale Landkarte mit den durch DES detektierten sprachpositiven Punkten vor sich. Diese konnten während der weiteren Resektion mit besonderer Vorsicht behandelt und so geschont werden (Soffietti und Baumert, 2010). Im Anschluss an die Wachphase wurde die Narkose des Patienten vertieft, sodass der Patient wieder einschlief und die Operation fortgesetzt werden konnte.

2.13 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde anhand der Programme *GraphPad Prism*[®] (Version 7.0; GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA), *Microsoft*[®] *Excel* (Version 16.43; Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA) und *MATLAB*[®] (Version R_2020b; The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $<0,05$ festgelegt. Die deskriptive Statistik beinhaltet die Berechnung folgender Kennwerte: Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SA), Minimalwert, Maximalwert und Medianwert. Diese Kennwerte wurden sowohl für patienten-, als auch für kartierungsbezogene Charakteristika berechnet. Für jede der sechs FA-Einstellungen (FA = 0,10; FA = 0,15; FA = 25 % FAT; FA = 50 % FAT; FA = 75 % FAT; FA = 100 % FAT) der nTMS-basierten DTI-FT wurde die statistische Analyse der jeweils gemessenen LTDs durchgeführt.

Die ermittelten Wertebereiche der LTDs bilden die Grundlage zur Definition von Schwellenwerten (Cut-Off-Werten) zur Vermeidung von operationsbedingten permanenten Aphasien. Als Schwellenwert definiert wurde der größte minimal messbare LTD-Wert, der unter den Patienten mit permanenter operationsbedingter Aphasie gemessen wurde. Folglich litt keiner der Patienten, bei denen der LTD über diesem Schwellenwert lag, an einer operationsbedingten permanenten Aphasie. Bei der Bestimmung des Schwellenwertes wurden die Patienten, die perioperativ eine Ischämie in einem spracheloquenten Gebiet entwickelten, ausgeschlossen.

Die Patienten wurden abhängig von ihrem Aphasiegrad (Grad 0 = keine Aphasie oder Grad 1-3 = Aphasie) an unterschiedlichen Zeitpunkten (präoperativ, postoperativ innerhalb der ersten fünf Tage nach der Tumorsektion und am Nachsorgetermin nach mindestens 3 Monaten) in Untergruppen geteilt.

Die gemessenen LTDs in diesen Untergruppen wurden für die verschiedenen FA-Einstellungen und für die verschiedenen Faserbahnen (AF und die nächstgelegene andere Sprachfaserbahn: SLF, ILF, UF oder IFOF) zwischen den Patienten mit und ohne Aphasie verglichen. Die Analyse konnte bei 5 der 6 FA-Einstellungen durchgeführt werden. Bei einer FA-Einstellung von 100% des FAT war die Anzahl der Patienten mit noch sichtbaren Faserbahnen zu gering, um eine statistische Untersuchung umsetzen zu können.

Zur Beurteilung des präoperativen, des postoperativen und des Status bei der Nachsorge, abhängig von den LTDs, wurde der Mann-Whitney Test eingesetzt. Dieser diente zum Vergleich der LTD-Messungen zwischen Patienten mit und Patienten ohne Aphasie zum jeweiligen Zeitpunkt.

Zur weiteren Analyse wurden die operationsbedingten Defizite zur Untergliederung des Patientenkollektivs eingesetzt. Die Patientendaten wurden in zwei Untergruppen eingeteilt:

- Patienten ohne/ mit transientem operationsbedingtem Sprachdefizit
- Patienten mit permanentem operationsbedingtem Sprachdefizit.

Die erste Gruppe umfasst alle Patienten, die kein neues permanentes Sprachdefizit erworben haben. Dazu zählen die Patienten, die prä- sowie postoperativ nie unter einem sprachlichen Defizit litten, sowie jene, die bereits präoperativ eine Aphasie vorwiesen, welche postoperativ unverändert war oder sich verbessert hatte. Ebenso werden die Patienten in die erste Gruppe eingeordnet, die eine transiente operationsbedingte Aphasie entwickelten, welche sich spätestens zum Nachsorgetermin wieder zurückgebildet hatte.

Die zweite Gruppe besteht aus den Patienten, bei denen es im Rahmen der operativen Behandlung zu einer bleibenden (nach mindestens drei Monaten immer noch bestehenden) Verschlechterung der Sprachfunktion kam.

Zur Auswertung der LTD-Messungen bezüglich der operationsbedingten Defizite wurde ebenfalls der Mann-Whitney Test eingesetzt. Diese Tests wurden im ersten Durchlauf für alle gemessenen Tumor-Sprachbahn-Abstände durchgeführt. Dann wurde die Untersuchung mit den gleichen Tests wiederholt, wobei im zweiten Durchlauf nur die Daten der Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keiner der betrachteten Sprachfaserbahnen durch eine perioperative Ischämie verläuft.

Mögliche Korrelationen zwischen den individuell ermittelten rMTs der vom Tumor betroffenen Hemisphäre und den gemessenen LTDs wurden anhand des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) beurteilt.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortenspezifische Merkmale

3.1.1 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Patienten für die vorliegende Studie wurde im August 2016 begonnen und im August 2018 beendet. Gemäß der Einschlusskriterien konnten insgesamt 50 Patienten, die am Klinikum rechts der Isar in Behandlung waren, erfolgreich in die Studie eingeschlossen werden. Bei allen Patienten lagen linkshemisphärische Hirntumoren vor. Präoperativ erfolgte eine Sprachkartierung mittels nTMS sowie eine nTMS-basierte Faserbahndarstellung.

Die Alters- und Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs sind in den Tabellen 3.1 und 3.2 dargestellt.

Alter (in Jahren)	
MW \pm SA	52,2 \pm 15,9
Median	52,1
Minimalwert	18,9
Maximalwert	79,2

Tab. 3.1 Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs

Geschlechterverteilung		
	männlich	weiblich
Anzahl (absolut)	26	24
Anteil (in %)	52	48

Tab. 3.2 Geschlechterverteilung innerhalb des Patientenkollektivs

3.1.2 Tumorcharakteristika

3.1.2.1 Tumorentitäten

Ein entscheidendes Einschlusskriterium in der vorliegenden Studie war die spracheloquente Lokalisation des Hirntumors in der linken Hemisphäre. Die genaue Tumorentität spielte bei der Patientenauswahl keine Rolle, sodass sich im Patientenkollektiv Tumoren

unterschiedlicher histopathologischer Herkunft nachweisen ließen.

Die Verteilung der unterschiedlichen Tumorentitäten innerhalb des Patientenkollektivs ist in Abb. 3.1 dargestellt.

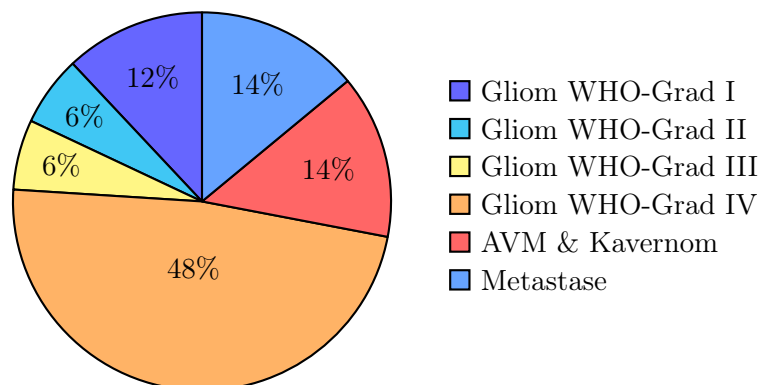


Abb. 3.1 Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten

3.1.2.2 Tumorvolumina

In Tab. 3.3 sind die gemessenen Tumorvolumina, nach Tumorentitäten unterteilt, aufgelistet.

Tumorvolumen (MW \pm SA in cm ³)	
alle Tumorentitäten	18,94 \pm 24,01
Gliom WHO-Grad I	8,33 \pm 11,17
Gliom WHO-Grad II	19,87 \pm 23,95
Gliom WHO-Grad III	34,95 \pm 43,35
Gliom WHO-Grad IV	26,23 \pm 27,11
AVM	2,93 \pm 0,70
Kavernom	0,74 \pm 1,15
Metastase	12,73 \pm 11,58

Tab. 3.3 Gemessene Tumorvolumina, eingeteilt nach Tumorentitäten. Angaben in cm³.

In der vorliegenden Studie zeigte sich zwischen den einzelnen Patienten eine große Varianz hinsichtlich der Tumorgöße. Die Befunde reichten von minimalen Tumorherden mit einem Volumen von unter 1 cm³ bis hin zu bedeutenden Raumforderungen von über 90 cm³.

3.1.3 Sprachdefizite

Tab. 3.4 stellt die prozentuale Verteilung der Patienten mit Sprachdefiziten unterschiedlicher Grade (Grad 0 bis Grad 3) zu drei Zeitpunkten (präoperativ, postoperativ und am

Nachsorgetermin) dar.

Tab. 3.5 listet die prozentuale Verteilung Patienten auf, die keine, eine transiente oder eine permanente operationsbedingte Aphasie entwickelt haben.

Zeitpunkt	Aphasiegrad	Relative Häufigkeit der Patienten (%)
Präoperativ	Grad 0 (keine Aphasie)	60
	Grad 1	22
	Grad 2	16
	Grad 3	2
Postoperativ	Grad 0 (keine Aphasie)	44
	Grad 1	24
	Grad 2	24
	Grad 3	8
Nachsorgetermin	Grad 0 (keine Aphasie)	58
	Grad 1	30
	Grad 2	10
	Grad 3	2

Tab. 3.4 Anteil der Patienten mit präoperativer, postoperativer oder Nachsorge-Aphasie unterschiedlichen Grades, Angaben in %.

Operationsbedingte Aphasie	Relative Häufigkeit der Patienten (%)
Keine	68
Transient	18
Permanent	14

Tab. 3.5 Anteil der Patienten ohne operationsbedingte Aphasie, mit operationsbedingter transienter bzw. permanenter Aphasie, Angaben in %.

3.1.4 Darstellung der Faserbahnen

Durch die verschiedenen Einstellungen der FA und der MFL konnte die Sichtbarkeit der Faserbahnen beeinflusst werden.

Tab. 3.6 verdeutlicht, wie häufig einerseits der AF, andererseits eine der vier anderen eingeschlossenen Sprachfaserbahnen (SLF, ILF, IFOF, UF) bei den verschiedenen FA-Einstellungen sichtbar waren.

Sichtbarkeit der Sprachfaserbahnen (%)		
FA-Einstellung	AF	SLF, ILF, IFOF, UF
0,10	86	100
0,15	76	96
25% FAT	88	100
50% FAT	68	94
75% FAT	48	54
100% FAT	18	14

Tab. 3.6 Sichtbarkeit der Sprachfaserbahnen (AF oder andere Faserbahn) bei unterschiedlichen FA-Einstellungen, Angaben in %.

Bei einer FA von 0,10 konnte der AF bei 86 % der Patienten identifiziert werden, während er bei einer FA von 0,15 nur noch bei 76 % der Patienten zu sehen war. Eine FA-Einstellung von 25 % FAT visualisierte bei 88 % der Patienten den AF, eine FA von 50 % FAT visualisierte bei 68 % der Patienten den AF und bei einer Erhöhung der FA auf 75 % FAT war der AF nur noch bei 48 % der Patienten sichtbar. Bei einer FA von 100 % waren die Faserbahnen bei einer zu geringen Patientenanzahl visualisierbar, um eine statistische Auswertung mit der LTD-Messreihe durchführen zu können.

3.1.5 Ischämien

Tab. 3.7 zeigt das prozentuale Auftreten von postoperativen Ischämien im Operationsgebiet im untersuchten Patientenkollektiv.

Postoperative Ischämie	Relative Häufigkeit der Patienten (%)
Keine Ischämie	60
Sprachfaserbahn außer- halb der Ischämie	16
Sprachfaserbahn inner- halb der Ischämie	24

Tab. 3.7 Anteil der Patienten mit und ohne postoperative Ischämie, Angaben in %.

Bei insgesamt 20 der 50 Patienten bestätigte die postoperative Bildgebung das Vorliegen einer Ischämie. In 12 dieser 20 Fälle konnte mindestens eine sprachassoziierte Faserbahn identifiziert werden, die sich in ihrem Verlauf innerhalb des Ischämiegebietes befand.

3.1.6 Stimulationsparameter

Tab. 3.8 gibt eine Übersicht über die individuell bestimmten rMTs an der gesunden rechten sowie der vom Tumor befallenen linken Hemisphäre.

rMTs der Patienten (%)		
Hemisphäre	links (Tumor)	rechts (gesund)
MW \pm SA	37,2 \pm 10,4	36,1 \pm 7,6
Median	36	35
Minimalwert	21	22
Maximalwert	75	51

Tab. 3.8 *Gemessene motorische Erregungsschwellen an der gesunden und der von Tumor befallenen Hemisphäre, Angaben in % der maximalen Leistung des TMS-Gerätes.*

Die rMTs an der vom Tumor befallenen Hemisphäre liegen in dem gleichen Wertebereich wie die rMTs der gesunden Hemisphäre.

In Tab. 3.9 sind die während der Magnetstimulation aufgezeichneten E-Feldstärken der vom Tumor betroffenen Hemisphäre zu sehen.

E-Felder (V/m)	
MW \pm SA	69,4 \pm 22,1
Median	67
Minimalwert	27
Maximalwert	139

Tab. 3.9 *Gemessene elektrische Feldstärken während der Magnetstimulation an der vom Tumor befallenen Hemisphäre, Angaben in Volt/Meter.*

3.2 LTD-Messungen

Tab. 3.10, 3.11 und 3.12 zeigen die Auswertungen der LTD-Messungen zum AF bei den gewählten FA-Einstellungen von 0,10; 0,15; 25 % FAT; 50 % FAT und 75 % FAT.

Tab. 3.13, 3.14 und 3.15 zeigen die Auswertungen der LTD-Messungen zum AF bei den unterschiedlichen FA-Einstellungen, unter Ausschluss von Patienten mit Ischämien.

Identisch zur statistischen Auswertung der gemessenen LTDs zum AF wurden auch die LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn (SLF, ILF, UF und IFOF), unter Ausschluss des AF, bei den unterschiedlichen FA-Einstellungen ausgewertet. Diese sind in Tab. 3.16, 3.17 und 3.18 aufgeführt.

Tab. 3.19, 3.20 und 3.21 zeigen die Auswertungen der LTD-Messungen zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn (SLF, ILF, UF und IFOF) bei den unterschiedlichen FA-Einstellungen, unter Ausschluss von Patienten mit Ischämien.

In jeder Tabelle sind der MW und die SA, sowie darunter in Klammern der Minimal- und Maximalwert der LTDs aufgeführt. Zum Vergleich der Messwerte zwischen den Patienten stehen die zugehörigen p-Werte jeweils daneben.

LTD AF (mm)		FA = 0,10		FA = 0,15	
		MW \pm SA	p-Wert	MW \pm SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	12,8 \pm 11,3 (0,0 - 40,2)	0,4376	13,9 \pm 12,8 (0,0 - 41,1)	0,4034
	nein	10,7 \pm 11,8 (0,0 - 40,2)		11,8 \pm 13,3 (0,0 - 46,9)	
Postoperative Aphasie	ja	11,8 \pm 11,4 (0,0 - 40,2)	0,8315	13,6 \pm 14,5 (0,0 - 46,9)	0,7548
	nein	11,2 \pm 11,9 (0,0 - 40,2)		11,5 \pm 11,3 (0,0 - 40,2)	
Nachsorge- Aphasie	ja	10,7 \pm 9,5 (0,0 - 25,4)	0,9750	11,0 \pm 11,3 (0,0 - 36,5)	0,8727
	nein	12,0 \pm 12,7 (0,0 - 40,2)		13,4 \pm 14,0 (0,0 - 46,9)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	12,5 \pm 11,6 (0,0 - 40,2)	0,0462	13,8 \pm 13,1 (0,0 - 46,9)	0,0345
	permanent	2,3 \pm 4,5 (0,0 - 9,0)		2,3 \pm 4,7 (0,0 - 9,3)	

Tab. 3.10 LTDs zum AF bei FA = 0,10 und FA = 0,15, Angaben von MW \pm SA in mm, Angabe von Minimal- bis Maximalwert in Klammern, ebenfalls in mm.

LTD AF (mm)		FA = 25% FAT		FA = 50% FAT	
		MW \pm SA	p-Wert	MW \pm SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	12,9 \pm 11,4 (0,0 - 41,1)	0,3056	15,6 \pm 14,4 (0,0 - 49,0)	0,3468
	nein	10,4 \pm 11,9 (0,0 - 40,2)		11,9 \pm 12,3 (0,0 - 43,6)	
Postoperative Aphasie	ja	12,0 \pm 11,3 (0,0 - 41,1)	0,6667	15,7 \pm 15,1 (0,0 - 49,0)	0,3778
	nein	10,7 \pm 12,1 (0,0 - 40,2)		10,7 \pm 10,2 (0,0 - 34,9)	
Nachsorge- Aphasie	ja	10,9 \pm 9,3 (0,0 - 25,2)	0,8884	11,8 \pm 11,6 (0,0 - 36,4)	0,7779
	nein	11,6 \pm 12,9 (0,0 - 41,1)		14,0 \pm 13,9 (0,0 - 49,0)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	12,3 \pm 11,7 (0,0 - 41,1)	0,0578	14,6 \pm 13,0 (0,0 - 49,0)	0,0052
	permanent	2,6 \pm 4,5 (0,0 - 9,0)		0,0 \pm 0,0 (0,0 - 0,0)	

Tab. 3.11 LTDs zum AF bei FA = 25 % FAT und FA = 50 % FAT, Angaben von MW \pm SA in mm.

LTD AF (mm)		FA = 75% FAT	
		MW \pm SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	18,0 \pm 13,6 (0,0 - 37,8)	0,3571
	nein	12,0 \pm 12,2 (0,0 - 46,8)	
Postoperative Aphasie	ja	18,8 \pm 16,3 (0,0 - 46,8)	0,2441
	nein	10,0 \pm 6,9 (0,0 - 21,2)	
Nachsorge- Aphasie	ja	16,5 \pm 15,6 (0,0 - 37,8)	0,7223
	nein	13,0 \pm 11,7 (0,0 - 46,8)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	15,6 \pm 12,8 (0,0 - 46,8)	0,0845
	permanent	3,0 \pm 4,1 (0,0 - 7,6)	

Tab. 3.12 LTDs zum AF bei FA = 75 % FAT, Angaben von MW \pm SA in mm.

LTD AF ohne Ischämien (mm)		FA = 0,10		FA = 0,15	
		MW ± SA	p-Wert	MW ± SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	14,3 ± 12,5 (0,0 - 40,2)	0,3234	15,4 ± 12,4 (0,0 - 41,1)	0,2195
	nein	10,7 ± 12,4 (0,0 - 40,2)		11,8 ± 14,1 (0,0 - 46,9)	
Postoperative Aphasie	ja	12,6 ± 12,8 (0,0 - 40,2)	0,8832	14,5 ± 15,6 (0,0 - 46,9)	0,7178
	nein	11,2 ± 12,4 (0,0 - 40,2)		11,4 ± 11,8 (0,0 - 40,2)	
Nachsorge- Aphasie	ja	10,7 ± 10,5 (0,0 - 25,4)	0,8286	10,3 ± 10,1 (0,0 - 25,7)	0,7918
	nein	12,4 ± 13,3 (0,0 - 40,2)		13,8 ± 14,7 (0,0 - 46,9)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	13,1 ± 12,4 (0,0 - 40,2)	0,0321	14,3 ± 13,5 (0,0 - 46,9)	0,0143
	permanent	0,0		0,0	

Tab. 3.13 LTDs zum AF bei FA = 0,10 und FA = 0,15, unter Ausschluss von Patienten mit einer Ischämie, Angaben von MW ± SA in mm.

LTD AF ohne Ischämien (mm)		FA = 25% FAT		FA = 50% FAT	
		MW ± SA	p-Wert	MW ± SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	13,6 ± 12,9 (0,0 - 41,1)	0,2850	16,2 ± 15,8 (0,0 - 49,0)	0,3377
	nein	10,4 ± 12,5 (0,0 - 40,2)		11,8 ± 12,8 (0,0 - 43,6)	
Postoperative Aphasie	ja	12,3 ± 12,7 (0,0 - 41,1)	0,7446	15,8 ± 16,3 (0,0 - 49,0)	0,5397
	nein	10,7 ± 12,6 (0,0 - 40,2)		10,7 ± 10,6 (0,0 - 34,9)	
Nachsorge- Aphasie	ja	10,1 ± 10,3 (0,0 - 25,1)	0,8626	8,7 ± 9,6 (0,0 - 25,7)	0,4053
	nein	12,0 ± 13,5 (0,0 - 41,1)		14,7 ± 14,6 (0,0 - 49,0)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	12,5 ± 12,6 (0,0 - 41,1)	0,0524	14,8 ± 13,6 (0,0 - 49,0)	0,0106
	permanent	0,0		0,0	

Tab. 3.14 LTDs zum AF bei FA = 25% FAT und FA = 50% FAT, unter Ausschluss von Patienten mit einer Ischämie, Angaben von MW ± SA in mm.

LTD AF (mm)		FA = 75% FAT	
		MW \pm SD	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	17,6 \pm 15,7 (0,0 - 37,8)	0,5467
	nein	11,6 \pm 12,5 (0,0 - 46,8)	
Postoperative Aphasie	ja	17,2 \pm 18,1 (0,0 - 46,8)	0,5843
	nein	9,7 \pm 6,9 (0,0 - 21,2)	
Nachsorge- Aphasie	ja	11,7 \pm 17,7 (0,0 - 37,8)	0,6148
	nein	13,2 \pm 12,2 (0,0 - 46,8)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	14,7 \pm 13,3 (0,0 - 46,8)	0,1414
	permanent	3,0 \pm 4,1 (0,0 - 7,6)	

Tab. 3.15 LTDs zum AF bei FA = 75% FAT, unter Ausschluss von Patienten mit einer Ischämie, Angaben von MW \pm SA in mm.

LTD SLF, ILF, IFOF, UF (mm)		FA = 0,10		FA = 0,15	
		MW \pm SA	p-Wert	MW \pm SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	15,9 \pm 16,2 (0,0 - 53,6)	0,2767	17,0 \pm 17,3 (0,0 - 54,0)	0,3558
	nein	10,9 \pm 13,6 (0,0 - 50,9)		11,5 \pm 13,8 (0,0 - 50,9)	
Postoperative Aphasie	ja	15,7 \pm 17,4 (0,0 - 53,6)	0,4422	16,6 \pm 18,2 (0,0 - 54,0)	0,5228
	nein	9,3 \pm 9,6 (0,0 - 36,1)		9,8 \pm 9,8 (0,0 - 38,3)	
Nachsorge- Aphasie	ja	12,9 \pm 15,5 (0,0 - 53,6)	0,6832	13,8 \pm 16,5 (0,0 - 54,0)	0,6197
	nein	12,9 \pm 14,4 (0,0 - 50,9)		13,6 \pm 14,8 (0,0 - 50,9)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	14,8 \pm 15,0 (0,0 - 53,6)	0,0022	15,7 \pm 15,7 (0,0 - 54,0)	0,0041
	permanent	1,3 \pm 2,2 (0,0 - 5,0)		1,9 \pm 2,5 (0,0 - 6,0)	

Tab. 3.16 LTDs zum SLF, ILF, IFOF und UF bei FA = 0,10 und FA = 0,15, Angaben von MW \pm SA in mm.

LTD SLF, ILF, IFOF, UF (mm)		FA = 25% FAT		FA = 50% FAT	
		MW \pm SA	p-Wert	MW \pm SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	15,4 \pm 16,5 (0,0 - 53,0)	0,3111	17,4 \pm 16,8 (0,0 - 54,2)	0,3282
	nein	10,5 \pm 13,6 (0,0 - 50,9)		12,4 \pm 13,6 (0,0 - 50,9)	
Postoperative Aphasie	ja	15,5 \pm 17,5 (0,0 - 53,0)	0,3521	17,5 \pm 17,8 (0,0 - 54,2)	0,3849
	nein	8,6 \pm 9,6 (0,0 - 37,5)		10,6 \pm 9,6 (0,0 - 37,5)	
Nachsorge- Aphasie	ja	12,5 \pm 15,4 (0,0 - 53,0)	0,7858	14,8 \pm 16,1 (0,0 - 54,2)	0,9100
	nein	12,4 \pm 14,7 (0,0 - 50,9)		14,1 \pm 14,5 (0,0 - 50,9)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	14,3 \pm 15,3 (0,0 - 53,0)	0,0063	16,2 \pm 15,2 (0,0 - 54,2)	0,0036
	permanent	1,3 \pm 2,2 (0,0 - 5,0)		2,1 \pm 2,5 (0,0 - 5,7)	

Tab. 3.17 LTDs zum SLF, ILF, IFOF und UF bei FA = 25% FAT und FA = 50% FAT, Angaben von MW \pm SA in mm.

LTD SLF, ILF, IFOF, UF (mm)		FA = 75% FAT	
		MW \pm SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	22,3 \pm 17,3 (1,4 - 54,7)	0,2559
	nein	15,8 \pm 15,7 (0,0 - 51,0)	
Postoperative Aphasie	ja	22,6 \pm 18,5 (0,0 - 54,7)	0,1865
	nein	12,1 \pm 9,6 (0,0 - 29,3)	
Nachsorge- Aphasie	ja	21,4 \pm 17,9 (0,0 - 54,7)	0,4853
	nein	16,6 \pm 15,4 (0,0 - 51,0)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	20,5 \pm 16,5 (0,0 - 54,7)	0,0694
	permanent	4,4 \pm 5,5 (0,0 - 10,5)	

Tab. 3.18 LTDs zum SLF, ILF, IFOF und UF bei FA = 75% FAT, Angaben von MW \pm SA in mm.

LTD SLF, ILF, IFOF, UF ohne Ischämien (mm)		FA = 0,10		FA = 0,15	
		MW ± SA	p-Wert	MW ± SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	20,0 ± 17,9 (0,0 - 53,6)	0,1522	21,8 ± 19,0 (0,0 - 54,0)	0,1761
	nein	11,7 ± 14,3 (0,0 - 50,9)		12,3 ± 14,3 (0,0 - 50,9)	
Postoperative Aphasie	ja	19,9 ± 19,1 (0,0 - 53,6)	0,1385	21,2 ± 19,9 (0,0 - 54,0)	0,1824
	nein	9,2 ± 10,1 (0,0 - 36,1)		10,0 ± 10,1 (0,0 - 38,3)	
Nachsorge- Aphasie	ja	16,3 ± 17,6 (0,0 - 53,6)	0,8151	17,6 ± 18,9 (0,0 - 54,0)	0,8759
	nein	13,4 ± 15,1 (0,0 - 50,9)		14,2 ± 15,2 (0,0 - 50,9)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	15,9 ± 16,0 (0,0 - 53,6)	0,0182	16,8 ± 16,4 (0,0 - 54,0)	0,0200
	permanent	1,0 ± 2,0 (0,0 - 4,0)		1,8 ± 2,1 (0,0 - 4,0)	

Tab. 3.19 LTDs zum SLF, ILF, IFOF und UF bei FA = 0,10 und FA = 0,15 unter Ausschluss von Patienten mit einer Ischämie, Angaben von MW ± SA in mm.

LTD SLF, ILF, IFOF, UF ohne Ischämien (mm)		FA = 25% FAT		FA = 50% FAT	
		MW ± SA	p-Wert	MW ± SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	20,2 ± 18,0 (0,0 - 53,0)	0,1038	23,1 ± 18,0 (0,0 - 54,2)	0,0690
	nein	11,3 ± 14,3 (0,0 - 50,9)		12,9 ± 14,3 (0,0 - 50,9)	
Postoperative Aphasie	ja	20,1 ± 19,2 (0,0 - 53,0)	0,0903	21,8 ± 19,4 (0,0 - 54,2)	0,1390
	nein	8,7 ± 10,0 (0,0 - 37,5)		10,7 ± 9,9 (0,0 - 37,5)	
Nachsorge- Aphasie	ja	16,4 ± 17,6 (0,0 - 53,0)	0,6661	18,5 ± 18,3 (0,0 - 54,2)	0,7029
	nein	13,0 ± 15,4 (0,0 - 50,9)		14,9 ± 15,1 (0,0 - 50,9)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	15,6 ± 16,2 (0,0 - 53,0)	0,0313	17,8 ± 16,1 (0,0 - 54,2)	0,0077
	permanent	1,0 ± 2,0 (0,0 - 4,0)		1,7 ± 2,0 (0,0 - 4,0)	

Tab. 3.20 LTDs zum SLF, ILF, IFOF und UF bei FA = 25% FAT und FA = 50% FAT unter Ausschluss von Patienten mit einer Ischämie, Angaben von MW ± SA in mm.

LTD SLF, ILF, IFOF, UF ohne Ischämien (mm)		FA = 75% FAT	
		MW \pm SA	p-Wert
Präoperative Aphasie	ja	26,3 \pm 18,5 (1,4 - 54,7)	0,0690
	nein	16,1 \pm 16,2 (0,0 - 51,0)	
Postoperative Aphasie	ja	24,5 \pm 20,2 (0,0 - 54,7)	0,2181
	nein	12,9 \pm 9,8 (0,0 - 29,3)	
Nachsorge- Aphasie	ja	22,2 \pm 19,7 (0,0 - 54,7)	0,6447
	nein	17,9 \pm 16,2 (0,0 - 51,0)	
Operationsbedingte Aphasie	keine/ transient	22,0 \pm 17,3 (0,0 - 54,7)	0,0797
	permanent	4,4 \pm 5,5 (0,0 - 10,5)	

Tab. 3.21 LTDs zum SLF, ILF, IFOF und UF bei FA = 75% FAT unter Ausschluss von Patienten mit einer Ischämie, Angaben von MW \pm SA in mm.

3.2.1 Zusammenhang von Sprachstatus und LTD

3.2.1.1 Zusammenhang von Sprachstatus und LTD zum AF

Tab. 3.10, 3.11 und 3.12 ermöglichen den Vergleich der LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne Aphasie zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Der Vergleich der gemessenen LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne **präoperative** Aphasie zeigte keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0, 10: $p = 0,4376$; FA = 0, 15: $p = 0,4034$; FA = 25% FAT: $p = 0,3056$; FA = 50% FAT: $p = 0,3468$; FA = 75% FAT: $p = 0,3571$).

