

**Fakultät für Medizin der Technischen Universität München**

Neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikums rechts der Isar der

Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer

**Resektion nTMS-positiver prärolandischer  
Motorikareale verursacht permanente motorische  
Defizite**

**Tobias Marius Moser**

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

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

**Prüfende der Dissertation:**

1. Priv-Doz. Dr. Sandro Krieg
2. Prof. Dr. Bernhard Meyer

Die Dissertation wurde am 06.06.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2018 angenommen.



# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1. Der motorische Kortex.....	5
1.1.1. Historisches zum motorischen Kortex .....	5
1.1.2. Der motorische Kortex: Anatomischer Überblick .....	6
1.1.3. Eloquente Hirnareale.....	8
1.1.4. Differentialdiagnose postoperativer motorischer Defizite: Das SMA-Syndrom.....	9
1.2. Kartierung mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS) .....	11
1.2.1. Historische Entwicklung der kortikalen Stimulation und Ursprung der transkraniellen Magnetstimulation .....	11
1.2.2. Heutige Anwendungsbereiche der transkraniellen Magnetstimulation .....	13
1.2.3. Erweiterung der transkraniellen Magnetstimulation mittels Neuronavigation .....	14
1.2.4. Stellenwert von nTMS in der Kartierung motorischer Areale.....	17
1.2.5. Kontraindikationen und Gegenanzeigen der TMS .....	18
1.3. Studie zur Resektion prärolandischer Motorikareale.....	20
1.3.1. Ursprung dieser Studie.....	20
1.3.2. Hypothesen und Zielsetzung .....	21
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>22</b>
2.1. Einschlusskriterien .....	22
2.2. Ausschlusskriterien .....	22
2.3. Patientenkollektiv .....	22
2.4. Tumorentitäten und Tumordignitäten nach der WHO-Klassifikation.....	22
2.5. Berücksichtigung ethischer Standards im Studiendesign.....	24
2.6. MRT-Bildgebung .....	24
2.7. nTMS Motormapping.....	24
2.7.1. Allgemeines zum nTMS Mapping .....	24
2.7.2. Navigation und Synchronisierung .....	26
2.7.3. Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle (rMT) .....	29
2.7.4. Aufzeichnung der nTMS Reizantworten .....	31
2.7.5. Das nTMS Motormapping .....	33
2.8. Motorisch neurologischer Status .....	35
2.9. Resektionsanalyse .....	35
2.10. Statistische Analyse .....	37

<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>38</b>
3.1. Präoperatives nTMS Motormapping.....	38
3.2. Resektionsanalyse und motorisch neurologisches Ergebnis .....	38
3.2.1. Patientenkohorte und Paresen .....	38
3.2.2. Resezierte nTMS Punkte und postoperatives motorisches Ergebnis.....	38
3.2.3. Lokalisation der resezierten nTMS Punkte .....	40
3.2.4. Anzahl resezierter nTMS Punkte.....	43
3.3. Latenzanalyse .....	45
3.3.1. Allgemeine Latenzanalyse .....	45
3.3.2. Latenzvergleich resezierter nTMS Punkte .....	46
3.4. Ablauf des intraoperativen Mappings bei Patienten mit operationsbedingter Parese .....	47
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>49</b>
4.1. Resektionsanalyse und motorisch neurologisches Ergebnis .....	49
4.2. Latenzanalyse .....	52
4.3. Klinische Verifizierung prärolandischer motorischer Areale .....	53
4.4. Abgrenzung zu sekundären motorischen Defiziten.....	54
4.5. Limitation.....	55
4.6. Klinische Konsequenzen .....	57
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>58</b>
5.1. Deutsch.....	58
5.2. Englisch .....	59
<b>6. REFERENZEN .....</b>	<b>60</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>74</b>
<b>8. DANKSAGUNG.....</b>	<b>75</b>
<b>9. LEBENS LAUF .....</b>	<b>76</b>
<b>10. VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>77</b>
10.1. Paper .....	77
10.2. Beteiligungen .....	77
10.3. Poster.....	78
10.4. Vorträge .....	79

# 1. EINLEITUNG

---

## 1.1. Der motorische Kortex

### 1.1.1. Historisches zum motorischen Kortex

Die erstmalige Beschreibung der Zentralregion des menschlichen Kortex und die hierzu öffentlich anerkannte Publikation stammt aus dem Jahre 1786 von dem bedeutenden französischen Anatomen Felix Vicq-Dazyr. Neben der Einteilung des Kortex in Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen wird Vicq-Dazyr eine signifikante Rolle in der Erstbeschreibung von Hirnstrukturen wie der Substantia nigra, den Basalganglien, sowie des Hippocampus zugesprochen.

Im seiner Arbeit "Traité d'Anatomie et de Physiologie" von 1786 beschrieb er erstmalig den Sulcus centralis und die angrenzenden Hirnwindungen des Gyrus präcentralis und des Gyrus postcentralis, jedoch ohne diese Strukturen genauer zu benennen (Vicq-Dazyr 1786). Hier nahm ein weiterer bedeutender Name der neuroanatomischen Forschung des 18. Jahrhunderts seinen Einfluss. Der Italiener Luigi Rolando beobachtete das konstante Vorliegen der Gyri und der trennenden Fissur als prominente Landmarke im menschlichen Gehirn und benannte Letztere in Folge als "fissura centralis" (Rolando 1831, Sammet 2007). Eine einheitliche Bezeichnung entwickelte sich jedoch erst nach einer Publikation von François Leuret im Jahre 1839, die auf den Funden Rolandos basierte (Leuret and Gratiolet 1839). Auf Grund fehlender Kenntnis und Einsicht in die Arbeit von Vicq-Dazyr schrieb dieser fälschlicherweise die Erstbeschreibung des Sulcus centralis Luigi Rolando zu (Farrell and McHenry 1987, Tubbs, Loukas et al. 2011). So etablierte sich die Nomenklatur und Bezeichnung als "rolandic fissure" oder "fissura Rolandi" (Caputi, Spaziante et al. 1995).

Während sich in der deutschen Literatur zunehmend die Bezeichnung "Sulcus centralis" durchsetzte, sind im Angloamerikanischen weiterhin die Bezeichnungen des primär motorischen Kortex als "rolandic area" und des Sulcus centralis als "rolandic fissure" oder "fissure of Rolando" führend.

### 1.1.2. Der motorische Kortex: Anatomischer Überblick

Der motorische Kortex bezeichnet den Teil der menschlichen Großhirnrinde, in dem die Planung und Durchführung motorischer Aktionen und deren Zusammensetzung in komplexe Bewegungsmuster stattfindet. Der motorische Kortex ist im Bereich des Frontallappens lokalisiert und ist nach dorsal durch den Sulcus centralis vom somatosensorischen Kortex abgegrenzt.

Funktionell lässt sich der motorische Kortex weiter in den primär motorischen, den supplementär motorischen, sowie den prämotorischen Kortex unterscheiden.

Der primär motorische Kortex ist Ursprung des ersten Motorneurons und ist durch den Nachweis Betz'scher Riesenzellen, einer Sonderform der Pyramidenzellen, in der histologisch definierten 5. Schicht der Großhirnrinde (Lamina pyramidalis interna) charakterisiert (Betz 1874). Dem hauptsächlich im Bereich des Gyrus praecentralis (PrG) lokalisierten primär motorischen Kortex wird so die Hauptrolle in der Initiierung von Willkürbewegungen zugesprochen (Roland 1984, Cheney 1985). Nach der Definition nach Brodmann, der die Großhirnrinde histologisch in 52 Felder unterteilte, entspricht der primär motorische Kortex der Area 4 (Brodmann 1909) (Abbildung 1).

Die verschiedenen Körperregionen werden durch Areale von Motoneuronen repräsentiert, welche eine charakteristische Verteilung auf dem Kortex zeigen. Dieses Phänomen wird als Somatotopie bezeichnet und lässt sowohl in der motorischen Rinde als auch im somatosensorischen Kortex nachweisen. Hierbei hat sich die Darstellung in Form eines "Homunculus", als bildliches Korrelat zur Projektion spezifischer Körperareale auf den Kortex etabliert. Die Motorik der unteren Extremitäten projiziert sich auf den Bereich der Mantelkante und den Interhemisphärenspalt. Nach lateral folgen die motorischen Areale der Hand, der oberen Extremitäten und folgend des Gesichts an. Regionen werden in der Größe proportional zur Neuronendichte und der entsprechenden Feinheit der motorischen Diskrimination dargestellt. Hieraus ergibt sich die verzerrte Körperdarstellung eines Homunculus (lat. "Menschlein") mit überproportional großen Gesicht und Händen (Penfield and Boldrey 1937) (Abbildung 2). Charakteristika einer somatotopischen Gliederung ließen sich außerdem auch im Bereich des supplementär motorischen Kortex nachweisen (Fried, Katz et al. 1991, Fontaine, Capelle et al. 2002, Chainay, Krainik et al. 2004).

Nach rostral im Bereich des Frontallappens schließt sich dem primär motorischen Kortex der prämotorische Kortex an. Vor allem die lateralen Anteile der Area 6 werden dem prämotorischen Kortex zugeschrieben. Es scheinen enge funktionelle Verbindungen unter anderem zum visuellen und sensorischen Kortex zu bestehen. So wird diesem Bereich eine wichtige Rolle in der Integration visueller und sensorischer Stimuli in komplexe motorische Handlungsabfolgen zugeschrieben (Cheney 1985). Beispielweise ließ sich bei Einflussnahme auf eine reaktive motorische Handlung durch willkürliche Hinweise oder Gegenstände, in

Form einer Modulierung, eine erhöhte Aktivität im prämotorischen Rindenareal nachweisen (Donoghue and Sanes 1994). Auch beim Erlernen neuer Handlungsmuster war dies zu beobachten (Roland, Skinhoj et al. 1980).

Ebenfalls rostral der primär motorischen Areale liegt der supplementär motorische Kortex (SMA). Vorallem die medialen Anteile der Area 6 nach Brodmann im Bereich nahe des Interhemisphärenspalts werden dem supplementär motorischen Kortex zugeschrieben (Penfield and Welch 1951).

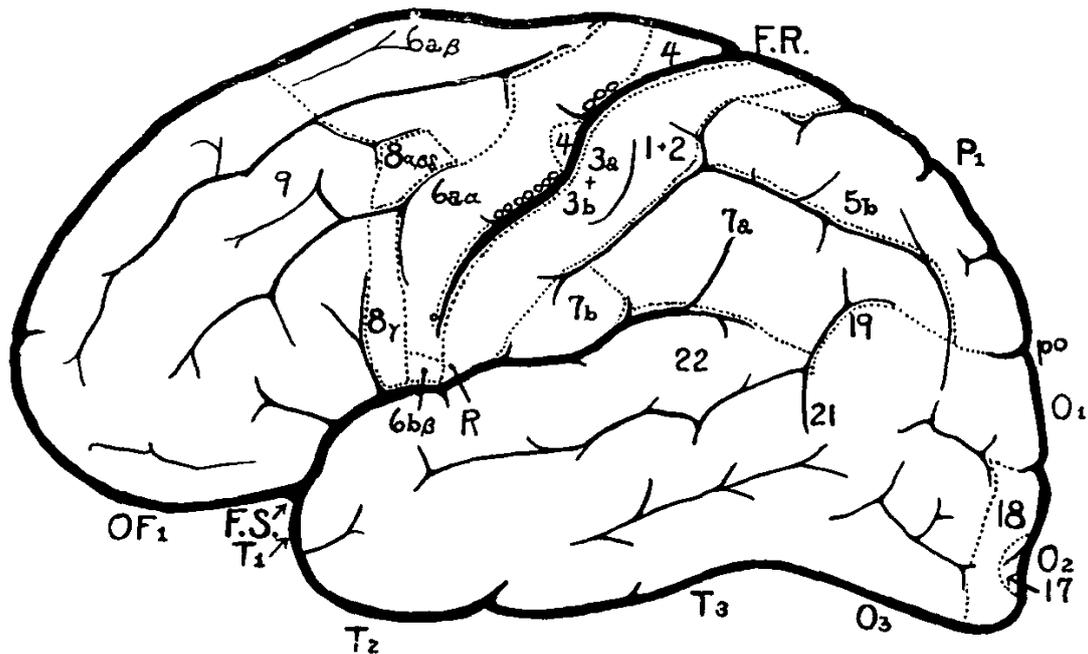


Abbildung 1: Der menschliche Kortex und die Areale nach Brodmann, F.R. = „fissura Rolandi“

Quelle: „Penfield, W. and E. Boldrey (1937). "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation." *Brain* 60(4): Seite 393 (Penfield and Boldrey 1937)

Die Funktionen des SMA umfassen nach aktuellem Wissensstand die Planung, Initiierung und Ausführung sequentieller Bewegungen (Cheney 1985, Mushiake, Inase et al. 1990), sowie den willentlichen Abruf von bereits erlernten komplexen Bewegungsroutinen und -mustern (Tanji 1994, Halsband and Lange 2006). Auch bei der Ausführung bimanueller Bewegungen und deren Koordination scheint der SMA eine essentielle Rolle zu spielen (Serrien, Strens et al. 2002).

Bei Resektionen oder funktionellem Ausfall von Hirngewebe im Bereich des supplementär-motorischen Kortex kann es zu einem charakteristischen Komplex an neurologischen Defiziten kommen. Dieser Symptomkomplex wird in der Literatur als SMA-Syndrom bezeichnet.

### **1.1.3. Eloquente Hirnareale**

Der Begriff der Eloquenz findet regelhaft Verwendung im Sprachgebrauch der klinischen Neurologie und Neurochirurgie.

Hirnareale deren funktioneller oder struktureller Verlust ein neurologisches Defizit zur Folge hat, werden als eloquent bezeichnet. Die Repräsentation der Funktionen der Sprache, der Motorik, des visuellen Systems oder der Sensorik sind Beispiele für eloquente Kortexareale.

Geographisch sind hier beispielhaft das Broca- und das Wernicke-Areal für die Sprachfunktion, der motorische Kortex rostral des Sulcus centralis, der sensorische Kortex dorsal des Sulcus centralis und der Okzipitallappen als Zentrum der Sehrinde zu nennen.

Insbesondere bei der Behandlung von Hirntumoren ist die Kenntnis der eloquenten Areale des menschlichen Kortex unerlässlich. Schäden z.B. im Rahmen von Resektionen im Bereich dieser Kortexbereich bergen ein hohes Risiko des Auftretens funktionell-neurologischer Defizite.

Inbesondere bei enger räumlicher Lagebeziehung von Läsionen in eloquenter Kortexarealen ist eine grob-räumliche Unterscheidung in eloquente und nicht eloquent nicht ausreichend.

Entsprechend früh wurde historisch die Bedeutung einer individuellen Kartierung eloquenter Areale erkannt und erforscht (Horsley 1887, Horsley and Schafer 1888).

In Bezug auf den Inhalt dieser Arbeit kommt der funktionellen Kartierung motorisch eloquenten Areale bei Tumorpatienten heutzutage ein hoher Stellenwert in der präoperativen Planung und der intraoperativen Entscheidungsfindung zur Prävention postoperativer motorischer Defizite zu.

Mehrere Kartierungsverfahren zur Bestimmung des motorisch eloquenten Kortex finden in der modernen klinischen Medizin Verwendung (siehe Abschnitt 1.2.4).

Mit zunehmender Genauigkeit der funktionellen Kartierung verstärkt sich jedoch auch der chirurgische und ethische Konflikt der Abwägung zwischen Erhalt tumorbefallener motorisch eloquenter Kortexareale und der Intaktheit der neurologischen Funktion gegenüber dem Ziel der möglichst maximalen Tumorsektion (Gil-Robles and Duffau 2010, Schaller 2011).

#### **1.1.4. Differentialdiagnose postoperativer motorischer Defizite: Das SMA-Syndrom**

Diese Studie beschäftigt sich mit dem Auftreten permanenter postoperativer Paresen nach Resektionen von Tumoren in prärolandischen Kortexarealen. Diese Defizite weisen auf eine Schädigung von Kortexarealen mit primär motorischer Funktion hin. Läsionen in sekundären motorischen Kortexarealen zeichnen sich durch andere Charakteristika aus und sollen hier differentialdiagnostisch dargestellt werden.

Bei Resektion von Tumoren im Bereich des SMA kommt es häufig zu einer temporären postoperativen motorischen Einschränkung der kontralateralen Körperseite. Diese wird in der Literatur einheitlich als SMA-Syndrom bezeichnet. Dem SMA wird, wie bereits erwähnt, eine wichtige Rolle in der Planung und der Initiierung motorischer Aktivitäten zugesprochen. Als Erstbeschreiber dieses charakteristischen Symptomkomplexes, bei Resektion im SMA, gilt Dominique Laplane 1977 (Laplane, Talairach et al. 1977).

Das SMA-Syndrom tritt klassischerweise nach unilateraler Resektion in Bereich des SMA auf. Direkt postoperativ kommt es hierbei zu einem motorischen Defizit der kontralateralen Körperhälfte. Die klinische Ausprägung der Symptome ist hierbei nur eingeschränkt vorhersehbar. Die Stärke der motorischen Einschränkungen variiert von prozeduralen Einschränkungen bei alternierenden Bewegungen, über muskelspezifische motorische Schwächen, bis zur einer kompletten Hemiplegie oder globalen Akinesie der kontralateralen Körperhälfte (Zentner, Hufnagel et al. 1996, Russell and Kelly 2003). Zusätzlich ist eine Einschränkung der Sprachfunktion, z.B. in Form von Aphasien, möglich.

In den meisten Fällen zeigen sich die Einschränkungen hierbei früh oder unmittelbar postoperativ.

Auch der zeitliche Verlauf unterliegt einem klassischen Muster. Betrifft die Resektion nicht den primär motorischen Kortex bessern sich die Defizite häufig im Zeitraum von Wochen bis wenigen Monaten bis hin zur kompletten Erholung der motorischen Funktion auf das Ausgangsniveau. Resektionen, die Teile der primär motorischen Areale umfassen, sind mit einem signifikant höheren Risiko für eine permanente motorische Beeinträchtigung vergesellschaftet (Rostomily, Berger et al. 1991, Krainik, Lehericy et al. 2001, Fukaya, Katayama et al. 2003, Gabarros, Martino et al. 2011). Die klinische Ausprägung des Defizits scheint der für den motorischen Kortex typischen Somatotopie zu folgen. Die Repräsentation der Körperregionen und deren somatotope Verteilung auf den Kortex ließ sich entsprechend der primär motorischen Areale auch für den SMA nachweisen (Fried, Katz et al. 1991, Fontaine, Capelle et al. 2002, Chainay, Krainik et al. 2004). Zusätzlich scheint das Auftreten eines SMA-Syndroms nicht auf eine Primärresektion begrenzt zu sein. In einer entsprechenden Studie konnte ein erneutes Auftreten von SMA-Syndromen nach Rezidiv-Resektionen beobachtet werden (Abel, Buckley et al. 2015). So lassen sich möglicherweise Erkenntnisse über die plastische Reorganisation des Kortex bei Hirntumorpatienten auf den

supplementär motorischen Kortex übertragen (Conway, Wildschuetz et al. 2017, Vassal, Charroud et al. 2017). Tumorwachstum und Folgeresektionen in diesem Bereich induzieren nachweislich Kompensationsmechanismen, die den gesunden kontralateralen supplementär motorischen Kortex miteinbeziehen und charakteristische Veränderungen induzieren (Krainik, Duffau et al. 2004).

Die genauen pathophysiologischen Hintergründe sind bisher unklar und eine präoperative Kartierung des SMA ist bislang noch nicht gelungen. Studien über das Auftreten typischer motorischer Defizite, ohne dass sich Veränderungen während des intraoperativen Monitorings zeigten, bekräftigen die diagnostischen und prognostischen Schwierigkeiten in der Prävention eines SMA-Syndroms (Watanabe, Sakurada et al. 2007, Nakajima, Nakada et al. 2015).

Die diagnostische Wertigkeit von nTMS im Rahmen der Diagnostik des SMA-Syndroms ist bisher unklar und bedarf zukünftiger Studien.

## 1.2. Kartierung mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation (nTMS)

### 1.2.1. Historische Entwicklung der kortikalen Stimulation und Ursprung der transkraniellen Magnetstimulation

Der Gedanke der elektrischen Erregbarkeit der menschlichen Großhirnrinde geht bis in das späte 19. Jahrhundert zurück. Erstmals von Gustav Fritsch und Eduard Hitzig 1870 an Hundehirnen beschrieben und 1874 von David Ferrier an Affengehirnen reproduziert, zeigten sich charakteristische Reaktionen in Form von Muskelkontraktionen der kontralateralen Körperhälfte bei kortikaler Reizung mit Strom (Ferrier 1874, Fritsch and Hitzig 2009). In den Folgejahren konnten diese Beobachtungen am menschlichen Kortex reproduziert werden. Bei elektrischen Reizversuchen im Rahmen von Epilepsieoperationen ließen sich bei Stimulation der Kortexoberfläche motorische Reaktionen der kontralateralen Extremität auslösen (Lloyd and Deaver 1888, Parker 1893). Untersuchungen mit systematischer Reizung der prä- und postrolandischen Areale durch Wilder Penfield 1937, legten den Grundstein für die Erkenntnis der somatotopischen Verteilung und spezifischen Repräsentation der Körperregionen im motorischen und im sensorischen Kortex (Abbildung 2) (Penfield and Boldrey 1937).

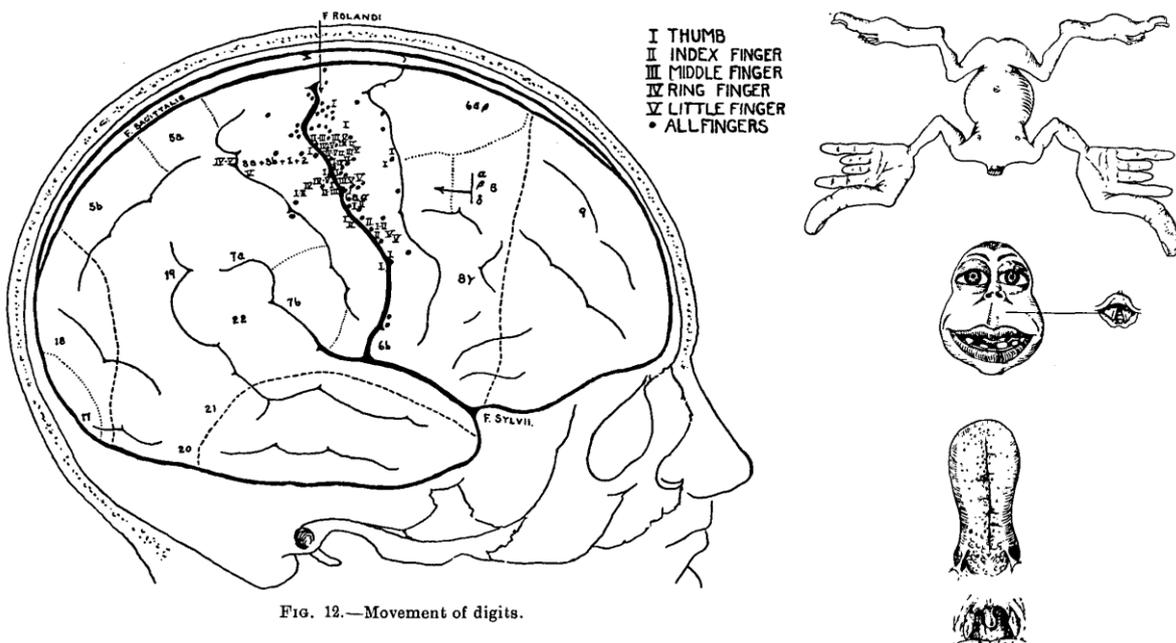


FIG. 12.—Movement of digits.