Der Vergleich der gemessenen LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne **postoperative** Aphasie zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0, 10: $p = 0,8315$; FA = 0, 15: $p = 0,7548$; FA = 25% FAT: $p = 0,6667$; FA = 50% FAT: $p = 0,3778$; FA = 75% FAT: $p = 0,2441$).

Auch der Vergleich der gemessenen LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne Aphasie **am Nachsorgetermin** konnte keine signifikanten Unterschiede der LTDs nachweisen (FA = 0, 10: $p = 0,9750$; FA = 0, 15: $p = 0,8727$; FA = 25% FAT: $p = 0,8884$; FA = 50% FAT: $p = 0,7779$; FA = 75% FAT: $p = 0,7223$).

Entgegen der Erwartungen war die LTD bei den aphasischen Patienten in zwei Dritteln der Fälle höher als bei den Patienten ohne Sprachdefizit. Somit konnte kein Zusammenhang zwischen den LTDs und dem präoperativen, postoperativen und Nachsorge-Aphasiestatus

der Patienten festgestellt werden.

Hinsichtlich der operationsbedingten Aphasie konnten zwischen der ersten (keine/ transiente Aphasie) und der zweiten (permanente Aphasie) Patientengruppe in den Messreihen mit FA = 0,10, FA = 0,15 und FA = 50 % FAT signifikante Unterschiede der LTDs zum AF festgestellt werden (FA = 0,10: $p = 0,0462$; FA = 0,15: $p = 0,0345$; FA = 50 % FAT: $p = 0,0052$). In den Messreihen mit FA = 25 % FAT und FA = 75 % FAT konnte der Unterschied der LTDs in den beiden Patientengruppen nicht so deutlich nachgewiesen werden (FA = 25 % FAT: $p = 0,0578$; FA = 75 % FAT: $p = 0,0845$). Die Ergebnisse sind in Abb. 3.2 dargestellt.

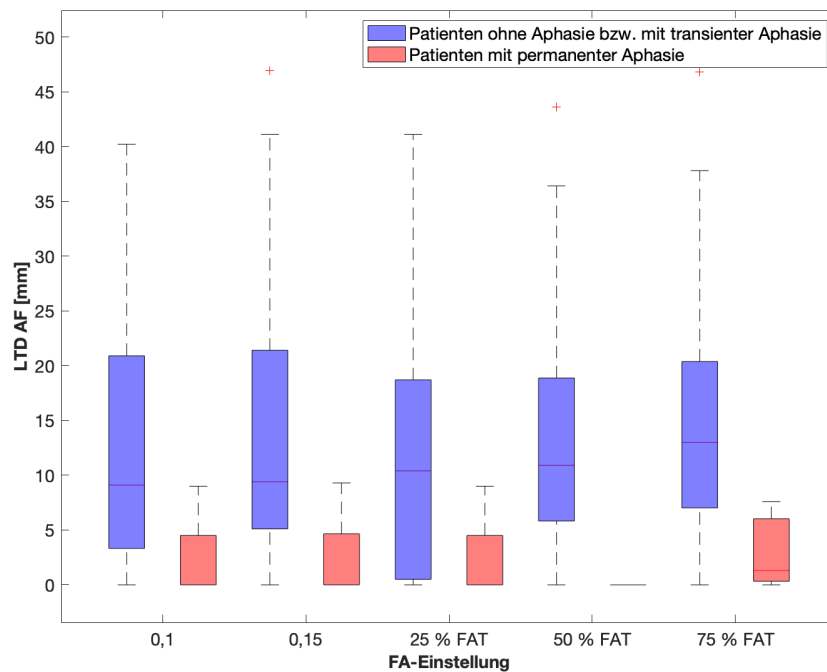


Abb. 3.2 Gegenüberstellung der gemessenen LTDs zum AF zwischen Patienten ohne und Patienten mit permanenter operationsbedingter Aphasie.

Tab. 3.13, 3.14 und 3.15 ermöglichen den Vergleich der LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne Aphasie zu unterschiedlichen Zeitpunkten, unter Ausschluss der 12 Patienten, die perioperativ eine Ischämie entwickelten, die sich mit dem Verlauf einer der Sprachfaserbahnen überschneidet.

Der Vergleich der gemessenen LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne **präoperative** Aphasie zeigte keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0,10: $p = 0,3234$;

FA = 0,15: $p = 0,2195$; FA = 25 % FAT: $p = 0,2850$; FA = 50 % FAT: $p = 0,337$; FA = 75 % FAT: $p = 0,5467$).

Der Vergleich der gemessenen LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne **post-operative** Aphasie zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0,10: $p = 0,8832$; FA = 0,15: $p = 0,7178$; FA = 25 % FAT: $p = 0,7446$; FA = 50 % FAT: $p = 0,5397$; FA = 75 % FAT: $p = 0,5843$).

Auch der Vergleich der gemessenen LTDs zum AF zwischen Patienten mit und ohne Aphasie **am Nachsorgetermin** konnte keine signifikanten Unterschiede der LTDs nachweisen (FA = 0,10: $p = 0,8286$; FA = 0,15: $p = 0,7918$; FA = 25 % FAT: $p = 0,8626$; FA = 50 % FAT: $p = 0,4053$; FA = 75 % FAT: $p = 0,6148$).

Hinsichtlich der operationsbedingten Aphasie wurden die signifikanten Unterschiede zwischen der ersten (keine/ transiente Aphasie) und der zweiten (permanente Aphasie) Patientengruppe in den Messreihen mit FA = 0,10 und FA = 0,15 sogar noch deutlicher (FA = 0,10: $p = 0,0321$; FA = 0,15: $p = 0,0143$). Unter Ausschluss der Ischämien waren die Ergebnisse auch in der Messreihe mit FA = 50 % FAT signifikant ($p = 0,0106$). Abb. 3.3 veranschaulicht die Ergebnisse hinsichtlich der operationsbedingten Aphasie.

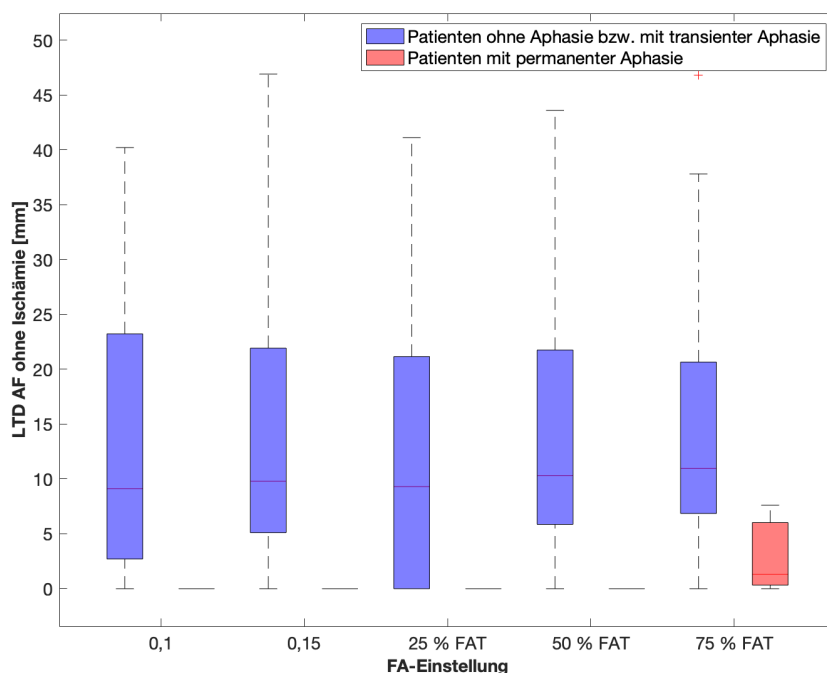


Abb. 3.3 Gegenüberstellung der gemessenen LTDs zum AF unter Ausschluss der Ischämien zwischen Patienten ohne und Patienten mit permanenter operationsbedingter Aphasie.

Die Patienten, die eine operationsbedingte permanente Aphasie entwickelten, wiesen die kürzesten LTDs zwischen Tumor und AF auf, mit einem maximal gemessenen Mindestabstand von 9,3 mm bei einer FA von 0,15 (Tab. 3.10). Die separate Untersuchung der Patientengruppe ohne Ischämie zeigte noch markantere Ergebnisse, da bei allen Patienten mit permanenter operationsbedingter Aphasie ein direkter Kontakt zwischen AF und Tumor bestand (LTD = 0,0 mm) bei der nTMS-basierten DTI-FT mit FA = 0, 10, FA = 0, 15, FA = 25 % FAT und FA = 50 % FAT (Tab. 3.13, 3.14). Der höchste gemessene Tumor-Sprachbahn-Abstand in dieser Patientengruppe betrug 7,6 mm bei einer FA von 75 % des FAT (Tab. 3.15).

3.2.1.2 Zusammenhang von Sprachstatus und LTD zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn

Ähnlich wie mit den Ergebnissen bezüglich des AF verhält es sich mit den LTDs zur nächstgelegenen subkortikalen Sprachfaserbahn (SLF, ILF, IFOF, UF) unter Ausschluss des AF.

Tab. 3.16, 3.17 und 3.18 ermöglichen den Vergleich der LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne Aphasie präoperativ, postoperativ und am Nachsorgetermin.

Der Vergleich der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne **präoperative** Aphasie zeigte keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0, 10: $p = 0,2767$; FA = 0, 15: $p = 0,3558$; FA = 25 % FAT: $p = 0,3111$; FA = 50 % FAT: $p = 0,3282$; FA = 75 % FAT: $p = 0,2559$).

Der Vergleich der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne **postoperative** Aphasie zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0, 10: $p = 0,4422$; FA = 0, 15: $p = 0,5228$; FA = 25 % FAT: $p = 0,3521$; FA = 50 % FAT: $p = 0,3849$; FA = 75 % FAT: $p = 0,1865$).

Auch der Vergleich der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne Aphasie **am Nachsorgetermin** konnte keine signifikanten Unterschiede der LTDs nachweisen (FA = 0, 10: $p = 0,6832$; FA = 0, 15: $p = 0,6197$; FA = 25 % FAT: $p = 0,7858$; FA = 50 % FAT: $p = 0,9100$; FA = 75 % FAT: $p = 0,4853$).

Der Vergleich der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn hinsichtlich des operationsbezogenen sprachlichen Outcomes (keine/ transiente Aphasie bzw. permanente Aphasie) führte zu signifikanten Ergebnissen in 4 der 5 Messreihen mit FA = 0, 10: $p = 0,0022$; FA = 0, 15: $p = 0,0041$; FA = 25 % FAT: $p = 0,0063$ und FA = 50 % FAT: $p = 0,0036$. In der Messreihe mit FA = 75 % FAT war der Unterschied der LTDs in den beiden Patientengruppen nicht statistisch signifikant, aber dennoch deutlich (FA = 75 % FAT: $p = 0,0694$). Die Ergebnisse sind in Abb. 3.4 dargestellt.

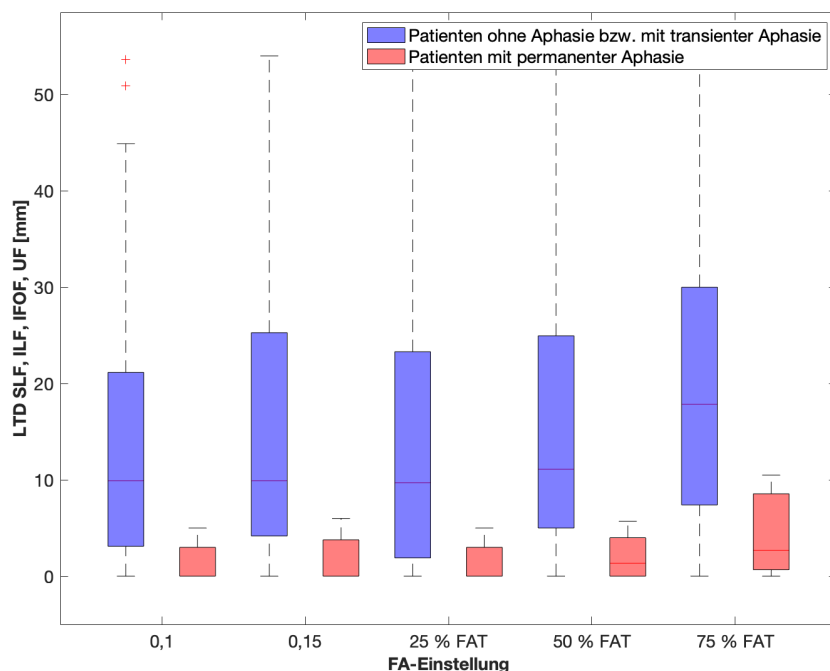


Abb. 3.4 Gegenüberstellung der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten ohne und Patienten mit permanenter operationsbedingter Aphasie.

Tab. 3.19, 3.20 und 3.21 ermöglichen den Vergleich der LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne Aphasie, unter Ausschluss aller Patienten, die eine Ischämie entwickelt hatten.

Der Vergleich der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne **präoperative** Aphasie zeigte keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0,10: $p = 0,1522$; FA = 0,15: $p = 0,1761$; FA = 25 % FAT: $p = 0,1038$; FA = 50 % FAT: $p = 0,0690$; FA = 75 % FAT: $p = 0,0690$).

Der Vergleich der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne **postoperative** Aphasie zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der LTDs (FA = 0,10: $p = 0,1385$; FA = 0,15: $p = 0,1824$; FA = 25 % FAT: $p = 0,0903$; FA = 50 % FAT: $p = 0,1390$; FA = 75 % FAT: $p = 0,2181$).

Auch der Vergleich der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn zwischen Patienten mit und ohne Aphasie **am Nachsorgetermin** konnte keine signifikanten Unterschiede der LTDs nachweisen (FA = 0,10: $p = 0,8151$; FA = 0,15: $p = 0,8759$; FA = 25 % FAT: $p = 0,6661$; FA = 50 % FAT: $p = 0,7029$; FA = 75 % FAT: $p = 0,6447$).

Hinsichtlich der operationsbedingten Aphasie bleiben die signifikanten Unterschiede zwischen der ersten (keine/ transiente Aphasie) und der zweiten (permanente Aphasie) Patientengruppe auch nach Ausschluss der Ischämien bestehen (FA = 0,10: $p = 0,0182$,

FA = 0,15: $p = 0,0200$, FA = 25 % FAT: $p = 0,0313$, FA = 50 % FAT: $p = 0,0077$). Die Ergebnisse sind in Abb. 3.5 verdeutlicht.

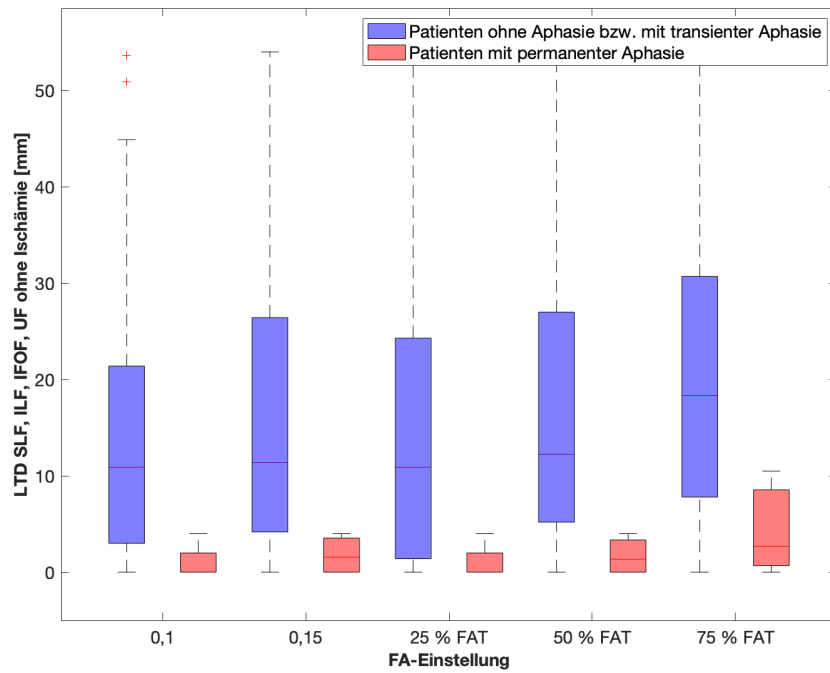


Abb. 3.5 Gegenüberstellung der gemessenen LTDs zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn unter Ausschluss der Ischämien zwischen Patienten ohne und Patienten mit permanenter operationsbedingter Aphasie.

3.2.2 LTD-Schwellenwerte

Tab. 3.22 stellt die maximalen LTD-Messungen der Patienten mit permanentem operationsbedingtem Sprachdefizit bei unterschiedlichen FA-Einstellungen dar. Um die LTD-Schwellenwerte zur Vermeidung operationsbedingter permanenter Aphasien zu bestimmen, wurden die LTD_{\max} von Patienten mit permanentem operationsbedingtem Sprachdefizit betrachtet, unter Ausschluss aller Patienten mit postoperativer Ischämie. Die LTD_{\max} , die schlussendlich zur Schwellenwertsbestimmung dienten, sind in Tab. 3.23 dargestellt.

LTD _{max} (mm)		
FA-Einstellung	AF	SLF, ILF, IFOF, UF
0,10	9,0	5,0
0,15	9,3	6,0
25% FAT	9,0	5,0
50% FAT	0,0	5,7
75% FAT	7,6	10,5

Tab. 3.22 Maximal gemessene LTDs mit unterschiedlichen FA-Einstellungen, Angaben in mm.

LTD _{max} (mm) ohne Ischämien		
FA-Einstellung	AF	SLF, ILF, IFOF, UF
0,10	0,0	4,0
0,15	0,0	4,0
25% FAT	0,0	4,0
50% FAT	0,0	4,0
75% FAT	7,6	10,5

Tab. 3.23 Maximal gemessene LTDs mit unterschiedlichen FA-Einstellungen, unter Ausschluss der Patienten mit postoperativer Ischämie, Angaben in mm.

Der maximal gemessene LTD zum AF betrug 9,3 mm bei FA = 0,15. Unter Ausschluss der Ischämien war der maximal gemessene LTD 7,6 mm bei der FA-Einstellung von FA = 75 % FAT. Somit entwickelte kein Patient (ohne Ischämie) mit einem LTD $\geq 7,6$ mm in der nTMS-basierten DTI-FT eine permanente operationsbedingte Aphasie.

Der maximal gemessene LTD zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn (SLF, ILF, IFOF, UF) betrug 10,5 mm bei der FA-Einstellung von 75 % des FAT. Bezüglich der nächstgelegenen subkortikalen Sprachfaserbahn erlitt demzufolge bei einem LTD $\geq 10,5$ mm keiner der Patienten (sowohl mit als auch ohne Ischämie) eine permanente operationsbedingte Aphasie.

3.2.3 Zusammenhang zwischen rMT und LTD

Ein möglicher Zusammenhang zwischen den rMTs an der vom Tumor befallenen Hemisphäre und den gemessenen LTDs zum AF bzw. zum SLF, ILF, IFOF und UF wurde für alle FA-Einstellungen untersucht. Die berechneten Spearman'schen Korrelationskoeffizienten r_s und p -Werte sind in Tab. 3.24 und Tab. 3.25 angegeben.

Korrelation rMTs und LTDs (AF)					
FA-Einstellung	0,10	0,15	25% FAT	50% FAT	75% FAT
r_s	0,145	0,116	0,261	0,127	0,070
p	0,353	0,489	0,087	0,475	0,744

Tab. 3.24 Spearman'sche Korrelationskoeffizienten r_s und p -Werte zur Untersuchung der Korrelation zwischen rMTs der erkrankten Hemisphäre und LTDs zum AF.

Korrelation rMTs und LTDs (SLF, ILF, IFOF, UF)					
FA-Einstellung	0,10	0,15	25% FAT	50% FAT	75% FAT
r_s	-0,265	-0,270	-0,266	-0,244	-0,373
p	0,063	0,064	0,062	0,098	0,055

Tab. 3.25 Spearman'sche Korrelationskoeffizienten r_s und p -Werte zur Untersuchung der Korrelation zwischen rMTs der erkrankten Hemisphäre und LTDs zum SLF, ILF, IFOF und UF.

4 Diskussion

4.1 Überblick

Die nTMS konnte im Rahmen dieser Studie erfolgreich zur nicht-invasiven in-vivo Sprachkartierung bei Patienten mit spracheloquenten Hirntumoren eingesetzt werden. Die Verknüpfung der ermittelten sprachpositiven nTMS-Punkte mit der DTI-FT stellt im Hinblick auf die Sprachfunktion eine bisher wenig verbreitete, aber vielversprechende Methode zur Visualisierung subkortikaler Faserbahnen dar. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Sprachfaserbahndarstellung zum Zwecke der Messung von Abständen zwischen Tumor und Sprachfaserbahn (LTDs). Anschließend wurden die gemessenen LTDs mit dem postoperativen Sprachoutcome der Patienten in Zusammenhang gebracht.

Die Studie konnte einen Zusammenhang zwischen LTDs und operationsbedingten permanenten Sprachdefiziten belegen. Je geringer der Abstand zwischen Tumor und Sprachfaserbahn, desto höher war das Risiko einer bleibenden operationsbedingten Aphasie. Dieser Zusammenhang konnte sowohl für den AF, als auch für die anderen analysierten Sprachfaserbahnen (SLF, ILF, IFOF, UF) gezeigt werden (Abb. 3.2, 3.4). Die Patienten, bei denen postoperativ eine Verschlechterung der Sprachfunktion auftrat, wiesen präoperativ die geringsten LTDs auf. Durch den Ausschluss von Patienten, die perioperativ eine Ischämie (als mögliche Ursache einer Aphasie) entwickelt hatten, wurden die Ergebnisse noch deutlicher (Abb. 3.3, 3.5).

Die Messungen ermöglichten die Bestimmung von LTD-Schwellenwerten (unter Ausschluss der Patienten mit postoperativer Ischämie) zur Vermeidung permanenter operationsbedingter Aphasien. In der vorliegenden Studie wurde der LTD-Schwellenwert zum AF auf 8 mm und der LTD-Schwellenwert zur nächstgelegenen anderen Sprachfaserbahn auf 11 mm festgelegt.

Die nTMS-basierte DTI-FT von subkortikalen Sprachfaserbahnen scheint eine zuverlässige Methode zur präoperativen Risikoeinschätzung von Patienten mit spracheloquenten Hirntumoren zu sein. Sie erlaubt es, basierend auf den LTD-Messungen, verlässliche Prognoseaussagen bezüglich des postoperativen Aphasiestatus der Patienten zu treffen. Neben der präoperativen Planung und Risikoeinschätzung konnten die dreidimensionalen Sprachfaserbahndarstellungen zudem intraoperativ als Navigationshilfe eingesetzt werden. Zurzeit ist die nTMS-basierte DTI-FT als alleinige Kartierungstechnik noch nicht ausreichend validiert und wird standardmäßig durch eine intraoperative DES vervollständigt. Dennoch stellt sie eine zukunftsweisende neue Methode dar, die über die Applikation in der Neurochirurgie hinaus zur Erforschung des menschlichen Konnektoms und der Etablierung moderner zerebraler Sprachmodelle eingesetzt werden kann.

4.2 Kohortenspezifische Merkmale

4.2.1 Patientenkollektiv

Innerhalb des Zeitraumes von zwei Jahren konnten 50 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dabei konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Es erfüllten fast genau gleich viele Männer wie Frauen (26 Patienten vs. 24 Patientinnen) die Einschlusskriterien. Das Alter betrug im Mittelwert 52 ± 16 Jahre.

Dieses Patientenkollektiv ist in Bezug auf die Alters- und Geschlechterverteilung vergleichbar mit dem anderer Studien zur nTMS DTI-FT. So wurden in der von Raffa et al. publizierten Studie „A Novel Technique for Region and Linguistic Specific nTMS-based DTI Fiber Tracking of Language Pathways in Brain Tumor Patients“ die Daten von 10 Patienten analysiert. Das mittlere Alter dieser Kohorte betrug 57 ± 14 Jahre, davon waren 6 Männer und 4 Frauen (Raffa et al., 2016). In der Publikation „Feasibility of nTMS-based DTI fiber tracking of language pathways in neurosurgical patients using a fractional anisotropy threshold“ von Sollmann et al. konnten 37 Patienten eingeschlossen werden. Hier waren 23 männliche und 14 weibliche Patienten untersucht worden, das Altersmedian lag bei 40 Jahren (Sollmann et al., 2016b).

Allgemein betrachtet fallen die Patientenzahlen in den bisher durchgeführten Studien eher gering aus. In der Tat stellt die Organisation einer Patientenkohorte, entsprechend der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, eine gewisse Schwierigkeit dar. Linkshemisphärische spracheloquente Hirntumoren sind (beispielsweise im Vergleich zu Schlaganfällen) eher seltene Erkrankungen und kommen somit selbst in der Universitätsklinik nicht häufig vor. Zudem müssen sich Patienten finden, die spracheloquente Hirntumoren aufweisen, aber trotzdem in der Lage sind, ein Sprachmapping mit Objektbenennung zu bewältigen, was bei fortgeschrittenen Befunden mit hochgradiger Aphasie zum Teil nicht möglich ist. Wegen den starken psychischen Belastung durch die Krankheitssituation sind nicht alle Patienten dazu bereit, an der Studie teilzunehmen. Trotz dieser Anforderungen konnten ausreichend Teilnehmer zur Realisierung der vorliegenden Studie rekrutiert werden.

4.2.2 Tumorcharakteristika

Im Patientenkollektiv zeigten sich linkshemisphärische Tumoren unterschiedlicher Histopathogenese. Am häufigsten (48 % der Patienten) fanden sich Gliome WHO Grad IV (Glioblastome). Mit je 14 % folgten als zweithäufigstes Metastasen und Gefäßanomalien (AVM und Kavernom). Bei 12 % der Patienten traten Gliome WHO Grad I (LGG) auf, bei je 6% handelte es sich um Gliome des Grades II und III.

In der Studie von Raffa et al. fanden sich in 50 % der Fälle Glioblastome, in 30 % anaplastische Astrozytome (Gliome WHO-Grad III), in 10 % ein Oligoastrozytom (Gliom WHO-Grad II-III) und in 10 % ein Hämangiom (Raffa et al., 2016). Bei Sollmann et al. waren es 43,3 % mit Glioblastom, 24,3 % mit Gliomen WHO-Grad II, 13,5 % mit Gliomen WHO-Grad III, 13,5 % mit AVM und 5,4 % mit Gliomen WHO Grad I (Sollmann et al., 2016b).

Grundsätzlich unterscheiden sich die Hirntumore hinsichtlich ihrer Wachstumsmuster, dem mittleren Erkrankungsalter der betroffenen Patienten und ihrer prognostischen Überlebenszeit. Zudem stellen sie sich in den MRT-Bildgebungen unterschiedlich dar, was die Durchführung und den Vergleich der LTD-Messungen schwieriger macht. In diesem Kontext wäre eine Unterteilung nach Tumorentität und eine gezielte Analyse der LTDs in den Untergruppen sinnvoll und würde möglicherweise präzisere Ergebnisse, vor allem hinsichtlich der LTD-Schwellenwerte, liefern. Allerdings müssten dann entweder über einen längeren Zeitraum Patienten rekrutiert werden oder mehrere Forschungsgruppen aus unterschiedlichen Kliniken ihre Daten zusammentragen, um ausreichend Material für statistische Analysen zu bekommen. Der damit verbundene zeitliche und organisatorische Aufwand hätte allerdings den Rahmen der vorliegenden Studie überschritten, sodass, wie bei den zuvor genannten vorausgehenden Studien, ein uneinheitliches Patientenkollektiv ausgewertet wurde (Raffa et al., 2016; Sollmann et al., 2016b).

Die gemessenen Tumorumfänge ergaben massive Größenunterschiede innerhalb des Patientenkollektivs. Die sehr hohen SA-Werte demaskieren die große Streubreite der Daten. Patienten mit Gefäßanomalien (wie AVM und Kavernom) wiesen eher kleine Raumforderungen auf, während sich höhergradige Gliome (WHO-Grad II-IV) tendenziell durch deutlich höhere Volumina auszeichneten. Die Volumina der Tumoren haben einen Einfluss auf die LTD-Messungen. Je größer die Raumforderung, desto stärker kann sie andere Strukturen verdrängen und desto ausgeprägter kann der Verlauf der Faserbahnen verändert werden. Die Identifikation der Faserbahnen wurde dementsprechend abhängig von den Tumorumfängen erschwert. Dies unterstreicht abermals, dass die Einteilung nach Tumorentitäten sinnvoll wäre, um eine höhere Reliabilität der LTD-Messungen und -Schwellenwerte zu erreichen. Dafür bedarf es dann einer deutlich höheren Patientenzahl, um in den einzelnen Subgruppen eine aussagekräftige Statistik durchführen zu können.

4.2.3 Sprachdefizite

Der Sprachstatus der Patienten wurde präoperativ, postoperativ und an einem Nachsorgetermin anhand des AAT evaluiert und in vier Grade unterteilt, mit dem Ziel, nach der Operation jede Verschlechterung der Sprachfähigkeit aufdecken zu können. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs konnten beim Vergleich des präoperativen Sprachstatus mit dem Sprachstatus am Nachsorgetermin keine massiven Änderungen festgestellt werden. Durch die operative Tumoresektion konnte weder eine bedeutende Verbesserung erzielt werden, noch eine drastische Verschlechterung der Aphasien verursacht werden.

Hinsichtlich der durch Hirntumoren verursachten präoperativen Aphasien stimmen die in der vorliegenden Studie erhobenen Werte gut mit denen aus anderen Studien überein. Sollmann et al. beschrieb, dass 59,5 % der Patienten präoperativ keine Aphasie hatten, bei Raffa et al. waren es 6 von 10 Patienten (Raffa et al., 2016; Sollmann et al., 2016b). Da bei Raffa und Sollmann keine postoperative Prüfung des Sprachstatus mehr durchgeführt wurde, war diesbezüglich kein weiterer Vergleich möglich.