Abbildung 2:

links: Kartierung der Handmotorik durch elektrische kortikale Stimulation

rechts: Der „Homunculus“ zur Darstellung der Somatopie

Quelle: „Penfield, W. and E. Boldrey (1937). "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation." *Brain* 60(4): Seiten 412+432 (Penfield and Boldrey 1937)

Die klinischen Untersuchungen schritten in den Folgejahren stetig voran. Die ersten publizierten Versuche der nichtinvasiven elektrischen Reizauslösung durch Elektroden auf der Schädeloberfläche gehen auf das Jahr 1954 zurück (Gualtierotti and Paterson 1954). Sie zeigten jedoch, auf Grund eingeschränkter Reliabilität, eine noch sehr geringe klinische Praktikabilität.

Der Gedanke der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) wurde von der Neurophysiologen Morton und Merton in Selbstversuchen fortgeführt und durch technische Optimierungen ließen sich motorische Reizantworten im Folgenden mit wesentlich geringerer elektrischer Intensitätsschwelle evozieren (Merton and Morton 1980). Jedoch war auch hier die Schmerzhaftigkeit der Untersuchung ein limitierender Faktor in der klinischen Anwendbarkeit, der im weiteren Verlauf zur Verdrängung der TES-Diagnostik aus der klinischen Anwendung führte. Parallel zu den Versuchen der elektrischen Stimulation begannen im späten 19. Jahrhundert Entwicklungen und Forschungen zur transkraniellen Magnetstimulation (TMS). Durch Induktion eines elektromagnetischen Feldes mittels Magnetspulen ließen sich bereits erstmalig um die Jahrhundertwende unselektive zentralnervöse Erregungen, in Form von visuellen Reizwahrnehmungen oder vestibulären Schwindelsymptomen, sowie muskuläre Aktivitäten auslösen (d'Arsonval 1896, Beer 1902, Thompson 1910). Der physiologische Mechanismus der Erregung geht hier auf eine Depolarisation kortikaler Neuronen durch das temporär entstehende elektrische Feld und die daraus resultierenden Aktionspotentiale zurück (Ravazzani, Ruohonen et al. 1996, Ruohonen and Ilmoniemi 1999). Jedoch umfassten die Magnetspulen zu Beginn auf Grund ihrer Größe meist den gesamten Kopf des Probanden, sodass weder eine gezielte Stimulation, noch eine exakte Registrierung der Reizantwort möglich war.

Den klinischen Durchbruch erlangte die TMS erst 1985, als es Professor Anthony Barker mit seiner Forschungsgruppe gelang eine handliche Magnetspule für den klinischen Gebrauch zu entwickeln (Abbildung 3). Mit dieser war eine gezielte transkranielle Stimulation möglich und die motorisch evozierten Aktionspotentiale (MEP) der entsprechenden Muskulatur konnten simultan aufgezeichnet werden (Barker, Jalinous et al. 1985).

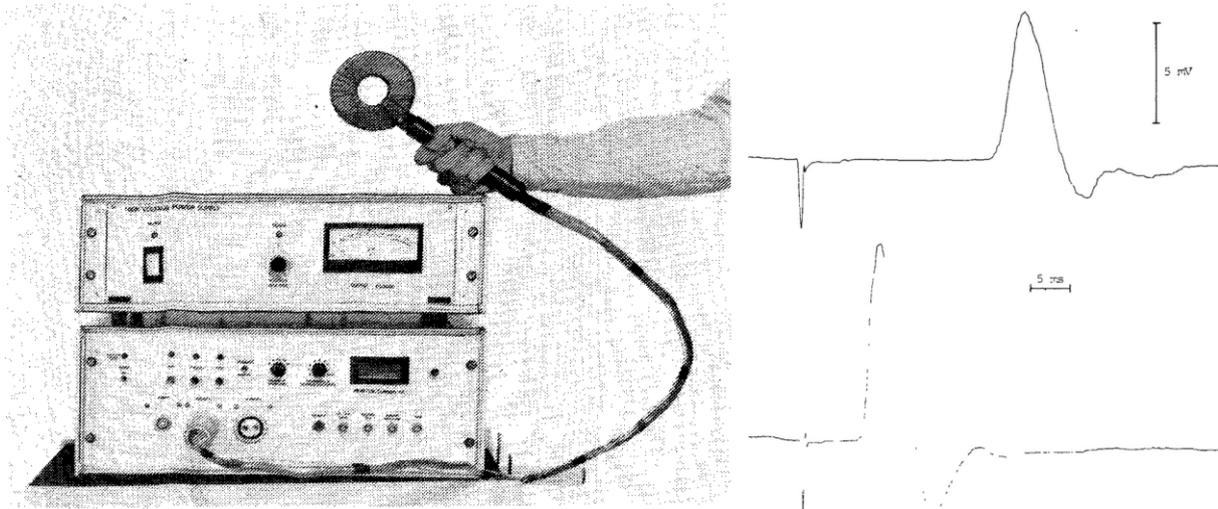


Abbildung 3:

Links: Die erste von Barker et al. entwickelte Handspule zur TMS Diagnostik

Rechts: Ableitung von Muskelaktionspotentialen des M. abductor digiti minimi nach Stimulation

Quelle: Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." *The Lancet* **325**(8437): Seite 1107 (Barker, Jalinous et al. 1985)

### 1.2.2. Heutige Anwendungsbereiche der transkraniellen Magnetstimulation

Seit 1985 hält die TMS zunehmend Einzug in den wissenschaftlichen und klinischen Alltag von Fachgebieten wie der klinischen Neurophysiologie, der Neurologie, der Psychiatrie, der Schmerztherapie und der Neurochirurgie (Rossini and Rossi 2007).

Es lassen sich diagnostische von therapeutischen Ansätzen, sowie "single pulse"-Stimulationen von repetitiven Stimulationen (rTMS) abgrenzen. Eine weitere Möglichkeit der Differenzierung ist Abgrenzung der regulären TMS von der navigierten TMS (nTMS). nTMS stellt hier die Erweiterung um eine Neuronavigationskomponente dar (siehe Abschnitt 1.1.6.). Die nTMS als präoperatives und nichtinvasives diagnostisches Hilfsmittel in der Neurochirurgie und Neurologie findet in der Kartierung motorischer Areale, basierend auf "single-pulse" Stimulationen, Verwendung (siehe Abschnitt 2.7). Daneben dient sie vor allem auch der Kartierung der Sprachareale in Form von repetitiven Stimulationen (rTMS) (Pascual-Leone, Gates et al. 1991, Jennum, Friberg et al. 1994, Epstein, Lah et al. 1996, Wassermann, Blaxton et al. 1999). In der Diagnostik des visuellen Systems kann durch nTMS Stimulation sowohl eine Auslösung visueller Symptome (Phosphene) oder eine Suppression der visuellen Wahrnehmung erreicht werden (Kammer, Puls et al. 2005). Abseits Forschungen zur Migräne Diagnostik und Therapie, kommt der nTMS Untersuchung des visuellen Systems jedoch bisher eher eine untergeordnete klinische Relevanz zu Teil.

Es schließen sich viele weitere diagnostische Einsatzmöglichkeiten zur Untersuchung von pathophysiologischen Zusammenhängen neurologischer Erkrankungen, z.B. von

Kompensationsmechanismen nach Hirninfarkten, dem Krankheitsbild des Morbus Parkinson oder der bereits erwähnten Migräne an (Schoenen, Ambrosini et al. 2003, Fregni, Simon et al. 2005, Dimyan and Cohen 2010, Lipton, Dodick et al. 2010, Sollmann, Trepte-Freisleder et al. 2016).

Weite Verbreitung findet die TMS ebenfalls in der Diagnostik und Therapie psychiatrischer Grunderkrankungen. In vielen Studien ist ein möglicher Einsatz von rTMS bei Krankheitsbildern wie der Alzheimer Demenz, Depressionen oder Schizophrenie beschrieben (Fitzgerald, Brown et al. 2002, Fitzgerald, Brown et al. 2003, Gershon, Dannon et al. 2003, Aleman, Sommer et al. 2007).

Ein weiterer interdisziplinärer therapeutischer Nutzen steht für die Behandlung eines chronischen Tinnitus oder in der Schmerztherapie im Raum (Minami, Shinden et al. 2011, Klein, Treister et al. 2015).

### **1.2.3. Erweiterung der transkraniellen Magnetstimulation mittels Neuronavigation**

Der klinische Einsatz der TMS in allen Anwendungsbereichen erfordert eine möglichst exakte Lokalisierung über den zu stimulierenden Arealen. In der Kartierungsdiagnostik der motorischen Areale ist das Auslösen von Muskelaktionspotentialen in Form von messbaren MEPs bzw. sichtbare Muskelzuckungen als unmittelbares Kriterium des korrekten Stimulationsorts anzusehen. Insbesondere zur exakten Lokalisationsdiagnostik, z.B. im Rahmen der neurochirurgischen Tumorchirurgie, wie auch in unserer Studie, bedarf es jedoch einer deutlich höheren Ortsauflösung der Stimulationspunkte. Zudem bedarf es im Folgenden einer möglichst optimalen Integration der erhobenen Daten in das Operationssetting.

Die TMS wurde hierfür um eine stereotaktische Neuronavigationskomponente erweitert (nTMS). Diese erlaubt eine exakte Ortung und Positionierung der TMS-Spule im dreidimensionalen Raum (Ilmoniemi, Ruohonen et al. 1999, Ruohonen and Ilmoniemi 1999, Krings, Chiappa et al. 2001).

Als Navigationsbasis dient eine MRT-Bildgebung des jeweiligen Patienten, die in die Neuronavigationssoftware eingelesen wird. Die stereotaktische Navigation mittels eines optischen Infrarot-Navigationssystems besteht aus zwei Hauptkomponenten (Abbildung 4).



*Abbildung 4: Das Infrarotnavigationssystem der nTMS Einheit*

*Linke Bildhälfte: Die Infrarot-Kameraeinheit*

*Rechte Bildhälfte: Die TMS-Spule mit den angebrachten infrarotreflektierenden Kugeln (schwarze Umrandung)*

Infrarotreflektierende Kugeln dienen als Referenzpunkte zur Erfassung der Lage in einem virtuellen dreidimensionalen Koordinatensystem. Sowohl die TMS-Spule, als auch das am Patienten angebrachte Tracking-System sind hiermit bestückt und können so in ihrer räumlichen Lokalisation spezifisch erfasst werden. Zur Erfassung dient ein Infrarot-Detektorsystem in Form einer Kameraeinheit. Nach Synchronisierung der vorliegenden Bildgebung mit dem Infrarot-Navigationssystem lässt sich so sowohl die räumliche Bewegung der Spule, als auch die Bewegung des Kopfes des Patienten dynamisch auf die dreidimensional rekonstruierte MRT Bildgebung projizieren (siehe Abschnitt 2.7.2).

Der Untersucher hat so die Kontrolle über den exakten Ort der Stimulation und die Stimulationsrichtung. Dies wird zusätzlich durch die Spulenergonomie unterstützt. Grundsätzlich findet im Rahmen der TMS Kartierung eine Achterspule Verwendung. Diese aus zwei Rundspulen bestehende Stimulationseinheit ermöglicht das Erreichen einer Maximalstimulation in einem kleinen fokalen Bereich durch Überlappung der beiden elektrischen Felder (Abbildung 5). Das Reizareal und die entsprechende Ortsauflösung kann so optimiert werden (Ueno, Tashiro et al. 1988).



*Abbildung 5: Skizzierte Darstellung der Überlappung der elektrischen Felder bei einer Achterspulenkonfiguration des TMS-Coils*

Zusätzlich gibt das nTMS-System Informationen über die berechnete Stimulationsintensität an der Kortexoberfläche. Die ausgelöste Reizantwort wird simultan mittels Elektromyographie (EMG) abgeleitet und in der nTMS-Software für die einzelnen Stimulationspunkte aufgezeichnet. Dieser Datensatz kann dann dem Operateur zur prä- und intraoperativen Planung bereitgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3). Diese Form der Navigation hat sich im klinischen Alltag in Sachen Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bewährt (Schonfeldt-Lecuona, Thielscher et al. 2005).

#### **1.2.4. Stellenwert von nTMS in der Kartierung motorischer Areale**

Eine chirurgische Tumorresektion zeichnet sich durch eine möglichst vollständige Resektion des erkrankten Gewebes unter größtmöglicher Schonung gesunder Hirnareale aus. Bei der Resektion von Tumoren mit örtlicher Lagebeziehung zu motorischen Arealen bedarf es, zur Verhinderung postoperativer Defizite, einer möglichst genauen Kenntnis über die motorische Eloquenz angrenzender Kortextareale.

Zur Kartierung stehen hier unterschiedliche diagnostische Hilfsmittel zur prä- bzw. intraoperativen Planung zur Verfügung.

Als Goldstandard in der klinischen Anwendung ist die direkte kortikale Stimulation (DCS) mittels Hand- oder Streifenelektrode etabliert. Die Reizantworten auf die invasive lokale elektrische Stimulation werden im EMG in Form eines intraoperativen Neuromonitorings (IONM) aufgezeichnet (Penfield and Boldrey 1937, Berger, Ojemann et al. 1990, Taniguchi, Cedzich et al. 1993). Diese funktionelle Kartierung des umgebenden eloquenten Kortextgewebes verbessert nachweislich, sowohl die Indikationstellung zur Resektion, als auch das Resektionsausmaß von Tumoren mit enger Lagebeziehung zu eloquenten Kortextarealen. Eine bessere Risikoabschätzung und eine höhere Resektionsqualität haben positive Effekte auf das postoperative neurologische Ergebnis und das Patientenüberleben (Duffau, Lopes et al. 2005, De Witt Hamer, Robles et al. 2012).

Das Gegenstück zur direkten Kartierung der DCS stellt die funktionelle MRT Bildgebung dar (fMRT). Das fMRT basiert auf der indirekten Darstellung stoffwechselaktiver Hirnareale durch Darstellung des Oxygenierungsstatus (Thulborn, Waterton et al. 1982). So lässt sich z.B. durch einen Test mittels "Finger-Daumen-Tippen" das motorische Areal der Handmotorik durch erhöhte Stoffwechselaktivität darstellen und markieren (Bizzi, Blasi et al. 2008).

Der Magnetenzephalographie (MEG) als weitere indirekte Kartierungsdiagnostik kommt, aufgrund hoher Kosten und entsprechend geringer Verbreitung, eine untergeordnete Rolle zu. Die MEG basiert auf Detektion neuronaler Aktivität und deren magnetischen Aktivität (Okada, Lauritzen et al. 1987, Okada, Lahteenmaki et al. 1999). Die derzeitige Studienlage bekräftigt den Stellenwert der nTMS als weiteres valides Kartierungsdiagnostikum des motorischen Kortext.

In mehreren Vergleichsstudien wies die Motorikkartierung mittels nTMS eine deutlich geringere Ortsdiskrepanz im Vergleich zur invasiven DCS auf, als eine Kartierung mittels fMRT (Forster, Hattingen et al. 2011, Krieg, Shiban et al. 2012). Es ließ sich eine gute Korrelation zwischen Kartierungsergebnissen durch DCS im Vergleich mit nTMS nachweisen (Picht, Schmidt et al. 2011, Krieg, Shiban et al. 2012, Tarapore, Tate et al. 2012, Krieg, Shiban et al. 2013).

Inbesondere jedoch in der präoperativen Resektionsplanung zeigen sich, durch Darstellung der Koaktivierung des somatosensorischen Kortext im fMRT, Vorteile in der Ortsauflösung bei

Kartierung durch nTMS. (Ugurbil, Toth et al. 2003, Niyazov, Butler et al. 2005, Coburger, Musahl et al. 2013, Weiss Lucas, Tursunova et al. 2017)

Die nTMS kombiniert die Vorteile der fehlenden Invasivität des fMRT und die Genauigkeit der DCS und kann so als valide zusätzliche Kartierungsmethode angesehen werden (Krings, Foltys et al. 2001).

### **1.2.5. Kontraindikationen und Gegenanzeigen der TMS**

Die TMS hat sich als äußerst sichere und nebenwirkungsarme Untersuchungsmethode etabliert (Wassermann 1998, 1999, Rossi, Hallett et al. 2009, Tarapore, Picht et al. 2016). Als absolute Kontraindikationen sind das Vorhandensein von metallischen und magnetisch aktiven Implantaten oder von Fremdkörpern, in naher örtlicher Lagebeziehung zum Stimulationsort, zu sehen. Als Beispiele sind Cochlea-Implantate, intrakranielle Gefäßclips oder Medikamentenpumpen zu nennen. Ein elektromagnetischer Impuls des TMS-Coils kann hier zu einer irreversiblen Schädigung des Geräts oder des umgebenden Gewebes führen (Rossi, Hallett et al. 2009).

Herzschrittmacherträger sind per se nicht von einer Untersuchung oder Therapie mittels TMS ausgeschlossen, solange ein entsprechend großer Abstand zwischen Stimulationsort und Implantat gewährleistet werden kann. Da jedoch in den meisten Fällen ein Herzschrittmacher zusätzlich eine Kontraindikation für eine MRT Bildgebung darstellt, wird in den meisten dieser Fälle von einer TMS Diagnostik abgesehen. In Rahmen unseres Studiendesigns stellte das Vorhandensein eines Herzschrittmachers ein Ausschlusskriterium dar (siehe Abschnitt 2.2).

Als relevanteste relative Kontraindikation ist das Vorliegen einer erhöhten zerebralen Erregbarkeit im Sinne einer Krampfanfallsneigung und Epilepsie zu nennen. In seltenen Fällen kann eine transkranielle Magnetstimulation fokale epileptische Krampfanfälle mit unter Umständen sekundärer Generalisierung auslösen (Classen, Witte et al. 1995). Das Risiko steigt mit der Reizfrequenz und der Stimulationsintensität und ist dementsprechend für die rTMS signifikant höher, als bei der Diagnostik mittels "single-pulse" wie beim nTMS Motormapping (Wassermann 1998).

Auch wenn dieses Risiko bei hirngesunden bzw. nicht an Epilepsie erkrankten Probanden als sehr gering einzuschätzen ist, ist eine mündliche und schriftliche Aufklärung vor der nTMS Diagnostik obligat.

Eine nTMS Diagnostik bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Krampfanfall bedarf somit der intensiven Abwägung hinsichtlich der medizinischen Notwendigkeit.

Die Stimulation wird in eher seltenen Fällen als unangenehm oder schmerzhaft empfunden (Machii, Cohen et al. 2006, Loo, McFarquhar et al. 2008). Die Stimulationsintensität und die Stimulationslokalisation sind als Hauptfaktoren hierfür zu nennen. Im Rahmen des nTMS

Motormappings bedarf beispielsweise das Aufsuchen der motorischen Areale der unteren Extremitäten oder die Stimulation im tumorangrenzenden Ödembereich teilweise einer hohen Stimulationsintensität. Hier kann es zu lokalen, schmerzhaften Missempfindungen über dem Stimulationsort, Überstimulation benachbarter motorischer Areale oder postinterventionellen Kopfschmerzen kommen. Im Vergleich zur rTMS Untersuchung, z.B. bei der Kartierung der Sprachareale, treten diese unerwünschten Wirkungen jedoch ebenfalls deutlich seltener auf.

## **1.3. Studie zur Resektion prärolandischer Motorikareale**

### **1.3.1. Ursprung dieser Studie**

Die Anwendung der nTMS bei Patienten mit Tumoren in motorisch eloquenten Hirnarealen verbessert nachweislich das postoperative Ergebnis signifikant (Frey, Schilt et al. 2014, Krieg, Sabih et al. 2014, Krieg, Sollmann et al. 2015). Die Gründe hierfür sind jedoch bisher nicht eindeutig geklärt. Es zeigen sich vermehrt Hinweise in der neurologischen und neurochirurgischen Literatur auf eine räumliche Verschiebung und Vergrößerung motorisch eloquenter Kortexareale bei Hirntumorpatienten im Sinne von Kompensationsmechanismen. Diese reaktiven Veränderungen werden als funktionelle Reorganisation bezeichnet und lassen sich unter anderem mittels nTMS nachweisen (Conway, Wildschuetz et al. 2017).

Demzufolge ist der Kortex mit primär motorischer Funktion in der Lage noch mehr als bisher angenommen, die üblichen, in der Literatur definierten Bereiche des Gyrus präcentralis in die rostral angrenzenden Teile des medialen Frontallappens des prämotorischen Kortex und des SMA (Gyrus frontalis superior (SFG) und Gyrus frontalis medius (MFG)) zu überschreiten und ist nicht auf diese örtlich limitiert.

In klinischen Studien ließen sich diese charakteristischen Veränderungen mit den unterschiedlichsten Kartierungsverfahren wie DCS und nTMS reproduzieren (Kombos, Suess et al. 1999, O'Shea, Johansen-Berg et al. 2007, Teitti, Maatta et al. 2008, Ius, Angelini et al. 2011, Bulubas, Sabih et al. 2016).

Die Anwendung von DCS bei Patienten mit Tumoren in eloquenten Hirnarealen führte zum Nachweis einer hohen Anzahl motorischer Reizantworten bei Stimulation frontal des Gyrus präcentralis (Kombos, Suess et al. 1999).

Diese Ergebnisse korrelieren mit der klinischen Erfahrung in der Anwendung von nTMS zur Kartierung motorischer Areale. Hier lassen sich regelmäßig weit frontal des primär motorischen Kortex positive Reizantworten und dementsprechend positive Kartierungspunkte detektieren. Diese subjektiven klinischen Erfahrungen ließen sich kürzlich im Rahmen einer Studie über präoperatives nTMS Mapping validieren (Bulubas, Sabih et al. 2016).

Die Zusammenschau dieser klinischen Daten wirft die Frage über die tatsächliche Eloquenz dieser frontalen nTMS-positiven Motorikareale auf. Die Detektierung dieser Bereiche könnte eine mögliche Erklärung für das verbesserte funktionelle Ergebnis für Patienten, die sich einer präoperativen nTMS Diagnostik unterziehen, bieten. Bisher besteht noch keine klare Evidenz über die Eloquenz dieser prärolandischen motorischen Areale bei Hirntumorpatienten.

### **1.3.2. Hypothesen und Zielsetzung**

Zielsetzung dieser Studie war herauszufinden, inwieweit nTMS-positive prärolandische Motorikareale tatsächlich von essentieller Bedeutung für die motorische Funktion von Hirntumorpatienten sind und somit als motorisch eloquent gelten müssen.

Das ausgewählte Patientenkollektiv wurde anhand folgender Hypothesen analysiert:

- Motorische Areale mit nTMS-positiven motorischen Reizantworten lassen sich regelhaft frontal des PrG nachweisen
- Prärolandische nTMS-positive motorische Areale sind motorisch eloquent
- Resektion frontaler nTMS-positiver Punkte kann zum Auftreten eines dauerhaften postoperativen motorischen Defizits führen

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

---

### **2.1. Einschlusskriterien**

Im Studiendesign wurden folgende Parameter als Einschlusskriterien definiert. Das Mindestalter zum Einschluss betrug 18 Jahre oder älter. Einschluss fanden nur Läsionen mit der gesicherten Diagnose eines supratentoriellen Glioms (WHO Grad I-IV) und einer Lokalisation im PrG oder den frontalen Kortextarealen des Gyrus frontalis inferior (IFG), Gyrus frontalis medialis (MFG) und Gyrus frontalis superior (SFG). Eine Übersicht über die Lokalisationsverteilung gibt Tabelle 1.

### **2.2. Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie stellten zum einen die technischen Kontraindikationen der MRT-Bildgebung und des nTMS-Mappings dar, wie z.B. Cochlea-Implantate oder Herzschrittmacher. Zum anderen wurden als Ausschlusskriterien das Vorliegen von kortikalen oder subkortikalen Ischämien gewertet. Desweiteren wurden Patienten mit Resektionen im Bereich des Tractus corticospinalis (CST) in der T1-Wichtung oder den Diffusionssequenzen des postoperativen MRTs von dieser Studie ausgeschlossen.

### **2.3. Patientenkollektiv**

In unsere Studie fanden 43 Patienten Einschluss. Hierbei handelten es sich um 24 männliche und 19 weibliche Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug  $54.4 \pm 16.0$  Jahren (Einschlussbereich: 24–78 Jahre). Das Patientenkollektiv ist in Tabelle 1 dargestellt.

### **2.4. Tumorentitäten und Tumordignitäten nach der WHO-Klassifikation**

Entsprechend einer leitliniengerechten Therapie erfolgte nach Resektion des jeweiligen Tumors die fachgerechte pathologische Begutachtung im Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie des Klinikums rechts der Isar.

Hierbei ergab sich anhand der WHO-Klassifikation für Tumore des zentralen Nervensystems die folgende Verteilung (Louis, Perry et al. 2016):

Parese	#	Sex	Alter	Tumorentität	Lokalisation	Prä-rolandische nTMS Punkte	Gyrus Lokalisation der resezierten nTMS Punkte		
							PrG	MFG/SFG	PrG+MFG/SFG
<b>Keine</b>	1	M	74	GBM	frontal / R	-	-	-	-
	2	M	70	GBM	frontal / R	X	-	-	-
	3	W	45	Astrozytom III°	frontal / R	X	-	-	-
	4	M	69	GBM	frontal / L	-	-	-	-
	5	W	78	GBM	präzentral / R	-	-	-	-
	6	W	43	Astrozytom III°	frontal / R	X	-	X	-
	7	W	70	GBM	präzentral / R	X	-	-	-
	8	W	75	Astrozytom II°	frontal / R	X	-	-	-
	9	M	61	GBM	frontal / R	X	-	-	-
	10	M	32	gemischtes Gliom I°	frontal / L	X	-	-	-
	11	W	61	GBM	frontal / R	-	-	-	-
	12	M	40	Oligodendrogliom III°	frontal / L	X	-	X	-
	13	M	63	GBM	frontal / R	X	-	-	-
	14	W	57	Astrozytom III°	frontal / L	X	-	-	-
	15	M	70	GBM	frontal / R	X	-	-	-
	16	M	24	Astrozytom III°	frontal / L	X	-	X	-
	17	W	78	GBM	frontotemporal / R	-	-	-	-
	18	W	56	GBM	präzentral / R	-	-	-	-
	19	W	60	GBM	frontotemporal / R	-	-	-	-
	20	W	34	Astrozytom II°	frontal / R	X	-	-	-
	21	M	54	GBM	frontal / R	-	-	-	-
	22	M	58	GBM	frontal / L	X	-	-	-
	23	W	26	Astrozytom II°	frontal / L	X	-	-	-
	24	W	29	Astrozytom II°	frontal / R	-	-	-	-
	25	W	72	GBM	frontal / L	X	-	-	-
	26	M	40	Astrozytom III°	frontal / L	X	-	-	-
	27	W	39	Astrozytom II°	frontal/R	X	-	-	-
	28	M	39	Oligodendrogliom III°	frontal / L	X	-	-	-
<b>Transient</b>	29	M	44	Astrozytom II°	frontal / L	-	X	-	-
	30	M	59	Astrozytom III°	präzentral / R	-	-	-	-
	31	W	32	Astrozytom II°	präzentral / R	X	-	-	-
	32	M	29	Oligoastrozytom II°	präzentral/ R	X	-	-	-
	33	M	41	Astrozytom II°	präzentral / R	X	-	-	X
	34	M	62	GBM	frontal / R	X	-	-	-
<b>Permanent</b>	35	M	78	GBM	präzentral / L	-	-	-	-
	36	M	51	Oligoastrozytom II°	frontal / R	X	-	X	-
	37	M	66	GBM	frontal / R	X	-	-	X
	38	M	55	GBM	präzentral / R	X	X	-	-
	39	M	73	Astrozytom III°	präzentral/ R	-	X	-	-
	40	W	60	GBM	frontal / L	X	-	-	X
	41	W	73	Astrozytom III°	frontal / R	X	-	-	X
	42	M	48	Astrozytom II°	frontal / L	X	-	-	X
	43	W	52	Astrozytom II°	frontal / R	X	-	-	X

### *Tabelle 1: Übersicht der Patientenkohorte*

*Diese Tabelle bietet eine Übersicht über die 43 eingeschlossenen Patienten. Neben allgemeinen Informationen (Alter, Geschlecht, Tumorentität und Tumorlokalisation) ist hier jeder Patient der jeweiligen Gruppe des postoperativen motorischen Ergebnisses („keine“, „transiente“ und „permanente Parese“) zugeordnet. Patienten, in deren Motormapping prärolandische nTMS-positive Punkte zu erheben waren, sind in der entsprechenden Zeile mit einem „X“ markiert. Zusätzlich erfolgt die Angabe der Lokalisation der resezierten Punkte im Gyrus präcentralis (PrG), Gyrus frontalis medialis (MFG) und Gyrus frontalis superior (SFG). Gyri in denen nTMS Punkte reseziert wurden, sind mit einem „X“ markiert.*

## **2.5. Berücksichtigung ethischer Standards im Studiendesign**

Jeder Patient wurde vor Einschluss in unsere Studie ausführlich, sowohl schriftlich als auch mündlich, über das geplante Vorgehen aufgeklärt. Das nTMS-Mapping erfolgte stets erst nach Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung. Die Patienten stimmten der Verwendung der erhobenen Daten für Forschungszwecke zu. Unsere Studie wurde durch das ansässige Ethikkomitee geprüft und freigegeben und entspricht den Kriterien der Deklaration von Helsinki (Registrierungsnummer: 2793/10).

## **2.6. MRT-Bildgebung**

Als bildgebende Diagnostik erfolgte bei jedem Patienten prä- und postoperativ eine Magnetresonanztomographie des Kopfes. Der präoperative Datensatz wurde für das nTMS-Mapping herangezogen. Zur Wahrung einer bestmöglichen Aktualität betrug der Abstand zwischen MRT-Bildgebung und Operation nicht mehr als 7 Tage. Die postoperative radiologische Kontrolle, ebenfalls mittels MRT, erfolgte stets am ersten postoperativen Tag. Es kam bei allen Patienten ein 3 T MRT-Gerät (Achieva 3T, Philips Medical Systems, The Netherlands B.V.) zur Anwendung.

## **2.7. nTMS Motormapping**

### **2.7.1. Allgemeines zum nTMS Mapping**

Es wurden die zwei nTMS Systeme eXimia 3.2 und eXimia 4.3 der Firma Nexstim Oy (Helsinki, Finnland) verwendet (Abbildung 6). Die navigierte transkranielle Magnetstimulation wurde in dieser Studie rein für die Kartierung der motorischen Kortextareale eingesetzt. Die Kartierungsdaten wurden von mehreren erfahrenen Untersuchern, innerhalb einer Arbeitsgruppe, erhoben.

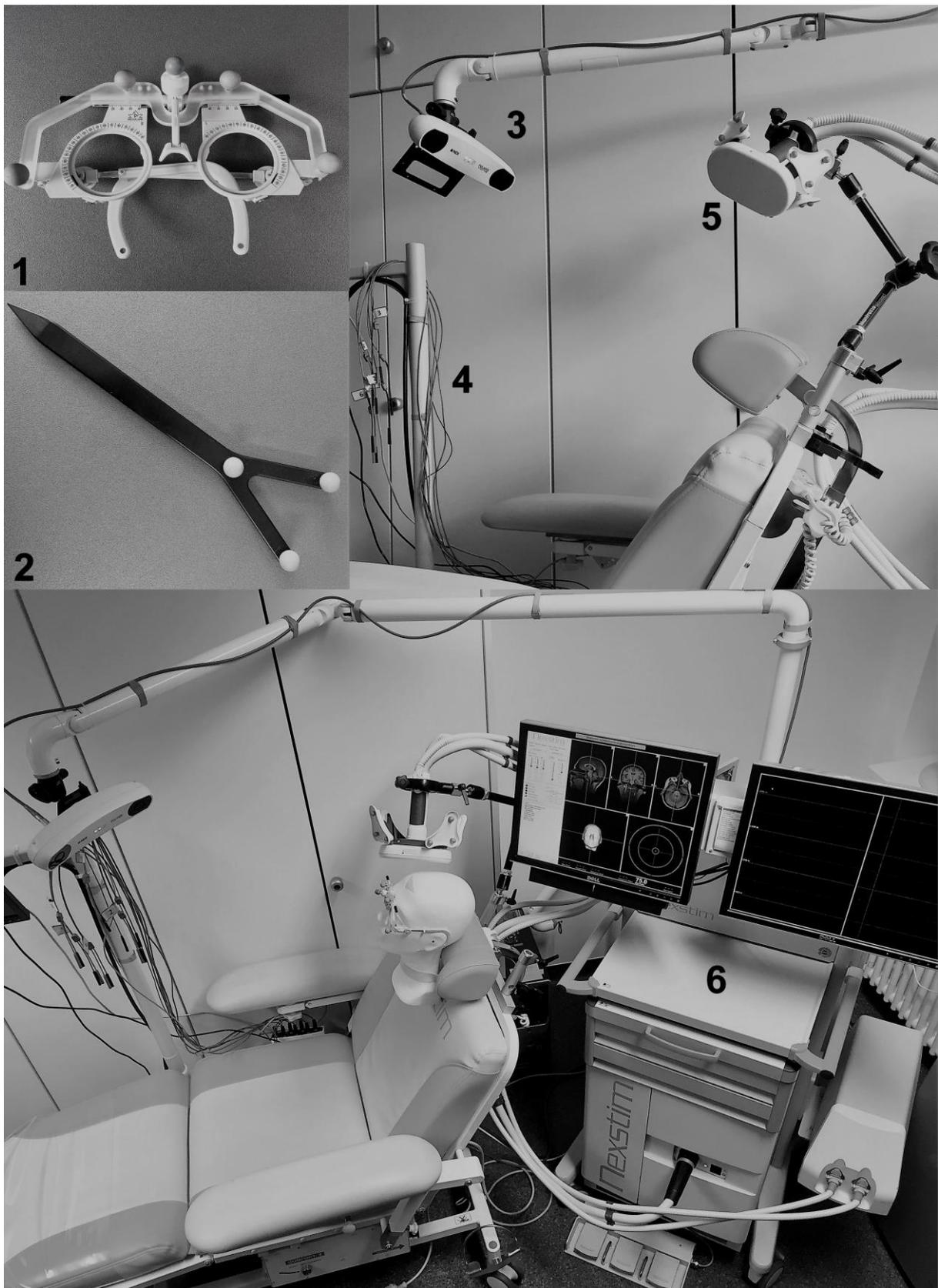


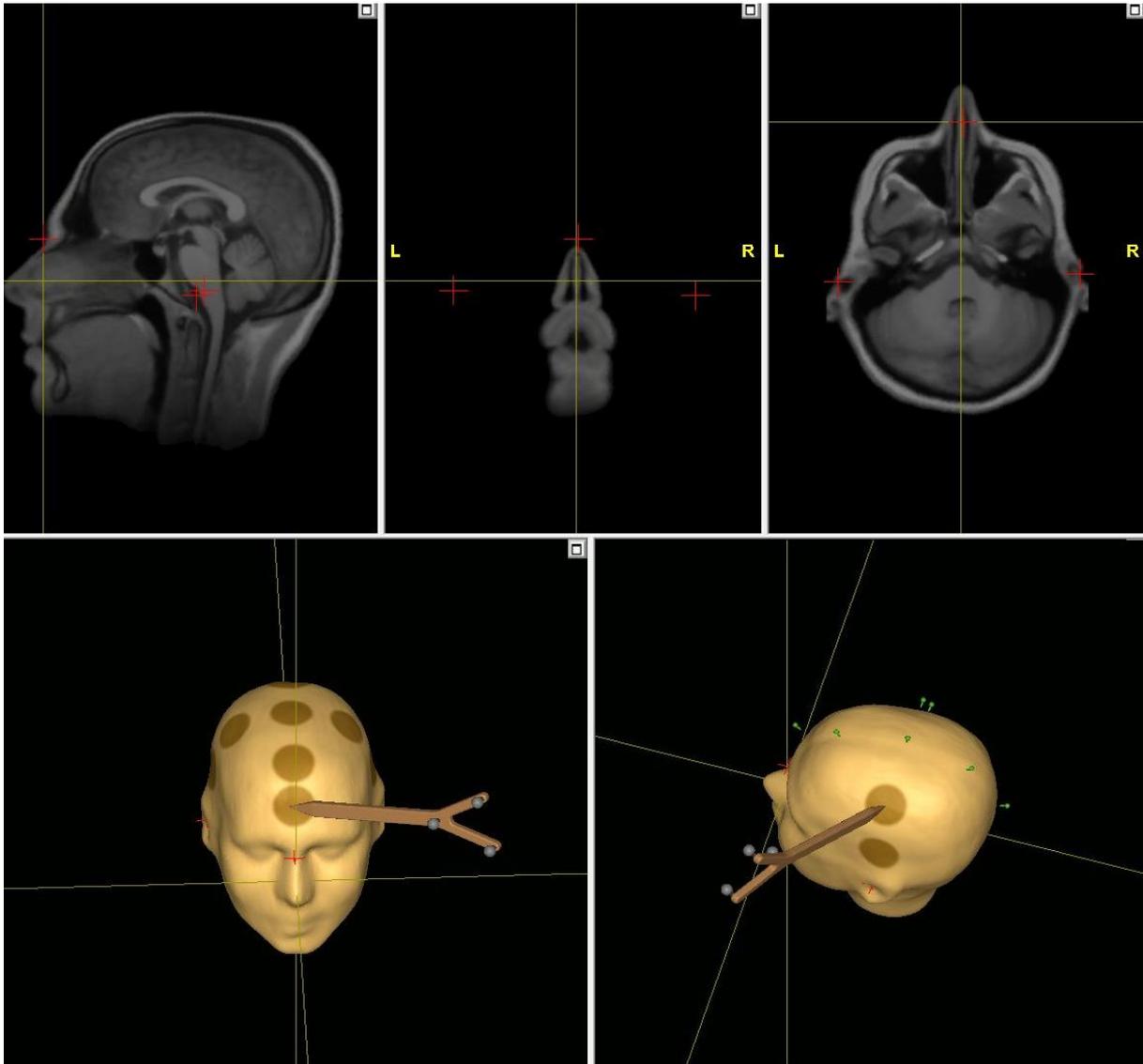
Abbildung 6: Dargestellt ist der nTMS Arbeitsplatz (eXimia 4.3 der Firma Nexstim Oy) bestehend aus: Die Navigationsbrille (1), dem Zielstab (2), dem Infrarot-Kamerasystem (3), dem EMG mit Elektroden (4), dem TMS-Coil (5), sowie der nTMS Rechnerstation (6)

### **2.7.2. Navigation und Synchronisierung**

Als Navigationsgrundlage wurde die präoperative MRT-Bildgebung herangezogen. Mittels eines stereotaktischen Infrarot-Kamerasystems (Polaris Spectra, Waterloo, Ontario, Canada) konnte so die exakte Lokalisation des TMS-Coils im Verhältnis zur dreidimensionalen Rekonstruktion des Probandenkortexes in Echtzeit dargestellt und aufgezeichnet werden.

Dies bedurfte vor Beginn der Untersuchung einem Einleseprozess zur Synchronisierung. Dem Probanden wurde hierfür ein optisches Navigationssystem in Form einer Navigationsbrille oder eines Navigationsstirnbands angelegt, dessen Position dann über die gesamte Dauer des Mappings nicht verändert werden durfte. Beim Motor Mapping wurde standardisierter Weise die Navigationsbrille verwendet. Nur in seltenen Fällen, bei durch den Patienten nicht zu tolerierenden lokalen Druckbeschwerden durch die Brillenbügel, wurde stattdessen auf die Nutzung des Navigationsstirnbands ausgewichen. Das Stirnband fand, aufgrund der geeigneteren Ergonomie für diese Untersuchung, regelhaft im nTMS Sprachmapping Verwendung. Durch den festen Sitz und die dynamische Aufnahme der Navigationskugeln des jeweiligen Systems konnte der Proband den Kopf während der Untersuchung frei bewegen ohne, dass dies zu einer Affektion der Messwerte führte.

Der Einleseprozess begann mit der Markierung dreier Fixpunkte am Tragus des linken Ohrs, am Tragus des rechten Ohrs und an der Nasenwurzel des Probanden auf der dreidimensionalen MRT-Rekonstruktion in der Auswertungssoftware. Im Anschluss wurden diese Punkte mit Hilfe eines, ebenfalls mit Navigationskugeln ausgestatteten, Zielstabs eingelesen. Bei Abweichungen über 5 mm wurde der weitere Einleseprozess gesperrt und die Registrierung musste korrigiert werden. Nach erfolgreichem Einlesen, der drei manuell markierten Fixpunkte, wurden 9 softwaregenerierte Markierungen auf die Schädelrekonstruktion projiziert. Diese wurden durch den Untersucher mittels Zielstab optimalerweise in der Mitte des jeweiligen Kreises registriert (siehe Abbildung 7). Nach Abschluss des Einleseprozesses wurde die Genauigkeit und Abweichung in mm angezeigt, welche regulär zwischen 1 und 2 mm betrug.



*Abbildung 7: Überblick des Einleseprozesses in die Navigationseinheit*

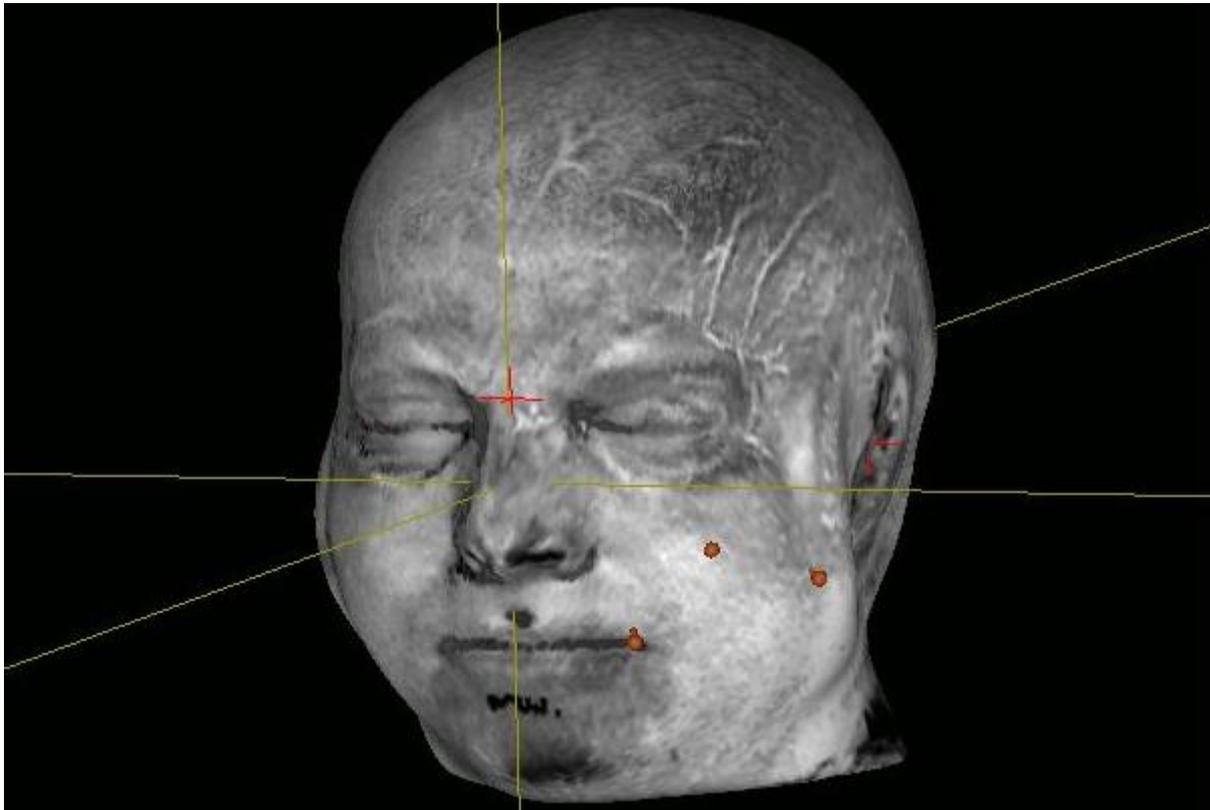
*Obere Bildhälfte: Die drei Startpunkte des Einleseprozesses (Nasion und Tragi) wurde mittels Fadenkreuz (gelb) als rote Kreuze markiert*

*Untere Bildhälfte: Darstellung der dynamischen Bewegung des Zielstabs in Echtzeit; die softwaregenerierten Einlesepunkte sind als braune Kreise auf den Schädel projiziert;*

*Bereits synchronisierte Felder sind mit einer grünen Markierung versehen*

Für beide Navigationssysteme war ein fester Sitz obligat und erforderte eine regelmäßige Kontrolle auf Verrutschen. Als Referenzpunkt wurde zusätzlich eine dreieckige Klebmarkierung auf das Gesicht des Patienten aufgebracht. Diese wurde an den jeweiligen Ecken markiert und so in die nTMS Auswertesoftware übernommen (Abbildung 8). Bei Verdacht auf Verrutschen des Navigationssystems konnte eine Lagekontrolle dieser Punkte erfolgen. Diese Kontrolle erfolgte regelmäßig bzw. bei Verdacht auf Lageänderung des Navigationssystems während der Untersuchung durch Kontrolle der Referenzpunkte mit dem

Zielstab. Weiterhin diente ein scharf begrenzter, durch das jeweilige Navigationssystem verursachter Hautabdruck im Anschluss an die Untersuchung, als zusätzlicher Kontrollfaktor.