Die operationsbedingten Aphasien beschreiben eine Verschlechterung des Sprachstatus infolge der operativen Tumorsektion und wurden für jeden Patienten im Einzelnen evaluiert. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten zeigte sich die Sprachfähigkeit nach der Operation unverändert oder verbessert. 18 % der Patienten litten unter einer transienten Verschlechterung der Sprachfunktion, die sich am Nachsorgetermin wieder gebessert hatte. Weniger als ein Sechstel der Patienten wiesen sowohl postoperativ als auch am Nachsorgetermin eine Verschlechterung der Sprachfunktion auf. Zuvor konnten Raffa et al. bereits belegen, dass die postoperativen neurologischen (motorischen und sprachlichen) Defizite durch die nTMS-basierte DTI-FT vermindert werden konnten (Raffa et al., 2017). Im Einklang mit der Studie von Raffa et al. deutet die in unserer Studie geringe Anzahl an operationsbedingten Aphasien ebenfalls darauf hin, dass diese unter Anwendung der nTMS und der nTMS-basierten DTI-FT weitgehend minimiert werden können.

4.2.4 Ischämien

In zuvor durchgeführten Studien konnte bereits gezeigt werden, dass bei Patienten mit Hirntumoren im Rahmen der operativen Versorgung häufig Ischämien im Operationsgebiet auftreten (Smith und Cha, 2005; Ulmer et al., 2006). Je häufiger eine neue postoperative Läsion auftritt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für ein neues postoperatives neurologisches Defizit wie eine Aphasie (Gempt et al., 2013). Somit kann das Auftreten von Ischämien im Rahmen der operativen Versorgung neben der Resektion von spracheloquenten Strukturen auch ursächlich für eine postoperative Aphasie sein. In unserer Studie hatten 40 % der Patienten eine ischämische Veränderung entwickelt. In 24 % der Fälle konnte mindestens eine Sprachfaserbahn innerhalb des ischämischen Gebiets detektiert werden.

Da der Fokus der vorliegenden Studie auf der Vermeidung operationsbedingter Aphasien lag, wurde die Auswertung der LTD-Messungen einmal mit allen Patienten durchgeführt und einmal innerhalb einer Untergruppe, unter Ausschluss dieser Patienten mit einer Ischämie in einer spracheloquenten Region.

4.3 Sprachkartierung durch nTMS

Die nTMS spielt eine führende Rolle als Methode zur nicht-invasiven Lokalisation der Sprachfunktion im Gehirn. Trotz zahlreicher Studien existiert kein allgemeingültiges Protokoll zur optimalen Durchführung der nTMS-Sprachkartierung bei Patienten mit spracheloquenten Hirntumoren. So ergeben sich von Zentrum zu Zentrum Unterschiede hinsichtlich der zugrundeliegenden MRT-Sequenz, der vorgelegten Sprachaufgaben, der Stimulationsparameter (Anzahl und Intensität der Stimulationen, Frequenz der Impulse, Spulenorientierung) und der Auswertung der Sprachfehler. Jede Veränderung der genannten Faktoren kann einen Einfluss auf die Ergebnisse der nTMS-Kartierung und infolgedessen auch auf die darauf basierende Faserbahndarstellung haben.

Der erste fundamentale Faktor ist die MRT-Bildgebung als visuelle Grundlage der Neuronavigation und gleichzeitig als Basis für die Traktographie und die LTD-Messungen. Das Basisprotokoll enthält in der Regel eine T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz, eine FLAIR-Sequenz, eine DTI und häufig weitere Sequenzen, beispielsweise mit T2-Gewichtung (Tarapore et al., 2013; Sollmann et al., 2016b; Raffa et al., 2016). Die T1-gewichteten Sequenzen werden in die Neuronavigationssoftware hochgeladen und dienen als anatomische Referenzuntersuchung, um die Tumore auffindig zu machen und die Stimulation durchzuführen. Die diffusionsgewichtete Sequenz ist maßgeblich für die später durchgeführte Traktographie. In der Literatur ist die DTI die am häufigsten zu diesem Zwecke eingesetzte Sequenz (Tarapore et al., 2013; Sollmann et al., 2016b; Raffa et al., 2016; Negwer et al., 2017a). Sie wird allerdings zunehmend durch neue diffusionsgewichtete Sequenzen ersetzt, die eine bessere Auflösung und genauere Faserbahndarstellung ermöglichen (Tuch et al., 2002; Wedeen et al., 2005; Abhinav et al., 2015).

Ein zweiter Faktor ist die Sprachaufgabe, die die Patienten während der Stimulation absolvieren müssen. Zur Kartierung der sprachassoziierten kortikalen Punkte existieren zahlreiche unterschiedliche Aufgaben, mit denen die sprachliche Funktion der Patienten getestet werden kann. Dazu gehören spontanes Sprechen, Zählen, Benennen von Gegenständen, Handlungen oder Gesichtern sowie Lese- und Schreibaufgaben. Je nach Inhalt der Aufgabenstellung variiert die Inzidenz und Art der auftretenden Sprachfehler (Fernandez Coello et al., 2013). Fernandez Coello et al. schlugen zur intraoperativen Sprachkartierung je nach Tumorlokalisierung unterschiedliche Aufgaben vor. Für spracheloquente Tumoren im Frontallappen, wie sie im Patientenkollektiv unserer Studie vorkommen, empfahlen sie folgende Aufgabenstellungen: Sprachartikulation, Bildbenennung, Doppelaufgabe (für das Arbeitsgedächtnis), semantische Assoziations- und Beurteilungsaufgabe und Schreiben (Fernandez Coello et al., 2013). Die am häufigsten eingesetzte und in unserer Studie verwendete Aufgabe ist die Bildbenennung in Form einer Objektbenennung. Diese erwies sich in mehreren Studien als einfach durchführbar, von Patientenseite gut toleriert und sensitiver als andere Aufgabenstellungen (Brennan, 2007; Hernandez-Pavon et al., 2014; Hauck et al., 2015b). Sie vereint die Vorteile, in einem angemessenen räumlichen und zeitlichen Rahmen durchführbar zu sein und zugleich verschiedene Aspekte der Sprachfunktion beurteilen zu können (Krieg et al., 2017). Bei

der Objektbenennungsaufgabe kann der Ablauf durch mehrere Parameter variiert werden: das IPI, die PPT und das PTI. Das IPI und die PPT wurden in unserer Studie patientengerecht angepasst. Die PTI betrug 0 ms, die Magnetstimuli der TMS-Spule wurden also zeitgleich mit den Objekteinblendungen ausgelöst. In verschiedenen anderen Studien wurde die Stimulation mit einer gewissen Verzögerung (300 ms) ausgelöst, wobei sich diese Zeitspanne an der neuronalen Aktivierungslatenz zur Objektbenennung orientieren sollte (Brennan und Pylkkanen, 2012; Picht et al., 2013). Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass die höchste Genauigkeit der Sprachkartierung dann erzielt werden kann, wenn die Magnetstimulation im gleichen Augenblick wie die Objekteinblendung stattfindet, d.h. das PTI auf 0 ms gesetzt wird (Krieg et al., 2014b). Zusammenfassend hat sowohl die Wahl der Sprachaufgabe wie auch die Einstellung von IPI, PPT und PTI einen Einfluss auf die Ergebnisse der nTMS-Sprachkartierung.

Als dritter entscheidender Faktor sind die Stimulationsparameter zu nennen. Dazu zählen die Stimulationsintensität, -frequenz und die Spulenorientierung. Sollmann et al. untersuchten verschiedene nTMS-Sprachkartierungsprotokolle, um die optimalen Stimulationsparameter für die nTMS-Sprachkartierung zu ermitteln (Krieg et al., 2017; Picht et al., 2013; Sollmann et al., 2018a). Als optimale Einstellung von Stimulationsintensität, -frequenz und Spulenorientierung wurden die Einstellungen definiert, die im Vergleich zu den anderen Einstellungen die höchste Sprachfehlerquote hervorriefen. In der Studie von Sollmann et al. führte die Stimulation mit 100 % des rMT im Vergleich zur Stimulation mit 80 % rMT oder 120 % rMT zu den höchsten Sprachfehlerquoten. Gleichmaßen hatten die Stimulationen mit 5 Hz bzw. 10 Hz die höchsten Sprachfehlerquoten zur Folge. Im Hinblick auf die Spulenorientierung konnten die besten Ergebnisse bei einer Spulenausrichtung senkrecht zum stimulierten Gyrus erreicht werden (Sollmann et al., 2018a). Die ermittelten optimalen Stimulationsparameter mit einer Intensität von 100 % der individuellen rMT, einer Frequenz von 5 Hz/5 Impulsen und einer senkrecht zum stimulierten Gyrus ausgerichteten Spule fanden in unserer Studie Anwendung.

Ein vierter wichtiger Faktor ist die Auswertung der Sprachkartierung. Im Vorfeld muss definiert werden, welche Veränderungen der Sprache bzw. des Sprechens als Sprachfehler gewertet werden und welche nicht. Wir haben uns auf fünf Kategorien der Sprachfehler festgelegt: Sprachausfall, veränderte Sprachleistung, Neologismus, phonologische und semantische Fehler. Zugleich schlossen wir andere Veränderungen aus: Sprachverzögerung, Fehler durch Müdigkeit, Nicht-Compliance oder Schmerzen während der Stimulation. Die Kategorisierung orientiert sich dabei an der aktuellen Datenlage und den vorliegenden Protokollen zur nTMS-Sprachkartierung (Corina et al., 2010; Picht et al., 2013; Sollmann et al., 2018b). Zum Teil wurden in der Literatur noch zwei weitere Fehlerkategorien genannt: Umschreibung und Wortfindungsstörung. Die Festlegung wirkt sich automatisch auf den resultierenden Datensatz mit sprachpositiven Punkten aus: je mehr Fehlerkategorien in die Analyse mit einbezogen werden, desto mehr sprachpositive Punkte und somit Ausgangspunkte für die nTMS-basierte DTI-FT ergeben sich. Dabei sind falsch positive Sprachpunkte mit daraus resultierenden falsch positiven Faserbahnen zu vermeiden. Da die Auswertung in unserer Studie durch den Untersucher manuell durchgeführt wurde, war eine zuverlässige Bestimmung von Sprachverzögerungen ohne zusätzliches Messinstrument

nicht möglich. Zu diesem Zwecke wäre eine objektive Messung der Sprachreaktionszeiten notwendig. Zur Vermeidung einer starken Interrater-Variabilität wurde die Sprachverzögerung ausgeschlossen, könnte in Zukunft allerdings in der Auswertung berücksichtigt werden. Eine automatisierte Fehlererkennung zur Auswertung der Sprachkartierung wäre eine optimale Lösung zur Objektivierung der Ergebnisse.

Das Protokoll der Sprachkartierung setzt sich aus zahlreichen Einzelschritten zusammen, die jeder für sich zu veränderten Ergebnissen führen können. Ein einheitliches Stimulationsprotokoll ist zum Vergleich der Resultate unterschiedlicher Studien sowie zur Implementierung in den klinischen Alltag von Vorteil.

4.4 Darstellung der Faserbahnen

4.4.1 Ausgangspunkte und Tracking-Parameter

Bei der DTI-FT hängt die Sichtbarkeit der Faserbahnen von mehreren Faktoren ab. Dazu zählen die definierten Ausgangspunkte („Seed points“) sowie die Einstellungen von der FA und der MFL.

Bei der klassischen, wissensbasierten Methode der Faserbahndarstellung beruht die Platzierung der Ausgangspunkte für die Trakte auf den neuroanatomischen Kenntnissen des Neuroradiologen oder -chirurgen (Nimsky et al., 2006). Allerdings ist diese sehr untersucherabhängig und wenig patientenbezogen (Sollmann et al., 2016b). In der von Krieg et al. durchgeführten Studie zur Darstellung des CST als motorische Faserbahn wurde die nTMS-basierte DTI-FT mit der konventionellen DTI-FT verglichen. Hier stellte sich die nTMS-basierte DTI-FT als objektivierbare Methode heraus, da sie eine quasi untersucherunabhängige Faserbahndarstellung ermöglicht (Krieg et al., 2012a). Der erste Fallbericht im Hinblick auf die Sprachfaserbahnen wurde 2015 von Sollmann et al. publiziert und konnte demonstrieren, dass die sprachpositiven Punkte aus der nTMS-Sprachkartierung als Ausgangspunkte zur Faserbahndarstellung genutzt werden können (Sollmann et al., 2015a). Kurz darauf bestätigten Raffa et al. die Durchführbarkeit der Methode und wiesen nach, dass die nTMS-basierte DTI-FT eine bessere Visualisierung der Sprachfaserbahnen ermöglichte, als die konventionelle, atlasbasierte DTI-FT (Raffa et al., 2016). Auch in unserer Studie konnte die nTMS-basierte DTI-FT erfolgreich eingesetzt werden. In der nTMS-Sprachkartierung erwiesen sich z.T. kortikale Punkte außerhalb der „klassischen Sprachzentren“ als sprachpositiv, die mit der konventionellen Methode höchstwahrscheinlich nicht detektiert worden wären. Die vorliegende Studie kann als Validierung der nTMS-basierten DTI-FT gewertet werden.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die FA auf die gleiche Art und Weise wie in der von Frey et al. publizierten Studie durch Ermittlung des FAT individuell bestimmt (Frey et al., 2012). Das standardisierte Vorgehen zur FAT-Ermittlung erleichtert eine objektive Einstellung der FA zur DTI-FT. Die Faserbahndarstellung wurde für jeden Patienten mit 5 verschiedenen FA-Einstellungen durchgeführt. Je höher der FA-Wert eingestellt wurde, desto weniger Faserbahnen waren zu sehen. Die FA-Einstellungen von 0,10 sowie 25 % des FAT visualisierten in zahlreichen Fällen so viele Faserbahnen, dass

diese sich übereinander lagerten und nicht mehr isoliert zu identifizieren waren. Bei einer FA von 100 % des FAT dagegen waren die Sprachfaserbahnen in mehr als 80 % der Fälle nicht mehr zu sehen. Einerseits soll die FA-Einstellung bei möglichst vielen Patienten eine Sprachfaserbahn visualisieren, andererseits sollen pro Faserbahn aber auch nicht zu viele einzelne Fasern dargestellt werden, die sich dann mit anderen, ähnlich verlaufenden Faserbahnen überlagern können. Diesen Ansprüchen wurden insbesondere die Einstellungen mit $FA = 0,15$ und $FA = 50\%$ gerecht. Die Einstellung mit einer MFL von 100 mm und einer FA von 0,15 stellte sich als optimal zur Faserbahndarstellung heraus. Mit diesen Parametern konnte der AF in 76 % der Patienten dargestellt werden und in 96 % war mindestens eine andere Sprachfaserbahn (SLF, ILF, IFOF, UF) zu sehen.

Pathologische Vorgänge wie Hirntumoren, die in direkter Nähe zu einer Faserbahn liegen, können die Diffusionseigenschaften der weißen Substanz und somit auch die FA-Werte verändern (Toh et al., 2007; Stadlbauer et al., 2007; Yen et al., 2009; Zolal et al., 2013). Die Darstellung der Faserbahnen kann durch Tumordinfiltration, durch Verdrängung, durch Unterbrechung oder Ödeme beeinflusst werden (Witwer et al., 2002). So verursachen beispielsweise auch peritumorale Ödeme aufgrund ihres höheren freien Wasseranteils eine Erhöhung der Isotropie der weißen Substanz und führen somit zu niedrigeren FA-Werten (Lu et al., 2003). Das veränderte Diffusionsvermögen in Tumornähe kann somit die DTI-FT beeinflussen.

Die MFL wurde bei allen 5 Messreihen auf 100 mm eingestellt. Mit dieser Einstellung konnten in der vorausgehenden Studie von Negwer et al. die besten Faserbahndarstellungen erzielt werden (Negwer et al., 2017a). Eine allgemein gültige Einstellung für die MFL ist allerdings schwierig zu definieren, da die unterschiedlichen Faserbahnen auch unterschiedliche MFL-Einstellungen zur optimalen Darstellung erfordern. Der UF lässt sich beispielsweise besser mit einer kürzeren Faserlänge visualisieren, während der IFOF oder der SLF eine längere Faserlänge zur korrekten Darstellung benötigen (Negwer et al., 2017a).

Die Sichtbarkeit der Faserbahnen hat einen wichtigen Einfluss auf die Ergebnisse. Da bei gewissen FA-Einstellungen ($FA = 0,10$ und $FA = 25\%$) mehr Faserbahnen zu sehen waren als bei anderen ($FA = 75\%$), wurde die statistische Auswertung von MW und SA mit einer unterschiedlichen Anzahl an Messwerten pro Messreihe durchgeführt. Bei der Betrachtung der LTD-Messungen muss also beachtet werden, dass die LTD-Messreihen nicht direkt miteinander verglichen werden können.

4.4.2 Weiterentwicklung der Diffusionsbildgebung

Das Diffusionstensormodell ist derzeit der am häufigsten verwendete mathematische Algorithmus, um das diffusionsgewichtete Magnetresonanzsignal mit der zugrunde liegenden Diffusionsbewegung zu verbinden (Tournier und Calamante, 2007). Die DTI-Sequenz ist in Klinik und Forschung zum Routineverfahren der Faserbahndarstellung geworden. Einer der wichtigsten Parameter ist der Eigenvektor des Diffusionstensors, der die Richtung der schnellsten Diffusion widerspiegelt (Basser, 1995). Die grundsätzliche Annahme beruht darauf, dass die Richtung des Eigenvektors der Faserbahnorientierung entspricht. Allerdings weist das Tensor-Modell eine wesentliche Limitation auf, da es ungeeignet

ist, um multiple Faserorientierungen innerhalb eines Voxels aufzulösen. Dem liegen zwei wichtige Ursachen zugrunde: Erstens ist das Diffusionstensormodell nur für freie Diffusion gültig und stellt daher nur eine Annäherung für den In-vivo-Fall dar (Tournier und Calamante, 2007). Zweitens kann der Diffusionstensor in einem Voxel nur ein einziges Diffusionsvektormaximum errechnen, welches dann die Faserorientierung vorgibt. Die DTI ist daher nicht in der Lage, bei mehreren zugrundeliegenden Faserbahnen, die multiplen Diffusionsvektormaxima angemessen zu erfassen; es kommt zu einem Partialvolumeneffekt. Auch Hirntumore mit umgebendem Ödem können einen Partialvolumeneffekt verursachen, was dann zu einem vorzeitigem Abbruch der Faserbahndarstellung oder zu unvollständiger Rekonstruktion bei periläsionalen Faserbahnen führen kann (Abhinav et al., 2015). In Bereichen, wo sich in einem Voxel mehrere Fasern aufzweigen oder überkreuzen, ist dies problematisch und kann zu falschen Faserbahndarstellungen führen.

Tuch et al. beschrieben eine neue Bildgebungsmethode, die diese Problematik beheben soll: die Diffusionsbildgebung mit hoher Winkelauflösung (High angular resolution diffusion imaging, HARDI). Die HARDI konstruiert Karten, die sich den Diffusionsorientierungsdichtefunktionen annähern. Mit der HARDI konnte die Auflösung von komplexen Faserbahnanordnungen innerhalb eines Voxels erreicht werden und die multiplen Faserorientierungen visualisiert werden. Durch die Beobachtung multimodaler Diffusionsrichtungen in Regionen mit komplexen Faserbahnverläufen muss die Validität der DTI-Methode infrage gestellt werden. Sie errechnet die mittlere Diffusion innerhalb eines Voxels, was beispielsweise bei zwei, mit einem bestimmten Winkel sich aufzweigenden Faserbahnen, zu einer Rekonstruktion einer falschen Faserbahn in der Mitte der Aufzweigung führt. Die HARDI-Methode stellt einen wichtigen Fortschritt zur Faserbahndarstellung und Neuro-navigation dar, insbesondere bei komplexen zugrundeliegenden Faserbahnanordnungen (Tuch et al., 2002; Descoteaux, 2015).

Die Diffusionsspektrum-Bildgebung (DSI) ist eine weiterentwickelte Variante der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung, die zur Überwindung der Limitationen der DTI entwickelt wurde. Die DSI ist eine Variante der Q-Raum-Bildgebung (q-space-imaging, QSI) (Tuch, 2004). Die Methode der DSI ermöglicht es, die Intravoxel-Diffusionsheterogenität von Kompartimenten mit ausreichender Winkeltrennung und Anisotropie durch Messung ihres Diffusionsdichtespektrums aufzulösen. Dadurch ist die DSI in der Lage, strukturelle Informationen aus einer komplexen Gewebestruktur, wie sich kreuzenden axonalen Fasern, zu entschlüsseln, ohne dass dafür a priori Informationen erforderlich sind (Wedeen et al., 2005). Die DTI hingegen errechnet eine Annäherung an die komplexe Diffusion und liefert nur eine globale maximale Richtung, die dem primären Eigenvektor für jedes Voxel entspricht (Tian et al., 2009). Die DSI ist trotz der Vorteile dennoch mit den üblichen MRT-Beschränkungen wie Winkelauflösung und dem Signal-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise ratio, SNR) konfrontiert (Wedeen et al., 2005).

In unserer Studie konnte die DTI-Sequenz, wie bereits in vielen vorausgehenden Studien, erfolgreich als Grundlage zur Faserbahndarstellung eingesetzt werden. Aufgrund ihrer oben beschriebenen Limitationen (hauptsächlich hinsichtlich der fehlenden Intravoxel-Auflösung) wird die DTI allerdings zunehmend durch Nicht-Tensor-Modelle wie die HARDI und die DSI ergänzt bzw. ersetzt.

4.4.3 Weiterentwicklung der Traktographie

Mit der Erkenntnis, dass diffusionsgewichtete Sequenzen der MRT den Verlauf menschlicher Faserbahnen nichtinvasiv nachvollziehen können, kam das Prinzip der Faserbahndarstellung auf. Obschon die Faserbahrekonstruktionen seitdem vor allem im Bereich der neuroonkologischen Tumorchirurgie häufig zum Einsatz kommen, existiert bis heute kein standardisiertes Vorgehen. Die Methode weist einige Problematiken auf: untersucherabhängige Faktoren wie die Definition der ROIs, die sich von Zentrum zu Zentrum unterscheidenden Algorithmen und die Schwierigkeit, von der Bildgebung auf die Funktion zurückzuschließen (Henderson et al., 2020). Hinzu kommen die Limitationen der DTI-Bildgebung, wie beispielsweise Darstellung falscher Faserbahnkontinuitäten, sich kreuzende Fasern, frühzeitiger Abbruch der Faserbahnen und Artefakte durch Ödeme (Farquharson et al., 2013). Zurzeit werden Lösungsansätze erforscht, um diese Limitationen zu überwinden und einen allgemein gültigen Goldstandard zu entwerfen (Panesar et al., 2019). Mit den Nicht-Tensor-Ansätzen wird versucht, die Probleme der DTI zu beheben.

4.4.3.1 Deterministischer und probabilistischer Algorithmus

Zwei unterschiedliche Ansätze zur Faserbahndarstellung stehen zur Verfügung: der deterministische und der probabilistische Tracking-Algorithmus.

Bei der deterministischen Methode wird eine einzelne Faserbahn von einem bestimmten Ausgangspunkt aus generiert. Die deterministische Traktographie reduziert den Anteil an falsch-positiv ermittelten Faserbahnverbindungen, scheint aber zugleich weniger sensitiv zu sein (Bucci et al., 2013). Li et al. führten eine Vergleichsstudie beider Methoden bei Patienten mit linkshemisphärischen Hirntumoren durch und visualisierten den AF einmal mittels deterministischem FACT-Algorithmus und einmal mittels probabilistischem Algorithmus. Dabei schien der FACT-Algorithmus vor allem bei kreuzenden motorischen Fasern die Anzahl der AF-Fasern zu unterschätzen (Li et al., 2013).

Die probabilistische Methode hingegen ermittelt anhand eines Algorithmus zahlreiche mögliche Faserbahnverläufe vom Ausgangspunkt und allen weiteren Punkten im Verlauf. Das probabilistische Tracking führt so eher zu zerstreuteren Faserbündeln und stellt einen größeren Anteil der Faserbahn dar, was eine zuverlässigere Erfassung der zugrundeliegenden Faserbahnen impliziert. Allerdings visualisiert der probabilistische Algorithmus auch zahlreiche falsch-positive Faserbahnen und scheint zur Rekonstruktion langer Faserbahnen weniger geeignet (Khalsa et al., 2014; Sarwar et al., 2019).

Welcher Algorithmus letztendlich eingesetzt wird, sollte von der vorgesehenen Anwendung abhängig gemacht werden. In der vorliegenden Studie wurden die Sprachfaserbahnen mit der deterministischen Methode nach FACT-Prinzip dargestellt.

4.4.3.2 Faserbahndarstellung bei Ödem: Multi-Compartment-Modell

Bei der Traktographie werden spezifische Parameter (beispielsweise die FA oder definierte Stopp-Kriterien wie die Winkelbildung der Faserbahn) dazu genutzt, um die Diffusionsinformationen der einzelnen Voxel aus der MR-Bildgebung zu verbinden und so den Verlauf

der Bahnen zu rekonstruieren. Allerdings können Ödeme in der Umgebung von Tumoren das Diffusionssignal verfälschen, was zu einer Veränderung der FA-Werte und somit zu einer gestörten peritumoralen Faserbahndarstellung führt (Henderson et al., 2020).

Mehrere Forschungsgruppen setzten sich mit dem Thema der Traktographie innerhalb eines Ödems auseinander. Lecoeur et al. schlugen ein Multi-Compartment-Modell (MCM) vor, in dem ein Kompartiment für freies Wasser (FW) steht, welches das Ödem charakterisiert und das zweite Kompartiment als höhergeordnetes Diffusionsmodell („higher order diffusion model“) die zugrundeliegende Faserstrukturen erfassen soll. Die Kombination der FW-Komponente mit dem höhergeordneten Diffusionsmodell ermöglichten die Traktographie des CST durch ödematöse Regionen sowie die erfolgreiche Traktographie von sich kreuzenden Fasern (Lecoeur et al., 2014). Gong et al. integrierten ebenfalls eine FW-Komponente des Ödems in die Traktographie des AF. Auch in dieser Forschungsgruppe wiesen die Ergebnisse auf eine verbesserte Faserbahndarstellung des AF durch Integration der FW-Komponente hin (Gong et al., 2018).

4.4.3.3 CSD-Algorithmus

Um die Limitierungen der DTI-basierten FT zu überwinden, führten Tournier et al. eine neue Methode ein und benannten diese als „spherical deconvolution technique“, die in etwa mit „sphärischer Entfaltungstechnik“ übersetzt werden kann. Sie kann die Faserorientierungsverteilung („fiber orientation distribution“, FOD) innerhalb jedes Voxels direkt aus einer HARDI-Sequenz errechnen, ohne vorherige Hypothesen hinsichtlich der wahrscheinlich vorhandenen Anzahl an Faserbahnen zu benötigen (Tournier et al., 2004). Während der Ausbreitung der Faserbahn ermittelt der Algorithmus bei jedem Schritt einen neuen FOD-Höchstwert, der die schräge Abweichung vom vorausgehenden Schritt minimiert. Der FOD-basierte Ansatz ermöglicht eine Entwirrung komplexer Faserbahnanordnungen und ein höheres Auflösungsvermögen. Allerdings zeigte die Technik eine gewisse Anfälligkeit für Störsignale, wodurch fälschlicherweise auch negative FODs angezeigt wurden. Da negative Werte der FOD physikalisch unmöglich sind, wurde der Algorithmus durch Einführung einer technischen Begrenzung weiterentwickelt, die diese negativen Werte ausschließen soll. Die weiterentwickelte Methode wird als „constrained spherical deconvolution technique“ (CSD), also „beschränkte sphärische Entfaltungstechnik“, bezeichnet und ermöglicht eine höhere Auflösung der einzelnen Faserorientierungen als dies zuvor möglich war (Tournier und Calamante, 2007).

Jeurissen et al. kombinierten den CSD-basierten probabilistischen Tracking-Algorithmus mit einer statistischen Methode der Stichprobenwiederholung (residual bootstrap) und konnten damit erfolgreich Faserbahnen rekonstruieren. In Regionen mit multiplen Faserorientierungen zeigte sich die Methode weniger anfällig für eine Faserbahnerstreuung und führte zu weniger falsch positiv sowie weniger falsch negativ dargestellten Fasern (Jeurissen und Leemans, 2011).

Die CSD-basierte Methode erlaubt dank besserer Auflösung und Entwirrung komplexer Faserstrukturen eine Faserbahndarstellung mit höherer Spezifität, als es mit der

DTI-basierten FT möglich war (Abb. 4.1) (Tournier und Calamante, 2007; Jeurissen und Leemans, 2011).

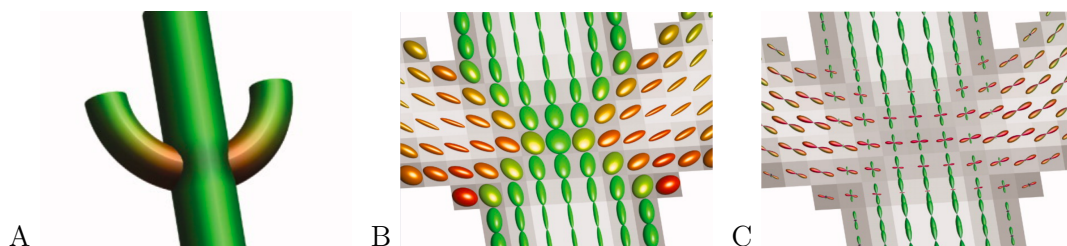


Abb. 4.1 Vergleich zwischen den mittels DTI- und CSD-Algorithmus berechneten Daten bei sich kreuzenden Faserbahnen. Simulierte Faserbahnordnung mit sich kreuzenden Faserbahnen (A), DTI-Ellipsoide bei Kreuzung (B), CSD-FODs bei Kreuzung (C). Mit der CSD-basierten Technik können die Orientierungen der sich kreuzenden Faserbahnen innerhalb eines Voxels aufgelöst werden. Quelle: Jeurissen und Leemans (2011), S. 466

4.4.3.4 Q-Ball-Bildgebung und generalisierte Q-Sampling-Bildgebung

Bei der Q-Ball-Bildgebung (QBI) sollen die Vorteile der DTI (schnelle und simple Datenerfassung) mit den Vorteilen der HARDI und der DSI (hohe Auflösung) kombiniert werden. Die QBI ist eine hypothetische, vereinfachte Methode, um die Erfassungsdauer zu verkürzen (Henderson et al., 2020). Die mathematische Grundlage der QBI-Methode wird durch die Inversion des Diffusionssignals mit Hilfe der Funk-Radon-Umwandlung (FRT) gebildet. Tuch et al. zeigten, dass die QBI-Methode Intra-Voxel Faserkreuzungen sowohl in tiefen Bahnen der weißen Substanz als auch am subkortikalen Rand auflösen kann. Im Vergleich zur DTI zeigt die QBI-Rekonstruktion einige Vorteile, wie die Modellunabhängigkeit und die Auflösung von Faserbahnheterogenitäten innerhalb eines Voxels (Tuch, 2004).