*Abbildung 8: Dreidimensionale MRT-Rekonstruktion*

*Diese Abbildung zeigt die dreidimensionale MRT-Rekonstruktion des Patienten. Mit roten Kreuzen sind die Registrierungspunkte am Tragus und am Nasion gekennzeichnet. Die orangen Markierungen sind die eingelesenen Referenzpunkte der Klebmarkierung anhand derer eine Lagekontrolle des Navigationssystems erfolgen kann.*

Eine Stimulation über die Achterspule wurde durch den Untersucher durch einen Fußschalter ausgelöst. Über diesen ließ sich ebenfalls bei Bedarf die Stimulationsintensität anpassen. Neben der Lokalisation des Stimulationspunkts, wurden dem Untersucher zusätzlich dynamisch die Stimulationsrichtung und die Neigung der Spule angezeigt. Eine optimale Stimulation bedurfte einer orthogonalen Ausrichtung der TMS-Spule, welche durch farbliche Anzeige der nTMS Software unterstützt wurde (siehe Abbildung 10).

### 2.7.3. Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle (rMT)

Nach Abschluss des Einlesevorgangs schloss sich die Bestimmung der motorischen Erregungsschwelle („resting motor thresholds“ = rMT) an. Der rMT stellt die individuell niedrigste Stimulationsintensität dar, die bei repetitiver Stimulation zu einer beständigen Auslösung einer motorischen Reizantwort führt. Die Bestimmung der individuellen Erregungsschwelle eines jeden Patienten ist für die Festlegung der optimalen Stimulationsintensität zur hochauflösenden Diskriminierung eloquenter von nicht eloquenten Kortextarealen unerlässlich.

Hierfür wurde mittels einer orientierenden Stimulation in mehreren Lokalisationen im sogenannten „hand knob“, welcher dem Projektionsareal der Handmotorik im PrG entspricht, der Bereich mit dem am höchsten zu messenden motorischen evozierten Potential der Handmuskulatur (APB und ADM) bestimmt. Dies wurde standardisiert mit einer Stimulationsstärke von 30% der Maximalstärke durchgeführt. Der Punkt der höchsten Erregung wurde im Folgenden als „Motor Hotspots“ definiert und für die weitere Bestimmung markiert.

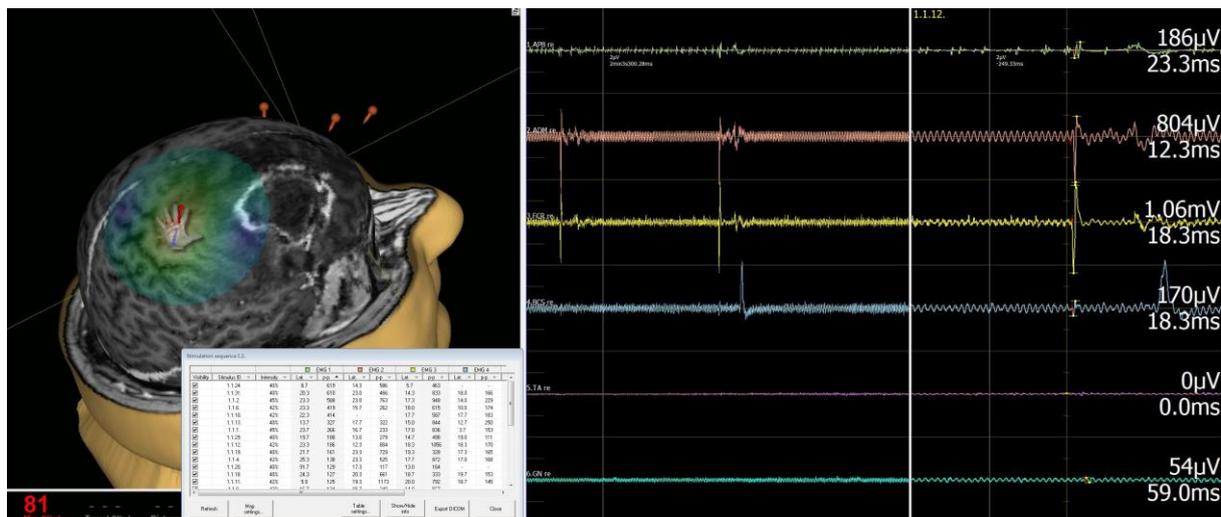


Abbildung 9: Lagebestimmung des „Motor Hotspots“

Dargestellt ist das Aufsuchen des „Motor Hotspots“ zur Bestimmung des rMT durch multiple Stimulationen im Bereich des „hand knobs“ (skizzierte Hand). Der nTMS Punkt mit der höchsten Reizantwort ist weiß markiert und wird im Folgenden, nach Angulierung (siehe Abbildung 10), zur Bestimmung rMT ausgewählt.

Zur Überprüfung der optimalen Stimulationsrichtung wurde an dem jeweiligen Hotspot eine Angulierung des Spulenkopfes von jeweils 15° und 30° in beide Rotationsrichtungen vorgenommen (Abbildung 10).

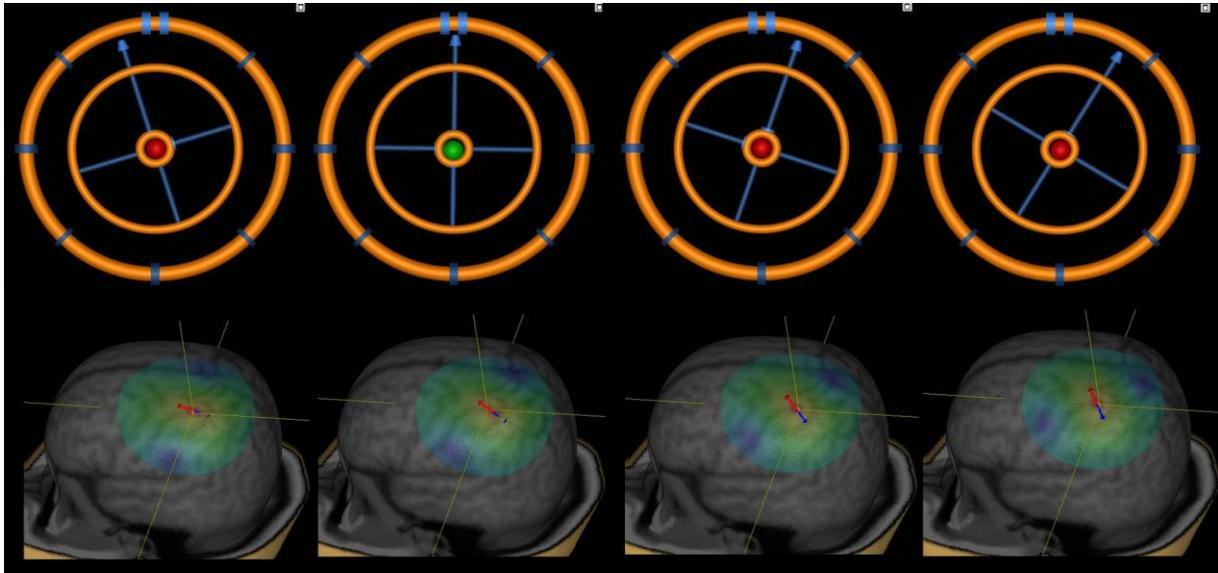


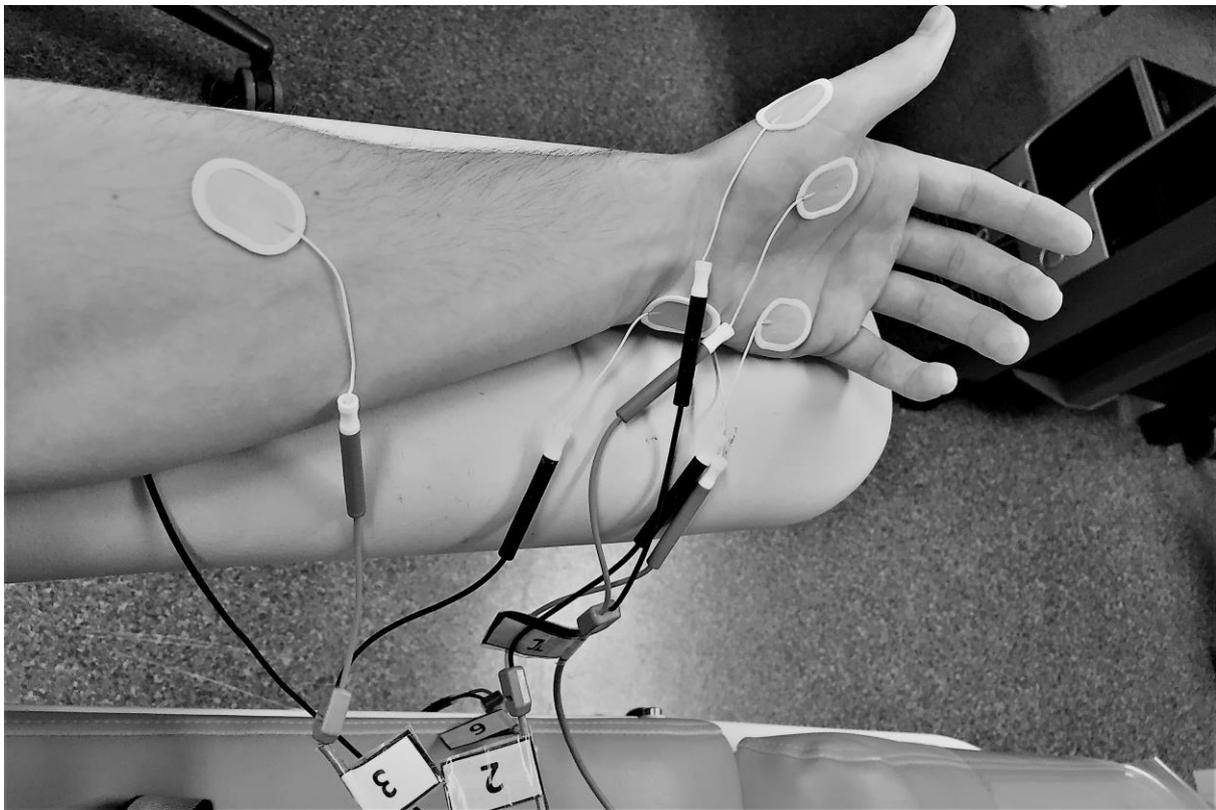
Abbildung 10: Angulierung des TMS-Coils

Diese Abbildung zeigt die unterschiedlichen Angulierungen (0°, 15° und 30°) im Rahmen der rMT Bestimmung. Hiermit kann die optimale Stimulationsausrichtung bestimmt werden. Bei optimaler orthogonaler Ausrichtung in allen Ebenen färbt sich der Kreis in der Mitte der Zielvorrichtung grün. Neigungen des TMS-Coils außerhalb der orthogonalen Ebene wurden zusätzlich mit blauen Säulen in der Mitte der Zielvorrichtung angezeigt.

Der Stimulationsort und die Stimulationsrichtung mit der höchsten motorischen Reizantwort wurde dann markiert und zur Bestimmung des rMT festgelegt. Zur abschließenden Bestimmung der minimalen Reizschwelle folgte eine repetitive Stimulierung mit abnehmender Reizaktivität bis zur geringsten Intensität mit einer motorischen Potentialantwort von  $>50 \mu\text{V}$ . Dies entspricht der üblichen Definition des rMT, auf dem die gängigen nTMS Protokolle basieren (Rossini, Barker et al. 1994, Rossini, Burke et al. 2015). Die hierbei ermittelte minimale Stimulationsstärke wurde dann als rMT definiert und die Stimulationsintensität des Mappings auf 110% für die oberen und 130% des rMT für die unteren Extremitäten festgelegt.

#### 2.7.4. Aufzeichnung der nTMS Reizantworten

Die durch die magnetische Stimulation über dem motorischen Kortex ausgelösten Aktionspotentiale, wurde mittels EMG an den jeweiligen Zielmuskeln gemessen und aufgezeichnet (siehe Abbildung 12A). Die Messung erfolgte mit Ag/AgCl Elektroden (Neuroline 720, Ambu, Ballerup, Denmark) die auf 6 standardisierten Muskeln mit einem entsprechend nahegelegenen Knochenpunkt als Referenzpunkt aufgebracht wurden. Hierbei wurden die folgenden 4 Muskeln der oberen Extremität abgeleitet: der M. abductor pollicis brevis (APB), M. abductor digiti minimi (ADM), M. flexor carpi radialis (FCR) und der M. biceps brachii (BCS) (Abbildung 11).



*Abbildung 11: Darstellung der Elektrodenpositionierung der EMG-Ableitung*

*Beispielhaft sind hier die Lokalisationen für die Ableitungen des APB (Erdung auf der Grundphalanx Dig. I), des ADM (Erdung auf dem Handrücken Bereich MT 5 (hier nicht sichtbar)) und des FCR (Erdung auf dem Proc. Styloideus ulnae) dargestellt*

Für die untere Extremität wurden entsprechend der M. tibialis anterior (TA) und der M. gastrocnemius verwendet. Die neutrale Erdungselektrode wurde über der ipsilateralen Olekranonspitze angebracht. Die abgeleitenden Aktionspotential wurde anhand ihrer Spannung ( $\mu\text{V}$  -  $\text{mV}$  Bereich) und Latenz (in  $\text{ms}$ ) aufgezeichnet.

Nur Reizanworten größer oder gleich einer Spannung von 50  $\mu\text{V}$  und mit regulärer Konfiguration und Latenzzeit wurden als positive Mapping-Punkte vermerkt. Nach jeder Untersuchung erfolgten durch den Untersucher eine manuelle Kontrolle und ggf. Korrektur aller Mapping-Punkte auf Artefakte. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um irregulär konfigurierte Muskelaktionspotentiale, maschinelle Fehlmessungen der Latenzzeit oder eine falsch-positive Muskelantwort  $>50 \text{ mV}$  bei Krampfaktivität.

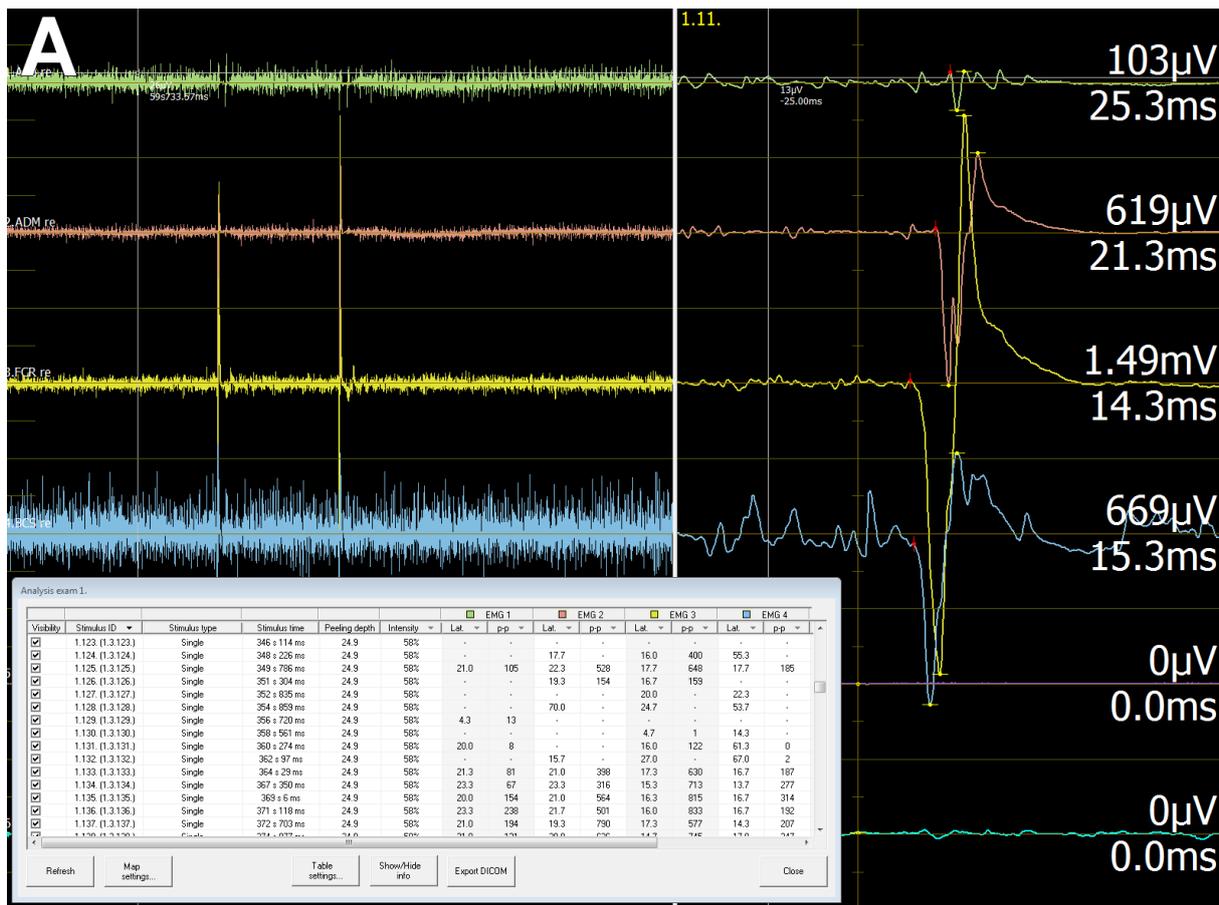


Abbildung 12A: Darstellung der EMG-Ableitungen mit den entsprechenden Reizantworten  
Diese Abbildung zeigt die Reizantworten der 6 abgeleiteten Muskeln eines nTMS Punkts der oberen Extremität. Sortierung nach Stimulationsreihenfolge, Intensität oder Latenz im „Analysis exam“.

### 2.7.5. Das nTMS Motormapping

In standardisierter Weise wurde zuerst das Mapping der oberen Extremitäten, anschließend das der unteren Extremitäten durchgeführt. Das Mapping ging dabei standardisiert vom „Motor Hotspot“, an dem der rMT bestimmt wurde, aus. Die Startintensität betrug regelhaft 110% des rMT für die oberen Extremitäten. Das Mapping der Motorikareale wurde von hier aus systematisch in alle Richtungen bis zum Erreichen einer Grenzzone mit durchweg negativen Reizantworten und nTMS Punkten durchgeführt.

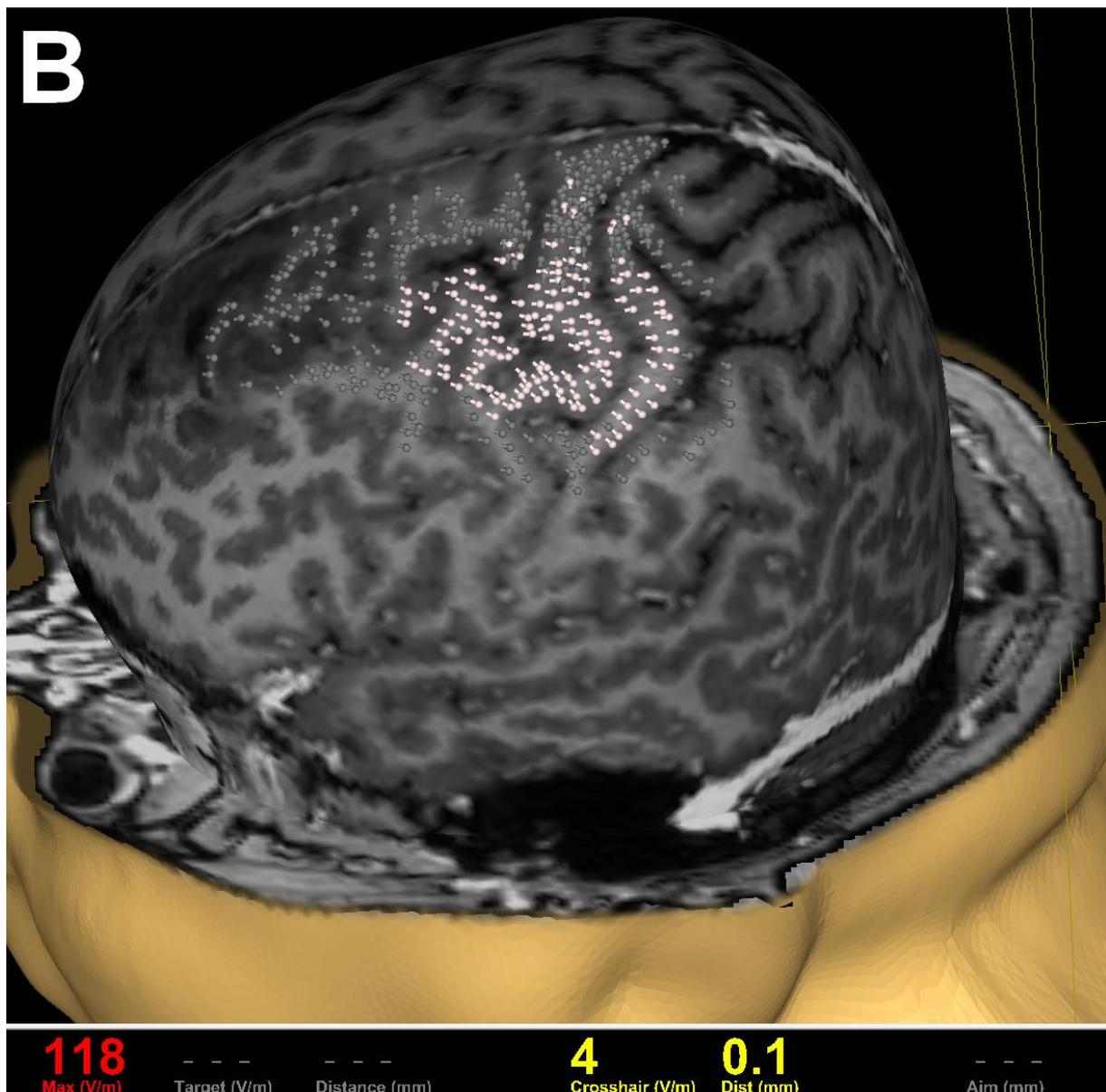


Abbildung 12B: Fortsetzung der Abbildung 12A mit Darstellung der zugehörigen nTMS Punkte eines Motormappings

Positive nTMS Punkte sind in weiß dargestellt. Negative Punkte sind grau. Mappingpunkte der oberen Extremität sind orthogonal zum jeweiligen Gyrus ausgerichtet. Mappingpunkte der unteren Extremität

*sind orthogonal zur Mantelkante ausgerichtet. Für jeden positiven nTMS Punkt erfolgt eine Angabe der motorischen Reizantwort wie in Abbildung 12A dargestellt.*

Hierbei war es entscheidend eine orthogonale Ausrichtung der Stimulationsrichtung zum jeweiligen Gyrus zu beachten. Bei Stimulation außerhalb der tangentialen Ebene kommt es zu örtlichen Diskrepanzen zwischen dem Stimulationsziel und der tatsächlichen Lokalisation der maximalen Stimulationsintensität. Eine solche Stimulation hätte eine inakkurate räumliche Auflösung der Kartierungspunkte zur Folge (Sollmann, Goblirsch-Kolb et al. 2016). Bei Nachweis weit frontal gelegender nTMS Reizantworten wurde das Mapping in den angrenzenden supplementär motorischen Arealen ebenfalls bis zum Ausbleiben positiver Reizantworten nach frontal fortgesetzt (Abbildung 12B).

In den meisten Fällen war die Startintensität von 130% für die unteren Extremitäten primär nicht ausreichend zum Erhalt einer adäquaten motorischen Reizantwort, sodass diese dann bedarfsorientiert stufenweise erhöht wurde. Das Mapping der unteren Extremitäten wurde entsprechend der anatomischen Lokalisation im Bereich der Mantelkante durchgeführt. Die Intensität wurde solange stufenweise erhöht, bis es zu einem Nachweis muskulärer Aktivität der unteren Extremität oder einer für den Patienten untolerierbaren Begleitstimulation der oberen Extremität kam. Desöfteren waren mittels nTMS auch bei hoher Stimulationsintensität keine oder nur eine geringe Anzahl positiver Reizantworten der unteren Extremitäten nachweisbar.

Das Mapping konnte durch einen einzelnen Untersucher durchgeführt werden. Abgesehen von einem aktuellen MRT-Datensatz waren keine Vorbereitungen für das Motormapping notwendig. Vor der Untersuchung wurden die Probanden ausführlich über die Untersuchung und möglich Risiken aufgeklärt und stimmten der Prozedur schriftlich zu. In den Händen eines erfahrenen Untersuchers betrug die Zeit einer Motormapping Prozedur zwischen 45 und 90 min. Die anschließende Auswertung und Implementierung in das Neuronavigationssystem waren hierbei eingeschlossen. Das nTMS Motormapping wurde im klinischen Alltag entweder im Rahmen der ambulanten prästationären Vorbereitung oder bei stationären Patienten, wenige Tage vor der Operation durchgeführt.

## **2.8. Motorisch neurologischer Status**

Vor der operativen Tumorresektion bestand bei keinem der eingeschlossenen Patienten ein motorisches Defizit in den für das Mapping genutzten Muskelgruppen.

Die motorische Funktion wurde in regelmäßigen Abständen im Therapieverlauf erhoben und dokumentiert. Die Erhebung erfolgte bei Aufnahme, am ersten postoperativen Tag, am Tag der Entlassung (ca. 5. bis 7. postoperativer Tag) und nach 6 Wochen postoperativ.

Die Einteilung der motorischen Defizite erfolgte in folgende Untergruppen:

"Keine Parese" für Patienten ohne jegliches neues motorisches Defizit postoperativ,

"transiente Parese" für Patienten mit einem operationsbedingten motorischen Defizit mit vollständiger Rückbildung nach maximal 6 Wochen postoperativ, und in die Gruppe

"permanente Parese" für Patienten mit neu aufgetretenen, operationsbedingten und nach 6 Wochen postoperativen Follow-up persistierenden motorischen Defiziten.

## **2.9. Resektionsanalyse**

Alle nTMS Punkte mit positiver motorischer Reizantwort wurden anhand der Gyrus-Lokalisation und der Latenzzeit der 6 gemessenen Muskeln analysiert und klassifiziert. Die Höhe der Reizantwort fand hier keinen Einfluss und die nTMS Punkten wurde lediglich in positiv oder negativ klassifiziert.

Der Datensatz der nTMS Punkte wurde in der Auswertungssoftware (Nexstim eXimia) in eine DICOM-Datei formatiert und anschließend in das Neuronavigationssystem (BrainLAB iPlan® Net Cranial 3.0.1; BrainLAB AG, Feldkirchen, Deutschland) implementiert. Hier erfolgte die Umwandlung der generierten Daten in einen Datensatz in Form von dreidimensionalen Objekten. Dieser Datensatz wurde dann mit der postoperativen T1 gewichteten MRT Bildgebung, mit Darstellung der Resektionshöhle, fusioniert. Durch die Fusionierung konnte ein möglicher Brainshift korrigiert werden. Daraufhin erfolgte die Identifikation der positiven nTMS Mapping-Punkte, die nach Synchronisierung beider Datensätze, in der Resektionshöhle lagen. Diese Punkte wurden markiert und anhand ihrer Lokalisation, Muskelreizantwort und Latenzzeit analysiert (Abbildung 13).

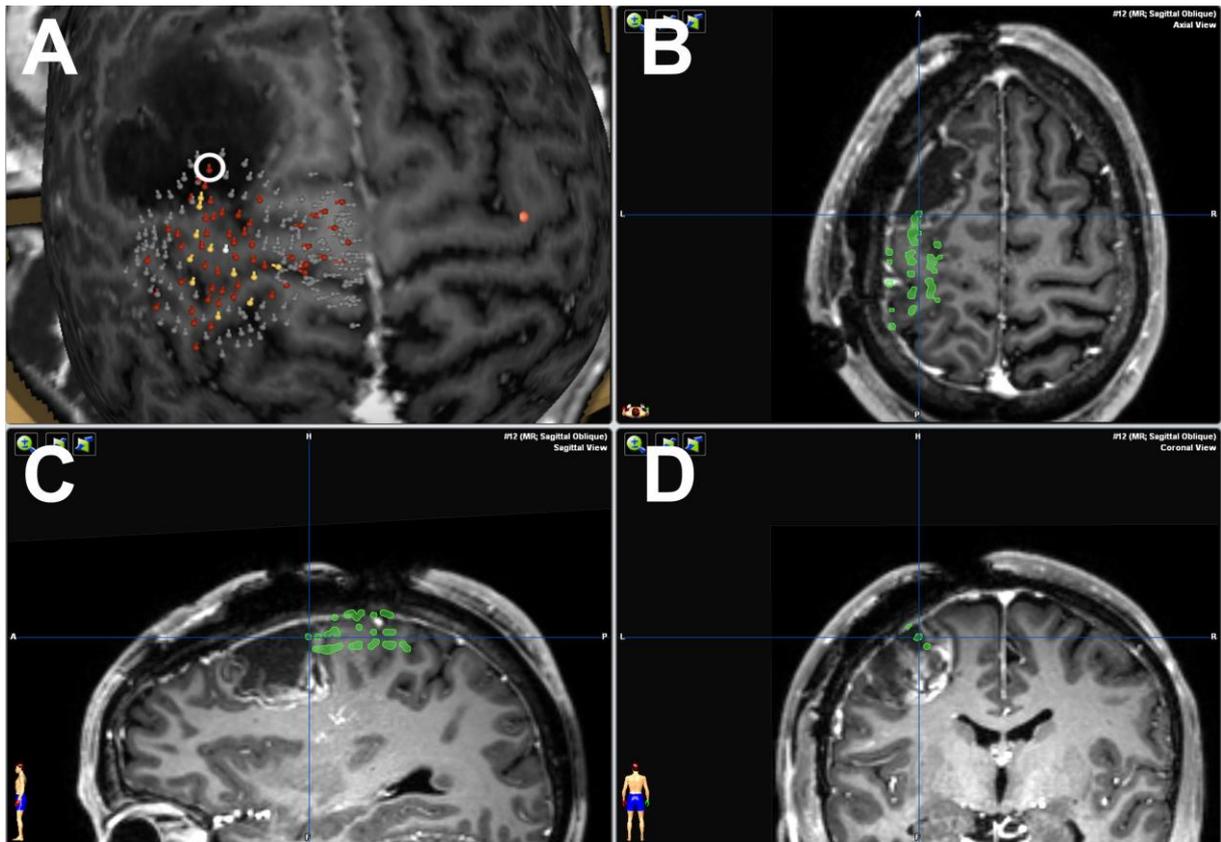


Abbildung 13: Resektionsanalyse

Diese Grafik stellt den Prozess der Resektionsanalyse dar. Die Teilbilder B, C und D zeigen Ausschnitte aus dem Planungstool der Neuronavigationssoftware. Teilbild A entspricht der Abbildung der nTMS Auswertesoftware. Dargestellt ist die Fusion der postoperativen MRT Bilder des Patienten mit dem präoperativ angefertigten nTMS Datensatz in der axialen, coronaren und sagittalen Rekonstruktion. Die nTMS Messdaten sind als grüne 3D Objekte in direkter Projektion auf den Kortex des Patienten dargestellt. Die nTMS Software gibt einen Überblick über alle gemessenen nTMS Stimulationpunkte. Positive nTMS Punkte sind anhand einer Farbskala dargestellt (Rot > 50 mV; Gelb > 500 mV; Weiß > 1000 mV). Negative nTMS Punkte sind grau. Das Fadenkreuz ist auf dem nTMS Punkte zentriert, der in sich in der Projektion innerhalb der Resektionshöhle befindet. Dieser Punkte ist entsprechend mit einem weißen Kreis in der nTMS Analysesoftware markiert.

## **2.10. Statistische Analyse**

Zur Gruppenanalyse wurden der Chi-Quadrat und der exakte Test nach Fisher verwendet. Die Latenzanalyse und der Vergleich von resezierten mit nicht resezierten nTMS Punkten wurde mittels Mann-Whitney-U Test für nichtparametrische Verteilung durchgeführt.

Für weitere Vergleiche von drei oder mehr Werten wurde eine zwei- bzw. dreifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) herangezogen.

Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder in entsprechenden Fällen als Median mit Spannweite angegeben (GraphPad Prism 6.05, La Jolla, CA, USA).

Das Signifikanzniveau aller statistischen Tests betrug 5%.

## **3. ERGEBNISSE**

---

### **3.1. Präoperatives nTMS Motormapping**

Ingesamt wurden bei den 43 Patienten dieser Studie 2.319 Punkte mit nTMS-positiven motorischen Reizantworten identifiziert. Von diesen Punkten waren 503 der 2319 Punkte (22%) bei 31 der 43 Patienten (72%) im Bereich der prärolandischen Motorikareale lokalisiert. Diese beinhalten den IFG, MFG und SFG. Im Durchschnitt waren pro Patient  $16,2 \pm 15,9$  prärolandische nTMS-positive Punkte (Spannweite: 0 - 60) nachweisbar. Mittels nTMS messbare und als motorisch eloquent zu wertende Mappingpunkte der unteren Extremitäten (TA und GCN) waren bei 26 der 43 Patienten zu bestimmen.

### **3.2. Resektionsanalyse und motorisch neurologisches Ergebnis**

#### **3.2.1. Patientenkohorte und Paresen**

Bei 15 der 43 eingeschlossenen Patienten war nach der operativen Tumorresektion eine neu aufgetretene und operationsbedingte Parese apparent. Diese Paresen zeigten sich bei 6 Patienten von transientem und bei 9 Patienten von permanentem Charakter.

Teil der Patientenkohorte mit transientser Parese waren 5 männliche und 1 weiblicher Patient. Das durchschnittliche Alter betrug  $44,5 \pm 13,6$  Jahre (Einschlussbereich: 29 – 62 Jahre). Die Tumorentitäten umfassten Astrozytome II° in 3 Fällen, 1 Oligoastrozytom II°, 1 Astrozytom III° und 1 Glioblastom WHO°IV.

In der Gruppe der Patienten mit permanenten operationsbedingten Paresen war eine geschlechtliche Verteilung von 6 männlichen und 3 weiblichen Patienten zu sehen. Das durchschnittliche Alter betrug hier  $61,8 \pm 11,1$  Jahre (Einschlussbereich: 48 – 78 Jahre). Die Tumorentitäten umfassten 1 Oligoastrozytom II°, 2 Astrozytome II°, 2 Astrozytome III° und 4 Glioblastome IV°. Ein Überblick über die Patientenkohorte liefert Tabelle 1 im Abschnitt 2.4.

#### **3.2.2. Resezierte nTMS Punkte und postoperatives motorisches Ergebnis**

Ingesamt wurden bei 13 der 43 Patienten (30%) in der nTMS Untersuchung positive nTMS Motormapping-Punkte reseziert. Zur Resektion nTMS-positiver Punkte der unteren Extremitäten kam es bei keinem der Patienten.

Innerhalb der Kohorte der 13 Patienten mit resezierten Punkten kam es bei 2 Patienten (15%) zu einer transienten und bei 8 Patienten (62%) zu einer über 6 Wochen persistierenden und als permanent klassifizierten postoperativen Parese.

Bei den restlichen 3 Patienten dieser Gruppe mit resezierten nTMS Punkten kam es zu keiner Affektion der motorischen Funktion und keiner operationsbedingten Parese (23%). In einer erweiterten Analyse dieser 3 Patienten zeigte sich, dass in diesen Fällen alle resezierten Punkte im Bereich des Gyrus frontalis medius lokalisiert waren. Das Verhältnis der resezierten Punkte zu den belassenen, als motoreloquent gemessenen nTMS Punkten im Gyrus frontalis medius, betrug bei diesen drei Patienten 10%, 10% und 20% ( $p=0,09$ ). Das Verhältnis von resezierten Punkten zu der Gesamtzahl aller positiver Mappingpunkte, unabhängig von der Lokalisation, betrug in diesen drei Fällen 1,6%, 3,5% und 5,6% ( $p=0,04$ ). In beiden Kategorien entsprechen diese prozentualen Resektionverhältnisse den niedrigsten Werten aller eingeschlossenen Patienten mit resezierten nTMS Punkten.

In der Patientenkohorte der 30 Patienten ohne Resektion positiver motoreloquenter nTMS Punkten zeigten 4 Patienten (13%) ein transientes und 1 Patient (3%) ein permanentes operationsbedingtes Defizit. Die übrigen 25 Patienten (84%) dieser Gruppe zeigten keinerlei Beeinträchtigung der motorischen Funktion postoperativ ( $p<0,0001$ ; Abbildung 14).

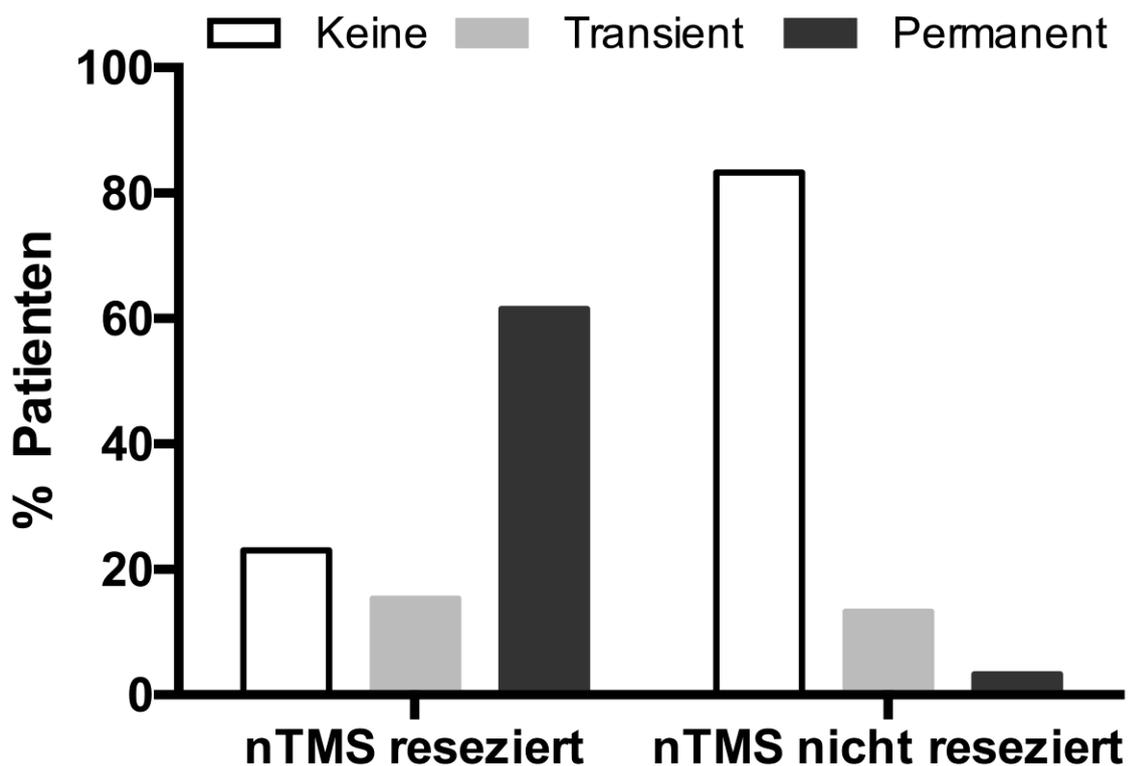


Abbildung 14: Vergleich der Patientenkohorten mit und ohne resezierte nTMS Punkte anhand des postoperativen motorischen Defizits. Die Darstellung der prozentualen Verteilung erfolgt in einem Säulendiagramm mit Unterteilung in keine, transiente oder permanente operationsbedingte Parese.

Eine erweiterte Subanalyse des Patienten mit der neu aufgetretenen permanenten Parese trotz Erhalt aller nTMS Punkte, zeigte eine isolierte Lokalisation dieser Punkte im Bereich des Gyrus präcentralis.

Der Tumor war in diesem Fall direkt subkortikal dem Traktus pyramidalis angrenzend. Eine operationsbedingte Affektion des Traktus kann als mögliche Erklärung des postoperativen Defizits in Erwägung gezogen werden. Eine Ischämie als möglicher Einflussfaktor konnte in der postoperativen MRT Bildgebung ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend ließen sich 67% aller neu aufgetretenen postoperativen motorischen Defizite in der Patientenkohorte mit resezierten nTMS Punkten nachweisen.

### **3.2.3. Lokalisation der resezierten nTMS Punkte**

Die Lokalisation dieser resezierten Punkte variierte, in Abhängigkeit der Tumorlokalisation, unter den Patienten. Die resezierten nTMS Punkte waren bei 3 Patienten isoliert im Gyrus präcentralis lokalisiert. Alle 3 Patienten dieser Gruppe zeigten postoperativ ein neu aufgetretenes motorisch neurologisches Defizit. Hierbei handelte es sich bei einem Patienten um eine transiente und bei den übrigen 2 Patienten um eine permanente Parese.

Bei einer weiteren Gruppe mit 4 Patienten war eine Lokalisation der resezierten Punkte isoliert in den prärolandischen Gyri (MFG, SFG) zu sehen. 3 dieser Patienten zeigten postoperativ kein motorisches Defizit. Bei einem der Patienten kam es zu einer permanenten Parese.

Bei den übrigen 6 Patienten wurden intraoperativ nTMS Punkte sowohl im Gyrus präcentralis als auch in den prärolandischen Gyri (MFG, SFG) reseziert. In dieser Kohorte war bei jedem Patienten eine postoperative Parese zu beobachten. Diese Paresen waren in einem Fall von transientem und in den übrigen 5 Fällen von permanentem Charakter (siehe Tabelle 1, Abschnitt 2.4).

Eine bildliche Darstellung der geographischen Verteilung bietet die folgende Abbildung 15:

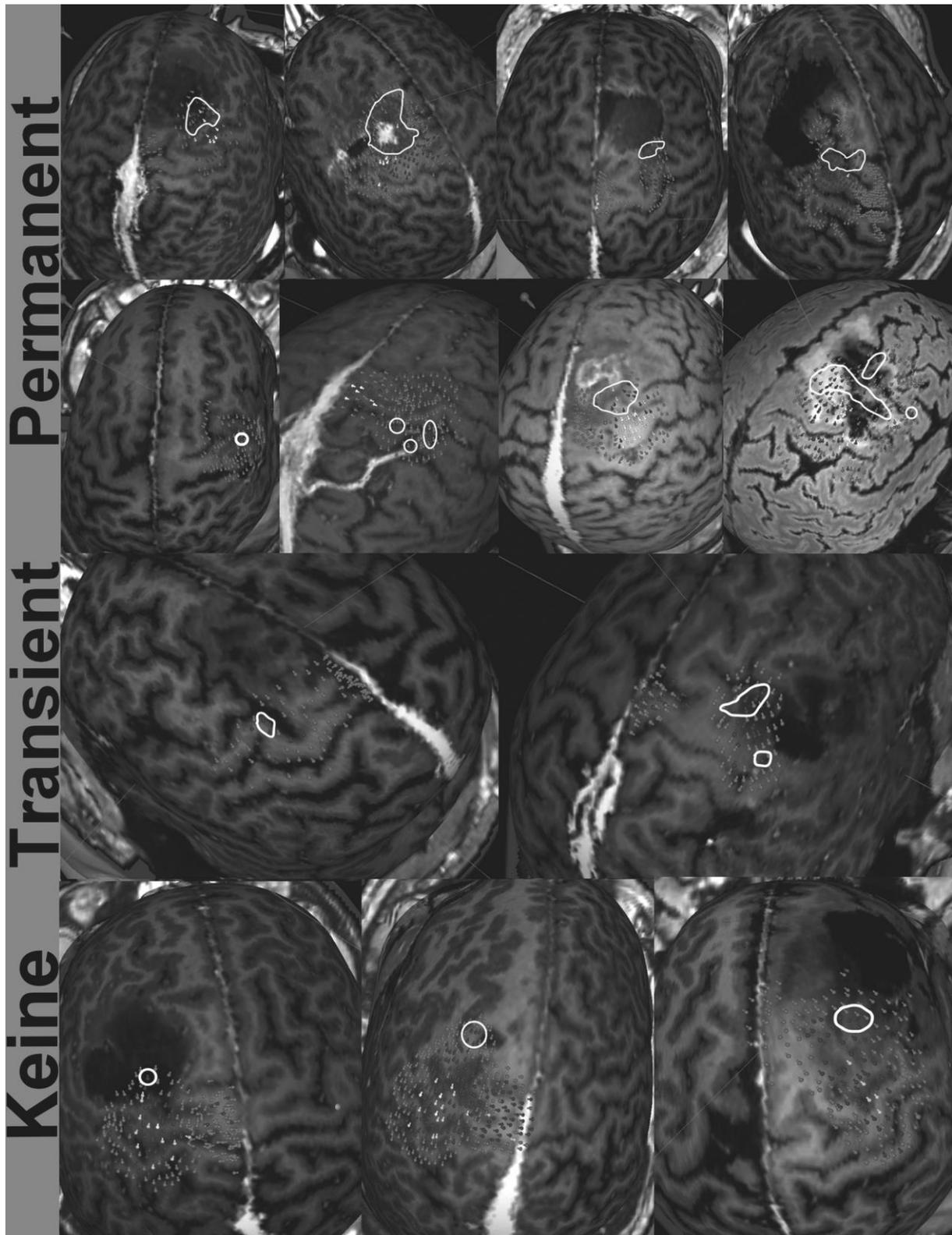


Abbildung 15: Resezierte nTMS Punkte der postoperativen Ergebnis-Gruppen

Bildliche Illustration der präoperativen nTMS-Datensätze aller 13 Patienten mit intraoperativ resezierten nTMS Punkten. Dargestellt sind alle gemessenen nTMS Punkte des jeweiligen Patienten. Mappingpunkte mit positiver Reizantwort sind weiß und Punkte ohne adäquate muskuläre Reizantwort in den EMG Ableitungen sind grau. Die intraoperativ resezierten nTMS Punkte sind mit einem weißen Kreis markiert. Die Bildanordnung entspricht dem postoperativen motorischen Ergebnis. Entsprechend

*sind die 8 Patienten mit operationsbedingter permanenter Parese im oberen Teil des Bildes, die 2 Patienten mit transienter Parese in der Mitte und die verbleibenden 3 Patienten ohne postoperatives Defizit („Keine“) im unteren Teil des Bildes positioniert*

### 3.2.4. Anzahl resezierter nTMS Punkte

In der Gesamtkohorte betrug die prozentuale Menge der resezierten Punkte im Verhältnis zu der Gesamtzahl der positiven Punkte  $0,4 \pm 1,2\%$  (Spannweite: 0 - 5,6%) bei Patienten ohne operationsbedingte Parese. Für Patienten mit transienter Parese betrug dieser Wert in der Analyse  $12,5 \pm 20,3\%$  (Spannweite: 0 - 46,7%) und  $21,1 \pm 14,2\%$  (Spannweite: 0 - 44,2%) für Patienten mit neuer und permanenter operationsbedingter Parese ( $p > 0,0001$ ) (Abbildung 16).