Gute Daten in Bezug auf die Sensitivität und Treffgenauigkeit der QBI liefert die Studie von Bucci et al., in der unterschiedliche Methoden diffusionsbasierter präoperativer Faserbahndarstellung mit der DES, dem Goldstandard, verglichen wurden. Der CST wurde sowohl mit der DTI- als auch der Q-Ball-Methode unter Anwendung deterministischer wie auch probabilistischer Algorithmen dargestellt (Bucci et al., 2013). Die besten Übereinstimmungen mit der DES konnte durch die probabilistische QBI erreicht werden, gefolgt von der deterministischen QBI. Die Sensitivität des Q-Ball-Algorithmus war somit signifikant höher als die des DTI-Algorithmus. Zudem zeigten sich die probabilistischen Algorithmen als empfindlicher verglichen zu deterministischen Ansätzen (Bucci et al., 2013). Die Kombination von HARDI und Q-Ball-Bildgebung verbessert die Auflösung der Traktographie in Regionen mit sich kreuzenden Faserpopulationen und kann komplexere Strukturen als die DTI-FT zeigen (Caverzasi und Hervey-Jumper, 2016). Becker et al. verglichen in einer prospektiven Studie die Faserbahndarstellung mittels QBI-Methode mit der CSD-Methode sowie der DTI-FT im Hinblick auf den Nutzen für neurochirurgische Zwecke. Die quantitative Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede

bezüglich Faserbahnvolumen, -länge, -oberfläche und Anzahl der Fasern zwischen den drei Methoden. Allerdings schienen der CSD und der QBI-Ansatz bei der Darstellung von rand- und endständigen Faserbahnen der DTI-FT überlegen (Becker et al., 2020). Im Hinblick auf unsere Studie wirft dies die Frage auf, wie sich die Sprachfaserbahnen mit der QBI- bzw. CSD-Methode dargestellt hätten. Möglicherweise wären die Fasern auch hier genauer visualisiert worden und hätten somit präzisere LTD-Messungen erlaubt.

Yeh et al. beschrieben eine weitere Bildgebungsmethode, die aus diffusionsgewichteten MR-Sequenzen direkt Spin-Verteilungsfunktionen (SDF) berechnen kann: die generalisierte Q-Sampling-Bildgebung (GQI). Die GQI liefert durch die Quantifizierung der diffusen Wasserdichte in verschiedenen Richtungen eine quantitative Beziehung zwischen Diffusionssignal und SDF. Dabei scheint die Genauigkeit der GQI mit der von DSI und QBI vergleichbar zu sein. (Yeh et al., 2010). Die GQI kann die SDF auf Grundlage verschiedener Diffusionsdatensätze wie DSI und HARDI berechnen (Suo et al., 2021).

In der Studie von Zhang et al. wurden die Unterschiede zwischen der GQI und der DTI bei der präoperativen Faserbahndarstellung bei peritumoralen Ödemen von Hirntumoren untersucht und wesentliche Differenzen festgestellt. Die GQI-FT konnte die vorhandenen intakten Fasern im Ödem vollständig darstellen, während die mit der DTI-FT dargestellten Faserbahnen im Ödem unvollständig, fehlend oder abgerissen dargestellt waren (Zhang et al., 2013). Das Auftreten von peritumoralen Ödemen wurde in unserer Studie nicht gesondert untersucht, könnte aber durchaus einen Einfluss auf die DTI-FT gehabt haben. In diesem Sinne wäre eine erneute Durchführung der Sprachfaserbahntraktographie anhand der GQI interessant, um die Ergebnisse mit jenen der DTI-Methode zu vergleichen. Jin et al. untersuchten die Vorteile der GQI-Faserbahnrekonstruktion bei der Darstellung von Nervenfasern an Kreuzungspunkten und konnten belegen, dass die Darstellung sich kreuzender Fasern mit GQI vollständiger und genauer ist als die Rekonstruktionen mit der DTI. Die DTI-Rekonstruktionen zeigten Artefakte, Unvollständigkeiten, Auslassungen und Brüche, während die GQI-Rekonstruktionen der sich kreuzenden Fasern klar und komplett erschienen (Jin et al., 2019). In der Tat stellte die Identifikation der Faserbahnen bei sich kreuzenden Fasern in unserer Studie eine wesentliche Problematik dar. Der Verlauf der einzelnen Fasern konnte nicht immer klar identifiziert werden und so auch nicht immer eindeutig einer der Sprachfaserbahnen (AF, SLF, ILF, IFOF oder UF) zugeordnet werden. Diese Limitierung kann durch Einsatz der GQI möglicherweise überwunden werden, da diese Methode den genannten Studien zufolge präzisere und vollständigere Faserbahndarstellungen ermöglicht.

Die Studie von Suo et al. gibt einen guten Überblick über vier aktuell gängige Diffusionsmodelle zur Faserbahndarstellung der motorischen Pyramidenbahn (pyramidal tract, PT): die DTI, die DSI, die QBI und GQI (Abb. 4.2). Die Anzahl und Dichte der durch QBI und GQI ermittelten richtigen Fasern waren signifikant größer als die durch die DTI und DSI ermittelten Fasern. Zugleich visualisierten QBI und GQI weniger falsch positive Fasern. Daher scheinen QBI und GQI als Diffusionsmodelle besser zur Faserbahndarstellung der PT geeignet zu sein (Suo et al., 2021).

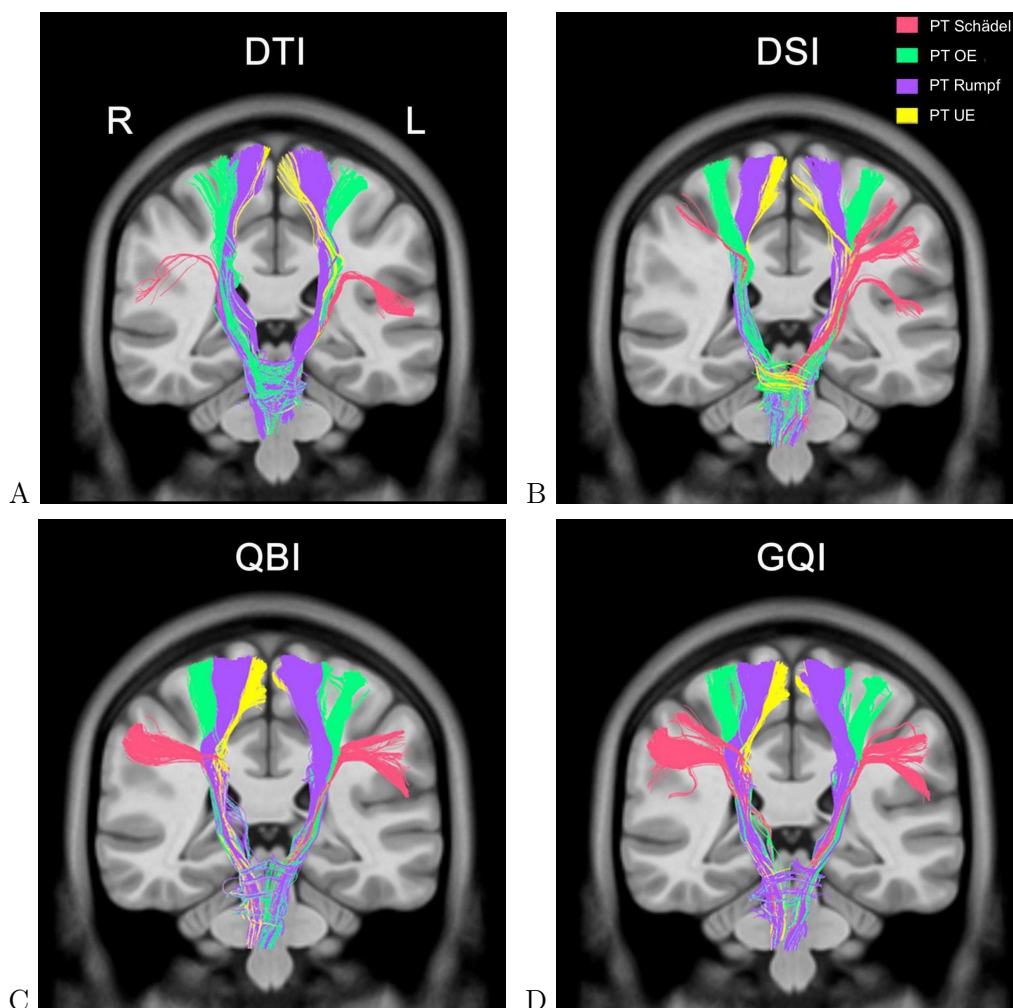


Abb. 4.2 Vergleich von Anzahl und Dichte der richtig dargestellten Fasern der PT anhand von vier verschiedenen Diffusionsmodellen: DTI (A), DSI (B), QBI (C) und GQI (D). Die PT wurde in vier Faserbahnanteile aufgeteilt, die sich in unterschiedliche Bereiche projizieren: Schädel (rot), obere Extremität (grün), Rumpf (violett) und untere Extremität (gelb). Hinsichtlich der Dichte und Anzahl der richtig dargestellten Fasern scheinen die QBI und GQI den anderen Methoden überlegen zu sein. Adaptierte Abb., Quelle: Suo et al. (2021), S. 9, lizenziert unter <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Obschon diese Ergebnisse sich auf die Darstellung der motorischen Faserbahnen beziehen, könnten sich für die Darstellung der spracheloquenten Faserbahnen ähnliche Daten ergeben. Eine Vergleichsstudie wie die von Suo et al. mit Fokus auf die Sprachfaserbahnen gibt es gemäß unseres Wissensstandes noch nicht, wäre aber zur Etablierung eines neuen klinischen Standards zur nicht-invasiven Faserbahndarstellung wünschenswert. Unter Anwendung

neuer Methoden wie der QBI und GQI würde die Durchführung der LTD-Messungen möglicherweise präzisere Daten liefern.

4.4.3.5 Hochauflösende Faserbahndarstellung

Die hochauflösende Faserbahndarstellung (HDFT) ist eine weiterentwickelte Methode der Faserbahndarstellung, mit der eine bessere Auflösung, auch innerhalb eines Voxels, realisiert werden kann. Die HDFT bedient sich eines nicht Gaußschen Ansatzes und generalisierter Q-Ball-Bildgebung (GQI), um SDFs zu produzieren. Dadurch kann dann der Kennwert der quantitativen Anisotropie (QA) berechnet werden. Die QA ist definiert als die Menge der anisotropen Spins, die entlang der Faserorientierung diffundieren und wird als Schwellenwert für den Tracking-Algorithmus eingesetzt (Yeh et al., 2013; Panesar et al., 2019).

Die Methode der HDFT konnte durch Fernandez-Miranda et al. validiert werden. In ihrer Studie zeigte sich, dass die HDFT bei Patienten mit Hirntumoren korrekte Faserbahnverläufe mit hoher Genauigkeit darstellen kann. Dadurch ermöglicht die HDFT ein besseres Verständnis von Faserbahnveränderungen im Rahmen von Tumoren und kann das neurochirurgische Vorgehen somit vereinfachen (Fernandez-Miranda et al., 2012). Celtikci et al. konnten bei Patienten mit Gliomen WHO Grad II zeigen, dass die aus QBI abgeleitete QA wertvolle Informationen liefert, die eine Unterscheidung zwischen Tumorinfiltration und Verdrängung von Faserbahnen ermöglicht (Celtikci, 2018). Auch in der ödematösen Randzone eines Tumors kann die HDFT neuroanatomisch komplexe Faserbahnanordnungen besser darstellen als die konventionelle DTI. Diesen Vorteil schilderten Abhinav et al. bei hochgradigen Gliomen (Abhinav et al., 2015).

Die HDFT überwindet die Limitierungen der DTI durch Einsatz der DSI als Bildgebungstechnik, GQI zur Einschätzung der Faserorientierung und einer generalisierten deterministischen Tracking-Methode. Der Hauptvorteil der HDFT ist das Vermögen, multiple detaillierte periläsionale Faserbahnen darstellen zu können, welche in die neurochirurgische Planung miteinfließen (Abhinav et al., 2015). Die HDFT kann dank der herausragenden Auflösung auch zur anatomischen Erforschung der genauen Faserbahnverläufe in der weißen Substanz, beispielsweise der Sprachfaserbahnen wie des AF, angewandt werden (Fernandez-Miranda et al., 2015).

Becker et al. verglichen die HDFT durch die QBI- und CSD-Technik mit der aktuell noch verbreiteteren DTI-FT bei Tumoroperationen in eloquenten Hirnarealen. Mit der QBI-Methode konnten sie die besten Ergebnisse mit den geringsten Abweichungen erzielen. Zudem zeigte die QBI eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen des intraoperativen Monitorings. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Resultaten, dass ein kombinierter Ansatz von QBI-FT und intraoperativem Monitoring bei Wachkraniotomie den besten Erhalt der neurologischen Funktion erlaubt (Becker et al., 2021).

4.4.3.6 Multi-Level-Faserbahndarstellung

Zhylka et al. werteten einen neuen Algorithmus zur Darstellung des CST bei Patienten mit motoreloquenten Hirntumoren aus: die Multi-Level-Faserbahndarstellung (MLFT). Dazu

wurde der MLFT-Algorithmus mit der konventionellen, deterministischen DTI-basierten FT sowie der CSD-basierten FT verglichen.

Der MLFT-Algorithmus rekonstruiert Faserbahnen als Multi-Level-Strukturen, mit dem Ziel, auch sich aufteilende Faserbahnen zu berücksichtigen. Der Benutzer legt die genaue Anzahl an Level, die Ausgangs- und Zielpunkte sowie die Stoppkriterien fest. Der Algorithmus verlängert die Faserbahn Schritt für Schritt unter Berücksichtigung neuer Aufzweigungen. Zunächst wird an jedem Berechnungszyklus die CSD-basierte FT angewandt. Dann wird zusätzlich jeder der Punkte, der zuvor einen FOD-Höchstwert aufzeigte, zu einer neuen Serie an Ausgangspunkten hinzugefügt. Der Algorithmus rechnet so lange weiter, bis er die im Vorfeld festgelegte Anzahl an Schritten durchlaufen hat bzw. bis ein prädefiniertes Konvergenzkriterium erreicht wurde. Schließlich werden alle Faserbahnen außerhalb der festgelegten Zielregion verworfen (Zhylyka et al., 2020). Die MLFT scheint die besten Eigenschaften von probabilistischem und deterministischen Tracking-Algorithmen zu kombinieren. Sie erlaubt anatomisch plausible Rekonstruktionen des CST, mit einerseits vermehrtem Umfang an dargestellten Faserbahnen und andererseits dennoch Begrenzung falsch-positiver Bahnen (Zhylyka et al., 2020).

Zhylyka et al. konnten zeigen, dass die Wahl des Algorithmus sich signifikant auf den Verlauf, das Volumen und die Form des CST auswirkte. Mit der MLFT war der radiäre Umfang deutlich größer. Zudem zeigte die MLFT eine bessere Übereinstimmung mit den DTI-basierten FT als mit der CSD-basierten FT (Zhylyka et al., 2021). Die MLFT scheint eine vielversprechende neue Methode zur Faserbahndarstellung zu sein. Aktuell fehlen noch Studien, die die Anwendung der MLFT zur Darstellung von spracheloquenten Faserbahnen untersuchen. Zudem gibt es noch keinen Beleg für die Sensitivität und Spezifität der MLFT im Vergleich mit der intraoperativen DES, dem aktuellen Goldstandard zur Lokalisation zerebraler funktionstragender Areale.

4.5 LTD-Messungen

4.5.1 Risikostratifizierung und LTD-Schwellenwerte

Die Messung von LTDs und ihr möglicher Zusammenhang mit Sprachdefiziten wurde bereits in zuvor veröffentlichten Studien untersucht. Allerdings wurden anstelle von nTMS andere Techniken zur Festlegung der Ursprungsorte („Seed points“) der Faserbahndarstellung eingesetzt, wie beispielsweise die fMRT (Ulmer et al., 2004; Bailey et al., 2015; Meyer und Gaggl, 2017; Jiao et al., 2017).

Wood et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen der mittels fMRT bestimmten LAD („lesion-to-activation-distance“) und prä- sowie postoperativer Patientenmorbidity und -mortality. Hinsichtlich der Sprachfunktion bezeichnete der LAD den Abstand zwischen Hirntumor und bei Sprachproduktion aktiviertem Gebiet. Die Morbidity wurde im Sinne funktioneller Defizite wie einer Aphasie beurteilt. Es wurden signifikante Zusammenhänge von Sprach-LAD und prä- bzw. postoperativen Sprachdefiziten festgestellt: mit abnehmendem LAD häuften sich die Sprachstörungen. Bei Vorliegen eines LAD von ≤ 1 cm traten deutlich häufiger Sprachdefizite auf. Die Prävalenz von Aphasien nahm bei einem LAD zwischen 1 cm und 2 cm stark ab und war bei einer LAD von ≥ 2 cm vergleichsweise am niedrigsten (Wood et al., 2011). Gleiche Resultate ergab die Studie von Kundu et al., die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen postoperativen Sprachdefiziten und LAD nachweisen konnte. Auch hier waren kürzere Sprach-LADs mit dem Auftreten postoperativer Aphasien vergesellschaftet (Kundu et al., 2013).

In einer von Bailey et al. publizierten Studie wurde eine mögliche Wechselbeziehung zwischen der perioperativen Sprachfunktion und der Sprach-LAD beziehungsweise dem Beteiligungsgrad des SLF untersucht. Bei den präoperativ symptomatischen Patienten waren die gemessenen Sprach-LADs signifikant niedriger und der Beteiligungsgrad des SLF zugleich signifikant höher als bei den asymptomatischen Patienten im Betracht auf die Sprachfunktion. Postoperativ konnte allerdings kein signifikanter Unterschied der LADs zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden, sodass die Sprach-LAD-Messung mittels fMRT zur Risikoeinschätzung postoperativer Defizite noch nicht ausreichend präzise ist (Bailey et al., 2015).

Die Arbeitsgruppe von Meyer et al. führte ebenfalls eine Studie durch, in der die Rolle der DTI als Hilfsmittel zur Voraussage postoperativer Outcomes bei neurochirurgischen Eingriffen untersucht wurde. In diesem Kontext wurde der Zusammenhang zwischen LTDs und postoperativer Morbidity und Mortality geprüft. Für die Messungen der LTDs wurden drei subkortikale Faserbahnen eingeschlossen: der SLF, das Cingulum und der kortikospinale Trakt (CST). Die LTDs zum SLF an der linken Hemisphäre zeigten einen signifikanten Zusammenhang zum gesamten wie auch zum postoperativen Auftreten von neuen Sprachdefiziten ($p = 0,003$), wobei ein LTD-Schwellenwert von 1 cm dieses Ereignis am ehesten voraussagen konnte. Anhand von Kaplan-Meier-Kurven konnte veranschaulicht werden, dass bei Patienten mit einem hochgradigen Hirntumor eine signifikant höhere Mortality bestand, wenn der SLF-LTD < 1 cm betrug. Als Fazit der Studie konnte festgehalten werden, dass die DTI zur Identifikation von Faserbahnen

in der weißen Substanz eingesetzt werden kann und dass der Abstand zwischen Tumor und Faserbahn (LTD) es ermöglicht, die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen neuen funktionellen Defizits einzuschätzen (Meyer und Gaggl, 2017).

Jiao et al. versuchten ein auf Messungen der LED („lesion-to-eloquence-distance“) basierendes prädiktives Klassifizierungssystem zu entwerfen, um Patienten für eine operative Therapie bei Vorliegen einer AVM zu selektieren. Der LED bezeichnete den Abstand zwischen AVM und den nächstgelegenen eloquenten Faserbahnen (Motorik und Sprache). Das Ausmaß der funktionellen Defizite wurde prä- und postoperativ nach modifizierter Rankin-Skala (mRS) eingeteilt. Dabei konnte eine signifikante Korrelation zwischen LED und Veränderung der mRS nachgewiesen werden. Die Patienten mit Zustandsverschlechterung hatten signifikant kürzere LEDs im Vergleich zu jenen, deren Zustand unverändert oder besser war. Die Studie konnte belegen, dass anhand fMRT-basierter DTI-FT bestimmten LEDs zur präoperativen Risikoeinschätzung der Patienten herangezogen werden kann (Jiao et al., 2017).

Im Einklang mit den genannten vorausgehenden Forschungsarbeiten konnte die vorliegende Studie ebenfalls signifikante Zusammenhänge zwischen LTDs und Aphasien nachweisen. Es gilt zu beachten, dass diese Relation explizit für operationsbedingte Sprachdefizite (nicht für prä- oder postoperative Aphasien) belegt wurde. Die LTD-Schwellenwerte von ≥ 8 mm in Bezug auf den AF und von ≥ 11 mm in Bezug auf die nächstgelegene Sprachfaserbahn mit Ausnahme des AF (SLF, ILF, IFOF oder UF) zur Vermeidung von operationsbedingten permanenten Aphasien bewegen sich in einem plausiblen Wertebereich nach aktueller Studienlage. Folglich sollten Patienten, die in der präoperativen nTMS-basierten DTI-Faserbahndarstellung entsprechende LTDs aufweisen, mit höchster Vorsicht behandelt werden, da sie einem besonders hohen Risiko für bleibende Sprachdefizite nach operativer Tumoresektion ausgesetzt sind.

Gemäß dem aktuellen Wissensstand der Autoren ist diese Studie die erste, in der die subkortikalen sprachassoziierten Faserbahnen von nTMS-basierter Faserbahndarstellung abgeleitet wurden und im Anschluss LTDs gemessen wurden, um deren Zusammenhang mit Aphasien zu untersuchen. Das gleiche Vorgehen mit nTMS-basierter DTI-Faserbahndarstellung wurde allerdings bereits in zwei vorausgehenden Studien eingesetzt, in denen der Fokus auf dem Tumor-Faserbahn-Abstand zum kortikospinalen Trakt (CST) bei Patienten mit motoreloquenten Hirntumoren lag. In diesen Studien wurden Schwellenwerte für den Tumor-CST-Abstand von 8 mm und 12 mm zur Vermeidung neuer postoperativer motorischer Defizite ermittelt (Sollmann et al., 2018c; Rosenstock et al., 2017b). Die vorliegenden Werte der LTDs bezüglich des AF und des SLF, ILF, UF oder IFOF befinden sich in einem sehr ähnlichen Wertebereich und scheinen die zuvor ermittelten Ergebnisse zu bestätigen. Zusammengenommen lassen sie darauf schließen, dass ein LTD von ~ 1 cm, abgeleitet von nTMS-basierter DTI-Faserbahndarstellung, von subkortikalen motor- oder sprachassoziierten Faserbahnen als Warnkriterium für operationsbedingte permanente Defizite betrachtet werden kann. Ein bedeutender Vorteil der LTD-Messung ist der relativ geringe Zeitaufwand, der eine Umsetzung im klinischen

Alltag realistisch macht und zugleich erlaubt, hochrelevante Zusatzinformationen ohne wesentlichen Mehraufwand zu erhalten. Dies erweitert den Anwendungsbereich der nTMS-basierten Traktographie über die präoperative Planung hinaus und ermöglicht den Einsatz zur präoperativen Risikostratifizierung und Prognosestellung.

4.5.2 Zusammenhang zwischen rMT und LTD

Zwischen den LTDs und den an der vom Tumor betroffenen Hemisphäre gemessenen rMTs konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Dies war sowohl der Fall bezüglich der LTDs vom Tumor zum AF, als auch zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn mit Ausnahme des AF.

Beim AF bewegte sich der Spearman'sche Korrelationskoeffizient r_s zwischen 0,070 und 0,261, während die p-Werte bei allen FA-Einstellungen über 0,05 lagen und somit unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus. In Betracht auf die LTDs zur nächstgelegenen Faserbahn war auch kein Zusammenhang mit den rMTs feststellbar, mit einem r_s zwischen -0,373 und -0,244 und nicht signifikanten p-Werten ($> 0,05$).

Neville et al. untersuchten diesen Zusammenhang bei Patienten mit motoreloquenten Hirntumoren und erhielten ähnliche Ergebnisse (Neville et al., 2020). Im Gegensatz dazu stehen die Studienergebnisse von Picht et al., die, ebenfalls bei Patienten mit motoreloquenten Hirntumoren, eine höhere rMT in der vom Tumor betroffenen Hemisphäre feststellen konnten. Picht et al. spekulierten, dass eine hohe rMT auf ein akutes Risiko der motorischen Verschlechterung hinweist (Picht et al., 2012). Rosenstock et al. beobachteten, dass präoperativ hohe rMTs mit postoperativ motorischen Verschlechterungen einhergingen, was auf eine verminderte Erregbarkeit der befallenen Hemisphäre hinweist (Rosenstock et al., 2017b).

In einer kürzlich durchgeführten, zu unserer analogen Studie, wurde der Zusammenhang zwischen rMTs und dem Minimalabstand zum kortikospinalen Trakt (CST) untersucht, wobei eine starke, negative Korrelation festgestellt werden konnte. Je höher die präoperativ bestimmte motorische Erregungsschwelle war, desto geringer war der gemessene Abstand zwischen Tumor und CST und vice versa (Sollmann et al., 2018c). Diese Erkenntnisse lassen annehmen, dass die präoperative Auswertung von rMTs und LTDs bereits Hinweise auf eine operationsbedingte transiente oder permanente Verschlechterung geben kann. Somit könnten sich diese Kennwerte als Hilfsmittel zur Risikoeinschätzung und Beratung der Patienten eignen. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Tendenz zu einer negativen Korrelation zwischen LTDs und rMTs, die statistisch allerdings nicht signifikant war (alle p-Werte $\geq 0,05$).

4.6 Ausblick

4.6.1 Moderne Sprachmodelle und zerebrale Plastizität

Die kortikale Sprachkartierung und die subkortikale Faserbahndarstellung haben neue wichtige Erkenntnisse zur Sprachorganisation geliefert. Die Verteilung der Sprachfunktion sowohl auf der Großhirnrinde, wie auch in der weißen Substanz, weist interindividuell große Variabilität auf (Ojemann, 1979; Eisner, 2001). Heute ist bekannt, dass die Lokalisation von spracheloquenten Arealen nicht unbedingt dem klassischen neuroanatomischen Modell der Sprachverteilung nach Broca und Wernicke entspricht, sondern weit über die Grenzen dieser Areale hinausgehen kann (Jennum et al., 1994; Ojemann et al., 1989; Eisner et al., 1999; Sanai et al., 2008). Die neueren Studien legen nahe, dass die Organisation des Sprachnetzwerkes weitaus komplizierter ist und auch weiter entfernte Hirnareale in Verständnis und Produktion der Sprache miteinbezieht (Sanai et al., 2008; Chang et al., 2011; Indefrey, 2011; Chang et al., 2015). Durch die Technik der DTI-FT können die subkortikalen Sprachfaserbahnen auf zuvor nie dagewesene Weise dargestellt werden, indem die nicht-invasive in-vivo Detektion von funktionellen kortikalen und subkortikalen Spracharealen ermöglicht wird (Muthusami et al., 2014). Zudem erlaubt die Methode die Akquisition umfangreicher Datenmengen. Im Rahmen des „Human Connectome Project“ wurde eine große Menge an Daten, hauptsächlich basierend auf diffusionsgewichteten MRT-Bildgebungen, zu den neuronalen Faserverbindungen im menschlichen Gehirn gesammelt. Die Datenbank gibt einen einzigartigen Einblick in die Vernetzungen des menschlichen Gehirns und ist über die offizielle Webseite für weltweite Forschungsgruppen zugänglich (<https://www.humanconnectome.org/>). Die Frage, wie genau und welche Sprachareale im Gehirn des Menschen miteinander in Verbindung stehen, bleibt weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung und gibt Raum für neue Modelle des Sprachnetzwerks (Hagoort, 2014, 2019). Techniken wie die nTMS-basierte DTI-FT spielen hier eine wesentliche Rolle und werden kontinuierlich weiterentwickelt.

Zudem spielt das Phänomen der funktionellen Plastizität bei Patienten mit Hirntumoren zur Lokalisation der sprachtragenden Areale eine essenzielle Rolle. Die zerebrale Plastizität beschreibt einen Prozess der neuronalen Reorganisation, der dazu dient, eine optimale Funktionalität der neuronalen Netzwerke zu bewahren (Duffau, 2007). Wenn ein Hirntumor in der Nähe oder gar innerhalb eines spracheloquenten Areals wächst, kann dieser eine progressive Umstrukturierung bis hin zur Umverteilung der eloquenten Bereiche induzieren (Ojemann et al., 1996; Duffau et al., 2003; Krainik et al., 2003; Benzagmout et al., 2007). Dabei finden pathophysiologische Veränderungen des Gehirns auf mikro- sowie makroskopischer Ebene statt (Buonomano und Merzenich, 1998; Duffau, 2006b). Die Studiendaten weisen darauf hin, dass zuerst lokale Kompensationsmechanismen erfolgen (Ojemann et al., 1996) und später weiter entfernte Hirnregionen zur Kompensation involviert werden, die im Normalfall nicht zum typischen funktionellen Sprachnetzwerk gehören (Thiel et al., 2001; Heiss et al., 2003; Duffau, 2008). Die Sprachfunktion kann bei pathologischen Veränderungen der dominanten Hemisphäre sogar zum Teil durch ein kontralaterales homologes Hirnareal übernommen werden (Holodny et al., 2002; Krainik et al., 2004; Knake und Haag, 2006; Rosenberg et al., 2008; Cousin et al., 2008). Die

Kenntnis solch funktioneller Reorganisation ist für die Planung neurochirurgischer Eingriffe äußerst relevant (Duffau, 2006a). Goldstandard der Sprachkartierung ist bis heute die intraoperative DES, um funktionskritische Areale zu identifizieren und zu schonen (Berger und Rostomily, 1997; Ius et al., 2011). Dennoch untermalt dies abermals die Bedeutung einer individuellen, nicht-invasiven Sprachkartierungsmethode wie die nTMS und die darauf basierende DTI-FT.