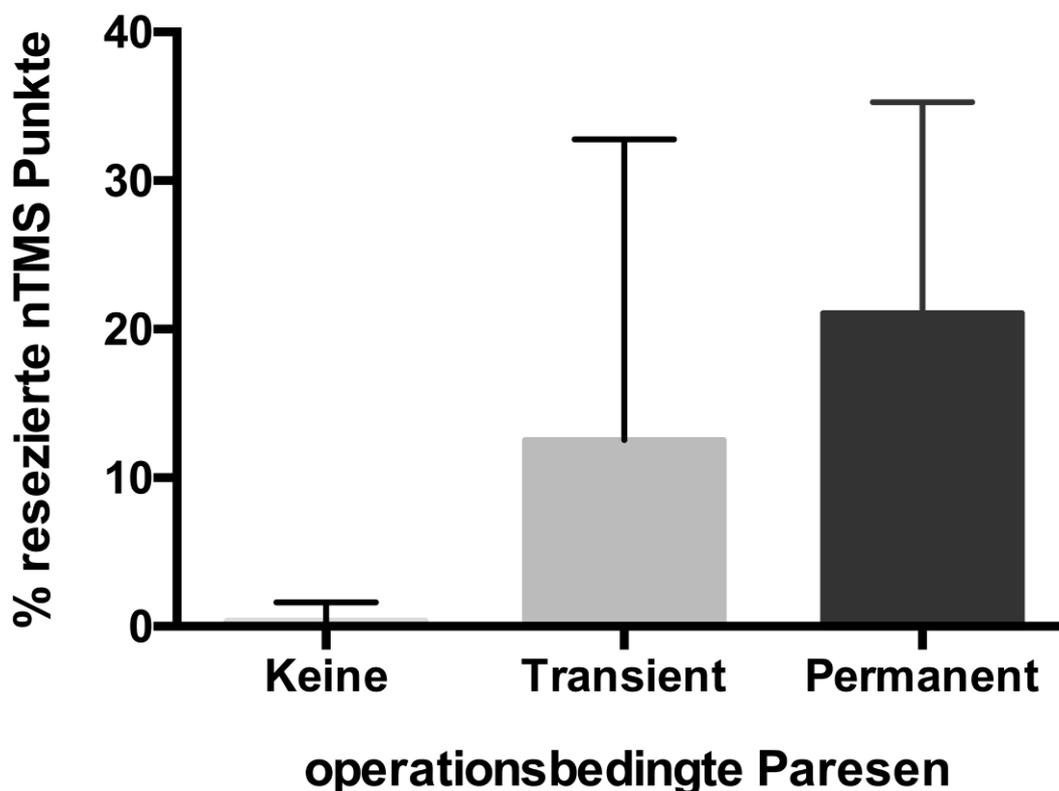


Abbildung 16: Prozentualen Anzahl resezierter nTMS Punkte in Relation zum postoperativen Ergebnis Darstellung in Form eines Säulendiagramms des prozentualen Anteils resezierter positiver nTMS Punkte an allen positiven Punkten der drei postoperativen Ergebnis-Gruppen

Die absolute Menge an resezierten nTMS Punkten variierte zwischen im Median 0 (Spannweite: 1 - 5) für Patienten ohne postoperatives motorisches Defizit, 0 (Spannweite: 2 - 7) bei Patienten mit transientem und im Median 14 Punkten (Spannweite: 1 - 46) für Patienten mit permanentem postoperativen motorischen Defizit.

Eine Übersicht der Verteilung der resezierten Punkte auf die einzelnen Gyri und die Gesamtwerte sind folgend in Tabelle 2 dargestellt:

Parese	#	% resezierte nTMS Punkte pro Gyrus				Absolute Anzahl resezierter nTMS Punkte			
		PrG	SFG	MFG	Total	PrG	SFG	MFG	Total
Keine	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	10,0	5,6	0	0	3	3
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	11	0	0	20,0	3,5	0	0	5	5
	12	0	0	0	0	0	0	0	0
	13	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	0	0	0	0	0	0	0	0
	16	0	0	20,0	1,6	0	0	1	1
	17	0	0	0	0	0	0	0	0
	18	0	0	0	0	0	0	0	0
	19	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	21	0	0	0	0	0	0	0	0
	22	0	0	0	0	0	0	0	0
	23	0	0	0	0	0	0	0	0
	24	0	0	0	0	0	0	0	0
	25	0	0	0	0	0	0	0	0
	26	0	0	0	0	0	0	0	0
	27	0	0	0	0	0	0	0	0
	28	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>MW</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1,9</b>	<b>0,4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>
Min	0	0	0	0	0	0	0	0	
Max	0	0	20,0	5,6	0	0	5	5	
Transient	1	29,0	0	0	28,6	2	0	0	2
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	27,0	0	100,0	46,7	3	0	4	7
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>MW</b>	<b>9,3</b>	<b>0</b>	<b>16,7</b>	<b>12,5</b>	<b>0,8</b>	<b>0</b>	<b>0,7</b>	<b>1,5</b>
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	29,0	0	100,0	46,7	3	0,0	4	7	
Permanent	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	100,0	29,0	40,0	0	12,0	2	14
	3	3,0	83,0	100,0	15,6	1	5,0	1	7
	4	8,0	0	0	7,7	1	0	0	1
	5	7,0	0	0	24,2	2	0	0	8
	6	25,0	79,0	100,0	44,2	15	26,0	5	46
	7	5,0	100,0	78,0	25,0	2	5,0	7	14
	8	4,0	33,0	100,0	16,2	2	5,0	10	17
	9	2,0	100,0	69,0	16,8	1	6,0	9	16
	<b>MW</b>	<b>6,0</b>	<b>55,1</b>	<b>52,8</b>	<b>21,1</b>	<b>2,7</b>	<b>6,6</b>	<b>3,8</b>	<b>13,7</b>
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	25,0	100,0	100,0	44,2	15	26,0	10	46	

Tabelle 2: Übersicht der prozentualen und absoluten Anzahl an resezierten nTMS Punkten

Alle 43 Pat. sind in die drei postoperativen motorischen Ergebnis-Gruppen unterteilt. Die Ergebnisse sind nach der Lokalisation der nTMS Punkte in den drei Gyri PrG, SFG und MFG gegliedert. Zusätzlich erfolgt die Angabe der Werte für das Minimum, das Maximum und den Mittelwert (fett).

### 3.3. Latenzanalyse

#### 3.3.1. Allgemeine Latenzanalyse

Insgesamt schloss die Analyse Latenzen von 4.506 motorisch evozierten Potentialen ein. Die durchschnittliche Latenz aller analysierten nTMS Punkte betrug für resezierte nTMS-positive Punkte  $24,6 \pm 4,8$  ms und für nicht resezierte  $22,5 \pm 5,4$  ms ( $p < 0.0001$ ), Weiterhin führten wir eine erweiterte Subanalyse der nTMS Punkte für die drei Subgruppen des postoperativen Ergebnisses durch. Es wurden die Latenzen der resezierten und nicht resezierten Punkte der einzelnen Muskelgruppen APB, ADM und FCR verglichen (Tabelle 3).

Parese	Mittlere MEP Latenzzeit der nTMS Punkte (ms)					
	APB		ADM		FCR	
	Reseziert	Nicht reseziert	Reseziert	Nicht reseziert	Reseziert	Nicht reseziert
Keine	$25,7 \pm 0,4$	$24,4 \pm 2,0$	$25,5 \pm 1,1$	$24,3 \pm 2,4$	-	-
	p=0,048		p=0,545		-	
Transient	$30,9 \pm 0,2$	$30,5 \pm 0,7$	$26,5 \pm 2,9$	$26,9 \pm 1,7$	-	-
	p=0,6		p=0,76		-	
Permanent	$26,6 \pm 4,1$	$23,8 \pm 3,5$	$26,6 \pm 2,9$	$23,5 \pm 3,5$	$19,6 \pm 3,3$	$18,2 \pm 2,6$
	p<0,0001		p<0,0001		p=0,003	

Tabelle 3: Allgemeine Latenzanalyse

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte der MEP Latenzzeiten von resezierten und nicht resezierten nTMS Punkten der drei gemessenen Handmuskeln *M. abductor pollicis brevis* (APB), *M. abductor digiti minimi* (ADM) und *M. flexor carpi radialis* (FCR) dargestellt. Es erfolgt eine Unterteilung in die drei postoperativen motorischen Ergebnis-Gruppen. Auf Grund der geringen Anzahl an resezierten Punkten mit Reizantwort des FCR, war hier lediglich eine Analyse der Gruppe mit permanenter postoperativer Parese möglich.

Hierbei zeigten die resezierten Punkte in der Subgruppe der Patienten mit permanentem Defizit signifikant längere Latenzzeiten für den APB, ADM und den FCR als nicht resezierte nTMS Punkte ( $p < 0,05$ ). Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit transienter Parese und der entsprechend niedrigen Anzahl an resezierten Punkten war für diese Subgruppe keine statistisch signifikante Analyse möglich. Beim Vergleich der Latenzen innerhalb der einzelnen Muskelgruppen waren ähnliche Ergebnisse für alle der drei postoperativen motorischen Ergebnis-Gruppen zu erheben. So zeigten sich in allen Gruppen Tendenzen zu längeren Latenzen der resezierten im Vergleich zu nicht resezierten nTMS Punkten (Tabelle 3).

### **3.3.2. Latenzvergleich resezierter nTMS Punkte**

Um die mögliche Bedeutung der Latenzzeiten der resezierten nTMS Punkte auf das postoperative motorische Ergebnis des Patienten genauer zu untersuchen, führten wir eine erweiterte Analyse dieser Punkte durch.

Hierfür wurden für die Muskeln APB und ADM die entsprechenden Latenzen der resezierten Punkte innerhalb der drei verschiedenen Ergebnis-Gruppen verglichen.

Hierbei zeigte sich für die Latenzen der resezierten Punkte des APB kein signifikanter Unterschied. Die durchschnittliche Latenz der resezierten Punkte betrug  $25,7 \pm 0,4$  ms bei Patienten ohne postoperatives Defizit,  $30,9 \pm 0,2$  ms bei Patienten mit transientem und  $26,6 \pm 4,1$  ms für Patienten mit permanentem Defizit ( $p=0,150$ ). Ähnliche und ebenfalls insignifikante Ergebnisse erbrachte die Analyse der Latenzen des ADM. Innerhalb dieser Gruppe betrugen die Latenzen  $25,5 \pm 1,1$  ms für Patienten ohne Parese,  $26,5 \pm 2,9$  ms für Patienten mit transientem, und  $26,6 \pm 2,9$  ms für Patienten mit permanentem Defizit ( $p=0,869$ ).

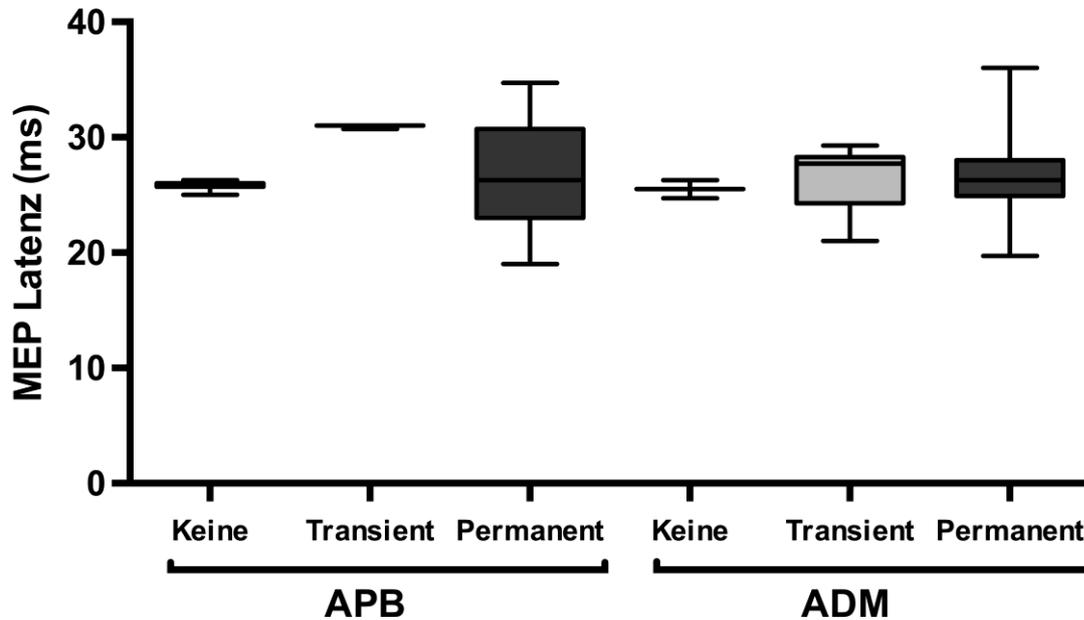


Abbildung 17: Latenzvergleich resezierter nTMS Punkte

Darstellung der MEP Latenzen des APB und des ADM, unterteilt in die postoperativen motorischen Ergebnis-Gruppen in einem Boxplot-Diagramm. Aufgrund unzureichender Anzahl an Messwerte sind die übrigen Muskeln des nTMS Mappings nicht dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied kam nicht zur Darstellung (APB:  $p = 0,150$ ; ADM:  $p = 0,869$ ).

### 3.4. Ablauf des intraoperativen Mappings bei Patienten mit operationsbedingter Parese

Der intraoperative Monitoringprozess wurde für alle Patienten mit postoperativen motorischen Defiziten analysiert. Innerhalb der 9 Patienten mit permanenten postoperativen Paresen zeigten 5, während der Tumorsektion, einen irreversiblen Abfall der motorisch evozierten Potentiale. In den übrigen 4 Fällen war, während der gesamten Operation unter Monitoring mittels direkter kortikaler Stimulation, keine Veränderung der motorisch evozierten Potentiale zu beobachten.

In der Patientenkohorte der 6 Patienten mit transienten postoperativen Defiziten kam es in 2 Fällen zu einem temporären Abfall der MEPs. Bei weiteren 2 Patienten zeigte das intraoperative Monitoring zu jeder Zeit stabile Verhältnisse an. Bei einem der Patienten wurde eine Wachkraniotomie durchgeführt. Im übrigen Fall konnte aufgrund von fehlender Dokumentation keine suffiziente post-hoc-Analyse durchgeführt werden.

Die folgende Abbildung zeigt ein klinisches Beispiel des Neuromonitorings eines Patienten innerhalb der Studienkohorte:

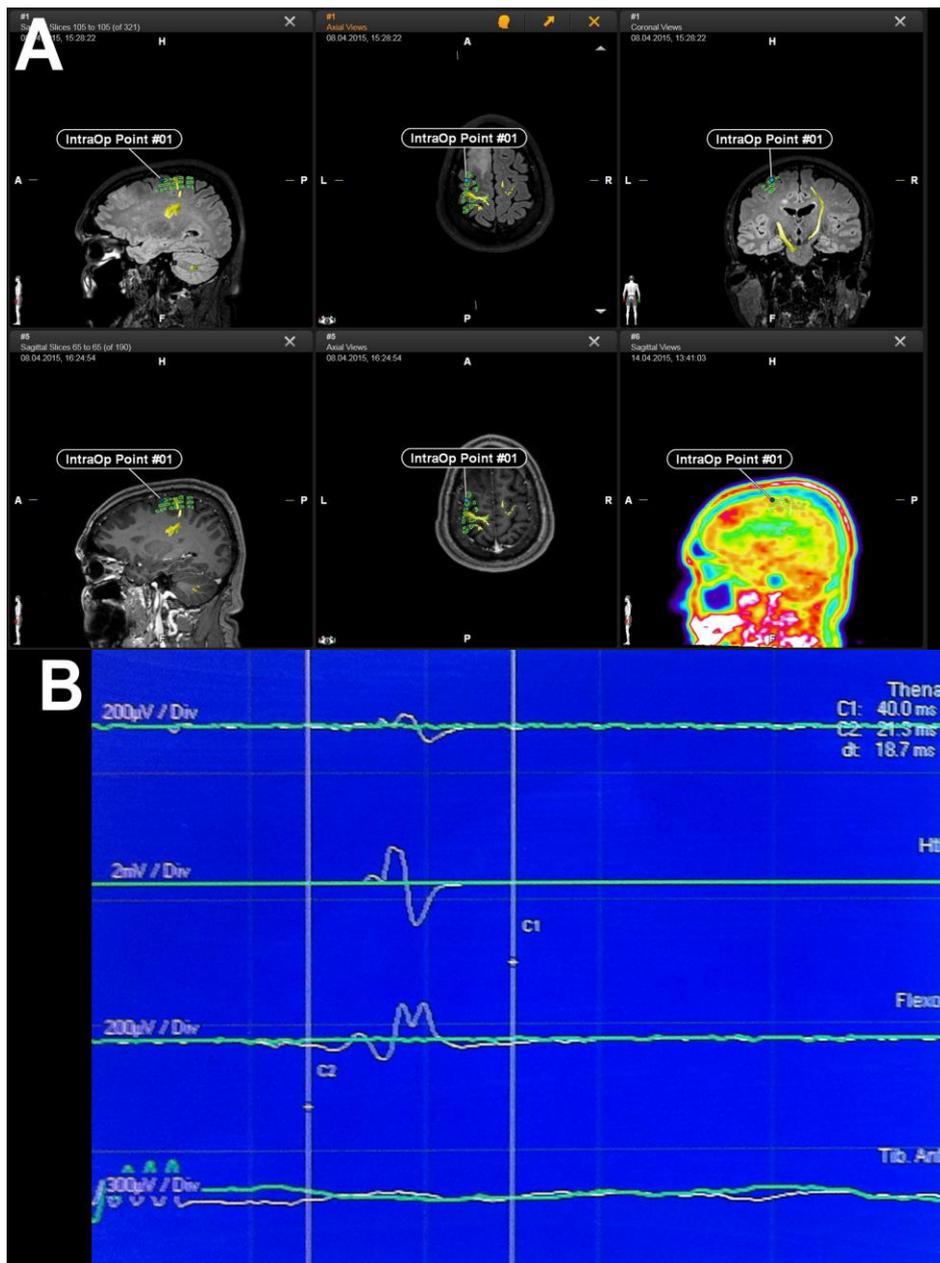


Abbildung 18: Klinische Verifizierung prärolandischer nTMS-positiver motorischer Areale mittels DCS  
 Teil A: Die Illustration zeigt beispielhaft einen Ausschnitt aus der Neuronavigation eines Patienten mit weit frontal im Gyrus frontalis medialis und superior gelegenen nTMS-positiven Mappingpunkten. Mit dem Ziel, die Messergebnisse des präoperativ durchgeführten nTMS Mappings zu reproduzieren und bestätigen, wurden die entsprechenden Punkte intraoperativ mittels DCS untersucht. Die Daten des nTMS Mappings wurden in die Neuronavigation eingelesen und zeigen nTMS-positive motorische Areale in ihrer exakten Lokalisation in Form von grünen Markierungen an. Die Lokalisation der DCS Elektrode, mit der eine 10mA „train-of-five“ Stimulation ausgelöst wurde, ist als „IntraOp Point #01“ dargestellt.

Teil B: Die Grafik bildet das intraoperative Neuromonitoring der Handmuskulatur des Patienten ab. Bei Stimulation dieser prärolandischen motorischen Areale ließen sich Reizanworten des APB, ADM, FCR und TA im EMG ableiten.

## 4. DISKUSSION

---

### 4.1. Resektionsanalyse und motorisch neurologisches Ergebnis

Kortikale Areale mit primär motorischer Funktion sind nicht auf den definierten primär motorischen Kortex und den Gyrus präcentralis begrenzt. Bereits in vielen Studien wurden Zusammenhänge und mögliche Interaktionen hierzu untersucht und analysiert (Kombos, Suess et al. 1999, Teitti, Maatta et al. 2008, Ius, Angelini et al. 2011). Abgesehen von einigen wenigen Studien über das SMA-Syndrom, ist die Datenlage über die Resektion von Tumoren in prärolandischen Kortexarealen gering und chirurgische Aspekte finden hier wenig Einzug in die Analysen (Laplane, Talairach et al. 1977, Bannur and Rajshekhar 2000, Krainik, Lehericy et al. 2001). Einer Differenzierung tumornaher Areale anhand ihrer motorischen Eloquenz und die Unterteilung in primäre oder sekundäre motorische Funktion kommt eine entsprechend große Bedeutung zu.

Das Motormapping mittels nTMS stellt im klinischen Alltag nun bereits seit einigen Jahren zunehmend ein wichtiges zusätzliches Werkzeug in der Kartierung der motorischen Kortexareale dar. Hierbei zeigten sich in vielen Fällen des Motormappings positive motorische Reizantworten in weit frontalen Kortexarealen (Bulubas, Sabih et al. 2016). Die Bedeutung dieser nTMS Punkte und deren Einfluss auf eine intakte postoperative motorische Funktion, war jedoch bisher unklar. So war die klinisch langjährig etablierte direkte kortikale Stimulation bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten die führende Kartierungstechnik um das Ziel einer möglichst kompletten Tumorresektion unter größtmöglichem Erhalt der motorisch-eloquenten Kortexareale zu erreichen. Hierunter kam es jedoch wiederholt zu Fällen postoperativer motorischer Defizite, trotz unauffälligem Verlauf des intraoperativen Monitorings (Krieg, Shiban et al. 2012).

In Anbetracht der hohen Rate an neuauftretenden operationsbedingten motorischen Defizite bei Patienten mit resezierten nTMS-positiven Punkten, stellt sich die Frage der Neubetrachtung des Schwerpunkts auf den etablierten Kartierungstechniken.

Navigierte transkranielle Magnetstimulation als präoperatives Kartierungsverfahren ist nachgewiesener Weise in der Präzision vergleichbar mit der klinisch weit verbreiteten DCS (Picht, Schmidt et al. 2011, Krieg, Shiban et al. 2012, Tarapore, Tate et al. 2012). In unserer Analyse ließ sich eine direkte Korrelation zwischen der Resektion nTMS-positiver motorisch eloquenter Reizantworten in frontalen Kortexarealen und dem postoperativen motorischen Status des Patienten nachweisen. In 77% der Fälle kam es nach Resektion nTMS-positiver Mappingpunkte zu einem postoperativen motorischen Defizit. In 62% der Fälle stellte sich dieses Defizit im weiteren klinischen Verlauf als permanent dar (Abbildung 14).