4.6.2 Weitere Anwendungen der nTMS

Neben der Kartierung eloquenter Motorik- und Sprachareale zu neurochirurgischen Zwecken hat sich der Einsatz der nTMS inzwischen auf ein breit gefächertes Gebiet ausgedehnt. Die nTMS kann diagnostisch, therapeutisch oder prognostisch sowohl in der Neurochirurgie, als auch in der Neurologie oder der Psychiatrie angewandt werden.

Bei Patienten mit Zustand nach einem Schlaganfall kann die Magnetstimulation anhand von MEPs zur Einschätzung der Rehabilitationsprognose eingesetzt werden. Dabei können Auffälligkeiten der MEPs als Hinweis auf neurologische Pathologien (wie Hemiplegien oder Motoneuronenerkrankungen) aufgedeckt werden (Berardelli et al., 1991). Therapeutisch zeigt die nTMS bei Schlaganfallpatienten eine positive Auswirkung auf die Erholung motorischer Funktion (Chervyakov et al., 2013). Sie scheint weiteres Potenzial für postoperative therapeutische Anwendungen zu haben, da sie ersten Studien zufolge die motorischen Fähigkeiten sowie das Arbeitsgedächtnis verbessern kann (Boggio und Nunes, 2007; Jo et al., 2009). Ille et al. konnten zeigen, dass Patienten, die an einer operationsbedingten Lähmung der unteren Extremität aufgrund einer Ischämie nach Tumorresektion leiden, von einer niederfrequenten nrTMS-Stimulationstherapie profitieren (Ille et al., 2021).

Obschon die Lokalisierung von Motorik- und Spracharealen am häufigsten in die klinische Routine eingebunden ist, beschränkt sich die nTMS-Kartierung gegenwärtig nicht mehr ausschließlich auf diese Funktionen. Durch Erzeugung von optischen Erscheinungen, den Phosphenen, konnte beispielsweise der visuelle Kortex kartiert werden (Amassian et al., 1998; Fernandez et al., 2002). In anderen Ansätzen wurde der Fokus auf die Kartierung der visuospatialen Aufmerksamkeit und räumlichen Orientierung gelegt (Giglhuber et al., 2018; Salatino und Chillemi, 2019). Mit der nTMS konnten außerdem bereits kortikale Zentren für das Rechnen ausfindig gemacht werden (Maurer et al., 2016; Montefinese et al., 2017). Aktuell ist für die Kartierung in neueren Bereichen noch keine Literatur verfügbar, in der die nTMS mit der DES als Goldstandardmethode verglichen wird. Die bisherigen Studien enthalten deskriptive Daten, die meist an gesunden Probanden ermittelt wurden. Dieser geringe Umfang an Literatur zeigt bereits, dass die Lokalisation anderer Modalitäten möglich ist, lässt allerdings noch viele Fragen offen und bedarf weiterer Studien zur Validierung der nTMS-Kartierung für andere neurologische Funktionen.

4.6.3 Risikostratifizierung durch nTMS-basierte DTI-FT

Durch Weiterentwicklungen der nTMS-basierten DTI-FT kann ihre Rolle zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Hirntumoren in eloquenten Arealen ausgebaut werden.

In einem ersten Schritt können die oben genannten modifizierbaren Faktoren der nTMS zu verbesserten Ergebnissen der Sprachkartierung führen. Neue MRT-Bildgebungsmodalitäten, wie die DSI oder die HARDI können dabei als Grundlage dienen. Die Sprachaufgaben, die den Patienten vorgelegt werden, müssen hinsichtlich ihrer Parameter (IPI, PPT, PRT) individuell an die Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. Wenn der räumliche und zeitliche Rahmen innerhalb der Klinik es erlauben, können ergänzende Aufgabenstellungen (wie bspw. Schreiben) zur Objektbenennungsaufgabe die Detektion aller sprachpositiven Punkte unterstützen. Zur Auswertung der Kartierung ist die Entwicklung einer objektiven Methode wünschenswert. Denkbar wäre eine speziell dafür programmierte Software, die anhand von Stimmerkennung die Baseline der Patienten mit den beiden Stimulationsdurchläufen vergleicht und die erkannten Fehler sofort einer Fehlerkategorie zuordnet. Vor allem zur Beurteilung von subjektiv schwer detektierbaren Fehlern wie der Sprachverzögerung könnte die Software durch genaue Messung der Antwortlatenz bessere Ergebnisse erzielen.

Zur Optimierung der einzustellenden Parameter bei der DTI-FT liegen bereits Studien vor. Dennoch existiert bis heute kein allgemeingültiges Protokoll, das allen Ansprüchen gerecht wird. Modulationen der FA und MFL führen zu veränderten Darstellungen der Faserbahnen. Möglicherweise muss ein faserbahnspezifisches Protokoll zur Einstellung von FA und MFL aufgestellt werden. Längere Faserbahnen scheinen eher mit höheren MFLs gut visualisierbar zu sein, während kürzere Faserbahnen eher geringere MFLs benötigen. Wenn statt der DTI eine andere Bildgebungsmodalität genutzt wird, steht die Ermittlung der optimalen FA- und MFL-Werte nicht mehr im Vordergrund, sondern es entstehen wahrscheinlich wieder neue Problematiken, die neue Lösungsansätze benötigen. Durch Weiterentwicklungen der Faserbahndarstellung wie dem CSD-Algorithmus, der QBI, der HDFT und der MLFT sollen genauere Daten generiert werden. Diese können dann im Rahmen von Risikostratifizierungsstudien genutzt werden, um bessere Ergebnisse zu erhalten.

4.6.4 Kombination der nTMS mit neuen Bildgebungs- und Tracking-Methoden

Im Hinblick auf die Faserbahndarstellung stellt die Kombination von nTMS-Daten sowohl mit neuen diffusionsgewichteten Bildgebungsmethoden als auch mit neuen Algorithmen zur Faserbahndarstellung einen vielversprechenden Ansatz dar.

Die Datensätze nTMS-positiver kortikaler Punkte können, anstelle der DTI, mit fortgeschrittenen Nicht-Tensor-Modellen wie der HARDI und der DSI verknüpft werden. Die Integration einer weiterentwickelten Bildgebung kann eine verbesserte Auflösung bei der Faserbahndarstellung bewirken, insbesondere in unmittelbarer Nähe zu einem Hirntumor oder an Stellen von komplexen Kreuzungen und Auffächerungen der Faserbahnen (Tuch et al., 2002). Zugleich kann durch Einsatz der nTMS-basierten Ausgangspunkte eine höhere Objektivität erreicht werden, als es vergleichsweise mit der konventionellen, atlasbasierten Methode zur Platzierung der Ausgangspunkte möglich ist (Sollmann et al., 2015a; Raffa et al., 2016).

Auch für die eigentliche Traktographie stehen neue Techniken zur Verfügung, die eine bessere Qualität der Faserbahnrekonstruktionen erlauben. Dazu zählt der CSD-Algorithmus, der durch eine direkte Berechnung von FODs eine Entwirrung komplexer Faserbahnanordnungen ermöglicht. Die QBI und die GQI scheinen mit dem höchsten Level an Präzision und Vollständigkeit die aktuell fortgeschrittensten Modelle zur Faserbahndarstellung darzustellen (Tuch, 2004; Bucci et al., 2013; Zhang et al., 2013; Jin et al., 2019).

Die kombinierte Anwendung der funktionsbasierten nTMS-Daten mit den beschriebenen neuen MRT-Bildgebungsmodalitäten und weiterentwickelten Trackingtechniken muss durch weitere Studien validiert werden. Sie könnte sich zu einem bedeutenden Werkzeug der nicht-invasiven Faserbahndarstellung entwickeln, das zur präoperativen Planung von Tumoroperationen in eloquenten Hirnarealen eingesetzt wird. Daher sind anknüpfende Forschungsarbeiten zur Optimierung der Faserbahndarstellung vor allem für den Bereich der Neurochirurgie relevant. So kann möglicherweise ein neuer Goldstandard zur Darstellung eloquenter Strukturen im Gehirn geschaffen werden, mit dem Ziel, eine standardisierte Faserbahndarstellungsmethode in den klinischen Alltag integrieren zu können.

4.7 Limitationen der Studie

Trotz der guten Übereinstimmungen mit ähnlichen Forschungsarbeiten gilt es, die Begrenzungen der vorliegenden Studie zu beachten.

An erster Stelle sei die Heterogenität der untersuchten Kohorte zu nennen, die Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten einschließt. Die Hirntumore unterscheiden sich unter anderem deutlich hinsichtlich ihrer Wachstumsmuster, dem mittleren Erkrankungsalter der betroffenen Patienten und ihrer prognostischen Überlebenszeit. In diesem Kontext wäre eine Unterteilung nach Tumorentität und eine gezielte Analyse der LTDs in den Untergruppen sinnvoll und würde möglicherweise präzisere Ergebnisse, vor allem hinsichtlich der LTD-Schwellenwerte, liefern. Dennoch wurde bei den oben genannten vorausgehenden Studien, die zum Setzen der Ausgangspunkte der Faserbahndarstellung („Seeding“) andere Techniken als die nTMS-Sprachpunkte benutzten, ein ebenso uneinheitliches Patientenkollektiv ausgewertet (Bailey et al., 2015; Meyer und Gaggl, 2017). In dieser ersten Studie, die LTDs mit Sprachdefiziten korreliert und sich dabei auf nTMS-basierte DTI-Faserbahndarstellung stützt, konnten mit unserer Vorgehensweise gute Ergebnisse erzielt werden, die allerdings durch weitere umfangreiche Studien verifiziert werden müssen.

Der zweite Punkt der Limitation bezieht sich auf die Mängel der Faserbahndarstellung anhand von diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie. Die Identifikation der einzelnen Faserbahnen stellt den Untersucher vor gewisse Schwierigkeiten, da sie häufig tumorbedingt verschoben oder unterbrochen sind (Witwer et al., 2002; Fernandez-Miranda et al., 2012), sich überlappen oder kreuzen, vor allem in unmittelbarer Nähe zu den Tumor- oder Ödemgrenzen (Duffau, 2014; Le Bihan et al., 2006). Die Zuordnung einzelner Fasern zu bestimmten Faserbahnen ist folglich bildgebungs- und untersucherabhängig, was sich

erheblich auf die Ergebnisse auswirken kann. Der Einsatz der weiterentwickelten diffusionsgewichteten Sequenzen sowie Traktographie-Algorithmen könnte diese Problematik möglicherweise beheben und zu verbesserten Resultaten führen. Allerdings setzt dies deren routinemäßige Implementierung im neurochirurgischen Bereich voraus.

Der dritte Kritikpunkt bezieht sich auf die fehlende Gewissheit, inwiefern die durch nTMS-basierte DTI-Faserbahntraktographie dargestellten subkortikalen Sprachfaserbahnen mit dem tatsächlichen Verlauf übereinstimmen. Die Validität der angewandten nicht-invasiven Methode müsste im Vergleich mit dem gegenwärtigen Goldstandard, der intraoperativen DES, überprüft werden, da die Studienlage diesbezüglich aktuell unzureichend ist (Berman et al., 2007; Leclercq et al., 2010; Mandelli und Berger, 2014; Sollmann et al., 2015a).

Ein vierter begrenzender Punkt ist die limitierte Aussagekraft der vorliegenden Studie aufgrund des eher kleinen Stichprobenumfangs. Mit 50 eingeschlossenen Patienten ist die untersuchte Kohorte von zu geringem Umfang, um weitere Untergruppenanalysen oder statistische Auswertungen durchzuführen. Zur Umsetzung einer gleichartigen Studie mit erheblich vergrößerter Patientenzahl wäre zum einen eine Datenerhebung über einen längeren Zeitraum nötig, zum anderen die Kooperation multipler Zentren sinnvoll. In der zuvor erwähnten Literatur wurden Stichproben ähnlicher Dimensionen untersucht und rechtfertigen die Größe der hier vorliegenden Patientenkohorte. So bestand die von Bailey et al. eingeschlossene Patientenkohorte aus 76 Patienten (Bailey et al., 2015), während die Arbeitsgruppe um Meyer et al. 60 Patienten untersuchte (Meyer und Gaggl, 2017).

Als Fazit sei festzuhalten, dass die vorliegende Studie als erste ihrer Art bereits einen guten Überblick über die klinische Anwendung der nTMS-basierten DTI-FT gewährleistet. Allerdings sollten die Ergebnisse durch zusätzliche, umfangreichere, multizentrische Studien validiert werden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie unterstreicht die Bedeutung der nTMS zur nicht-invasiven Lokalisation der Sprachfunktion am Kortex. Durch die Modifikation von unterschiedlichen Faktoren (wie Bildgebung, Sprachaufgabe, Stimulationsparameter und Auswertung) kann ihre Genauigkeit und Reliabilität in Zukunft weiter gesteigert werden. Obschon die DES aktuell immer noch als Methode des Goldstandards gilt, nimmt die Sicherheit der nTMS durch verbreitete klinische Anwendung und schnell wachsende Datenmenge stetig zu. Daneben hebt die Studie die nTMS-basierte DTI-FT als potente Methode zur Darstellung subkortikaler spracheloquenter Faserbahnen hervor. In der Neurochirurgie kann sie zur präoperativen Planung bei der Resektion von Hirntumoren in spracheloquenten Regionen eingesetzt werden. Zudem kann sie einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung des Sprachnetzwerkes auf kortikaler und subkortikaler Ebene leisten, um ein neues, modernes Sprachmodell zu gestalten.

Das Ziel der Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen den präoperativ gemessenen Tumor-Sprachbahn-Abständen (LTDs), die anhand der nTMS-basierten DTI-Faserbahndarstellung von subkortikalen sprachassoziierten Faserbahnen ermittelt wurden, und dem postoperativen sprachlichen Outcome der Patienten zu untersuchen. Diese Analyse soll dazu beitragen, das individuelle Risiko der Patienten für operationsbedingte permanente Sprachdefizite bereits vor dem Eingriff möglichst genau einschätzen zu können. Zudem sollte ein LTD-Schwellenwert bestimmt werden, der im operativen Setting als Mindestabstand zur Vermeidung neuer, iatrogen verursachter Aphasien dient.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl bei den Messungen zum AF, wie auch zur nächstgelegenen Sprachfaserbahn (SLF, ILF, IFOF und UF) signifikante Unterschiede bezüglich der LTDs zwischen Patienten ohne respektive mit operationsbedingter permanenter Aphasie bestehen. Patienten, die unter einem bleibenden Sprachdefizit litten, wiesen in allen Messreihen die kürzesten LTDs auf.

Ein Mindestabstand von 8 mm zwischen Hirntumor und AF konnte als Schwellenwert zur Vermeidung operationsbedingter permanenter Aphasien festgehalten werden. In der vorliegenden Studie entwickelte keiner der Patienten, bei dem der LTD über diesem Schwellenwert lag, ein bleibendes sprachliches Defizit. In Betracht auf die nächstgelegene Sprachfaserbahn unter Ausschluss des AF verhielt es sich ähnlich. Hier entwickelte keiner der Patienten mit einem LTD über 11 mm eine bleibende Aphasie, was zu einer Festlegung des Schwellenwertes auf 11 mm führte.

Zusammenfassend konnte die Methode der nTMS-basierten DTI-FT in der vorliegenden Studie zur präoperativen Risikoeinschätzung anhand von LTD-Messungen bei Patienten mit spracheloquenten Hirntumoren validiert werden.

6 Abkürzungsverzeichnis

A/m	Ampere pro Meter
AAT	Aachener Aphasie Test
ACM	Arteriae cerebri mediae
ADC	Apparent diffusion coefficient
ADM	M. abductor digiti minimi
AF	Arcuate fascicle, Fasciculus arcuatus
AG	Arbeitsgruppe
APB	M. abductor pollicis brevis
AVM	Arteriovenöse Malformation
BOLD	Blood oxygenation level dependent, abhängig vom Blutsauerstoffgehalt
CMCT	Central motor conduction time, zentrale motorische Leitungszeit
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
CSD	Constrained spherical deconvolution technique
CST	Kortikospinaler Trakt
DES	Direkte elektrische Stimulation
DSI	Diffusion spectrum imaging, Diffusionspektrum-Bildgebung
DTI	Diffusion tensor imaging, Diffusionstensor-Bildgebung
DTI-FT	Diffusion-tensor-imaging-fiber-tracking, DTI-Faserbahndarstellung
E-Feld	Elektrisches Feld
EMG	Elektromyogramm
FA	Fraktionelle Anisotropie
FACT	Fiber assignment by continuous tracking, Faserbahndarstellung durch kontinuierliches Tracking
FAT	Fractional anisotropy threshold, Schwellenwert der Fraktionellen Anisotropie
FL	Faserlänge
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery, spezielle MRT-Sequenz
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOD	Fiber orientation distribution, Faserorientierungsverteilung
FRT	Funk-Radon-Transformation, Funk-Radon-Umwandlung
FT	Fiber tracking, Faserbahndarstellung
ftCD	Funktionelle transkranielle Dopplersonographie
FW	Freies Wasser

GQI	Generalized Q-sampling/Q-ball imaging, generalisierte Q-Ball-Bildgebung
HARDI	High angular resolution diffusion imaging, Diffusionsbildgebung mit hoher Winkelauflösung
HDFT/ HRFT	High definition fiber tracking/ high resolution fiber tracking, hochauflösende Faserbahndarstellung
Hz	Hertz, 1/s
IAP	Intracarotid amobarbital procedure, Wada-Test
IFOF	Inferior fronto-occipital fascicle, Fasciculus fronto-occipitalis
ILF	Inferior longitudinal fascicle, Fasciculus longitudinalis inferior
IPI	Interpicture interval, Zeitintervall zwischen zwei Objekteinblendungen
LAD	Lesion-to-activation-distance, Tumor-Aktivierungs-Abstand
LED	Lesion-to-eloquence-distance, Tumor-Eloquenz-Abstand
LTD	Lesion-to-tract-distance, Tumor-Sprachbahn-Abstand
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	Motorisch evoziertes Potenzial
MFL	Minimale Faserlänge
MLFT	Multi-Level-Faserbahndarstellung
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation
PT	Pyramidal tract, Pyramidenbahn
PPT	Picture presentation time
QA	Quantitative Anisotropie
QBI	Q-Ball-Bildgebung
QSI	Q-Raum-Bildgebung
rMT	Resting motor threshold, motorische Erregungsschwelle
ROI	Region of Interest
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SA	Standardabweichung
SDF	Spin distribution function, Spin-Verteilungsfunktion
SLF	Superior longitudinal fascicle, Fasciculus longitudinalis superior
SLF-tp	Superior longitudinal fascicle temporo-parietal
SMA	Supplementary motor area, supplementärmotorischer Kortex
SNR	Signal-to-noise ratio, Signal-Rausch-Verhältnis
TE	Echo time, Echozeit
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Repetition time, Repetitionszeit
UF	Uncinate fascicle, Fasciculus uncinatus

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben, meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Dr. med. Nico Sollmann, ohne dessen Engagement die Realisierung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Von Anfang an begleitete er mich als zuverlässiger Betreuer, half mir bei der Einarbeitung in die Thematik, förderte die Publikation sowie die Präsentation der Studie auf wissenschaftlichen Kongressen und stand mir bis zur Niederschrift der letzten Zeile mit Rat und Tat bei.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer und meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sandro Krieg, die mir die erfolgreiche Durchführung meiner Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.

Außerdem möchte ich mich beim gesamten TMS-Team der neurochirurgischen Abteilung am Klinikum rechts der Isar für ihren Beitrag zum Gelingen dieser Studie bedanken. Insbesondere Axel Schröder danke ich für seine Hilfsbereitschaft und seine geduldige und freundliche Art, mit der er mir jegliche Fragen beantwortete und die TMS-Technik zeigte.

Nicht zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinen Eltern Eva und Luciano, meiner Schwester Letizia, meinen besten Freundinnen Laurie und Nathalie und allen anderen Freunden, die mich auf diesem langen Weg begleitet haben, für den Rückhalt in allen Lebenslagen bedanken. Insbesondere Kevin danke ich für seine unermüdliche Unterstützung und Ermutigung zur Fertigstellung der Dissertation. Danke für die Hilfe, die Aufheiterung und die Motivation, die letztlich zum Erfolg dieser Doktorarbeit geführt haben. Ohne Euch hätte ich das nicht geschafft!

8 Publikationen

- Associations between clinical outcome and tractography based on navigated transcranial magnetic stimulation in patients with language-eloquent brain lesions.
Sollmann N., Fratini A., Zhang H., Zimmer C., Meyer B., and Krieg S.M.
Journal of neurosurgery 132.4 (2019): 1033-1042
<https://doi.org/10.3171/2018.12.JNS182988>
- 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., Wildschuetz N., Ille S., Schröder A., Zimmer C., Meyer B. and Krieg S.M.
Cancers 12.5 (2020): 1264.
<https://doi.org/10.3390/cancers12051264>

Literaturverzeichnis

- K. Abhinav, F. C. Yeh, A. Mansouri, G. Zadeh, und J. C. Fernandez-Miranda. High-definition fiber tractography for the evaluation of perilesional white matter tracts in high-grade glioma surgery. *Neuro Oncol*, 17(9):1199–209, 2015. doi: 10.1093/neuonc/nov113.
- B. Abou-Khalil. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia*, 48(3):442–55, 2007. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01012.x.
- V. E. Amassian, R. Q. Cracco, P. J. Maccabee, J. B. Cracco, A. P. Rudell, und L. Eberle. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15(4):288–304, 1998.
- K. Amunts und S. Heim. *Funktionelle Neuroanatomie der Sprache*, S. 425–441. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013. doi: 10.1007/978-3-642-29800-4_26.
- J. M. Anderson, R. Gilmore, S. Roper, , B. Crosson, R. M. Bauer, S. Nadeau, D. Q. Beversdorf, J. R. III Cibula, S. Kortencamp, und andere. Conduction aphasia and the arcuate fasciculus: a reexamination of the wernicke-geschwind model. *Brain and language*, 70(1):1–12, 1999.
- H. Axer, A. G. von Keyserlingk, G. Berks, und D. G. von Keyserlingk. Supra- and infrasyllvian conduction aphasia. *Brain Lang*, 76(3):317–31, 2001. doi: 10.1006/brln.2000.2425.
- H. Axer, C. M. Klingner, und A. Prescher. Fiber anatomy of dorsal and ventral language streams. *Brain Lang*, 127(2):192–204, 2013. doi: 10.1016/j.bandl.2012.04.015.
- N. A. Badcock, A. Nye, und D. V. Bishop. Using functional transcranial doppler ultrasonography to assess language lateralisation: Influence of task and difficulty level. *Laterality*, 17(6):694–710, 2012. doi: 10.1080/1357650X.2011.615128.
- P. D. Bailey, D. Zaca, M. M. Basha, S. Agarwal, S. K. Gujar, H. I. Sair, J. Eng, und J. J. Pillai. Presurgical fmri and dti for the prediction of perioperative motor and language deficits in primary or metastatic brain lesions. *Journal of Neuroimaging*, 25(5):776–784, 2015. doi: 10.1111/jon.12273.
- A. T. Barker, R. Jalinous, und I. L. Freeston. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437):1106–7, 1985. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking).
- P. J. Basser. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine*, 8(7):333–344, 1995. doi: 10.1002/nbm.1940080707.
- P. J. Basser. New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor mr images. *Ann N Y Acad Sci*, 820:123–38, 1997. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb46192.x.
- P. J. Basser, J. Mattiello, und D. LeBihan. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the nmr spin echo. *J Magn Reson B*, 103(3):247–54, 1994. doi: 10.1006/jmrb.1994.1037.
- P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, und A. Aldroubi. In vivo fiber tractography using dt-mri data. *Magn Reson Med*, 44(4):625–32, 2000. doi: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrm17>3.0.co;2-o.
- G. Baumgartner. *Nervensystem*, S. 462–542. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1989. doi: 10.1007/978-3-642-72688-0_14.
- S. Baxendale. The wada test. *Curr Opin Neurol*, 22(2):185–9, 2009. doi: 10.1097/WCO.0b013e328328f32e.
- R. G. Bayrak, X. Wang, K. G. Schilling, J. M. Greer, C. B. Hansen, J. A. Blaber, O. Williams, L. L. Beason-Held, S. M. Resnick, Baxter P. Rogers, und B. A. A. Landman. Tractem: Fast protocols for whole brain deterministic tractography-based white matter atlas. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/651935.
- D. Becker, M. Scherer, P. Neher, C. Jungk, J. Jesser, I. Pflüger, R. Brinster, M. Bendszus, T. Bruckner, K. Maier-Hein, et al. Going beyond diffusion tensor imaging tractography in eloquent glioma surgery—high-resolution fiber tractography: Q-ball or constrained spherical deconvolution? *World neurosurgery*, 134:e596–e609, 2020. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.138.
- D. Becker, P. Neher, C. Jungk, J. Jesser, I. Pflüger, R. Brinster, M. Bendszus, T. Bruckner, K. Maier-Hein, M. Scherer, und A. Unterberg. Comparison of diffusion signal models for fiber tractography in eloquent glioma surgery—determination of accuracy under awake craniotomy conditions. *World Neurosurgery*, 2021. doi: 10.1016/j.wneu.2021.11.006.
- K. Bekelis, S. F. Bakhoun, A. Desai, T. A. MacKenzie, und D. W. Roberts. Outcome prediction in intracranial tumor surgery: the national surgical quality improvement program 2005-2010. *J Neurooncol*, 113(1):57–64, 2013. doi: 10.1007/s11060-013-1089-3.
- L. Bello, M. Gallucci, M. Fava, G. Carrabba, C. Giussani, F. Acerbi, P. Baratta, V. Songa, V. Conte, V. Branca, N. Stocchetti, C. Papagno, und S. M. Gaini. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery*, 60(1):67–80; discussion 80–2, 2007. doi: 10.1227/01.NEU.0000249206.58601.DE.

- L. Bello, A. Gambini, A. Castellano, G. Carrabba, F. Acerbi, E. Fava, C. Giussani, M. Cadioli, V. Blasi, A. Casarotti, C. Papagno, A. K. Gupta, S. Gaini, G. Scotti, and A. Falini. Motor and language dti fiber tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage*, 39(1):369–82, 2008. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.08.031.
- S. R. Benbadis, J. R. Binder, S. J. Swanson, M. Fischer, T. A. Hammeke, G. L. Morris, J. A. Frost, and J. A. Springer. Is speech arrest during wada testing a valid method for determining hemispheric representation of language? *Brain Lang*, 65(3):441–6, 1998. doi: 10.1006/brln.1998.2018.
- M. Benzagmout, P. Gatignol, and H. Duffau. Resection of world health organization grade ii gliomas involving broca’s area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery*, 61(4):741–52; discussion 752–3, 2007. doi: 10.1227/01.NEU.0000298902.69473.77.
- A. Berardelli, M. Inghilleri, G. Cruccu, B. Mercuri, and M. Manfredi. Electrical and magnetic transcranial stimulation in patients with corticospinal damage due to stroke or motor neurone disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81(5):389–96, 1991. doi: 10.1016/0168-5597(91)90028-V.
- M. S. Berger und G. A. Ojemann. Intraoperative brain mapping techniques in neuro-oncology. *Stereotact Funct Neurosurg*, 58(1-4):153–61, 1992. doi: 10.1159/000098989.
- M. S. Berger und R. C. Rostomily. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol*, 34(1):85–101, 1997. doi: 10.1023/a:1005715405413.
- J. Berman. Diffusion mr tractography as a tool for surgical planning. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 17(2):205–14, 2009. doi: 10.1016/j.mric.2009.02.002.
- J. I. Berman, M. S. Berger, S. W. Chung, S. S. Nagarajan, and R. G. Henry. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg*, 107(3):488–94, 2007. doi: 10.3171/JNS-07/09/0488.
- B. Bernal und N. Altman. The connectivity of the superior longitudinal fasciculus: a tractography dti study. *Magnetic resonance imaging*, 28(2):217–225, 2010. doi: 10.1016/j.mri.2009.07.008.
- B. Bernal und A. Ardila. The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain*, 132(Pt 9):2309–16, 2009. doi: 10.1093/brain/awp206.
- G. Bertani, G. Carrabba, F. Raneri, E. Fava, A. Castellano, A. Falini, A. Casarotti, S. M. Gaini, und L. Bello. Predictive value of inferior fronto-occipital fasciculus (ifo) dti-fiber tracking for determining the extent of resection for surgery of frontal and temporal gliomas preoperatively. *J Neurosurg Sci*, 56(2):137–43, 2012. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617176>.
- J. D. Bijsterbosch, A. T. Barker, K. H. Lee, und P. W. Woodruff. Where does transcranial magnetic stimulation (tms) stimulate? modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med Biol Eng Comput*, 50(7):671–81, 2012. doi: 10.1007/s11517-012-0922-8.
- A. Bizzi, V. Blasi, A. Falini, P. Ferroli, M. Cadioli, U. Danesi, D. Aquino, C. Marras, D. Caldiroli, und G. Broggi. Presurgical functional mr imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology*, 248(2):579–89, 2008. doi: 10.1148/radiol.2482071214.
- P. M. Black und S. F. Ronner. Cortical mapping for defining the limits of tumor resection. *Neurosurgery*, 20(6):914–9, 1987. doi: 10.1227/00006123-198706000-00016.
- K. Bockhorst, T. Els, K. Kohnno, und M. Hoehn-Berlage. Localization of experimental brain tumors in mri by gadolinium porphyrin. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 60:347–9, 1994. doi: 10.1007/978-3-7091-9334-1_93.
- P. S. Boggio und A. Nunes. Repeated sessions of noninvasive brain dc stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative neurology and neuroscience*, 25(2):123–129, 2007. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17726271/>.
- S. Borchers, M. Himmelbach, N. Logothetis, und H. Karnath. Direct electrical stimulation of human cortex—the gold standard for mapping brain functions? *Nature Reviews Neuroscience*, 13(1):63–70, 2012. doi: 10.1038/nrn3140.
- B. Boroojerdi, H. Foltys, T. Krings, U. Spetzger, A. Thron, und R. Topper. Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Clin Neurophysiol*, 110(4):699–704, 1999. doi: 10.1016/s1388-2457(98)00027-3.
- S. M. Bowyer und J. E. Moran. Meg localization of language-specific cortex utilizing mr-focuss. *Neurology*, 62(12):2247–2255, 2004. doi: 10.1212/01.WNL.0000130385.21160.7A.
- J. P. Brasil-Neto, L. G. Cohen, M. Panizza, J. Nilsson, B. J. Roth, und M. Hallett. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol*, 9(1):132–6, 1992. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1552001>.
- J. I. Breier, P. G. Simos, G. Zouridakis, J. W. Wheless, L. J. Willmore, J. E. Constantinou, W. W. Maggio, und A. C. Papanicolaou. Language dominance determined by magnetic source imaging: a comparison with the wada procedure. *Neurology*, 53(5):938–45, 1999. doi: 10.1212/wnl.53.5.938.
- J. Brennan und L. Pylkkanen. The time-course and spatial distribution of brain activity associated with sentence processing. *Neuroimage*, 60(2):1139–48, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.030.