Dieser direkte Zusammenhang zeigte sich weiterhin darin, dass ein höherer prozentualer Anteil und eine höhere absolute Anzahl an resezierten Punkten mit dem Risiko für eine postoperative Parese korrelierten (siehe Abschnitt 3.2.4 und Tabelle 2). Es lässt sich, im Umkehrschluss unserer Studienergebnisse, ein geringeres Risiko einer postoperativen motorischen Einschränkung und ein verbessertes postoperatives Ergebnis bei Orientierung an den nTMS Kartierungsdaten annehmen. Dies stützt bekannte Daten über den positiven Einfluss einer zusätzlichen präoperativen nTMS Diagnostik auf den postoperativen Verlauf und das Gesamtüberleben des jeweiligen Patienten nach Hirntumorresektion (Krieg, Sollmann et al. 2015). Zusätzlich unterstreicht dies den Stellenwert einer kleinstmöglichen Resektion von nTMS-positiven motorischen Arealen.

Weiterführend gilt es die hohe Anzahl an frontalen und prärolandisch lokalisierten nTMS-positiven Punkten genauer zu betrachten.

Der nichtinvasiven nTMS Diagnostik wird eine ähnliche Reliabilität wie der bisher klinisch etablierten DCS zur Kartierung primär motorischer Funktionen auch in prärolandischen Kortextbereichen angrenzend zum SMA zugesprochen. Generell konnte sich die nTMS hier bereits in mehreren Studien als valides diagnostisches Mittel zur Darstellung der Konnektivität, des Einflusses des SMA auf das menschliche Bewegungssystem, sowie das Vorhandensein von Primärmotorik beweisen (Verwey, Lammens et al. 2002, Makoshi, Krolczak et al. 2011, Narayana, Laird et al. 2012). So ist von einer entsprechend hohen Korrelation zwischen frontalen Arealen mit nTMS-positiver Reizantwort und der tatsächlichen motorischen Eloquenz, sowie der primär motorischen Funktion dieser Bereiche auszugehen. Mittels nTMS ließen sich Hinweise auf eine Vergrößerung motorischer Areale bei Hirntumorpatienten nachweisen (Bulubas, Sabih et al. 2016). Diese Ergebnisse decken sich gut mit der klinischen Erfahrung aus dem nTMS Motormapping, bei dem regelhaft weit frontal gelegene motorische Reizantworten ausgelöst werden können.

Die Annahmen über die Häufigkeit und die primär motorische Funktion frontaler Motorikareale lässt sich auch durch die Ergebnisse dieser Studie bekräftigen.

Die hohe Rate (89%) an Patienten mit resezierten Punkten und folgend permanenten Paresen, innerhalb aller Fälle mit bleibenden und operationsbedingten motorischen Defiziten, spricht für die generelle Bedeutung prärolandischer nTMS Punkte für eine intakte motorische Funktion. Darüber hinaus ist das Verhältnis von transienten zur permanenten Defiziten in der Patientenkohorte ohne resezierte Punkte von 4 (transient) : 1 (permanent), im Vergleich zu einem Verhältnis von 2 (transient) : 8 (permanent) bei Patienten mit resezierten nTMS Punkten, als direkter Hinweis auf die primär motorischer Funktion dieser Punkte zu nennen (Abbildung 10).

Entscheidend zu beachten ist, dass sich dieses Muster der frontalen Ausbreitung prärolandischer motorischer Areale in der aktuellen Datenlage in gesunden Probanden nicht in einer ähnlichen Form wie bei den Tumorpatienten in der vorliegenden Studie nachweisen lässt. Dieses Phänomen könnte für Veränderungen im Sinne einer tumorinduzierten plastischen Reorganisation des Kortex sprechen (Saisanen, Julkunen et al. 2008). Polysynaptische Verschaltungen des motorischen Kortex könnten bei diesem Reorganisationsprozess eine Rolle spielen (Bulubas, Sabih et al. 2016, Conway, Wildschuetz et al. 2017). Jedoch besteht bisher noch nicht ausreichend studienbasierte Evidenz über die Mechanismen der plastischen Reorganisation um mögliche kausale Zusammenhänge zu untersuchen. Die genauen Mechanismen und Verbindungen dieser frontal verlagerten motorischen Areale zum primär motorischen Zentrum bedürfen weiterer intensiver Untersuchungen in zukünftigen Studien.

Die grundsätzliche Frage, die sich aus den Ergebnissen dieser Studie ergibt, muss sein ob Patienten in einer randomisierten Studie hinsichtlich der postoperativen motorischen Funktion von einem präoperativen nTMS Motormapping profitieren würden. So könnten vom Tumor betroffene Areale, die nicht in anatomisch definierten motorischen Arealen lokalisiert, aber nTMS positiv sind, zukünftig als primär motorisch eloquent klassifiziert werden. Dies würde einen großen Einfluss auf den operativen Prozess der Resektion darstellen. Hinweise auf ein verbessertes postoperatives Ergebnis der Patienten, die sich präoperativ einem nTMS Motormapping unterziehen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, waren bereits in vorherigen retrospektiven Match-Pair Analysen nachweisbar (Frey, Schilt et al. 2014, Krieg, Sabih et al. 2014, Krieg, Sollmann et al. 2015).

## 4.2. Latenzanalyse

In unsere Studien ließen sich signifikante Latenzunterschiede zwischen resezierten und nicht resezierten nTMS Punkten nachweisen. Diese Unterschiede könnten auf eine gestörte Transduktion von motorischen Leitungsbahnen durch tumorbedingte Ödeme oder Veränderung im Sinne einer plastischen Reorganisation sprechen.

Signifikante Unterschiede ließen sich in zwei der insgesamt drei Kohorten bezüglich der postoperativen motorischen Funktion nachweisen. In der Kohorte der Patienten mit transienten motorischen Defiziten konnte, aufgrund der niedrigen Anzahl an resezierten nTMS Punkten, keine suffiziente statistische Analyse durchgeführt werden.

Eine mögliche Erklärung für die längeren Latenzen von resezierten Punkten könnte die nähere örtliche Lagebeziehung zum Tumor im Vergleich mit den nicht resezierten Punkten und dem tumorumgebenden Ödem darstellen. Das tumorumgebende Ödem beeinflusst nachweislich das Monitoring mittels motorisch evozierter Potentiale (Lee, Kim et al. 2014).

Stimulation in ödematös veränderten Arealen bedürfte einer höheren Stimulationsintensität und könnte zusätzlich eine längere Latenz der gemessenen MEPs bedingen.

Sowohl anhand der klinischen Erfahrung in der nTMS Diagnostik, als auch aufgrund der aktuellen Studienlage lassen sich zusätzlich, weitere patientenspezifische Faktoren wie die Tumorlokalisierung oder die körperliche Konstitution des Patienten als weitere Einflussfaktoren der statistischen Analyse in Betracht ziehen (Sollmann, Bulubas et al. 2017). Weiterhin zeigten sich, in einer kürzlich veröffentlichten Studie, Hinweise auf polysynaptische Verschaltungen im MFG und SFG. Bei Stimulationen in diesen Bereich waren die evozierten motorischen Potentiale im Durchschnitt mit signifikant längeren Latenzen zu messen (Bulubas, Sabih et al. 2016).

In Bezug auf die uns vorliegenden Studienergebnisse, könnten die längeren Latenzen der resezierten Punkte so möglicherweise zusätzlich auf polysynaptische Verschaltungen zurückzuführen sein.

Schlußfolgernd könnten sich TMS Punkte, deren Resektion ein permanentes motorisches Defizit zur Folge hatte, im Vergleich zu resezierten Punkten in der Kohorte ohne motorisches Defizit in ihrer Latenzzeit unterscheiden. Die entsprechende Latenzzeit eines nTMS Punkts könnte dann als prädiktiver Faktor für ein postoperatives motorisches Defizit bei Resektion herangezogen werden. Um diesen Umstand zu untersuchen, führten wir eine Analyse aller resezierten nTMS Punkte, unterteilt in die unterschiedlichen Kohorten der postoperativen motorischen Funktion, durch. Diese Analyse erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede der Latenzzeit (Abbildung 17).

Hieraus lässt sich mit großer Wahrscheinlichkeit ableiten, dass die Latenzzeit und die Qualitäten einer mono- oder polysynaptischen Signalübertragung dieser Punkte keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative motorische Funktion haben und sich so nicht als prädiktiver Faktor vor der Tumorresektion eignen.

### **4.3. Klinische Verifizierung prärolandischer motorischer Areale**

Anhand des eindrücklichen Falls aus Abschnitt 3.4 lassen sich die regelhaften Funde prärolandischer motorischer Areale darstellen. Regelmäßiges Auftreten im Rahmen der Motorikkartierung hat eine hohe klinische Signifikanz zur Folge, die durch intraoperative DCS verifiziert werden kann.

Bei diesem Patienten wurde eine Resektion eines anaplastischem Astrozytom WHO Grad III vorgenommen. Im präoperativen Motorikmapping zeigten sich positive nTMS Reizantworten, die weit frontal in den MFG und SFG reichten.

Mittels einer Stimulationselektrode und unter Anwendung eines 10 mA "train-of-five" Stimulationsmusters ließen sich die präoperative bestimmten nTMS Reizantworten reproduzieren und es konnten motorisch evozierte Potentiale bis zu 2 mV Spannung abgeleitet werden (Abbildung 18).

Bei allen Patienten unserer Studie wurden nTMS-positive Areale regelhaft mittels DCS überprüft. Der Ablauf des intraoperativen Monitorings aller Patienten mit postoperativen motorischen Defiziten ist ebenfalls in Abschnitt 3.4 dargestellt.

Innerhalb der Patientenkohorte mit permanentem Defizit ließ sich nicht bei jedem Patienten eine Veränderung im intraoperativen Monitoring mittels DCS nachweisen. Aufgrund der weit frontal gelegenen Tumorlokalisierung wurden diese Areale nicht standardisiert einer kortikalen Kartierung vor der Resektion unterzogen. Als Platzierungsort, der für das intraoperative Monitoring verwendeten Elektroden, wurde hierbei der motorische Hotspot des nTMS Mappings verwendet. Demnach waren diese resezierten Areale, aufgrund ihrer weit frontalen Lokalisation, nicht in das Monitoring eingebunden.

Diese Daten bekräftigen die Rolle der navigierten transkraniellen Magnetstimulation als zusätzliches diagnostisches Hilfsmittel in der Kartierung motorischer Areale. Die Rolle des nTMS Mappings sollte jedoch nicht in direkter Konkurrenz zum konventionellen intraoperativen Monitoring gesehen werden. Vielmehr zeigt die Erfahrung in der klinischen Anwendung des nTMS Mappings, dass zur Optimierung der Behandlung der Kartierungsprozess um ein präoperatives nTMS Mapping erweitert werden sollte. So können und sollten beide Verfahren ergänzend in ihren Stärken und Schwächen Verwendung finden.

#### **4.4. Abgrenzung zu sekundären motorischen Defiziten**

Entsprechend der Ausführungen in Abschnitt 1.1.4 bedarf es bei postoperativen motorischen Defiziten, nach Tumorsektionen mit enger Lagebeziehung zu motorisch eloquenten Bereichen, einer Abgrenzung von Schädigungen primärer und sekundärer motorischer Areale. Das Auftreten der postoperativen Defizite auf Grund eines SMA-Syndroms musste so im Rahmen der Studie in Erwägung gezogen und durch ein passendes Studiendesign ausgeschlossen werden.

Die integrale Rolle des SMA auf die Planung komplexer motorischer Aktionen und Handlungsabfolgen durch elektrophysiologische Verbindungen im Rahmen sekundärer motorischer Funktionen ist unbestritten. Sekundärmotorische Defizite zeigen einen charakteristisch unterschiedlichen Verlauf zu Läsionen primär motorischer Areale.

Zur Unterscheidung diente unter anderem eine zeitliche Abgrenzung der in unserer Studie als permanent klassifizierten Paresen. Es gibt einheitliche Angaben in der Literatur über den typischen Charakter postoperativer motorischer Defizite beim SMA-Syndrom. Diese werden in der Literatur als temporär und nach wenigen Wochen regredient beschrieben. Aus diesem Grund wurde im Rahmen unserer Studie die Persistenz eines motorischen Defizits über mehr als 6 Wochen postoperativ als Cut-Off zur Klassifizierung als permanente Parese gewählt. Entgegen der üblicherweise temporären Defizite des SMA-Syndroms lässt die hohe Rate an permanenten postoperativen Einschränkungen in unserer Studie jedoch auf eine primär motorische Funktion frontaler nTMS Punkte schließen.

## 4.5. Limitation

Die nTMS ist nachweislich in der diagnostischen Wertigkeit vergleichbar mit der etablierten DCS (Picht, Schmidt et al. 2011, Krieg, Shiban et al. 2012, Tarapore, Tate et al. 2012, Forster, Limbart et al. 2014). Um die möglichen Einflussfaktoren auf die Validität unserer Studie zu minimieren, wurden Patienten mit Ischämiezeichen um den Resektionsbereich in der postoperativen MRT Bildgebung von der Studie ausgeschlossen (Gempt, Forschler et al. 2013).

Jedoch ist bei jeder Untersuchung mittels nTMS die Varianz der anatomischen Grundlagen, sowie die möglichen Veränderungen durch plastische Reorganisationen, bei Patienten mit Hirntumoren, zu bedenken. Der Bestimmung des rMT kommt hier möglicherweise eine signifikante Rolle zu. Diese dient als Basis des Mappingprozesses und bestimmt die Stimulationsintensität. Ein irregulär bestimmter rMT könnte insofern Einfluss auf das Mapping nehmen, dass bei zu niedriger Stimulationsintensität motorisch eloquente Bereiche nicht in ausreichender Stärke stimuliert, und diese so aufgrund fehlender Reizantwort als nTMS negativ klassifiziert werden. Dies wäre z.B. durch Fehleinschätzung der Lokalisation des motorischen Hotspots oder einer irregulärer Stimulationsrichtung bei rMT Bestimmung möglich.

Die postoperative motorische Funktion wurde in drei Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung erfolgte primär anhand zeitlicher Aspekte. wie des Auftretens und der Dauer. Eine genauere Analyse und Differenzierung in beispielsweise grob- und feinmotorische Störungen oder die Verteilung auf die einzelnen Muskelgruppen erscheint hier für weitere Studien sinnvoll. Dies könnte zu weiteren Erkenntnissen über Zusammenhänge beitragen.

Wenn man die eindeutigen Hinweise dieser Studie auf eine hohe klinische Relevanz dieses Themas bedenkt, erscheint die Vertiefung in Folgestudien mit einem erweiteren Patientenklintel und dem Analyseschwerpunkt auf der Verteilung der motorischen Defizite sinnvoll.

Die Relevanz eines möglichen chirurgischen Bias ist nicht sicher zu klären. Daten über erweiterte Resektionsausmaße in Vergleichsstudien von Patienten mit, gegenüber Patienten ohne präoperatives nTMS Mapping könnten Hinweise hierfür bieten (Frey, Schilt et al. 2014, Krieg, Sabih et al. 2014, Krieg, Sollmann et al. 2015, Picht, Frey et al. 2016). Die Operateure in unserer Studie hatten die Möglichkeit, sowohl vor, als auch während der Operation auf die nTMS Daten zuzugreifen. Diese könnte zwar die klinischen Entscheidungen während der Resektion signifikant beeinflusst haben, jedoch spricht die vergleichbar hohe Rate an resezierten nTMS hiergegen.

Außerdem ist das nTMS Mapping in der Klinik der vorliegenden Studie bei allen Patienten mit Tumoren in motorisch oder sprachlich eloquenten Lokalisationen fester Bestandteil der präoperativen Diagnostik. So lässt sich dieser Einfluss in die vorliegende Studie, bei dem den Operateuren unbekanntes Studiendesign, als relativ gering einschätzen. Das verbesserte postoperative Ergebnis von Patienten, die sich präoperativ einer nTMS Diagnostik unterziehen, scheint sich so eher auf eine hohe diagnostische Wertigkeit der nTMS zurückführen lassen.

## 4.6. Klinische Konsequenzen

Diese Studie umfasste eine in der Anzahl vergleichsweise kleine Patientenkohorte. Trotz alledem ergaben sich klare Hinweise auf eine hohe klinische Signifikanz nTMS-positiver prärolandischer motorischer Areale.

Ausgehend von den Ergebnissen unserer Analyse sind die diese Areale als motorisch eloquent und als integraler Bestandteil der primär motorischen Funktionen anzusehen. Dies bestätigt Daten über das regelmäßige Auftreten von postoperativen motorischen Defiziten nach Resektion von Läsionen in rolandischen und prärolandischen Arealen. Eine Analyse bei Patienten mit Hirnmetastasen zeigte ein hohes Risiko postoperativer Defizite nach Resektion in Arealen, die primär nicht als eloquent klassifiziert wurden (Obermueller, Schaeffner et al. 2014). Bekräftigt wird dies durch Studienergebnisse, in denen Tumorresektionen mittels Wachkraniotomie durchgeführt wurden, und sich Hinweise auf signifikante Diskrepanzen zwischen dem eloquenzbestimmenden, intraoperativen Monitoring und der tatsächlichen motorischen Funktionen frontaler Kortexareale ergaben. So kam es zur Entstehung motorischer Defizite nach Resektion, trotz negativer Mappingergebnisse der entsprechenden Regionen (Nakajima, Nakada et al. 2015).

Hinsichtlich der Gesamtheit der Ergebnisse dieser Studien und unserer Analyse, lässt sich die klare Einteilung der frontalen Kortexareale in eloquent und nicht eloquent hinterfragen. Schlussfolgernd aus der hohen Rate an permanenten postoperativen Defiziten, bedürfen auch initial als nicht in primär motorisch eloquenter Lokalisation klassifizierte frontale Areale einer präoperativen Kartierung und intraoperativem Monitoring. Die weitere Etablierung der funktionellen Kartierung mittels nTMS könnte hier die diagnostische Genauigkeit und Sicherheit verbessern. Inwiefern die vorliegende Studie den chirurgischen Konflikt zwischen kompletter Resektion von Tumoren und dem Erhalt, als motorisch eloquent eingeschätzter Areale im Resektionsbereich, verschärft bleibt abzuwarten (Stummer, Reulen et al. 2008, Jakola, Unsgard et al. 2012).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Folgehypothese ableiten, dass Patienten in ihrem postoperativen motorischen Ergebnis von einer präoperativen nTMS Diagnostik profitieren.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

### 5.1. Deutsch

Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) stellt ein valides Mittel zur Kartierung motorisch eloquenter Areale vor hirneingriffen dar. Jedoch ist die tatsächliche Eloquenz prärolandisch und frontal des Gyrus präcentralis (PrG) gelegender Areale mit positiver nTMS Reizantwort mit Motormapping zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar.

Aus diesem Grund war es das Ziel dieser Studie die Korrelation von resezierten nTMS-positiven motorischen Arealen mit dem Auftreten postoperativer motorischer Defizite zu untersuchen.

Wir schlossen 43 Patienten mit Tumoren im Bereich Gyrus präcentralis (PrG) oder den prärolandischen Kortexarealen des Gyrus frontalis inferior (IFG), Gyrus frontalis medialis (MFG) und Gyrus frontalis superior (SFG) in unsere Studie ein. Jeder dieser Patienten unterzog sich einer präoperativen Kartierung mittels nTMS Motormapping. Anhand dreidimensionaler Fusion der präoperativen nTMS Motormapping-Daten mit der postoperativen MRT-Bildgebung wurden nTMS Punkte identifiziert, die innerhalb der Resektionshöhle lokalisiert waren. Diese wurden anschließend anhand ihrer Lokalisation und der Latenz der motorisch evozierten Potentiale analysiert. Operationsbedingte motorische Defizite wurden in transiente Paresen (Dauer  $\leq$  6 Wochen) oder permanente Paresen (Dauer  $>$  6 Wochen) graduiert. Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

Bei 31 von 43 Patienten (72%) ließen sich Punkte mit nTMS-positiver Reizantwort in den prärolandischen Gyri (MFG, SFG) nachweisen. Bei insgesamt 13 der 42 Patienten (30%) wurden positive nTMS Punkte im Rahmen der Tumorentfernung reseziert. Innerhalb dieser Kohorte zeigten 10 Patienten ein postoperatives motorisches Defizit. 2 Patienten (15%) zeigten eine transiente und 8 Patienten (62%) eine permanente operationsbedingte Parese. In 3 Fällen blieb die motorische Funktion, trotz Resektion von nTMS Punkten, unbeeinträchtigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 62% der Patienten postoperativ, nach Resektion positiver nTMS Punkte, neue operationsbedingte und permanente motorische Defizite zeigten. Diese direkte Korrelation, zwischen Resektion nTMS-positiver motorischer Areale und dem Auftreten postoperativer motorischer Defizite, kann als Beweis der motorischen Eloquenz dieser Areale gewertet werden. Folglich bedürfen diese Areale, trotz ihrer Lokalisation in den frontalen Gyri (MFG, SFG), einem intraoperativen Monitoring und die Resektion birgt ein hohes Risiko des Auftretens permanenter postoperativer Defizite.

## 5.2. Englisch

Navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) helps determine the distribution of motor eloquent areas prior to brain surgery. Yet the eloquence of primary motor areas frontal to the precentral gyrus identified via nTMS is unclear.

We therefore investigated the resection of nTMS-positive prerolandic motor areas and its correlation with postsurgical impairment of motor function.

We enrolled 43 patients with rolandic (PrG) or prerolandic (IFG, MFG, SFG) gliomas (WHO grade I-IV) in our study. Each patient underwent nTMS prior to surgery. Based on the 3D fusion of preoperative nTMS motor mapping data with postsurgical MRI scans, we identified nTMS points, resected in the infiltration zone of the tumor. We then classified the resected points according to localization and latency of their motor evoked potentials. Surgery-related paresis was graded as transient ( $\leq 6$  weeks) or permanent ( $> 6$  weeks). Our study showed the following results:

Out of 43, 31 patients (72%) showed nTMS-positive motor eloquent points in the prerolandic gyri. In general, 13 out of 43 patients (30%) underwent resection of nTMS points. 10 out of these patients showed postoperative paresis. There were 2 (15%) patients with a transient, and 8 (62%) with a permanent surgery-related paresis. In 3 cases (23%), motor function remained unimpaired.

Overall 62% of the patients suffered from a new permanent paresis after resection of nTMS-positive motor points. Direct correlation between resected prerolandic nTMS-positive motor areas and postoperative paresis could be considered as a proof of eloquence for these prerolandic motor areas. Thus, even though located in the superior or middle frontal gyrus, these cortical areas need to undergo intraoperative mapping and resection of nTMS-positive motor areas harbours a high risk of permanent postoperative paresis.

## 6. REFERENZEN

---

(1999). "Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **52**: 1-304.

Abel, T. J., R. T. Buckley, R. P. Morton, P. Gabikian and D. L. Silbergeld (2015). "Recurrent Supplementary Motor Area Syndrome Following Repeat Brain Tumor Resection Involving Supplementary Motor Cortex." Neurosurgery **11 Suppl 3**: 447-455; discussion 456.

Aleman, A., I. E. Sommer and R. S. Kahn (2007). "Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis." J Clin Psychiatry **68**(3): 416-421.

Bannur, U. and V. Rajshekhar (2000). "Post operative supplementary motor area syndrome: clinical features and outcome." Br J Neurosurg **14**(3): 204-210.