- N. M. P. Brennan. Object naming is a more sensitive measure of speech localization than number counting: Converging evidence from direct cortical stimulation and fmri. *Neuroimage*, 37 Suppl 1:S100–8, 2007. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.052.
- P. Broca. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d’une observation d’aphémie (perte de la parole). *Bulletin et Memoires de la Societe anatomique de Paris*, 6:330–357, 1861.
- K. Brodman. *Vergleichende Lokalisationstheorie der Großhirnrinde : in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig, 1925.
- M. Bucci, M. L. Mandelli, J. I. Berman, B. Amirbekian, C. Nguyen, M. S. Berger, and R. G. Henry. Quantifying diffusion mri tractography of the corticospinal tract in brain tumors with deterministic and probabilistic methods. *Neuroimage Clin*, 3: 361–8, 2013. doi: 10.1016/j.nicl.2013.08.008.
- C. Buchel, T. Raedler, M. Sommer, M. Sach, C. Weiller, and M. A. Koch. White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor mri study. *Cereb Cortex*, 14(9):945–51, 2004. doi: 10.1093/cercor/bhh055.
- D. V. Buonomano und M. M. Merzenich. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*, 21:149–86, 1998. doi: 10.1146/annurev.neuro.21.1.149.
- K. Burdach. *Vom Baue und Leben des Gehirns und Rückenmarks*, volume 2. Dyk, Leipzig, 1822.
- U. Burgel, B. Madler, C. R. Honey, A. Thron, J. Gilsbach, and V. A. Coenen. Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. *Cent Eur Neurosurg*, 70(1):27–35, 2009. doi: 10.1055/s-0028-1087212.
- A. Castellano, S. Cirillo, L. Bello, M. Riva, and A. Falini. Functional mri for surgery of gliomas. *Curr Treat Options Neurol*, 19(10):34, 2017. doi: 10.1007/s11940-017-0469-y.
- E. M. Castillo. Integrating sensory and motor mapping in a comprehensive meg protocol: clinical validity and replicability. *Neuroimage*, 21(3):973–983, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.020.
- E. M. Castillo, P. G. Simos, V. Venkataraman, J. I. Breier, J. W. Wheless, and A. C. Papanicolaou. Mapping of expressive language cortex using magnetic source imaging. *Neurocase*, 7(5):419–22, 2001. doi: 10.1076/neur.7.5.419.16249.
- M. Catani und M. Mesulam. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*, 44(8):953–61, 2008. doi: 10.1016/j.cortex.2008.04.002.
- M. Catani und M. Thiebaut de Schotten. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8):1105–32, 2008. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.004.
- M. Catani, R. J. Howard, S. Pajevic, und D. K. Jones. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17(1):77–94, 2002. doi: 10.1006/nimg.2002.1136.
- M. Catani, D. K. Jones, R. Donato, und D. H. Ffytche. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 126(Pt 9): 2093–107, 2003. doi: 10.1093/brain/awg203.
- M. Catani, D. K. Jones, und D. H. ffytche. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*, 57(1):8–16, 2005. doi: 10.1002/ana.20319.
- M. Catani, M. P. Allin, M. Husain, L. Pugliese, M. M. Mesulam, R. M. Murray, und D. K. Jones. Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(43):17163–8, 2007. doi: 10.1073/pnas.0702116104.
- E. Caverzasi und S. L. Hervey-Jumper. Identifying preoperative language tracts and predicting postoperative functional recovery using hardi q-ball fiber tractography in patients with gliomas. *Journal of neurosurgery*, 125(1):33–45, 2016. doi: 10.3171/2015.6.JNS142203.
- P. Celticki. Generalized q-sampling imaging fiber tractography reveals displacement and infiltration of fiber tracts in low-grade gliomas. *Neuroradiology*, 60(3):267–280, 2018. doi: 10.1007/s00234-018-1985-5.
- E. F. Chang, D. D. Wang, D. W. Perry, N. M. Barbaro, und M. S. Berger. Homotopic organization of essential language sites in right and bilateral cerebral hemispheric dominance. *J Neurosurg*, 114(4):893–902, 2011. doi: 10.3171/2010.11.JNS10888.
- E. F. Chang, K. P. Raygor, und M. S. Berger. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg*, 122(2):250–61, 2015. doi: 10.3171/2014.10.JNS132647.
- S. M. Chang, I. F. Parney, M. McDermott, 2nd Barker, F. G., M. H. Schmidt, W. Huang, Jr. Laws, E. R., K. O. Lillehei, M. Bernstein, H. Brem, A. E. Sloan, und M. Berger. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the glioma outcome project. *J Neurosurg*, 98(6):1175–81, 2003. doi: 10.3171/jns.2003.98.6.1175.
- S. Chanraud. Mr diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychology review*, 20(2):209–225, 2010. doi: 10.1007/s11065-010-9129-7.
- R. Chen, J. Classen, C. Gerloff, P. Celnik, E. M. Wassermann, M. Hallett, und L. G. Cohen. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5):1398–403, 1997. doi: 10.1212/wnl.48.5.1398.
- T. L. Chenevert, J. A. Brunberg, und J. G. Pipe. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with mr techniques in vivo. *Radiology*, 177(2):401–5, 1990. doi: 10.1148/radiology.177.2.2217776.

- A. Chervyakov, M. Piradov, L. Chernikova, M. Nazarova, V. Gnezditsky, N. Savitskaya, und P. Fedin. Capability of navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (randomized blind sham-controlled study). *Journal of the Neurological Sciences*, 333:e246–e247, 2013. doi: 10.1016/j.jns.2013.07.955. Clinicaltrials.gov identifier: NCT01652677.
- I. Ciric, M. Ammirati, N. Vick, und M. Mikhael. Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results. gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery*, 21(1):21–6, 1987. doi: 10.1227/00006123-198707000-00005.
- C. A. Clark. White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? *Neuroimage*, 20(3):1601–1608, 2003. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.07.022.
- S. Clarke, A. Bellmann Thiran, P. Maeder, M. Adriani, O. Vernet, L. Regli, O. Cuisenaire, und J. P. Thiran. What and where in human audition: selective deficits following focal hemispheric lesions. *Exp Brain Res*, 147(1):8–15, 2002. doi: 10.1007/s00221-002-1203-9.
- L. G. Cohen. Correlation of transcranial magnetic stimulation (tcms), direct cortical stimulation (dcs) and somatosensory evoked potentials (sep) for mapping of hand motor representation area (hmra). *Neurology*, 39:375, 1989.
- L. G. Cohen, B. J. Roth, J. Nilsson, N. Dang, M. Panizza, S. Bandinelli, W. Friauf, und M. Hallett. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. technical considerations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 75(4): 350–357, 1990. doi: 10.1016/0013-4694(90)90113-X.
- R. T. Constable. Challenges in fmri and its limitations. In *Functional MRI*, S. 75–98. Springer, 2006. doi: 10.1007/978-1-4419-1329-6_4.
- A. Conti, G. Raffa, F. Granata, V. Rizzo, A. Germano, und F. Tomasello. Navigated transcranial magnetic stimulation for komatotopic tractography of the corticospinal tract. *Neurosurgery*, 10 Suppl 4:542–54; discussion 554, 2014. doi: 10.1227/NEU.0000000000000502.
- T. E. Conturo. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(18):10422–10427, 1999. doi: 10.1073/pnas.96.18.10422.
- D. P. Corina, E. K. Gibson, R. Martin, A. Poliakov, J. Brinkley, und G. A. Ojemann. Dissociation of action and object naming: evidence from cortical stimulation mapping. *Hum Brain Mapp*, 24(1):1–10, 2005. doi: 10.1002/hbm.20063.
- D. P. Corina, B. C. Loudermilk, L. Detwiler, R. F. Martin, J. F. Brinkley, und G. Ojemann. Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: implications for models of language representation. *Brain Lang*, 115(2):101–12, 2010. doi: 10.1016/j.bandl.2010.04.001.
- Moheb Costandi. Hirnasymmetrie. In *50 Schlüsselideen Hirnforschung*, S. 40–43. Springer, 2015. doi: 10.1007/978-3-662-44191-6_11.
- E. Cousin, M. Baciú, C. Pichat, P. Kahane, und J. F. Le Bas. Functional mri evidence for language plasticity in adult epileptic patients: Preliminary results. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4(1):235–46, 2008. doi: 10.2147/ndt.s2330.
- M. D. Cykowski, O. Coulon, P. V. Kochunov, K. Amunts, J. L. Lancaster, A. R. Laird, D. C. Glahn, und P. T. Fox. The central sulcus: an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. *Cereb Cortex*, 18(9):1999–2009, 2008. doi: 10.1093/cercor/bhm224.
- N. Danner, M. Kononen, L. Saisanen, R. Laitinen, E. Mervaala, und P. Julkunen. Effect of individual anatomy on resting motor threshold-computed electric field as a measure of cortical excitability. *J Neurosci Methods*, 203(2):298–304, 2012. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.10.004.
- A. De Benedictis und H. Duffau. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery*, 68(6): 1709–23; discussion 1723, 2011. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182124690.
- A. De Benedictis, S. Moritz-Gasser, und H. Duffau. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*, 66(6):1074–84; discussion 1084, 2010. doi: 10.1227/01.NEU.0000369514.74284.78.
- M. Deppe, S. Knecht, H. Henningsen, und E. B. Ringelstein. Average: a windows® program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *Journal of neuroscience methods*, 75(2):147–154, 1997. doi: 10.1016/S0165-0270(97)00067-8.
- M. Deppe, E. B. Ringelstein, und S. Knecht. The investigation of functional brain lateralization by transcranial doppler sonography. *Neuroimage*, 21(3):1124–46, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.016.
- M. Descoteaux. *High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI)*, S. 1–25. John Wiley and Sons, Ltd, 2015. doi: 10.1002/047134608X.W8258.
- J. A. Detre und J. Wang. Technical aspects and utility of fmri using bold and asl. *Clin Neurophysiol*, 113(5):621–34, 2002. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00038-x.
- J. T. Devlin und K. E. Watkins. Stimulating language: insights from tms. *Brain*, 130(Pt 3):610–22, 2007. doi: 10.1093/brain/awl331.
- J. T. Devlin und K. E. Watkins. Investigating language organization with tms. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*, 479:470–499, 2008. doi: 10.1016/s0165-0270(97)00067-8.
- A. S. Dick und P. Tremblay. Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connectonal anatomy of language. *Brain*, 135(Pt 12):3529–50, 2012. doi: 10.1093/brain/aw222.

- M. Doran, J. V. Hajnal, N. Van Bruggen, M. D. King, I. R. Young, and G. M. Bydder. Normal and abnormal white matter tracts shown by mr imaging using directional diffusion weighted sequences. *J Comput Assist Tomogr*, 14(6):865–73, 1990. doi: 10.1097/00004728-199011000-00001.
- H. Duffau. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *The Lancet Neurology*, 4(8):476–486, 2005. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70140-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70140-X).
- H. Duffau. New concepts in surgery of who grade ii gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity—a review. *J Neurooncol*, 79(1):77–115, 2006a. doi: 10.1007/s11060-005-9109-6.
- H. Duffau. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci*, 13(9):885–97, 2006b. doi: 10.1016/j.jocn.2005.11.045.
- H. Duffau. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin*, 37(6):373–82, 2007. doi: 10.1016/j.neucli.2007.09.003.
- H. Duffau. Brain plasticity and tumors. In *Advances and technical standards in neurosurgery*, S. 3–33. Springer, 2008. doi: 10.1007/978-3-211-72283-1_1.
- H. Duffau. Introduction. surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology. *Neurosurg Focus*, 28(2):Intro, 2010. doi: 10.3171/2009.12.FOCUS.FEB2010.INTRO.
- H. Duffau. The necessity of preserving brain functions in glioma surgery: the crucial role of intraoperative awake mapping. *World Neurosurg*, 76(6):525–7, 2011. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.040.
- H. Duffau. Diffusion tensor imaging is a research and educational tool, but not yet a clinical tool. *World neurosurgery*, 82(1-2):e43, 2014. doi: 10.1016/j.wneu.2013.08.054.
- H. Duffau, L. Capelle, D. Denvil, N. Sichez, P. Gatignol, M. Lopes, M. C. Mitchell, J. P. Sichez, and R. Van Effenterre. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(7):901–7, 2003. doi: 10.1136/jnnp.74.7.901.
- H. Duffau, M. Lopes, F. Arthuis, A. Bitar, J. P. Sichez, R. Van Effenterre, and L. Capelle. 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):845–51, 2005. doi: 10.1136/jnnp.2004.048520.
- H. Duffau, S. T. Peggy Gatignol, E. Mandonnet, L. Capelle, and L. Taillandier. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with grade ii glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg*, 109(3):461–71, 2008. doi: 10.3171/JNS/2008/109/9/0461.
- H. Duffau, S. Moritz-Gasser, and E. Mandonnet. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang*, 131:1–10, 2014. doi: 10.1016/j.bandl.2013.05.011.
- R. J. Dym, J. Burns, K. Freeman, and M. L. Lipton. Is functional mr imaging assessment of hemispheric language dominance as good as the wada test?: a meta-analysis. *Radiology*, 261(2):446–55, 2011. doi: 10.1148/radiol.11101344.
- T. A. Dziedzic, A. Balasa, M. P. Jezewski, L. Michalowski, and A. Marchel. White matter dissection with the klingler technique: a literature review. *Brain Structure and Function*, 226(1):13–47, 2021. doi: 10.1007/s00429-020-02157-9.
- H. Eaton. Electric field induced in a spherical volume conductor from arbitrary coils: application to magnetic stimulation and meg. *Med Biol Eng Comput*, 30(4):433–40, 1992. doi: 10.1007/bf02446182.
- U. Ebeling, U. D. Schmid, and H. J. Reulen. Tumour-surgery within the central motor strip: surgical results with the aid of electrical motor cortex stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*, 101(3-4):100–7, 1989. doi: 10.1007/BF01410522.
- W. Eisner. Elektrophysiologisches neuromonitoring in der neurochirurgie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2(3):28–55, 2001. URL <https://www.kup.at/kup/pdf/889.pdf>.
- W. Eisner, H. J. Reulen, J. Ilmberger, U. Swozil, and K. Bise. Intraoperative mapping of eloquent brain areas. *Front Radiat Ther Oncol*, 33:28–36, 1999. doi: 10.1159/000061244.
- S. Epelbaum, P. Pinel, R. Gaillard, C. Delmaire, M. Perrin, S. Dupont, S. Dehaene, and L. Cohen. Pure alexia as a disconnection syndrome: new diffusion imaging evidence for an old concept. *Cortex*, 44(8):962–74, 2008. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.003.
- C. M. Epstein. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, 40(4):666–666, 1990.
- C. M. Epstein. Transcranial magnetic stimulation: language function. *J Clin Neurophysiol*, 15(4):325–32, 1998. doi: 10.1097/00004691-199807000-00004.
- C. M. Epstein, J. J. Lah, K. Meador, J. D. Weissman, L. E. Gaitan, and B. Dihenia. Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology*, 47(6):1590–3, 1996. doi: 10.1212/wnl.47.6.1590.
- J. M. Espadaler and G. Conesa. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation (tms) for language mapping: a new tool for surgical planning. In *Brain Mapping*, S. 253–261. Springer, 2011. doi: 10.1007/978-3-7091-0723-2_19.

- G. J. Ettinger, M. E. Leventon, W. E. Grimson, R. Kikinis, L. Gugino, W. Cote, L. Sprung, L. Aglio, M. E. Shenton, G. Potts, V. L. Hernandez, and E. Alexander. Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. *Med Image Anal*, 2(2):133–42, 1998. doi: 10.1016/S1361-8415(98)80008-x.
- S. Farquharson, J. D. Tournier, F. Calamante, G. Fابيني, M. Schneider-Kolsky, G. D. Jackson, and A. Connelly. White matter fiber tractography: why we need to move beyond dti. *J Neurosurg*, 118(6):1367–77, 2013. doi: 10.3171/2013.2.JNS121294.
- E. Fernandez, A. Alfaro, and J. M. Tormos. Mapping of the human visual cortex using image-guided transcranial magnetic stimulation. *Brain research protocols*, 10(2):115–124, 2002. doi: 10.1016/S1385-299X(02)00189-7.
- G. Fernandez, K. Specht, S. Weis, I. Tendolkar, M. Reuber, J. Fell, P. Klaver, J. Ruhlmann, J. Reul, and C. E. Elger. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fmri. *Neurology*, 60(6):969–75, 2003. doi: 10.1212/01.wnl.0000049934.34209.2e.
- A. Fernandez Coello, S. Moritz-Gasser, J. Martino, M. Martinoni, R. Matsuda, and H. Duffau. Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor location and functional networks. *J Neurosurg*, 119(6):1380–94, 2013. doi: 10.3171/2013.6.JNS122470.
- J. C. Fernandez-Miranda, S. Pathak, J. Engh, K. Jarbo, T. Verstynen, F. C. Yeh, Y. Wang, A. Mintz, F. Boada, W. Schneider, and R. Friedlander. High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery*, 71(2):430–53, 2012. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182592faa.
- J. C. Fernandez-Miranda, Y. Wang, S. Pathak, L. Stefaneau, T. Verstynen, and F. C. Yeh. Asymmetry, connectivity, and segmentation of the arcuate fascicle in the human brain. *Brain Struct Funct*, 220(3):1665–80, 2015. doi: 10.1007/s00429-014-0751-7.
- P. Ferroli, M. Broggi, S. Schiavolin, F. Acerbi, V. Bettamio, D. Caldiroli, A. Cusin, E. La Corte, M. Leonardi, A. Raggi, M. Schiariti, S. Visintini, A. Franzini, and G. Broggi. Predicting functional impairment in brain tumor surgery: the big five and the milan complexity scale. *Neurosurg Focus*, 39(6):E14, 2015. doi: 10.3171/2015.9.FOCUS15339.
- P. Fillard and G. Gerig. Analysis tool for diffusion tensor mri. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, S. 967–968. Springer, 2003. doi: 10.1007/978-3-540-39903-2_126.
- A. M. Findlay, J. B. Ambrose, D. A. Cahn-Weiner, J. F. Houde, S. Honma, L. B. Hinkley, M. S. Berger, S. S. Nagarajan, and H. E. Kirsch. Dynamics of hemispheric dominance for language assessed by magnetoencephalographic imaging. *Ann Neurol*, 71(5):668–86, 2012. doi: 10.1002/ana.23530.
- D. B. FitzGerald, G. R. Cosgrove, S. Ronner, H. Jiang, B. R. Buchbinder, J. W. Belliveau, B. R. Rosen, and R. R. Benson. Location of language in the cortex: a comparison between functional mr imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18(8):1529–39, 1997. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9296196>.
- S. S. Flitman, J. Grafman, E. M. Wassermann, V. Cooper, J. O’Grady, A. Pascual-Leone, and M. Hallett. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 50(1):175–81, 1998. doi: 10.1212/wnl.50.1.175.
- C. J. Fox, G. Iaria, and J. J. Barton. Disconnection in prosopagnosia and face processing. *Cortex*, 44(8):996–1009, 2008. doi: 10.1016/j.cortex.2008.04.003.
- V. H. Fraga de Abreu, K. K. Peck, N. M. Petrovich-Brennan, K. M. Woo, and A. I. Holodny. Brain tumors: The influence of tumor type and routine mr imaging characteristics at bold functional mr imaging in the primary motor gyrus. *Radiology*, 281(3):876–883, 2016. doi: 10.1148/radiol.2016151951.
- D. Frey, V. Strack, E. Wiener, D. Jussen, P. Vajkoczy, and T. Picht. A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. *Neuroimage*, 62(3):1600–9, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.05.059.
- D. Frey, S. Schilt, V. Strack, A. Zdunczyk, J. Rosler, B. Niraula, P. Vajkoczy, and T. Picht. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol*, 16(10):1365–72, 2014. doi: 10.1093/neuonc/nou110.
- S. Frey, P. Kostopoulos, and M. Petrides. Orbitofrontal contribution to auditory encoding. *Neuroimage*, 22(3):1384–9, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.018.
- A. D. Friederici. Neurobiology of syntax as the core of human language. *Biolinguistics*, 11:325–338, 2017. URL https://pure.mpg.de/rest/items/item_3021087/component/file_3021137/content.
- N. Fujiwara, K. Sakatani, Y. Katayama, Y. Murata, T. Hoshino, C. Fukaya, and T. Yamamoto. Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in bold contrast functional mri of patients with brain tumors. *Neuroimage*, 21(4):1464–71, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.042.
- M. Fukunaga, C. Tanaka, M. Umeda, T. Ebisu, I. Aoki, T. Higuchi, and S. Naruse. [three-dimensional brain mapping using fmri]. *No To Shinkei*, 49(10):905–13, 1997. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9368888>.
- K. S. Funder and J. Steinmetz. Post-operative cognitive dysfunction—lessons from the ispodc studies. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2(3):94–97, 2012. doi: 10.3238/arztebl.2014.0119.
- F. Gaillard. Broca’s and wernicke’s areas (illustration). <https://radiopaedia.org/>, 2015. doi: 10.53347/rID-36062. Online; accessed on 08 Feb 2022.

- R. A. Galuske, W. Schlote, H. Bratzke, and W. Singer. Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science*, 289(5486):1946–9, 2000. doi: 10.1126/science.289.5486.1946.
- J. Gempt, A. Forschler, N. Buchmann, H. Pape, Y. M. Ryang, S. M. Krieg, C. Zimmer, B. Meyer, and F. Ringel. Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance. *J Neurosurg*, 118(4):801–8, 2013. doi: 10.3171/2012.12.JNS12125.
- N. Geschwind. The organization of language and the brain. *Science*, 170(3961):940–4, 1970. doi: 10.1126/science.170.3961.940.
- N. Geschwind und W. Levitsky. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*, 161(3837):186–7, 1968. doi: 10.1126/science.161.3837.186.
- S. M. Gierhan. Connections for auditory language in the human brain. *Brain Lang*, 127(2):205–21, 2013. doi: 10.1016/j.bandl.2012.11.002.
- K. Giglhuber, S. Maurer, and C. Zimmer. Mapping visuospatial attention: the greyscales task in combination with repetitive navigated transcranial magnetic stimulation. *BMC neuroscience*, 19(1):1–14, 2018. doi: 10.1186/s12868-018-0440-1.
- C. Giussani, F. E. Roux, J. Ojemann, E. P. Sganzerla, D. Pirillo, and C. Papagno. 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):113–20, 2010. doi: 10.1227/01.NEU.0000360392.15450.C9.
- S. Gong, F. Zhang, I. Norton, W. I. Essayed, P. Unadkat, L. Rigolo, O. Pasternak, Y. Rathi, L. Hou, A. J. Golby, and L. J. O’Donnell. Free water modeling of peritumoral edema using multi-fiber tractography: Application to tracking the arcuate fasciculus for neurosurgical planning. *PLoS One*, 13(5):e0197056, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0197056.
- C. B. Goodlett, P. T. Fletcher, J. H. Gilmore, and G. Gerig. Group analysis of dti fiber tract statistics with application to neurodevelopment. *Neuroimage*, 45(1 Suppl):S133–42, 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.060.
- M. Graif, G. M. Bydder, R. E. Steiner, P. Niendorf, D. G. Thomas, and I. R. Young. Contrast-enhanced mr imaging of malignant brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*, 6(6):855–62, 1985. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3934926>.
- J. D. Griffiths, W. D. Marslen-Wilson, E. A. Stamatakis, and L. K. Tyler. Functional organization of the neural language system: dorsal and ventral pathways are critical for syntax. *Cereb Cortex*, 23(1):139–47, 2013. doi: 10.1093/cercor/bhr386.
- L. D. Gugino, J. R. Romero, L. Aglio, D. Titone, M. Ramirez, A. Pascual-Leone, E. Grimson, N. Weisenfeld, R. Kikinis, and M. E. Shenton. Transcranial magnetic stimulation coregistered with mri: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. *Clin Neurophysiol*, 112(10):1781–92, 2001. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00633-2.
- A. Haag und S. Knake. The wada test in austrian, dutch, german, and swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures. *Epilepsy Behav*, 13(1):83–9, 2008. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.02.012.
- S. Haag, A. and Bonelli, F. Woermann, and M. J. Koepp. Funktionelle bildgebung von sprachfunktionen. *Zeitschrift für Epileptologie*, 25(3):182–187, 2012. doi: 10.1007/s10309-012-0257-3.
- M. M. Haglund, M. S. Berger, M. Shamseldin, E. Lettich, and G. A. Ojemann. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery*, 34(4):567–76; discussion 576, 1994. doi: 10.1227/00006123-199404000-00001.
- P. Hagmann, L. Cammoun, R. Martuzzi, P. Maeder, S. Clarke, J. P. Thiran, and R. Meuli. Hand preference and sex shape the architecture of language networks. *Hum Brain Mapp*, 27(10):828–35, 2006. doi: 10.1002/hbm.20224.
- P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, S. Gerhard, P. E. Grant, V. Wedeen, R. Meuli, J. P. Thiran, C. J. Honey, and O. Sporns. Mr connectomics: Principles and challenges. *J Neurosci Methods*, 194(1):34–45, 2010. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.01.014.
- P. Hagoort. Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca’s region and beyond. *Curr Opin Neurobiol*, 28:136–41, 2014. doi: 10.1016/j.conb.2014.07.013.
- P. Hagoort. The neurobiology of language beyond single-word processing. *Science*, 366(6461):55–58, 2019. doi: 10.1126/science.aax0289.
- M. Hallett. Transcranial magnetic stimulation: a useful tool for clinical neurophysiology. *Annals of neurology*, 40(3):344, 1996. doi: 10.1002/ana.410400303.
- M. Hallett. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2):187–99, 2007. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- Mark Hallett. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792):147–150, 2000. doi: 10.1038/35018000.
- C. Hammond. *Cellular and molecular neurophysiology*. Academic Press, 2014. ISBN 9780123970329.
- H. Hannula, S. Ylioja, A. Pertovaara, A. Korvenoja, J. Ruohonen, R. J. Ilmoniemi, and S. Carlson. Somatotopic blocking of sensation with navigated transcranial magnetic stimulation of the primary somatosensory cortex. *Hum Brain Mapp*, 26(2):100–9, 2005. doi: 10.1002/hbm.20142.
- W.J. Hardcastle. *Physiology of speech production: an introduction for speech scientists*. Academic Press, 1976. ISBN 9780123249500. URL <https://books.google.lu/books?id=OcFqAAAAAAAJ>.

- T. Hauck, N. Tanigawa, M. Probst, A. Wohlschlaeger, S. Ille, N. Sollmann, S. Maurer, C. Zimmer, F. Ringel, B. Meyer, and S. M. Krieg. Stimulation frequency determines the distribution of language positive cortical regions during navigated transcranial magnetic brain stimulation. *BMC Neurosci*, 16:5, 2015a. doi: 10.1186/s12868-015-0143-9.
- T. Hauck, N. Tanigawa, M. Probst, A. Wohlschlaeger, S. Ille, N. Sollmann, S. Maurer, C. Zimmer, F. Ringel, B. Meyer, and S. M. Krieg. Task type affects location of language-positive cortical regions by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation mapping. *PLoS One*, 10(4):e0125298, 2015b. doi: 10.1371/journal.pone.0125298.
- W. D. Heiss, A. Thiel, J. Kessler, and K. Herholz. Disturbance and recovery of language function: correlates in pet activation studies. *Neuroimage*, 20 Suppl 1:S42–9, 2003. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.005.
- F. Henderson, K. G. Abdullah, R. Verma, and S. Brem. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential. *Neurosurg Focus*, 48(2):E6, 2020. doi: 10.3171/2019.11.FOCUS19785.
- J. C. Hernandez-Pavon, N. Makela, H. Lehtinen, P. Lioumis, and J. P. Makela. Effects of navigated tms on object and action naming. *Front Hum Neurosci*, 8:660, 2014. doi: 10.3389/fnhum.2014.00660.
- S. L. Hervey-Jumper, J. Li, D. Lau, A. M. Molinaro, D. W. Perry, L. Meng, and M. S. Berger. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg*, 123(2):325–39, 2015. doi: 10.3171/2014.10.JNS141520.
- U. Herwig und C. Schonfeldt-Lecuona. [the study of central nervous information processing with transcranial magnetic stimulation]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 68(7):289–300, 2000. doi: 10.1055/s-2000-11540.
- U. Herwig, C. Schonfeldt-Lecuona, A. P. Wunderlich, C. von Tiesenhäusen, A. Thielscher, H. Walter, and M. Spitzer. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res*, 108(2):123–31, 2001. doi: 10.1016/S0925-4927(01)00121-4.
- R. L. Heschl. Über die vordere quere schläfenwindung. In *Des Menschlichen Grosshirns*. Braumüller Wien, 1878.
- G. Hickok und D. Poeppel. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2):67–99, 2004. doi: 10.1016/j.cognition.2003.10.011.
- K. Hilari und S. Byng. Health-related quality of life in people with severe aphasia. *Int J Lang Commun Disord*, 44(2):193–205, 2009. doi: 10.1080/13682820802008820.
- H. Hinrichs. *Magnetenzephalographie (MEG)*. Klinische Elektroenzephalographie. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. doi: 10.1007/978-3-642-19943-1_21.
- M. Hirnstein, R. Westerhausen, M. S. Korsnes, and K. Hugdahl. Sex differences in language asymmetry are age-dependent and small: a large-scale, consonant-vowel dichotic listening study with behavioral and fmri data. *Cortex*, 49(7):1910–21, 2013. doi: 10.1016/j.cortex.2012.08.002.
- H. J. Hoeft. [clinical-anatomical contribution to the knowledge of aphasia for repeated words (conduction aphasia)]. *Dtsch Z Nervenheilkd*, 175(6):560–94, 1957. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13427578>.
- A. I. Holodny, M. Schulder, W. C. Liu, J. Wolko, J. A. Maldjian, and A. J. Kalnin. The effect of brain tumors on bold functional mr imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(8):1415–22, 2000. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11003273>.
- A. I. Holodny, M. Schulder, A. Ybasco, and W. C. Liu. Translocation of broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma. *J Comput Assist Tomogr*, 26(6):941–3, 2002. doi: 10.1097/00004728-200211000-00014.
- B. L. Hou, M. Bradbury, K. K. Peck, N. M. Petrovich, P. H. Gutin, and A. I. Holodny. Effect of brain tumor neovasculature defined by rcbv on bold fmri activation volume in the primary motor cortex. *Neuroimage*, 32(2):489–97, 2006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.188.
- W. Huber, K. Poeck, D. Weniger, and K. Willmes. *Aachener Aphasia Test (AAT)*. Hogrefe Verlag, Göttingen, 1983.
- S. Ille, A. Kelm, A. Schroeder, L.E. Albers, C. Negwer, V. M. Butenschoen, N. Sollmann, T. Picht, P. Vajkoczy, B Meyer, and S. M. Krieg. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation improves the outcome of postsurgical paresis in glioma patients – a randomized, double-blinded trial. *Brain Stimulation*, 14(4):780–787, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.026>.
- R. J. Ilmoniemi, J. Ruohonen, and J. Karhu. Transcranial magnetic stimulation—a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng*, 27(3-5):241–84, 1999. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864281>.
- P. Indefrey. The spatial and temporal signatures of word production components: a critical update. *Front Psychol*, 2:255, 2011. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00255.
- T. Ius, E. Angelini, M. Thiebaut de Schotten, E. Mandonnet, and H. Duffau. 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, 2011. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.022.
- M. Jahanshahi und J. Rothwell. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res*, 131(1):1–9, 2000. doi: 10.1007/s002219900224.
- P. Jennum, L. Friberg, A. Fuglsang-Frederiksen, and M. Dam. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 44(2):269–73, 1994. doi: 10.1212/wnl.44.2.269.

- B. Jeurissen und A. Leemans. Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. *Human brain mapping*, 32(3):461–479, 2011. doi: 10.1002/hbm.21032.
- Z. Jiang, A. Krainik, O. David, C. Salon, I. Tropres, D. Hoffmann, N. Pannetier, E. L. Barbier, E. R. Bombin, J. Warnking, C. Pasteris, S. Chabardes, F. Berger, S. Grand, C. Segebarth, E. Gay, und J. F. Le Bas. Impaired fmri activation in patients with primary brain tumors. *Neuroimage*, 52(2):538–48, 2010. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.194.
- Yuming Jiao, Fuxin Lin, Jun Wu, Hao Li, Lijun Wang, Zhen Jin, Shuo Wang, und Yong Cao. A supplementary grading scale combining lesion-to-eloquence distance for predicting surgical outcomes of patients with brain arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*, 128(2):530–540, 2017. doi: 10.3171/2016.10.JNS161415.
- Z. Jin, Y. Bao, Y. Wang, Z. Li, X. Zheng, S. Long, und Y. Wang. Differences between generalized q-sampling imaging and diffusion tensor imaging in visualization of crossing neural fibers in the brain. *Surgical and radiologic anatomy*, 41(9):1019–1028, 2019. doi: 10.1007/s00276-019-02264-1.
- J. M. Jo, Y. H. Kim, und et al. Enhancing the working memory of stroke patients using tdc. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 88(5):404–409, 2009. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181a0e4cb.
- D. K. Jones und A. Simmons. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor mri. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 42(1):37–41, 1999. doi: 10.1002/(SICI)1522-2594(199907)42:1<37::AID-MRM7>3.0.CO;2-O.
- P. Julkunen, L. Saisanen, N. Danner, E. Niskanen, T. Hukkanen, E. Mervaala, und M. Kononen. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage*, 44(3):790–5, 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.040.
- U. Jürgens. Neural pathways underlying vocal control. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(2):235–58, 2002. doi: 10.1016/s0149-7634(01)00068-9.
- G. E. Keles, B. Anderson, und M. S. Berger. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol*, 52(4):371–9, 1999. doi: 10.1016/s0090-3019(99)00103-2.
- C. A. Kell. Functional imaging of physiological and pathological speech production. *Nervenarzt*, 85(6):701–7, 2014. doi: 10.1007/s00115-013-3996-0.
- S. Khalsa, S. D. Mayhew, M. Chechlacz, M. Bagary, und A. P. Bagshaw. The structural and functional connectivity of the posterior cingulate cortex: comparison between deterministic and probabilistic tractography for the investigation of structure-function relationships. *Neuroimage*, 102 Pt 1:118–27, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.022.
- E. L. Kier, L. H. Staib, L. M. Davis, und R. A. Bronen. Mr imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and meyer’s loop of the optic radiation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(5):677–91, 2004. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15140705>.
- T. Klingberg, M. Hedehus, E. Temple, T. Salz, J. D. Gabrieli, M. E. Moseley, und R. A. Poldrack. Microstructure of temporoparietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*, 25(2):493–500, 2000. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80911-3.
- Josef Klingler. *Erleichterung der makroskopischen Präparation des Gehirns durch den Gefrierprozess*. Orell Füssli, 1935.
- W. Klomjai, R. Katz, und A. Lackmy-Vallee. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (tms) and repetitive tms (rtsms). *Ann Phys Rehabil Med*, 58(4):208–213, 2015. doi: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
- S. Kloppel, T. Baumer, J. Kroeger, M. A. Koch, C. Buchel, A. Munchau, und H. R. Siebner. The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *Neuroimage*, 40(4):1782–91, 2008. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.019.
- S. Knake und A. Haag. Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy: A functional transcranial doppler sonography study of brain plasticity. *Epilepsy & Behavior*, 9(2):345–348, 2006. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.06.011.
- S. Knecht, M. Deppe, A. Ebner, H. Henningsen, T. Huber, H. Jokeit, und EB Ringelstein. Non-invasive determination of hemispheric language dominance using functional transcranial doppler sonography: a comparison with the wada test. *Stroke*, 29(1):82–86, 1998.
- S. Knecht, M. Deppe, B. Drager, L. Bobe, H. Lohmann, E. Ringelstein, und H. Henningsen. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, 123 (Pt 1):74–81, 2000. doi: 10.1093/brain/123.1.74.
- A. Krainik, S. Lehericy, H. Duffau, L. Capelle, H. Chainay, P. Cornu, L. Cohen, A. L. Boch, J. F. Mangin, D. Le Bihan, und C. Marsault. Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: role of the supplementary motor area. *Neurology*, 60(4):587–94, 2003. doi: 10.1212/01.wnl.0000048206.07837.59.
- A. Krainik, H. Duffau, L. Capelle, P. Cornu, A. L. Boch, J. F. Mangin, D. Le Bihan, C. Marsault, J. Chiras, und S. Lehericy. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology*, 62(8):1323–32, 2004. doi: 10.1212/01.wnl.0000120547.83482.b1.
- S. M. Krieg, N. H. Buchmann, J. Gempt, E. Shiban, B. Meyer, und F. Ringel. Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation—a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)*, 154(3):555–63, 2012a. doi: 10.1007/s00701-011-1255-3.
- S. M. Krieg, E. Shiban, N. Buchmann, J. Gempt, A. Foerschler, B. Meyer, und F. Ringel. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*, 116(5):994–1001, 2012b. doi: 10.3171/2011.12.JNS111524.

- S. M. Krieg, J. Sabih, L. Bulubasova, T. Obermueller, C. Negwer, I. Janssen, E. Shiban, B. Meyer, und F. Ringel. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro-oncology*, 16(9):1274–1282, 2014a. doi: 10.1093/neuonc/nou007.
- S. M. Krieg, P. E. Tarapore, T. Picht, N. Tanigawa, J. Houde, N. Sollmann, B. Meyer, P. Vajkoczy, M. S. Berger, F. Ringel, und S. Nagarajan. Optimal timing of pulse onset for language mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 100:219–36, 2014b. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.06.016.
- S. M. Krieg, N. Sollmann, N. Tanigawa, A. Foerschler, B. Meyer, und F. Ringel. Cortical distribution of speech and language errors investigated by visual object naming and navigated transcranial magnetic stimulation. *Brain Struct Funct*, 221(4):2259–86, 2016. doi: 10.1007/s00429-015-1042-7.
- S. M. Krieg, 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, und T. Picht. Protocol for motor and language mapping by navigated tms in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)*, 159(7):1187–1195, 2017. doi: 10.1007/s00701-017-3187-z.
- T. Krings, K. H. Chiappa, H. Foltys, M. H. Reinges, G. R. Cosgrove, und A. Thron. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. *Neurosurg Rev*, 24(4):171–9, 2001. doi: 10.1007/s101430100151.
- J. D. Kropotov. Chapter 4.5 - transcranial magnetic stimulation. In Juri D. Kropotov, editor, *Functional Neuromarkers for Psychiatry*, S. 281 – 283. Academic Press, San Diego, 2016. doi: 10.1016/B978-0-12-410513-3.00019-X.
- B. Kundu, A. Penwarden, J. M. Wood, T. A. Gallagher, M. J. Andreoli, J. Voss, T. Meier, V. A. Nair, J. S. Kuo, A. S. Field, C. Moritz, M. E. Meyerand, und V. Prabhakaran. Association of functional magnetic resonance imaging indices with postoperative language outcomes in patients with primary brain tumors. *Neurosurg Focus*, 34(4):E6, 2013. doi: 10.3171/2013.2.FOCUS12413.
- N. Kunii, K. Kamada, T. Ota, K. Kawai, und N. Saito. A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: a comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. *Neurosurgery*, 69(3):590–6; discussion 596–7, 2011. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182181be1.
- W. Kuschinsky. Coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain. *Neurosurgical review*, 14(3):163–168, 1991. URL <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00310651>.
- M. Lacroix. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*, 95(2):190–198, 2001. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
- M. L. Latash. *Neurophysiological basis of movement*. Human Kinetics, 2008.
- I. N. Lawes, T. R. Barrick, V. Murugam, N. Spierings, D. R. Evans, M. Song, und C. A. Clark. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*, 39(1):62–79, 2008. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.041.
- D. Le Bihan. The 'wet mind': water and functional neuroimaging. *Phys Med Biol*, 52(7):R57–90, 2007. doi: 10.1088/0031-9155/52/7/R02.
- D. Le Bihan, R. Turner, P. Douek, und N. Patronas. Diffusion mr imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*, 159(3):591–9, 1992. doi: 10.2214/ajr.159.3.1503032.
- D. Le Bihan, J. F. Mangin, C. Poupon, C. A. Clark, S. Pappata, N. Molko, und H. Chabriat. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*, 13(4):534–46, 2001. doi: 0.1002/jmri.1076.
- D. Le Bihan, C. Poupon, A. Amadon, und F. Lethimonnier. Artifacts and pitfalls in diffusion mri. *J Magn Reson Imaging*, 24(3):478–88, 2006. doi: 10.1002/jmri.20683.
- D. Leclercq, H. Duffau, C. Delmaire, L. Capelle, P. Gatignol, M. Ducros, J. Chiras, und S. Lehericy. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg*, 112(3):503–11, 2010. doi: 10.3171/2009.8.JNS09558.
- J. Lecoq, E. Caruyer, M. Elliott, S. Brem, L. Macyszyn, und R. Verma. Addressing the challenge of edema in fiber tracking. In *MICCAI 2014 DTI Tractography Challenge*, Boston, United States, 2014. URL <https://hal.inria.fr/hal-01072222>.
- D. Lee, S. M. Sawrie, P. G. Simos, J. Killen, und R. C. Knowlton. Reliability of language mapping with magnetic source imaging in epilepsy surgery candidates. *Epilepsy Behav*, 8(4):742–9, 2006. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.02.012.
- J. P. Lefaucheur und T. Picht. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated tms. *Neurophysiol Clin*, 46(2):125–33, 2016. doi: 10.1016/j.neucli.2016.05.001.
- F. D. Lewis und G. J. Horn. Traumatic brain injury: analysis of functional deficits and posthospital rehabilitation outcomes. *J Spec Oper Med*, 13(3):56–61, 2013. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048991>.
- Z. Li, K. K. Peck, N. P. Brennan, M. Jenabi, M. Hsu, Z. Zhang, A. I. Holodny, und R. J. Young. Diffusion tensor tractography of the arcuate fasciculus in patients with brain tumors: Comparison between deterministic and probabilistic models. *J Biomed Sci Eng*, 6(2):192–200, 2013. doi: 10.4236/jbise.2013.62023.
- P. Lieberman. *The Biology and Evolution of Language*. Cambridge: Harvard University Press, 1984. URL https://www.researchgate.net/profile/Philip-Lieberman-2/publication/299483779_The_Biology_and_Evolution_of_Language/links/56fa072a08ae38d710a306d8/The-Biology-and-Evolution-of-Language.pdf.

- P. Lioumis, A. Zhdanov, N. Makela, H. Lehtinen, J. Wilenius, T. Neuvonen, H. Hannula, V. Deletis, T. Picht, und J. P. Makela. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*, 204(2):349–54, 2012. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.11.003.
- N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, und A. Oeltermann. Neurophysiological investigation of the basis of the fmri signal. *Nature*, 412(6843):150–7, 2001. doi: 10.1038/35084005.
- L. Lonjaret, M. Guyonnet, E. Berard, M. Vironneau, F. Peres, S. Sacrista, A. Ferrier, V. Ramonda, C. Vuillaume, F. E. Roux, O. Fourcade, und T. Geeraerts. Postoperative complications after craniotomy for brain tumor surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 36(4):213–218, 2017. doi: 10.1016/j.accpm.2016.06.012.
- S. Lu, D. Ahn, G. Johnson, und S. Cha. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(5):937–41, 2003. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748097>.
- L. Ludemann, A. Forschler, W. Grieger, und C. Zimmer. Bold signal in the motor cortex shows a correlation with the blood volume of brain tumors. *J Magn Reson Imaging*, 23(4):435–43, 2006. doi: 10.1002/jmri.20530.
- J. T. Lurito, M. J. Lowe, C. Sartorius, und V. P. Mathews. Comparison of fmri and intraoperative direct cortical stimulation in localization of receptive language areas. *J Comput Assist Tomogr*, 24(1):99–105, 2000. doi: 10.1097/00004728-200001000-00021.
- P. J. Maccabee, L. Eberle, V. E. Amassian, R. Q. Cracco, und A. Rudell. Spatial distribution of the electric field induced in volume by round and figure ‘8’ magnetic coils: relevance to activation of sensory nerve fibers. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 76(2):131–141, 1990. doi: 10.1016/0013-4694(90)90211-2.
- F. Maeda, J. P. Keenan, J. M. Tormos, H. Topka, und A. Pascual-Leone. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 111(5):800–5, 2000. doi: 10.1016/s1388-2457(99)00323-5.
- N. Makris. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, dt-mri study. *Cerebral cortex*, 15(6):854–869, 2005. doi: 10.1093/cercor/bhh186.
- M. L. Mandelli und M. S. Berger. Quantifying accuracy and precision of diffusion mr tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *Journal of neurosurgery*, 121(2):349–358, 2014. doi: 10.3171/2014.4.JNS131160.
- E. Mandonnet, A. Nouet, P. Gatignol, L. Capelle, und H. Duffau. Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? a brain stimulation study. *Brain*, 130(Pt 3):623–9, 2007. doi: 10.1093/brain/awl361.
- E. Mandonnet, P. A. Winkler, und H. Duffau. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(2):185–93, 2010. doi: 10.1007/s00701-009-0469-0.
- J. Martino, C. Brogna, S. G. Robles, F. Vergani, und H. Duffau. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*, 46(5):691–9, 2010. doi: 10.1016/j.cortex.2009.07.015.
- S. Maurer, N. Tanigawa, und N. Sollmann. Non-invasive mapping of calculation function by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation. *Brain Structure and Function*, 221(8):3927–3947, 2016. doi: 10.1007/s00429-015-1136-2.
- S. E. Medland, G. Geffen, und K. McFarland. Lateralization of speech production using verbal/manual dual tasks: meta-analysis of sex differences and practice effects. *Neuropsychologia*, 40(8):1233–9, 2002. doi: 10.1016/s0028-3932(01)00228-7.
- K. Menzler, M. H. A. Bopp, B. Carl, und S. Knake. Nichtinvasive lokalisation eloquenter hirnareale. *Zeitschrift für Epileptologie*, 31:124–127, 2018. doi: 10.1007/s10309-017-0166-6.
- P. A. Merton und H. B. Morton. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762):227, 1980. doi: 10.1038/285227a0.
- P. A. Merton, D. K. Hill, H. B. Morton, und C. D. Marsden. Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle. *Lancet*, 2(8298):597–600, 1982. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90670-5.
- M. M. Mesulam. *Principles of behavioral and cognitive neurology*, S. 1–2. Oxford University Press, 2000. URL <https://psynet.apa.org/record/2000-07493-000>.
- L. Meteyard und N. P. Holmes. Tms smart - scalp mapping of annoyance ratings and twitches caused by transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*, 299:34–44, 2018. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.02.008.
- B. U. Meyer. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials Section*, 81(1):38–46, 1991. doi: 10.1016/0168-5597(91)90102-4.
- B. U. Meyer und S. Röricht. Repetitive transkranielle magnetische stimulation der großhirnrinde-experimentelle, diagnostische und therapeutische anwendungen unter besonderer berücksichtigung der reizung des motorischen kortex. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*, 28(04):254–261, 1997. doi: 10.1055/s-2008-1060174.
- E. J. Meyer und W. Gaggl. The impact of intracranial tumor proximity to white matter tracts on morbidity and mortality: A retrospective diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery*, 80(2):193–200, 2017. doi: 10.1093/neuros/nyw040.
- J. W. Miller, S. Jayadev, C. B. Dodrill, und G. A. Ojemann. Gender differences in handedness and speech lateralization related to early neurologic insults. *Neurology*, 65(12):1974–5, 2005. doi: 10.1212/01.wnl.0000188900.91741.ea.
- A. R. Møller. *Hearing : Anatomy, Physiology, and Disorders of the Auditory System.*, volume Third edition. Plural Publishing, Inc, 2013. ISBN 9781597566292.

- C. von Monakow. *Über Lokalisation der Hirnfunktionen*. Verlag von J.F. Bergmann, Wiesbaden, 1910.
- M. Montefinese, C. Turco, F. Piccione, und C. Semenza. Causal role of the posterior parietal cortex for two-digit mental subtraction and addition: A repetitive tms study. *NeuroImage*, 155:72–81, 2017. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.04.058.
- S. Mori und P. C. van Zijl. Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 15(7-8):468–480, 2002a. doi: 10.1002/nbm.781.
- S. Mori und P. C. van Zijl. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8):468–80, 2002b. doi: 10.1002/nbm.781.
- S. Mori, B. J. Crain, V. P. Chacko, und P. C. van Zijl. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 45(2):265–9, 1999. doi: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<265::aid-ana21>3.0.co;2-3.
- M. E. Moseley, Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H. S. Asgari, M. F. Wendland, J. Tsuruda, und D. Norman. Diffusion-weighted mr imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176(2):439–45, 1990. doi: 10.1148/radiology.176.2.2367658.
- H. M. Müller. *Neurobiologische Grundlagen der Sprachfähigkeit*, S. 56–67. De Gruyter, 2003. doi: 10.1515/9783110114249.1.57.
- P. Muthusami, J. James, B. Thomas, T. R. Kapilamoorthy, und C. Kesavadas. Diffusion tensor imaging and tractography of the human language pathways: moving into the clinical realm. *J Magn Reson Imaging*, 40(5):1041–53, 2014. doi: 10.1002/jmri.24528.
- T. Nakada und H. Matsuzawa. Three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance imaging of the rat nervous system: Mr axonography. *Neurosci Res*, 22(4):389–98, 1995. doi: 10.1016/0168-0102(95)00917-i.
- C. Negwer, S. Ille, T. Hauck, N. Sollmann, S. Maurer, J. S. Kirschke, F. Ringel, B. Meyer, und S. M. Krieg. Visualization of subcortical language pathways by diffusion tensor imaging fiber tracking based on rtms language mapping. *Brain Imaging Behav*, 11(3):899–914, 2017a. doi: 10.1007/s11682-016-9563-0.
- C. Negwer, N. Sollmann, S. Ille, T. Hauck, S. Maurer, J. S. Kirschke, F. Ringel, B. Meyer, und S. M. Krieg. Language pathway tracking: comparing ntms-based dti fiber tracking with a cubic rois-based protocol. *J Neurosurg*, 126(3):1006–1014, 2017b. doi: 10.3171/2016.2.JNS152382.
- C. Negwer, E. Beurskens, N. Sollmann, S. Maurer, S. Ille, K. Giglhuber, J. S. Kirschke, F. Ringel, B. Meyer, und S. M. Krieg. Loss of subcortical language pathways correlates with surgery-related aphasia in patients with brain tumor: An investigation via repetitive navigated transcranial magnetic stimulation-based diffusion tensor imaging fiber tracking. *World Neurosurg*, 111: e806–e818, 2018. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.163.
- I. S. Neville, A. Gomes Dos Santos, C. C. Almeida, C. Y. Hayashi, D. J. F. Solla, R. Galhardoni, D. C. de Andrade, A. R. Brunoni, M. J. Teixeira, und W. S. Paiva. Evaluation of changes in preoperative cortical excitability by navigated transcranial magnetic stimulation in patients with brain tumor. *Front Neurol*, 11:582262, 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.582262.
- C. Nimsky, O. Ganslandt, D. Merhof, A. G. Sorensen, und R. Fahlbusch. Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. *Neuroimage*, 30(4):1219–29, 2006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.11.001.
- Q. Noirhomme, M. Ferrant, Y. Vandermeeren, E. Olivier, B. Macq, und O. Cuisenaire. Registration and real-time visualization of transcranial magnetic stimulation with 3-d mr images. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(11):1994–2005, 2004. doi: 10.1109/TBME.2004.834266.
- Y. Nomura, H. Sakuma, K. Takeda, T. Tagami, Y. Okuda, und T. Nakagawa. Diffusional anisotropy of the human brain assessed with diffusion-weighted mr: relation with normal brain development and aging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 15(2):231–8, 1994. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8192066>.
- P. G. Nucifora, R. Verma, E. R. Melhem, R. E. Gur, und R. C. Gur. Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus. *Neuroreport*, 16(8):791–4, 2005. doi: 10.1097/00001756-200505310-00002.
- S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, und D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24):9868–9872, 1990. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.
- S. Ogawa, R. S. Menon, D. W. Tank, S. G. Kim, H. Merkle, J. M. Ellermann, und K. Ugurbil. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. a comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J*, 64(3):803–12, 1993. doi: 10.1016/S0006-3495(93)81441-3.
- G. Ojemann, J. Ojemann, E. Lettich, und M. Berger. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. an electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg*, 71(3):316–26, 1989. doi: 10.3171/jns.1989.71.3.0316.
- G. A. Ojemann. Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg*, 50(2):164–9, 1979. doi: 10.3171/jns.1979.50.2.0164.
- J. G. Ojemann, J. W. Miller, und D. L. Silbergeld. Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery*, 39(2):253–8; discussion 258–9, 1996. doi: 10.1097/00006123-199608000-00003.
- M. Ottenhausen, S. M. Krieg, B. Meyer, und F. Ringel. Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery. *Neurosurg Focus*, 38(1):E3, 2015. doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14611.

- A. Ozturk, A. D. Sasson, J. A. Farrell, B. A. Landman, A. C. da Motta, A. Aralasmak, und D. M. Yousem. Regional differences in diffusion tensor imaging measurements: assessment of intrarater and interrater variability. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(6):1124–7, 2008. doi: 10.3174/ajnr.A0998.
- F. Padberg, P. Zwanzger, H. Thoma, N. Kathmann, C. Haag, B. D. Greenberg, H. Hampel, und H. J. Moller. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rtms. *Psychiatry Res*, 88(3):163–71, 1999. doi: 10.1016/s0165-1781(99)00092-x.
- S. S. Panesar, K. Abhinav, F. C. Yeh, T. Jacquesson, M. Collins, und J. Fernandez-Miranda. Tractography for surgical neuro-oncology planning: Towards a gold standard. *Neurotherapeutics*, 16(1):36–51, 2019. doi: 10.1007/s13311-018-00697-x.
- C. Papagno, C. Miracapillo, A. Casarotti, L. J. Romero Lauro, A. Castellano, A. Falini, G. Casaceli, E. Fava, und L. Bello. What is the role of the uncinate fasciculus? surgical removal and proper name retrieval. *Brain*, 134(Pt 2):405–14, 2011. doi: 10.1093/brain/awq283.
- A. C. Papanicolaou. *Fundamentals of functional brain imaging: A guide to the methods and their applications to psychology and behavioral neuroscience*. CRC Press, 1998.
- A. C. Papanicolaou, P. G. Simos, E. M. Castillo, und J. I. Breier. Magnetocephalography: a noninvasive alternative to the wada procedure. *Journal of neurosurgery*, 100(5):867–876, 2004. doi: 10.3171/jns.2004.100.5.0867.
- A. C. Papanicolaou, E. M. Castillo, R. Billingsley-Marshall, E. Patariaia, und P. G. Simos. A review of clinical applications of magnetoencephalography. *Int Rev Neurobiol*, 68:223–47, 2005. doi: 10.1016/S0074-7742(05)68009-9.
- A. Pascual-Leone, J. R. Gates, und A. Dhuna. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41(5):697–702, 1991. doi: 10.1212/wnl.41.5.697.
- A. Pascual-Leone, J. Valls-Sole, E. M. Wassermann, und M. Hallett. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (Pt 4):847–58, 1994. doi: 10.1093/brain/117.4.847.
- A. Pascual-Leone, D. Bartres-Faz, und J. P. Keenan. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354(1387):1229–38, 1999. doi: 10.1098/rstb.1999.0476.
- W. Penfield und E. Boldrey. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4):389–443, 1937.
- W Penfield und L Roberts. Evidence from cortical mapping. *Speech and brain mechanisms*, S. 119–137, 1959.
- M. Petrides und D. N. Pandya. Efferent association pathways originating in the caudal prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 498(2):227–51, 2006. doi: 10.1002/cne.21048.
- T. Picht, S. Mularski, B. Kuehn, P. Vajkoczy, T. Kombos, und O. Suess. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*, 65(6 Suppl):93–8; discussion 98–9, 2009. doi: 10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59.
- T. Picht, V. Strack, J. Schulz, A. Zdunczyk, D. Frey, S. Schmidt, und P. Vajkoczy. Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*, 154(11):2075–81, 2012. doi: 10.1007/s00701-012-1494-y.
- T. Picht, S. M. Krieg, N. Sollmann, J. Rosler, B. Niraula, T. Neuvonen, P. Savolainen, P. Lioumis, J. P. Makela, V. Deletis, B. Meyer, P. Vajkoczy, und F. Ringel. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery*, 72(5):808–19, 2013. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182889e01.
- T. Picht, D. Frey, S. Thieme, S. Kliesch, und P. Vajkoczy. Presurgical navigated tms motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *Journal of Neuro-oncology*, 126(3):535–543, 2016. doi: 10.1007/s11060-015-1993-9.
- C. Pierpaoli, P. Jezzard, P. J. Basser, A. Barnett, und G. Di Chiro. Diffusion tensor mr imaging of the human brain. *Radiology*, 201(3):637–48, 1996. doi: 10.1148/radiology.201.3.8939209.
- J. J. Pillai und D. Zaca. Comparison of bold cerebrovascular reactivity mapping and dsc mr perfusion imaging for prediction of neurovascular uncoupling potential in brain tumors. *Technol Cancer Res Treat*, 11(4):361–74, 2012. doi: 10.7785/ctrt.2012.500284.
- D. Poeppel und G. Hickok. Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2):1–12, 2004. doi: 10.1016/j.cognition.2003.11.001.
- G. F. Potts, L. D. Gugino, M. E. Leventon, W. E. Grimson, R. Kikinis, W. Cote, E. Alexander, J. E. Anderson, G. J. Ettinger, L. S. Aglio, und M. E. Shenton. Visual hemifield mapping using transcranial magnetic stimulation coregistered with cortical surfaces derived from magnetic resonance images. *J Clin Neurophysiol*, 15(4):344–50, 1998. doi: 10.1097/00004691-199807000-00006.
- N. Pouratian und S. Y. Bookheimer. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. *Neurosurg Focus*, 28(2):E3, 2010. doi: 10.3171/2009.11.FOCUS09239.
- H. W. Powell, G. J. Parker, D. C. Alexander, M. R. Symms, P. A. Boulby, C. A. Wheeler-Kingshott, G. J. Barker, U. Noppeney, M. J. Koeppe, und J. S. Duncan. Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional mri and tractography study. *Neuroimage*, 32(1):388–99, 2006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.03.011.

- G. Raffa, I. Bahrend, H. Schneider, K. Faust, A. Germano, P. Vajkoczy, and T. Picht. A novel technique for region and linguistic specific ntms-based dti fiber tracking of language pathways in brain tumor patients. *Front Neurosci*, 10:552, 2016. doi: 10.3389/fnins.2016.00552.
- G. Raffa, A. Conti, A. Scibilia, C. Sindorio, M. C. Quattropiani, M. Visocchi, A. Germano, and F. Tomasello. Functional reconstruction of motor and language pathways based on navigated transcranial magnetic stimulation and dti fiber tracking for the preoperative planning of low grade glioma surgery: A new tool for preservation and restoration of eloquent networks. *Acta Neurochir Suppl*, 124:251–261, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-39546-3_37.
- E. Raffin, G. Pellegrino, V. Di Lazzaro, A. Thielscher, and H. R. Siebner. Bringing transcranial mapping into shape: Sulcus-aligned mapping captures motor somatotopy in human primary motor hand area. *Neuroimage*, 120:164–75, 2015. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.024.
- M. Rahman, G. J. A. Murad, and J. Mocco. Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery. *Neurosurgical focus*, 27(3):E12, 2009. doi: 10.3171/2009.7.FOCUS09118.
- W. Rall. Electrophysiology of a dendritic neuron model. *Biophysical journal*, 2(2 Pt 2):145, 1962. doi: 10.1016/s0006-3495(62)86953-7.
- T. Rasmussen und B. Milner. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci*, 299:355–69, 1977. doi: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb41921.x.
- J. P. Rauschecker und S. K. Scott. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nat Neurosci*, 12(6):718–24, 2009. doi: 10.1038/nn.2331.
- J. C. Reil. *Die Sylvische Grube oder das Thal, das gestreifte grobe hirnganglium, dessen kapsel und die seitentheile des grobn gehirns.*, volume 9. Psychosozial-Verlag, 1809.
- P. P. Rickham. Human experimentation. code of ethics of the world medical association. declaration of helsinki. *Br Med J*, 2(5402):177, 1964. doi: 10.1136/bmj.2.5402.177.
- F. Rihs, M. Sturzenegger, K. Gutbrod, G. Schroth, and H. P. Mattle. Determination of language dominance: Wada test confirms functional transcranial doppler sonography. *Neurology*, 52(8):1591–6, 1999. doi: 10.1212/wnl.52.8.1591.
- M. Rijntjes, C. Weiller, T. Bormann, and M. Musso. The dual loop model: its relation to language and other modalities. *Front Evol Neurosci*, 4:9, 2012. doi: 10.3389/fnevo.2012.00009.
- J. K. Rilling, M. F. Glasser, T. M. Preuss, X. Ma, T. Zhao, X. Hu, and T. E. Behrens. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative dti. *Nat Neurosci*, 11(4):426–8, 2008. doi: 10.1038/nn2072.
- S. G. Robles, P. Gatignol, S. Lehericy, and H. Duffau. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to world health organization grade ii gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg*, 109(4):615–24, 2008. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0615.
- A. Romano, G. D’Andrea, G. Minniti, L. Mastronardi, L. Ferrante, L. M. Fantozzi, and A. Bozzao. Pre-surgical planning and mr-tractography utility in brain tumour resection. *Eur Radiol*, 19(12):2798–808, 2009. doi: 10.1007/s00330-009-1483-6.
- D. F. Rose, P. D. Smith, and S. Sato. Magnetoencephalography and epilepsy research. *Science*, 238(4825):329–335, 1987. doi: 10.1126/science.3310234.
- K. Rosenberg, R. Liebling, G. Avidan, D. Perry, T. Siman-Tov, F. Andelman, Z. Ram, I. Fried, and T. Hendler. Language related reorganization in adult brain with slow growing glioma: fmri prospective case-study. *Neurocase*, 14(6):465–73, 2008. doi: 10.1080/13554790802459486.
- T. Rosenstock, D. Giampiccolo, H. Schneider, S. J. Runge, I. Bahrend, P. Vajkoczy, and T. Picht. Specific dti seeding and diffusivity-analysis improve the quality and prognostic value of tms-based deterministic dti of the pyramidal tract. *Neuroimage Clin*, 16:276–285, 2017a. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.010.
- T. Rosenstock, U. Grittner, G. Acker, V. Schwarzer, N. Kulchytska, P. Vajkoczy, and T. Picht. Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data. *Journal of neurosurgery*, 126(4):1227–1237, 2017b. doi: 10.3171/2016.4.JNS152896.
- J. Rösler, B. Niraula, V. Strack, A. Zdunczyk, S. Schilt, P. Savolainen, P. Lioumis, J. Makela, P. Vajkoczy, D. Frey, and T. Picht. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated tms system: evidence of tumor-induced plasticity. *Clin Neurophysiol*, 125(3):526–36, 2014. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.015.
- E. D. Ross. Sensory-specific amnesia and hypoemotionality in humans and monkeys: gateway for developing a hodology of memory. *Cortex*, 44(8):1010–22, 2008. doi: 10.1016/j.cortex.2008.02.002.
- P. M. Rossini, A. T. Barker, A. Berardelli, M. D. Caramia, G. Caruso, R. Q. Cracco, M. R. Dimitrijevic, M. Hallett, Y. Katayama, C. H. Lucking, und et al. 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, 1994. doi: 10.1016/0013-4694(94)90029-9.
- P. M. Rossini, D. Burke, R. Chen, L. G. Cohen, Z. Daskalakis, R. Di Iorio, V. Di Lazzaro, F. Ferreri, P. B. Fitzgerald, M. S. George, M. Hallett, J. P. Lefaucheur, B. Langguth, H. Matsumoto, C. Miniussi, M. A. Nitsche, A. Pascual-Leone, W. Paulus, S. Rossi, J. C. Rothwell, H. R. Siebner, Y. Ugawa, V. Walsh, und U. Ziemann. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. an updated report from an i.f.c.n. committee. *Clin Neurophysiol*, 126(6):1071–1107, 2015. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.

- B. J. Roth und J. M. Saypol. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 81(1):47–56, 1991. doi: 10.1016/0168-5597(91)90103-5.
- F. E. Roux, K. Boulanouar, J. A. Lotterie, M. Mejdoubi, J. P. LeSage, und I. Berry. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery*, 52(6):1335–45; discussion 1345–7, 2003. doi: 10.1227/01.neu.0000064803.05077.40.
- J. Ruohonen und R. J. Ilmoniemi. Modeling of the stimulating field generation in tms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 51:30–40, 1999. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590933>.
- J. Ruohonen und J. Karhu. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*, 40(1):7–17, 2010. doi: 10.1016/j.neucli.2010.01.006.
- J. Ruohonen, J. Virtanen, und R. J. Ilmoniemi. Coil optimization for magnetic brain stimulation. *Annals of Biomedical Engineering*, 25(5):840–849, 1997. doi: 10.1007/BF02684168.
- S. M. Russell und P. J. Kelly. Incidence and clinical evolution of postoperative deficits after volumetric stereotactic resection of glial neoplasms involving the supplementary motor area. *Neurosurgery*, 61(1 Suppl):358–67; discussion 367–8, 2007. doi: 10.1227/01.neu.0000279229.58449.d1.
- M. A. Rutherford, F. M. Cowan, A. Y. Manzur, L. M. Dubowitz, J. M. Pennock, J. V. Hajnal, I. R. Young, und G. M. Bydder. Mr imaging of anisotropically restricted diffusion in the brain of neonates and infants. *J Comput Assist Tomogr*, 15(2):188–98, 1991. doi: 10.1097/00004728-199103000-00002.
- G. J. Rutten, N. F. Ramsey, P. C. van Rijen, H. J. Noordmans, und C. W. van Veelen. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol*, 51(3):350–60, 2002. doi: 10.1002/ana.10117.
- D. S. Sabsevitz, S. J. Swanson, T. A. Hammeke, M. V. Spanaki, E. T. Possing, 3rd Morris, G. L., W. M. Mueller, und J. R. Binder. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology*, 60(11):1788–92, 2003. doi: 10.1212/01.wnl.0000068022.05644.01.
- L. Saisanen, E. Pirinen, S. Teitti, M. Kononen, P. Julkunen, S. Maatta, und J. Karhu. Factors influencing cortical silent period: optimized stimulus location, intensity and muscle contraction. *J Neurosci Methods*, 169(1):231–8, 2008. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.12.005.
- A. Salatino und G. Chillemi. Transcranial magnetic stimulation of posterior parietal cortex modulates line-length estimation but not illusory depth perception. *Frontiers in psychology*, 10:1169, 2019. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01169.
- N. Sanai, Z. Mirzadeh, und M. S. Berger. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med*, 358(1):18–27, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa067819.
- C. J. Sartorius und M. S. Berger. Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold ringers’ lactate to the cortex. technical note. *J Neurosurg*, 88(2):349–51, 1998. doi: 10.3171/jns.1998.88.2.0349.
- T. Sarwar, K. Ramamohanarao, und A. Zalesky. Mapping connectomes with diffusion mri: deterministic or probabilistic tractography? *Magn Reson Med*, 81(2):1368–1384, 2019. doi: 10.1002/mrm.27471.
- D. Saur, B. W. Kreher, S. Schnell, D. Kummerer, P. Kellmeyer, M. S. Vry, R. Umarova, M. Musso, V. Glauche, S. Abel, W. Huber, M. Rijntjes, J. Hennig, und C. Weiller. Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(46):18035–40, 2008. doi: 10.1073/pnas.0805234105.
- A. Scheschonka, H. Betz, und C. M. Becker. Nervensystem. In *Biochemie und Pathobiochemie*, S. 1023–1051. Springer, 2007. doi: 10.1007/978-3-540-32681-6_31.
- G. Schlaug, L. Jancke, Y. Huang, und H. Steinmetz. In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science*, 267(5198):699–701, 1995. doi: 10.1126/science.7839149.
- J. D. Schmahmann, D. N. Pandya, R. Wang, G. Dai, H. E. D’Arceuil, A. J. de Crespigny, und V. J. Wedeen. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130(Pt 3):630–53, 2007. doi: 10.1093/brain/awl359.
- P. Schodel, K. M. Schebesch, A. Brawanski, und M. A. Proescholdt. Surgical resection of brain metastases-impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci*, 14(5):8708–18, 2013. doi: 10.3390/ijms14058708.
- C. Schonfeldt-Lecuona, A. Thielscher, R. W. Freudenmann, M. Kron, M. Spitzer, und U. Herwig. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 17(4):253–9, 2005. doi: 10.1007/s10548-005-6033-1.
- U. Schulz, D. Keh, G. Fritz, C. Barner, T. Kerner, G. H. Schneider, T. Trottenberg, A. Kupsch, und W. Boemke. asleep-awake-asleepanaesthetic technique for awake craniotomy. *Anaesthetist*, 55(5):585–98, 2006. doi: 10.1007/s00101-006-1023-6.
- J. A. Seikel, K. Konstantopoulos, und D. G. Drumright. *Neuroanatomy and Neurophysiology for Speech and Hearing Sciences*. Plural Publishing, Inc, 2020a. ISBN 9781635500714. URL <http://search.ebscohost.com.eaccess.ub.tum.de/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=2013261&site=ehost-live>.
- J. A. Seikel, K. Konstantopoulos, und D. G. Drumright. *Neuroanatomy and Neurophysiology for Speech and Hearing Sciences*. Plural Publishing, Inc, 2020b. ISBN 9781635500714. URL <http://search.ebscohost.com.eaccess.ub.tum.de/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=2013261&site=ehost-live>.

- H. Siebner. *Das TMS-Buch*. Springer, Heidelberg, 2007. ISBN 9783540719052; 9783540719045.
- B. K. Siesjö. Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 14:17–22, 1978. ISSN 0303-6995.
- M. A. Silva und A. P. See. Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional mri. *NeuroImage: Clinical*, 17:794–803, 2018. doi: 10.1016/j.nicl.2017.12.008.
- M. Simonetta-Moreau. Non-invasive brain stimulation (nibs) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med*, 57(8): 530–542, 2014. doi: 10.1016/j.rehab.2014.08.003.
- P. G. Simos, J. I. Breier, W. W. Maggio, W. B. Gormley, G. Zouridakis, L. J. Willmore, J. W. Wheless, J. E. Constantinou, und A. C. Papanicolaou. Atypical temporal lobe language representation: Meg and intraoperative stimulation mapping correlation. *Neuroreport*, 10(1):139–42, 1999. doi: 10.1097/00001756-199901180-00026.
- J. S. Smith und S. Cha. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *Journal of neurosurgery*, 103(3):428–438, 2005. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0428.
- J. G. Snodgrass und M. Vanderwart. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn*, 6(2):174–215, 1980. doi: 10.1037//0278-7393.6.2.174.
- L. Snook, C. Plewes, und C. Beaulieu. Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment. *Neuroimage*, 34(1):243–52, 2007. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.021.
- R. Soffietti und B. G. Baumert. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an efns-eano task force. *Eur J Neurol*, 17(9):1124–33, 2010. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.
- N. Sollmann, T. Hauck, T. Obermuller, A. Hapfelmeier, B. Meyer, F. Ringel, und S. M. Krieg. Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor pollicis brevis muscle. *BMC Neurosci*, 14:94, 2013a. doi: 10.1186/1471-2202-14-94.
- N. Sollmann, T. Picht, J. P. Makela, B. Meyer, F. Ringel, und S. M. Krieg. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative language mapping in a patient with a left frontoopercular glioblastoma. *J Neurosurg*, 118(1):175–9, 2013b. doi: 10.3171/2012.9.JNS121053.
- N. Sollmann, K. Giglhuber, L. Tussis, B. Meyer, F. Ringel, und S. M. Krieg. ntms-based dti fiber tracking for language pathways correlates with language function and aphasia - a case report. *Clin Neurol Neurosurg*, 136:25–8, 2015a. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.05.023.
- N. Sollmann, S. Ille, T. Hauck, S. Maurer, C. Negwer, C. Zimmer, F. Ringel, B. Meyer, und S. M. Krieg. The impact of preoperative language mapping by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation on the clinical course of brain tumor patients. *BMC Cancer*, 15:261, 2015b. doi: 10.1186/s12885-015-1299-5.
- N. Sollmann, M. F. Goblirsch-Kolb, S. Ille, V. M. Butenschoen, T. Boeckh-Behrens, B. Meyer, F. Ringel, und S. M. Krieg. 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, 2016a. doi: 10.1007/s00701-016-2970-6.
- N. Sollmann, C. Negwer, S. Ille, S. Maurer, T. Hauck, J. S. Kirschke, F. Ringel, B. Meyer, und S. M. Krieg. Feasibility of ntms-based dti fiber tracking of language pathways in neurosurgical patients using a fractional anisotropy threshold. *J Neurosci Methods*, 267:45–54, 2016b. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.04.002.
- N. Sollmann, S. Ille, C. Negwer, T. Boeckh-Behrens, F. Ringel, B. Meyer, und S. M. Krieg. Cortical time course of object naming investigated by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation. *Brain Imaging Behav*, 11(4):1192–1206, 2017a. doi: 10.1007/s11682-016-9574-x.
- N. Sollmann, B. Meyer, und S. M. Krieg. Implementing functional preoperative mapping in the clinical routine of a neurosurgical department: Technical note. *World Neurosurg*, 103:94–105, 2017b. doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.114.
- N. Sollmann, S. Fuss-Ruppenthal, C. Zimmer, B. Meyer, und S. M. Krieg. Investigating stimulation protocols for language mapping by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12:197, 2018a. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00197.
- N. Sollmann, A. Kelm, S. Ille, A. Schroder, C. Zimmer, F. Ringel, B. Meyer, und S. M. Krieg. Setup presentation and clinical outcome analysis of treating highly language-eloquent gliomas via preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and tractography. *Neurosurg Focus*, 44(6):E2, 2018b. doi: 10.3171/2018.3.FOCUS1838.
- N. Sollmann, N. Wildschuetz, A. Kelm, N. Conway, T. Moser, L. Bulubas, J. S. Kirschke, B. Meyer, und S. M. Krieg. Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach. *J Neurosurg*, 128(3):800–810, 2018c. doi: 10.3171/2016.11.JNS162322.
- N. Sollmann, H. Zhang, S. Schramm, S. Ille, C. Negwer, K. Kreiser, B. Meyer, und S. M. Krieg. Function-specific tractography of language pathways based on ntms mapping in patients with supratentorial lesions. *Clin Neuroradiol*, 30(1):123–135, 2020. doi: 10.1007/s00062-018-0749-2.
- S. Spaccavento, A. Craca, M. Del Prete, R. Falcone, A. Colucci, A. Di Palma, und A. Loverre. Quality of life measurement and outcome in aphasia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10:27–37, 2014. doi: 10.2147/NDT.S52357.

- G. Spena, A. Nava, F. Cassini, A. Pepoli, M. Bruno, F. D'Agata, F. Cauda, K. Sacco, S. Duca, L. Barletta, and P. Versari. Preoperative and intraoperative brain mapping for the resection of eloquent-area tumors. a prospective analysis of methodology, correlation, and usefulness based on clinical outcomes. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(11):1835–46, 2010. doi: 10.1007/s00701-010-0764-9.
- A. Stadlbauer, C. Nimsky, S. Gruber, E. Moser, T. Hammen, T. Engelhorn, M. Buchfelder, and O. Ganslandt. Changes in fiber integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and mr spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(3):462–9, 2007. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353313>.
- H. Steinmetz, G. Furst, and B. U. Meyer. Craniocerebral topography within the international 10-20 system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72(6):499–506, 1989. doi: 10.1016/0013-4694(89)90227-7.
- H. Steinmetz, G. Furst, and H. J. Freund. Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *AJNR Am J Neuroradiol*, 11(6):1123–30, 1990. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124038>.
- J. Steinmetz, K. B. Christensen, T. Lund, N. Lohse, L. S. Rasmussen, and Ispocd Group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 110(3):548–55, 2009. doi: 10.1097/ALN.0b013e318195b569.
- B. Stookey. Jean-baptiste bouillaud and ernest auburtin. early studies on cerebral localization and the speech center. *JAMA*, 184:1024–9, 1963. doi: 10.1001/jama.1963.73700260007011.
- Nathalie Stroobant und Guy Vingerhoets. Transcranial doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychology review*, 10(4):213–231, 2000. doi: 10.1023/A:1026412811036.
- W. Stummer, H. J. Reulen, T. Meinel, U. Pichlmeier, W. Schumacher, J. C. Tonn, V. Rohde, F. Oettel, B. Turowski, C. Wojciechowski, K. Franz, T. Pietsch, and A. LA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62(3):564–76; discussion 564–76, 2008. doi: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.
- X. Suo, L. Guo, D. Fu, H. Ding, Y. Li, and W. Qin. A comparative study of diffusion fiber reconstruction models for pyramidal tract branches. *Frontiers in neuroscience*, 15, 2021. doi: 10.3389/fnins.2021.777377.
- S. J. Swanson, D. S. Sabsevitz, T. A. Hammeke, and J. R. Binder. Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. *Neuropsychol Rev*, 17(4):491–504, 2007. doi: 10.1007/s11065-007-9050-x.
- J. P. Szafarski, J. R. Binder, E. T. Possing, K. A. McKiernan, B. D. Ward, and T. A. Hammeke. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fmri data. *Neurology*, 59(2):238–44, 2002. doi: 10.1212/wnl.59.2.238.
- A. Szelenyi, L. Bello, H. Duffau, E. Fava, G. C. Feigl, M. Galanda, G. Neuloh, F. Signorelli, F. Sala, and Network Workgroup for Intraoperative Management in Low-Grade Glioma Surgery within the European Low-Grade Glioma. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus*, 28(2):E7, 2010. doi: 10.3171/2009.12.FOCUS09237.
- M. D. Szymanski, D. W. Perry, N. M. Gage, H. A. Rowley, J. Walker, M. S. Berger, and T. P. L. Roberts. Magnetic source imaging of late evoked field responses to vowels: toward an assessment of hemispheric dominance for language. *Journal of Neurosurgery*, 94(3):445–453, 2001. doi: 10.3171/jns.2001.94.3.0445.
- P. Tandon, A. K. Mahapatra, and A. Khosla. Operations on gliomas involving speech centres. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 56:67–71, 1993. doi: 10.1007/978-3-7091-9239-9_11.
- P. E. Tarapore, A. M. Findlay, S. M. Honma, D. Mizuiri, J. F. Houde, M. S. Berger, and S. S. Nagarajan. Language mapping with navigated repetitive tms: proof of technique and validation. *Neuroimage*, 82:260–72, 2013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.018.
- M. Tervaniemi und K. Hugdahl. Lateralization of auditory-cortex functions. *Brain Research Reviews*, 43(3):231 – 246, 2003. doi: 10.1016/j.brainresrev.2003.08.004.
- A. Thiel, K. Herholz, A. Koyuncu, M. Ghaemi, L. W. Kracht, B. Habedank, and W. D. Heiss. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol*, 50(5):620–9, 2001. doi: 10.1002/ana.1253.
- A. Thielscher und T. Kammer. Linking physics with physiology in tms: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in tms. *Neuroimage*, 17(3):1117–30, 2002. doi: 10.1006/nimg.2002.1282.
- L. Tian, H. Yan, und D. Zhang. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health Sciences*, 41(6):716–720, 2009. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20019789/>.
- C. H. Toh, A. M. Wong, K. C. Wei, S. H. Ng, H. F. Wong, und Y. L. Wan. Peritumoral edema of meningiomas and metastatic brain tumors: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion-tensor mr imaging. *Neuroradiology*, 49(6):489–94, 2007. doi: 10.1007/s00234-007-0214-4.
- M. Tomasello. *Origins of human communication*. MIT press, 2010. ISBN 9780262515207.
- J. D. Tournier und F. Calamante. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion mri: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4):1459–1472, 2007. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.016.

- J. D. Tournier, F. Calamante, und D. G. Gadian. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted mri data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3):1176–1185, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037.
- M. Trepel. *Neuroanatomie*, S. 450. Elsevier, Urban & FischerVerlag, München, 2008. ISBN 9783437412981 , 3437412981.
- D. S. Tuch. Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 52(6):1358–1372, 2004. doi: 10.1002/mrm.20279.
- D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, und V. J. Wedeen. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magn Reson Med*, 48(4):577–82, 2002. doi: 10.1002/mrm.10268.
- A. U. Turken und N. F. Dronkers. The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Front Syst Neurosci*, 5:1, 2011. doi: 10.3389/fnsys.2011.00001.
- C. V. Ulmer, J. L. und Salvan, W. M. Mueller, H. G. Krouwer, G. O. Stroe, A. Aralasmak, und R. W. Prost. The role of diffusion tensor imaging in establishing the proximity of tumor borders to functional brain systems: implications for preoperative risk assessments and postoperative outcomes. *Technology in cancer research & treatment*, 3(6):567–576, 2004. doi: 10.1177/153303460400300606.
- J. L. Ulmer, H. G. Krouwer, W. M. Mueller, M. S. Ugurel, M. Kocak, und L. P. Mark. Pseudo-reorganization of language cortical function at fmri imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(2):213–7, 2003. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591636>.
- S. Ulmer, T. A. Braga, F. G. Barker, M. H. Lev, R. G. Gonzalez, und J. W. Henson. Clinical and radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma. *Neurology*, 67(9):1668–1670, 2006. doi: 10.1212/01.wnl.0000242894.21705.3c.
- C. J. Vecht, C. J. Avezaat, W. L. Van Putten, W. M. Eijkenboom, und S. Z. Stefanko. The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. a retrospective analysis in 243 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(6):466–471, 1990. doi: 10.1136/jnnp.53.6.466.
- M. W. Vernooij, M. Smits, P. A. Wielopolski, G. C. Houston, G. P. Krestin, und A. van der Lugt. Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: a combined fmri and dti study. *Neuroimage*, 35(3):1064–76, 2007. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.041.
- M. Vigneau, V. Beaucoisin, P. Y. Herve, H. Duffau, F. Crivello, O. Houde, B. Mazoyer, und N. Tzourio-Mazoyer. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30(4):1414–32, 2006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.11.002.
- A. Wacker, M. Holder, B. E. Will, P. A. Winkler, und J. Ilmberger. Comparison of the aachen aphasia test, clinical study and aachen aphasia beside test in brain tumor patients. *Nervenarzt*, 73(8):765–9, 2002. doi: 10.1007/s00115-002-1358-4.
- J. Wada und T. Rasmussen. Intracarotid injection of sodium amyltal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *J Neurosurg*, 106(6):1117–33, 1960. doi: 10.3171/jns.2007.106.6.1117.
- S. Wakana, H. Jiang, L. M. Nagae-Poetscher, P. C. van Zijl, und S. Mori. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, 230(1):77–87, 2004. doi: 10.1148/radiol.2301021640.
- S. Wakana, A. Caprihan, M. M. Panzenboeck, J. H. Fallon, M. Perry, R. L. Gollub, K. Hua, J. Zhang, H. Jiang, P. Dubey, A. Blizt, P. van Zijl, und S. Mori. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, 36(3):630–44, 2007. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.049.
- V. Walsh und M. Rushworth. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia*, 37(2):125–35, 1999. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080370>.
- L. Wang, D. Chen, J. Olson, S. Ali, T. Fan, und H. Mao. Re-examine tumor-induced alterations in hemodynamic responses of bold fmri: implications in presurgical brain mapping. *Acta Radiol*, 53(7):802–11, 2012. doi: 10.1258/ar.2012.120118.
- E. M. Wassermann. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, june 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(1):1–16, 1998. doi: 10.1016/s0168-5597(97)00096-8.
- E. M. Wassermann. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol*, 113(7):1165–71, 2002. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00144-x.
- E. M. Wassermann, L. M. McShane, M. Hallett, und L. G. Cohen. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(1):1–8, 1992. doi: 10.1016/0168-5597(92)90094-r.
- E. M. Wassermann, T. A. Blaxton, E. A. Hoffman, C. D. Berry, H. Oletsky, A. Pascual-Leone, und W. H. Theodore. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dominant hemisphere can disrupt visual naming in temporal lobe epilepsy patients. *Neuropsychologia*, 37(5):537–44, 1999. doi: 10.1016/s0028-3932(98)00102-x.
- V. J. Wedeen, P. Hagmann, und W. Y. Tseng. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(6):1377–1386, 2005. doi: <https://doi.org/10.1002/mrm.20642>.
- C. Weiller, T. Bormann, D. Saur, M. Musso, und M. Rijntjes. How the ventral pathway got lost – and what its recovery might mean. *Brain and Language*, 118(1):29–39, 2011. doi: 10.1016/j.bandl.2011.01.005.

- C. Weiss Lucas, 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. Improved ntms- and dti-derived cst tractography through anatomical roi seeding on anterior pontine level compared to internal capsule. *Neuroimage Clin*, 7:424–37, 2015. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.006.
- C. Weiss Lucas, 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. Functional mri vs. navigated ntms- and dti-derived cst tractography for dti tractography. a prospective study in patients with brain tumours adjacent to the corticospinal tract. *Neuroimage Clin*, 13:297–309, 2017. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.022.
- C. Wernicke. *Der aphasische Symptomenkomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Cohn und Weigert, Breslau, Breslau, 1874. doi: 10.1007/978-3-642-65950-8_1.
- B. P. Witwer, R. Mofitakhar, K. M. Hasan, P. Deshmukh, V. Haughton, A. Field, K. Arfanakis, J. Noyes, C. H. Moritz, M. E. Meyerand, H. A. Rowley, A. L. Alexander, and B. Badie. Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg*, 97(3):568–75, 2002. doi: 10.3171/jns.2002.97.3.0568.
- J. M. Wood, B. Kundu, A. Utter, T. A. Gallagher, J. Voss, V. A. Nair, J. S. Kuo, A. S. Field, C. H. Moritz, M. E. Meyerand, and V. Prabhakaran. Impact of brain tumor location on morbidity and mortality: a retrospective functional mr imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(8):1420–5, 2011. doi: 10.3174/ajnr.A2679.
- R. Xue, P. C. van Zijl, B. J. Crain, M. Solaiyappan, and S. Mori. In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*, 42(6):1123–7, 1999. doi: 10.1002/(sici)1522-2594(199912)42:6<1123::aid-mrm17>3.0.co;2-h.
- F. C. Yeh, V. J. Wedeen, and W. Y. Tseng. Generalized q-sampling imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 29(9):1626–1635, 2010. doi: 10.1109/TMI.2010.2045126.
- F. C. Yeh, T. D. Verstynen, Y. Wang, J. C. Fernández-Miranda, and W. Y. Tseng. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS one*, 8(11):e80713, 2013.
- P. S. Yen, B. T. Teo, C. H. Chiu, S. C. Chen, T. L. Chiu, and C. F. Su. White matter tract involvement in brain tumors: a diffusion tensor imaging analysis. *Surg Neurol*, 72(5):464–9; discussion 469, 2009. doi: 10.1016/j.surneu.2009.05.008.
- F. Z. Yetkin, W. M. Mueller, G. L. Morris, T. L. McAuliffe, J. L. Ulmer, R. W. Cox, D. L. Daniels, and V. M. Haughton. Functional mr activation correlated with intraoperative cortical mapping. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18(7):1311–5, 1997. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9282861>.
- Y. N. Yordanova, S. Moritz-Gasser, and H. Duffau. Awake surgery for who grade ii gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. clinical article. *J Neurosurg*, 115(2):232–9, 2011. doi: 10.3171/2011.3.JNS101333.
- T. A. Yousry, U. D. Schmid, H. Alkadhi, D. Schmidt, A. Peraud, A. Buettner, and P. Winkler. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. a new landmark. *Brain*, 120 (Pt 1):141–57, 1997. doi: 10.1093/brain/120.1.141.
- M. Zetterling, K. Elf, R. Semnic, F. Latini, and E. R. Engstrom. Time course of neurological deficits after surgery for primary brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)*, 162(12):3005–3018, 2020. doi: 10.1007/s00701-020-04425-3.
- H. Zhang, Y. Wang, and T. Lu. Differences between generalized q-sampling imaging and diffusion tensor imaging in the preoperative visualization of the nerve fiber tracts within peritumoral edema in brain. *Neurosurgery*, 73(6):1044–1053, 2013. doi: 10.1227/NEU.0000000000001146.
- A. Zhylyka, A. Leemans, J. Pluim, and A. De Luca. Anatomically informed multi-level fiber tractography. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.12.16.423042.
- A. Zhylyka, N. Sollmann, F. Kofler, A. Radwan, A. De Luca, J. Gempt, B. Wiestler, B. Menze, S. M. Krieg, C. Zimmer, J. S. Kirschke, S. Sunaert, A. Leemans, and J. P. W. Pluim. Tracking the corticospinal tract in patients with high-grade glioma: Clinical evaluation of multi-level fiber tracking and comparison to conventional deterministic approaches. *Front Oncol*, 11:761169, 2021. doi: 10.3389/fonc.2021.761169.
- A. Zolal, A. Hejcl, A. Malucelli, M. Novakova, P. Vachata, R. Bartos, M. Derner, and M. Sames. Distant white-matter diffusion changes caused by tumor growth. *J Neuroradiol*, 40(2):71–80, 2013. doi: 10.1016/j.neurad.2012.05.006.