Barker, A. T., R. Jalinous and I. L. Freeston (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." The Lancet **325**(8437): 1106-1107.

Beer, B. (1902). "Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde." Klinische Wochenschrift **15**: 108-109.

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

Betz, W. (1874). "Anatomischer nachweis zweier gehirncentra." Zentralbl Med Wiss **12**(578,595).

Bizzi, A., V. Blasi, A. Falini, P. Ferroli, M. Cadioli, U. Danesi, D. Aquino, C. Marras, D. Caldiroli and G. Broggi (2008). "Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping." Radiology **248**(2): 579-589.

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

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

Caputi, F., R. Spaziante, E. de Divitiis and B. S. Nashold, Jr. (1995). "Luigi Rolando and his pioneering efforts to relate structure to function in the nervous system." J Neurosurg **83**(5): 933-937.

Chainay, H., A. Krainik, M. L. Tanguy, E. Gerardin, D. Le Bihan and S. Lehericy (2004). "Foot, face and hand representation in the human supplementary motor area." Neuroreport **15**(5): 765-769.

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

Classen, J., O. W. Witte, G. Schlaug, R. J. Seitz, H. Holthausen and R. Benecke (1995). "Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **94**(1): 19-25.

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

Conway, N., N. Wildschuetz, T. Moser, L. Bulubas, N. Sollmann, N. Tanigawa, B. Meyer and S. M. Krieg (2017). "Cortical plasticity of motor-eloquent areas measured by navigated transcranial magnetic stimulation in patients with glioma." J Neurosurg: 1-11.

d'Arsonval, A. (1896). "Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences." CR Soc Biol (Paris) **2**: 450-451.

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

Dimyan, M. A. and L. G. Cohen (2010). "Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke." Neurorehabil Neural Repair **24**(2): 125-135.

Donoghue, J. P. and J. N. Sanes (1994). "Motor areas of the cerebral cortex." J Clin Neurophysiol **11**(4): 382-396.

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

Epstein, C. M., J. J. Lah, K. Meador, J. D. Weissman, L. E. Gaitan and B. Dihenia (1996). "Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation." Neurology **47**(6): 1590-1593.

Farrell, P. S. and L. C. McHenry, Jr. (1987). "Fragments of neurologic history: Felix Vicq d'Azyr and neuroanatomy." Neurology **37**(8): 1349-1350.

Ferrier, D. (1874). "Experiments on the Brain of Monkeys.--No. I." Proceedings of the Royal Society of London **23**(156-163): 409-430.

Fitzgerald, P. B., T. L. Brown and Z. J. Daskalakis (2002). "The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research." Acta Psychiatr Scand **105**(5): 324-340.

Fitzgerald, P. B., T. L. Brown, N. A. Marston, Z. J. Daskalakis, A. De Castella and J. Kulkarni (2003). "Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial." Arch Gen Psychiatry **60**(10): 1002-1008.

Fontaine, D., L. Capelle and H. Duffau (2002). "Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit." Neurosurgery **50**(2): 297-303; discussion 303-295.

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

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

Fregni, F., D. K. Simon, A. Wu and A. Pascual-Leone (2005). "Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(12): 1614-1623.

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

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

Fritsch, G. and E. Hitzig (2009). "Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns)." Epilepsy & Behavior **15**(2): 123-130.

Fukaya, C., Y. Katayama, K. Kobayashi, M. Kasai, H. Oshima and T. Yamamoto (2003). "Impairment of motor function after frontal lobe resection with preservation of the primary motor cortex." Acta Neurochir Suppl **87**: 71-74.

Gabarrós, A., J. Martino, M. Juncadella, G. Plans, R. Pujol, J. Deus, O. Godino, A. Torres, A. Aparicio, G. Conesa and J. J. Acebes (2011). "[Intraoperative identification of the supplementary motor area in neurooncological surgery]." Neurocirugia (Astur) **22**(2): 123-132.

Gempt, J., A. Forschler, N. Buchmann, H. Pape, Y. M. Ryang, S. M. Krieg, C. Zimmer, B. Meyer and F. Ringel (2013). "Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance." J Neurosurg **118**(4): 801-808.

Gershon, A. A., P. N. Dannon and L. Grunhaus (2003). "Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression." Am J Psychiatry **160**(5): 835-845.

Gil-Robles, S. and H. Duffau (2010). "Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures." Neurosurg Focus **28**(2): E8.

Gualtierotti, T. and A. S. Paterson (1954). "Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex." The Journal of physiology **125**(2): 278-291.

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

Horsley, V. (1887). "Remarks on Ten Consecutive Cases of Operations upon the Brain and Cranial Cavity to Illustrate the Details and Safety of the Method Employed." British Medical Journal **1**(1373): 863-865.

Horsley, V. and E. A. Schafer (1888). "A Record of Experiments upon the Functions of the Cerebral Cortex." Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B **179**: 1-45.

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

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

Jakola, A. S., G. Unsgard, K. S. Myrmet, R. Kloster, S. H. Torp, S. Lindal and O. Solheim (2012). "Low grade gliomas in eloquent locations - implications for surgical strategy, survival and long term quality of life." PLoS One **7**(12): e51450.

Jennum, P., L. Friberg, A. Fuglsang-Frederiksen and M. Dam (1994). "Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation." Neurology **44**(2): 269-273.

Kammer, T., K. Puls, H. Strasburger, N. J. Hill and F. A. Wichmann (2005). "Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression." Exp Brain Res **160**(1): 118-128.

Klein, M. M., R. Treister, T. Raji, A. Pascual-Leone, L. Park, T. Nurmikko, F. Lenz, J. P. Lefaucheur, M. Lang, M. Hallett, M. Fox, M. Cudkowicz, A. Costello, D. B. Carr, S. S. Ayache and A. L. Oaklander (2015). "Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research." Pain **156**(9): 1601-1614.

Kombos, T., O. Suess, B. C. Kern, T. Funk, T. Hoell, O. Kopetsch and M. Brock (1999). "Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex." Acta Neurochir (Wien) **141**(12): 1295-1301.

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

Krainik, A., S. Lehericy, H. Duffau, L. Capelle, H. Chainay, P. Cornu, L. Cohen, A. L. Boch, J. F. Mangin, D. Le Bihan and C. Marsault (2003). "Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: role of the supplementary motor area." Neurology **60**(4): 587-594.

Krainik, A., S. Lehericy, H. Duffau, M. Vlaicu, F. Poupon, L. Capelle, P. Cornu, S. Clemenceau, M. Sahel, C. A. Valery, A. L. Boch, J. F. Mangin, D. L. Bihan and C. Marsault (2001). "Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery." Neurology **57**(5): 871-878.

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

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

Krieg, S. M., E. Shiban, N. Buchmann, B. Meyer and F. Ringel (2013). "Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas." Clin Neurophysiol **124**(3): 522-527.

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

Krieg, S. M., N. Sollmann, T. Obermueller, J. Sabih, L. Bulubas, C. Negwer, T. Moser, D. Droese, T. Boeckh-Behrens, F. Ringel and B. Meyer (2015). "Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation." BMC Cancer **15**(1): 231.

Krings, T., K. H. Chiappa, H. Foltys, M. H. Reinges, G. R. Cosgrove and A. Thron (2001). "Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology." Neurosurg Rev **24**(4): 171-179.

Krings, T., H. Foltys, M. H. Reinges, S. Kemeny, V. Rohde, U. Spetzger, J. M. Gilsbach and A. Thron (2001). "Navigated transcranial magnetic stimulation for presurgical planning--correlation with functional MRI." Minim Invasive Neurosurg **44**(4): 234-239.

Laplaine, D., J. Talairach, V. Meininger, J. Bancaud and J. M. Orgogozo (1977). "Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man." J Neurol Sci **34**(3): 301-314.

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

Leuret, F. and P. Gratiolet (1839). Anatomie comparée du système nerveux considéré dans ses rapports avec l'intelligence: Comprenant la description de l'encéphale et de la moelle rachidienne, le volume, le poids, la structure de ces organes chez l'homme et les animaux vertébrés, l'histoire du système ganglionnaire des animaux articulés et des mollusques, et l'exposé de la relation qui existe entre la perfection progressive de ces centres nerveux et l'état des facultés instinctives, intellectuelles et morales, Baillière.

Lipton, R. B., D. W. Dodick, S. D. Silberstein, J. R. Saper, S. K. Aurora, S. H. Pearlman, R. E. Fischell, P. L. Ruppel and P. J. Goadsby (2010). "Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial." Lancet Neurol **9**(4): 373-380.

Lloyd, J. H. and J. B. Deaver (1888). "A case of focal epilepsy successfully treated by trephining and excision of the motor centres." The Journal of Nervous and Mental Disease **13**(12): 795-814.

Loo, C. K., T. F. McFarquhar and P. B. Mitchell (2008). "A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression." Int J Neuropsychopharmacol **11**(1): 131-147.

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

Machii, K., D. Cohen, C. Ramos-Estebanez and A. Pascual-Leone (2006). "Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients." Clin Neurophysiol **117**(2): 455-471.

Makoshi, Z., G. Kroliczak and P. van Donkelaar (2011). "Human supplementary motor area contribution to predictive motor planning." J Mot Behav **43**(4): 303-309.

Merton, P. and H. Morton (1980). "Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject." Nature **285**(5762): 227-227.

Minami, S. B., S. Shinden, Y. Okamoto, Y. Watada, T. Watabe, N. Oishi, S. Kanzaki, H. Saito, Y. Inoue and K. Ogawa (2011). "Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus." Auris Nasus Larynx **38**(3): 301-306.

Mushiake, H., M. Inase and J. Tanji (1990). "Selective coding of motor sequence in the supplementary motor area of the monkey cerebral cortex." Exp Brain Res **82**(1): 208-210.

Nakajima, R., M. Nakada, K. Miyashita, M. Kinoshita, H. Okita, T. Yahata and Y. Hayashi (2015). "Intraoperative Motor Symptoms during Brain Tumor Resection in the Supplementary Motor Area (SMA) without Positive Mapping during Awake Surgery." Neurol Med Chir (Tokyo) **55**(5): 442-450.

Narayana, S., A. R. Laird, N. Tandon, C. Franklin, J. L. Lancaster and P. T. Fox (2012). "Electrophysiological and functional connectivity of the human supplementary motor area." Neuroimage **62**(1): 250-265.

Nelson, L., S. Lapsiwala, V. M. Haughton, J. Noyes, A. H. Sadrzadeh, C. H. Moritz, M. E. Meyerand and B. Badie (2002). "Preoperative mapping of the supplementary motor area in patients harboring tumors in the medial frontal lobe." J Neurosurg **97**(5): 1108-1114.

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

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

Obermueller, T., M. Schaeffner, J. Gerhardt, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2014). "Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases." BMC Cancer **14**: 21.

Okada, Y., A. Lahteenmaki and C. Xu (1999). "Comparison of MEG and EEG on the basis of somatic evoked responses elicited by stimulation of the snout in the juvenile swine." Clin Neurophysiol **110**(2): 214-229.

Okada, Y., M. Lauritzen and C. Nicholson (1987). "MEG source models and physiology." Phys Med Biol **32**(1): 43-51.

Parker, R. (1893). "A case of focal epilepsy: trephining: electrical stimulation and excision of focus: primary healing: improvement." British medical journal **1**(1691): 1101.

Pascual-Leone, A., J. R. Gates and A. Dhuna (1991). "Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation." Neurology **41**(5): 697-702.

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

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

Picht, T., D. Frey, S. Thieme, S. Kliesch and P. Vajkoczy (2016). "Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study." J Neurooncol **126**(3): 535-543.

Picht, T., S. Schmidt, S. Brandt, D. Frey, H. Hannula, T. Neuvonen, J. Karhu, P. Vajkoczy and O. Suess (2011). "Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation." Neurosurgery **69**(3): 581-588; discussion 588.

Ravazzani, P., J. Ruohonen, F. Grandori and G. Tognola (1996). "Magnetic stimulation of the nervous system: induced electric field in unbounded, semi-infinite, spherical, and cylindrical media." Ann Biomed Eng **24**(5): 606-616.

Roland, P. E. (1984). "Organization of motor control by the normal human brain." Hum Neurobiol **2**(4): 205-216.

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

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

Rosenberg, K., E. Nossek, R. Liebling, I. Fried, I. Shapira-Lichter, T. Hendler and Z. Ram (2010). "Prediction of neurological deficits and recovery after surgery in the supplementary motor area: a prospective study in 26 patients." J Neurosurg **113**(6): 1152-1163.

Rossi, S., M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone and T. M. S. C. G. Safety of (2009). "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." Clin Neurophysiol **120**(12): 2008-2039.

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

Rossini, P. M., D. Burke, R. Chen, L. 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 and U. Ziemann (2015). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee." Clin Neurophysiol **126**(6): 1071-1107.

Rossini, P. M. and S. Rossi (2007). "Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential." Neurology **68**(7): 484-488.

Rostomily, R. C., M. S. Berger, G. A. Ojemann and E. Lettich (1991). "Postoperative deficits and functional recovery following removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area." J Neurosurg **75**(1): 62-68.

Ruohonen, J. and R. J. Ilmoniemi (1999). "Modeling of the stimulating field generation in TMS." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **51**: 30-40.

Russell, S. M. and P. J. Kelly (2003). "Incidence and clinical evolution of postoperative deficits after volumetric stereotactic resection of glial neoplasms involving the supplementary motor area." Neurosurgery **52**(3): 506-516; discussion 515-506.

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

Sammet, K. (2007). "Luigi Rolando (1773-1831)." J Neurol **254**(3): 404-405.

Schaller, K. (2011). "How eloquent is eloquent?" Acta Neurochirurgica **153**(9): 1751-1752.

Schoenen, J., A. Ambrosini, P. S. Sandor and A. Maertens de Noordhout (2003). "Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: published data and viewpoint on their pathophysiologic significance." Clin Neurophysiol **114**(6): 955-972.

Schonfeldt-Lecuona, C., A. Thielscher, R. W. Freudenmann, M. Kron, M. Spitzer and U. Herwig (2005). "Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation." Brain Topogr **17**(4): 253-259.

Serrien, D. J., L. H. Strens, A. Oliviero and P. Brown (2002). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area (SMA) degrades bimanual movement control in humans." Neurosci Lett **328**(2): 89-92.

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

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

Sollmann, N., F. Trepte-Freisleder, L. Albers, N. H. Jung, V. Mall, B. Meyer, F. Heinen, S. M. Krieg and M. N. Landgraf (2016). "Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine - A pilot study." Eur J Paediatr Neurol **20**(6): 888-897.

Stummer, W., H. J. Reulen, T. Meinel, U. Pichlmeier, W. Schumacher, J. C. Tonn, V. Rohde, F. Oettel, B. Turowski, C. Woiciechowsky, K. Franz, T. Pietsch and A. L.-G. S. Group (2008). "Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias." Neurosurgery **62**(3): 564-576; discussion 564-576.

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

Tanji, J. (1994). "The supplementary motor area in the cerebral cortex." Neurosci Res **19**(3): 251-268.

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

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

Teitti, S., S. Maatta, L. Saisanen, M. Kononen, R. Vanninen, H. Hannula, E. Mervaala and J. Karhu (2008). "Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles." Neuroimage **40**(3): 1243-1250.

Thompson, S. P. (1910). "A physiological effect of an alternating magnetic field." Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character **82**(557): 396-398.

Thulborn, K. R., J. C. Waterton, P. M. Matthews and G. K. Radda (1982). "Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field." Biochim Biophys Acta **714**(2): 265-270.

Tubbs, R. S., M. Loukas, M. M. Shoja, M. M. Mortazavi and A. A. Cohen-Gadol (2011). "Felix Vicq d'Azyr (1746-1794): early founder of neuroanatomy and royal French physician." Childs Nerv Syst **27**(7): 1031-1034.

Ueno, S., T. Tashiro and K. Harada (1988). "Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields." Journal of Applied Physics **64**(10): 5862-5864.

Ugurbil, K., L. Toth and D. S. Kim (2003). "How accurate is magnetic resonance imaging of brain function?" Trends Neurosci **26**(2): 108-114.

Vassal, M., C. Charroud, J. Deverdun, E. Le Bars, F. Molino, F. Bonnetblanc, A. Boyer, A. Dutta, G. Herbet, S. Moritz-Gasser, A. Bonafe, H. Duffau and N. M. de Champfleury (2017). "Recovery of functional connectivity of the sensorimotor network after surgery for diffuse low-grade gliomas involving the supplementary motor area." J Neurosurg **126**(4): 1181-1190.

Verwey, W. B., R. Lammens and J. van Honk (2002). "On the role of the SMA in the discrete sequence production task: a TMS study. Transcranial Magnetic Stimulation." Neuropsychologia **40**(8): 1268-1276.

Vicq-Dazyr, F. (1786). Traité d'anatomie et de physiologie: avec des planches coloriées, Barrois Jeune.

Wassermann, E. M. (1998). "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.

Wassermann, E. M., T. A. Blaxton, E. A. Hoffman, C. D. Berry, H. Oletsky, A. Pascual-Leone and W. H. Theodore (1999). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dominant hemisphere can disrupt visual naming in temporal lobe epilepsy patients." Neuropsychologia **37**(5): 537-544.

Watanabe, S., K. Sakurada, W. Mori, S. Sato and T. Kayama (2007). "[Supplementary motor area syndrome with frontal glioma]." Brain Nerve **59**(7): 793-796.

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

Zentner, J., A. Hufnagel, U. Pechstein, H. K. Wolf and J. Schramm (1996). "Functional results after resective procedures involving the supplementary motor area." J Neurosurg **85**(4): 542-549.

## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

ADM	Musculus abductor digiti minimi
APB	Musculus abductor pollicis brevis
BCS	Musculus biceps brachii
CST	Tractus corticospinalis
DCS	Direkte kortikale Stimulation
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EMG	Elektromyographie
FCR	Musculus flexor carpi radialis
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GCN	Musculus gastrocnemius
IFG	Gyrus frontalis inferior
IONM	Intraoperativen Neuromonitorings
Max	Maximum
MEG	Magnetoenzephalographie
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MFG	Gyrus frontalis medius
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation
PrG	Gyrus präcentralis
rMT	motorischen Erregungsschwelle / "resting "motor threshold"
rTMS	Repititive transkranielle Magnetstimulation
SD	Standardabweichung
SFG	Gyrus frontalis superior
SMA	Supplementär motorischer Kortex
TA	Musculus tibialis anterior
TES	Transkranielle eletrische Stimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 8. DANKSAGUNG

---

Bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern und Beteiligten der neurochirurgischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar, die durch ihren Beitrag zum Gelingen dieser Studie beigetragen haben. Insbesondere bedanken möchte ich mich beim Direktor der neurochirurgischen Klinik Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Meyer für die Möglichkeit in optimalen strukturellen Rahmenbedingungen meine Disseration zu realisieren.

Weiterhin gilt mein Dank der TMS-Arbeitsgruppe der neurochirurgischen Abteilung. Ein großer Teil des wissenschaftlichen Inhalts dieser Studie wäre ohne die großartige Zusammenarbeit und die Motivation aller Mitglieder nicht zu Stande gekommen. Insbesondere zu nennen sind Jabil Sabih, Lucia Bulubasova und Nico Sollmann, die mich in das nTMS Motormapping eingewiesen haben und insbesondere in den Anfängen stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu guter Letzt möchte ich natürlich meinen Dank meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. Sandro M. Krieg ausdrücken, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Er erlaubte mir den Einstieg in die klinische Forschung, meine erste eigene Publikation und war die treibende Kraft und Hauptverantwortlicher für das Gelingen dieser Dissertation.

Er war zu jeder Tages- und Nachtzeit erreichbar und fand in den richtigen Momenten motivierende Worte. Die gesamte TMS-Arbeitsgruppe ist sich seiner außergewöhnlichen Betreuung bewusst und weiß diese sehr zu schätzen.

Deswegen bleibt mir abschließend nur zu sagen:

Danke Sandro für die letzten Jahre!

## 9. LEBENSLAUF

---

### Persönliche Daten

Name: Tobias Marius Moser  
Geburtsdatum: 28.05.1992  
Geburtsort: Waldshut  
Nationalität: Deutsch  
Eltern: Roland Moser  
Claudia Moser (geb.: Baumgartner)

### Schulbildung

1998-2002 Grundschole Kadelburg  
79790 Küssaberg  
2002-2010 Hoohrheiu Gymnasium Waldshut  
79761 Waldshut-Tiengen

### Akademische Bildung

Wintersemester 2010 – Sommersemester 2012 Ludwig-Maximilians-Universität München  
Medizin Vorklinik  
Sommersemester 2012 1. Ärztliche Prüfung (Physikum)  
Wintersemester 2012 – Wintersemester 2016 Technische Universität München  
Medizin Klinik  
Wintersemester 2015 2. Ärztliche Prüfung (schriftlich)  
Wintersemester 2016 3. Ärztliche Prüfung (mündlich)

### Beruf

Seit 2010 Sanitätsoffizieranwärter der Bundeswehr (SaZ 17)  
2010-2016 Sanitätsakademie der Bundeswehr München  
Aktuell: Assistenzarzt Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie  
Weiterbildungsassistent zum Facharzt für Chirurgie  
Bundeswehrkrankenhaus Hamburg  
Lesserstraße 180, 22049 Hamburg

## 10. VERÖFFENTLICHUNGEN

---

### 10.1. Paper

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

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

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

PMID: 28327949

### 10.2. Beteiligungen

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

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

J Neurosurg. 2017 Nov;127(5):981-991. doi: 10.3171/2016.9.JNS161595.Epub 2017 Jan 20.

PMID: 28106500

**Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach.**

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

J Neurosurg. 2017 Mar 31:1-11. doi: 10.3171/2016.11.JNS162322. [Epub ahead of print]

PMID: 28362239

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

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

BMC Cancer. 2015 Apr 8; 15:231. doi: 10.1186/s12885-015-1258-1.

PMID: 25884404

**10.3. Poster**

Präsentation auf der 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie in Karlsruhe (07. - 10. Juli 2015):

**Resection of prerolandic motor areas defined by nTMS motor evoked potentials and postoperative motor function**

Tobias Moser, Lucia Bulubasova, Jamil Sabih, Florian Ringel, Bernhard Meyer, Sandro M. Krieg

Department of Neurosurgery, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

Präsentation durch PD Dr. Sandro M. Krieg auf der Jahrtagung der EANS in Madrid (18. - 21. Oktober 2015):

**Resection of prerolandic motor areas defined by nTMS motor evoked potentials and postoperative motor function**

Tobias Moser, Lucia Bulubasova, Jamil Sabih, Florian Ringel, Bernhard Meyer, Sandro M. Krieg

Department of Neurosurgery, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

E-Poster Präsentation durch PD Dr. Sandro M. Krieg auf dem  
84. "Annual Scientific Meeting" der AANS (30. April – 04. Mai 2016) in Chicago (USA):

**Resection of nTMS-positive motor areas causes permanent impairment of motor function**

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

Department of Neurosurgery, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

**10.4. Vorträge**

Vortrag auf der Sektionstagung Neurophysiologie der DGNC in München (23. – 24.10.2015):

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

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

Department of Neurosurgery, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany