

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurochirurgie mit Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy

Habilitationsschrift

Operationsplanung eloquenter Hirntumoren – vom inoperablen zum operablen Hirntumor

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Neurochirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tizian Rosenstock

Eingereicht: Oktober 2022
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Prof. Dr. Jens Gempt, Hamburg-Eppendorf
2. Gutachter/in: Prof. Dr. Hartmut Vatter, Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
1.1 Cerebrale Tumorerkrankungen.....	3
1.2 Eloquente Hirnareale	5
1.2.1 Motorisches System	5
1.2.2 Sprachnetzwerk	6
1.3 Navigierte transkranielle Magnetstimulation	9
1.4 Diffusion Tensor Imaging (DTI) und Traktografie	12
1.5 Zielsetzung	13
2 Eigene Arbeiten	16
2.1 Motorisch-eloquente Hirntumoren.....	16
2.1.1 DTI-basierte Integritätsanalyse der Pyramidenbahn	16
2.1.2 Bizentrische Validierung der nTMS-basierten Risikostratifizierung.....	28
2.1.3 Vergleichende Analyse der nTMS-basierten Risikostratifizierung und des intraoperativen Neuromonitorings	43
2.2 Sprach-eloquente Hirntumoren	57
2.2.1 Evaluation verschiedener Algorithmen der Sprachtraktografie	57
2.2.2 Traktografie-basierte Risikostratifizierung	71
3 Diskussion	86
3.1 Herausforderungen bei der Behandlung eloquenter Hirntumoren	86
3.2 Anwendung der nTMS zur Untersuchung des motorischen Systems	87
3.3 nTMS-basierte Traktografie der Pyramidenbahn.....	89
3.4 Einsatz der rTMS zur Analyse der Sprachfunktion.....	92
3.5 Traktografie des Sprachnetzwerks	93
4 Zusammenfassung und Ausblick.....	97
Literatur	99
Danksagung.....	116
Erklärung.....	117

Abkürzungsverzeichnis

AAT	Aachener Aphasie Test
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AF	Fasciculus arcuatus
BAS	Berlin Aphasia Score
CI	Konfidenzintervall
CNT	corticonukleärer Trakt
CST	corticospinaler Trakt
DCS	direkte kortikale Stimulation (engl.: direct cortical stimulation)
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FA	fraktionale Anisotropie
FAT	Frontal aslant tract
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
Gy	Gray
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IFOF	inferiorer fronto-occipitaler Fasciculus
ILF	inferiorer longitudinaler Fasciculus
IOM	intraoperatives neurophysiologisches Monitoring
MEG	Magnetencephalographie
MRT	Magnetresonanztomografie
nTMS	navigierte transkranielle Magnetstimulation
OR	Odds ratio
ROI	Region of Interest
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
TPO	temporo-parieto-occipitale Übergangszone
TTD	Tumor-Trakt-Distanz
UF	Fasciculus uncinatus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Cerebrale Tumorerkrankungen

Hirntumoren unterscheiden sich in vielen Aspekten von extra-cerebralen Tumorerkrankungen. Bei den häufigen Malignomen wie dem Bronchial-Karzinom, dem Kolon-Karzinom oder dem Mamma-Karzinom ist die Therapie der Wahl im nicht-metastasierten Stadium eine sog. R0-Resektion.^{3,42,109} Das heißt, dass neben der vollständigen Resektion des Tumors zusätzlich gesundes Gewebe mit einem individuellen Sicherheitsabstand mit entfernt werden sollte. Obgleich sich diese Therapiestrategie hinsichtlich des Patientenüberlebens in der Vergangenheit als vorteilhaft erwiesen hat, ist dieses Prinzip bei cerebralen Tumorerkrankungen nicht anwendbar. Die Resektion von gesundem Hirngewebe kann zu neurologischen Ausfallerscheinungen führen, die die Lebensqualität des Patienten bzw. der Patientin nachhaltig und schwer beeinträchtigen können.

Man unterscheidet primäre Hirntumoren, die sich direkt aus Zellen des Gehirns oder der Gehirnhaut (Dura mater) entwickeln, von sekundären Hirntumoren (Metastasen extrakranieller Malignome). Im Kindesalter stellen primäre Hirntumoren in der Gruppe der 0–14-Jährigen die häufigste und in der Gruppe der 15- bis 19-Jährigen die zweithäufigste Tumorerkrankung dar, wobei Malignome (Alter-adjustierte Inzidenz: 3,55 : 100 000) häufiger entstehen als gutartige Tumore (Alter-adjustierte Inzidenz: 2,60 : 100 000).¹⁰⁰ Im Erwachsenenalter treten primäre Hirntumoren im Vergleich häufiger auf als im Kindesalter mit Alter-adjustierten Inzidenzen von 22,38 : 100 000 für benigne und von 8,5 : 100 000 für maligne Tumore.¹⁰⁰ Eine allgemeine Charakterisierung von Hirntumoren ist allerdings nur bedingt zulässig, da die aktuelle WHO-Klassifikation über 100 Subtypen vorsieht, die sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens deutlich voneinander unterscheiden.⁸¹ Die epidemiologische Verteilung der histopathologischen Entitäten im Erwachsenenalter basierend auf den Daten der amerikanischen Hirntumordatenbank der „Centers for Disease Control and Prevention’s National Program of Cancer Registries and National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology and End Results Program“ ist in Abbildung 1 dargestellt.⁹⁹

Hirnmetastasen treten zehnfach häufiger auf als primäre Hirntumoren.¹⁰¹ Man schätzt, dass in 10–40 % aller Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren im Verlauf ihrer Erkrankung eine cerebrale Metastasierung nachgewiesen wird.⁷⁵

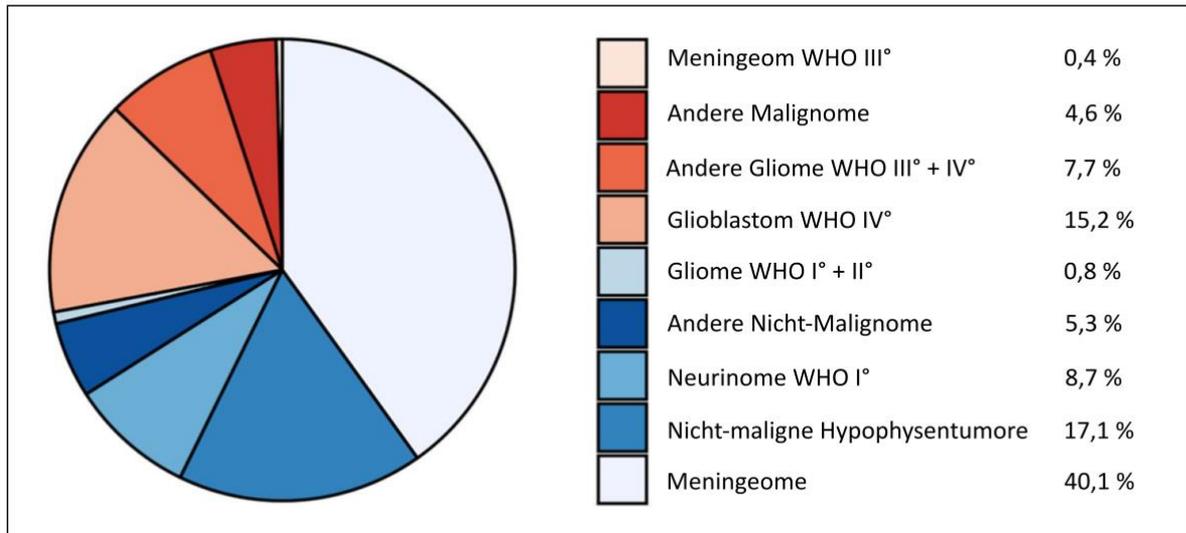


Abbildung 1: Epidemiologische Verteilung der histopathologischen Entitäten im Erwachsenenalter. *Abbildung adaptiert nach Ostrom et al. 2021.⁹⁹*

Neben relativ spezifischen Symptomen wie epileptischen Anfällen und fokal-neurologischen Defiziten treten bei Hirntumoren teilweise auch nur unspezifische Beschwerden auf wie Wesensveränderungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen.⁵³ Die Untersuchungsmethode der Wahl bei cerebralen Tumorerkrankungen ist die MRT mit und ohne Kontrastmittel. Die Hälfte aller Patientinnen und Patienten wird aufgrund des akuten Auftretens der o. g. Symptome initial in der Rettungsstelle vorgestellt und erhält dort eine CT-Bildgebung.⁸⁷ Diese ist schnell und kosteneffizient durchführbar, um mit einer hohen Sensitivität lebensbedrohliche Erkrankungen auszuschließen. Verglichen mit der MRT-Bildgebung ist sie hinsichtlich der Beurteilung der Tumorausdehnung/-infiltration und der Differentialdiagnostik der histopathologischen Entitäten unterlegen.⁵³

Aufgrund der funktionellen Beeinträchtigungen und der häufig stark kompromittierten Lebenserwartung gelten Hirntumoren als Erkrankungen mit signifikanter Morbidität und Mortalität.⁹⁹ Die mediane Lebenserwartung bei Hirnmetastasen liegt bei zwölf Monaten, wobei diese in Abhängigkeit des Primarius und des Allgemeinzustandes des Patienten bzw. der Patientin stark variieren kann.²³ Noch stärker variiert die Prognose bei den primären Hirntumoren. So ist eine vollständige Heilung bei Entitäten wie dem pilozytischen Astrozytom durchaus möglich, wohingegen die Prognose bei anderen Hirntumoren wie dem Glioblastom mit einer medianen Lebenserwartung von 12–15 Monaten deutlich limitierter ist.^{53,87} Bisher konnte nur eine stattgehabte Strahlentherapie als Umweltfaktor für das spätere Auftreten eines Hirntumors identifiziert werden mit einem zusätzlichen relativen Risiko von 4,63 pro Gy für Meningeome und von 1,98 pro Gy für Gliome.¹²⁶ Die meisten cerebralen Tumorerkrankungen

treten spontan auf, wobei sich in ca. 5 %–10 % aller Fälle genetische Dispositionen finden lassen wie bei der Neurofibromatose, der tuberösen Sklerose und dem LiFraumeni-Syndrom.⁹⁸

Jede/r Patient/in mit einem Hirntumor wird entsprechend der Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft in einer interdisziplinären Tumorkonferenz evaluiert, um nach bestmöglichem Standard eine adäquate Diagnostik und Therapie festzulegen. Die operative Resektion hat hier einen sehr hohen Stellenwert, um einerseits eine eindeutige Diagnosestellung durch histopathologische Analysen zu ermöglichen und andererseits die Tumormasse so weit wie möglich zu reduzieren. Insbesondere bei den häufigsten cerebralen Tumorerkrankungen wie den Hirnmetastasen und dem Glioblastom konnte der Vorteil einer vollständigen Entfernung der Kontrastmittel-aufnehmenden Tumorteile nachgewiesen werden.^{1,19} Bei Hirntumoren in eloquenter Lage ist eine vollständige Resektion nicht ohne erhöhtes Risiko für ein neues postoperatives neurologisches Defizit wie bspw. einer Parese oder Aphasie möglich. In solchen Fällen erfolgt eine individualisierte Risiko-Nutzen-Abwägung, womit sich diese Arbeit schwerpunktmäßig befasst.

1.2 Eloquente Hirnareale

Unter einem eloquenten Hirnareal versteht man einen umschriebenen Teil des Gehirns, in dem eine bestimmte neurologische Funktion wie die Motorik oder die Sprache lokalisiert ist und dessen Schädigung zu einem Funktionsverlust desselbigen führt. Der Begriff des eloquenten Hirntumors wird in der Neurochirurgie sehr häufig verwendet und bezeichnet analog Tumore, deren Resektion ein erhöhtes Risiko für die entsprechende neurologische Funktion birgt. Wann bzw. ab wann ein Hirntumor jedoch als eloquent gilt, ist nicht eindeutig definiert. Die Quantifizierung des individuellen Risikos für die Patienten und Patientinnen ist Gegenstand aktueller Forschungen und ermöglicht eine genauere Beurteilung als die pauschale dichotomisierte Einteilung in eloquent und nicht eloquent, die isoliert auf anatomischem Wissen bzw. entsprechenden Vorkenntnissen beruht. In dieser Arbeit werden diagnostische Untersuchungsverfahren zur Stratifizierung des Risikos für die Motorik und Sprache erörtert, weshalb die topografische Anatomie dieser Funktionen im Folgenden dargestellt wird.

1.2.1 Motorisches System

Der Gyrus praecentralis wird auch als Motorkortex oder primär somatomotorische Rinde bezeichnet und entspricht dem Brodman Area 4.¹⁴⁷ Er enthält die Betz-Riesenpyramidenzellen als Zentrum der Willkürmotorik, welche Impulse über ihre Dendriten an die somatomotorischen Hirnnervenkerne (CNT) und an das Rückenmarksvorderhorn (CST oder

Pyramidenbahn) weitergeben.¹³ Eine Schädigung dieser Strukturen führt zu einer Parese, weshalb bei entsprechender Tumorlokalisation im Motorkortex oder nahe der Pyramidenbahn von einer motorisch-eloquenten Lage gesprochen wird. Zur Initiierung von Bewegung erhält der Motorkortex Afferenzen subkortikal vom Kleinhirn und den Basalganglien via des Ncl. ventralis anterolateralis des Thalamus sowie kortikal vom Gyrus postcentralis sowie vom supplementärmotorischen und prämotorischen Areal.¹⁴⁷ Zusätzlich stellt das Kleinhirn mit den extrapyramidalen Bahnen die Feinabstimmung und Koordination von Bewegungsabläufen sicher.¹³

1.2.2 Sprachnetzwerk

Pierre Broca und Karl Wernicke beschrieben jeweils zwei kortikale Zentren der linken Hemisphäre, von denen man lange annahm, dass dort die Sprachfunktion lokalisiert ist: das motorische Sprachzentrum im Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior und das sensorische Sprachzentrum im dorsalen Gyrus temporalis superior.^{139,153} Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte – insbesondere intraoperative Stimmulationsstudien – zeigten jedoch auf, dass die Sprachverarbeitung und -produktion deutlich komplexer ist und sich von Patient/in zu Patient/in unterscheidet.²⁸

Ein in der Neurochirurgie anerkanntes und weit verbreitetes Modell ist das zweigliedrige Faserbahnen-Modell von Gregory Hickok und David Poeppel, es unterscheidet ein dorsales von einem ventralen Faserbahnsystem (Abbildung 2).⁵⁸

Das dorsale Faserbahnsystem ist dabei für die sensomotorische Sprachintegration sowie die Artikulation verantwortlich und definiert, *wie* die Sprache gebildet wird. Bei Schädigung des AF tritt eine Sprachproduktionsstörung auf, bei der sowohl die Spontansprache als auch die Wortwiederholung (sog. Leitungsaphasie¹⁵) beeinträchtigt sind.⁶⁵ Untersuchungen mittels direkter intraoperativer Stimulation zeigten, dass bei temporärer Funktionshemmung durch repetitive Stimulation sowohl Anomien als auch phonologische Paraphrasien induziert werden konnten.¹¹⁶ Entsprechend der vielseitigen Charakteristika gliederte Marco Catani den AF in drei Abschnitte (Abbildung 3).²⁴

Im Gegensatz dazu ist das ventrale Faserbahnsystem für das Sprachverständnis (*was*) verantwortlich und weist zahlreiche Verbindungen vom Temporallappen zum Frontal- sowie Parietal- und Occipitallappen auf. Durch diese Faserbahnen werden visuelle Informationen durch einen direkten Weg (IFOF) und einen indirekten Weg (UF + ILF) in die semantische Sprachverarbeitung integriert.^{41,67,83} Die Relevanz der einzelnen Faserbahnen des ventralen

Systems und deren strukturelle/funktionelle Organisation sind Gegenstand aktueller Forschungen, deren heterogene Ergebnisse sich derzeit noch nicht in ein allumfassendes Modell integrieren lassen.¹¹⁰

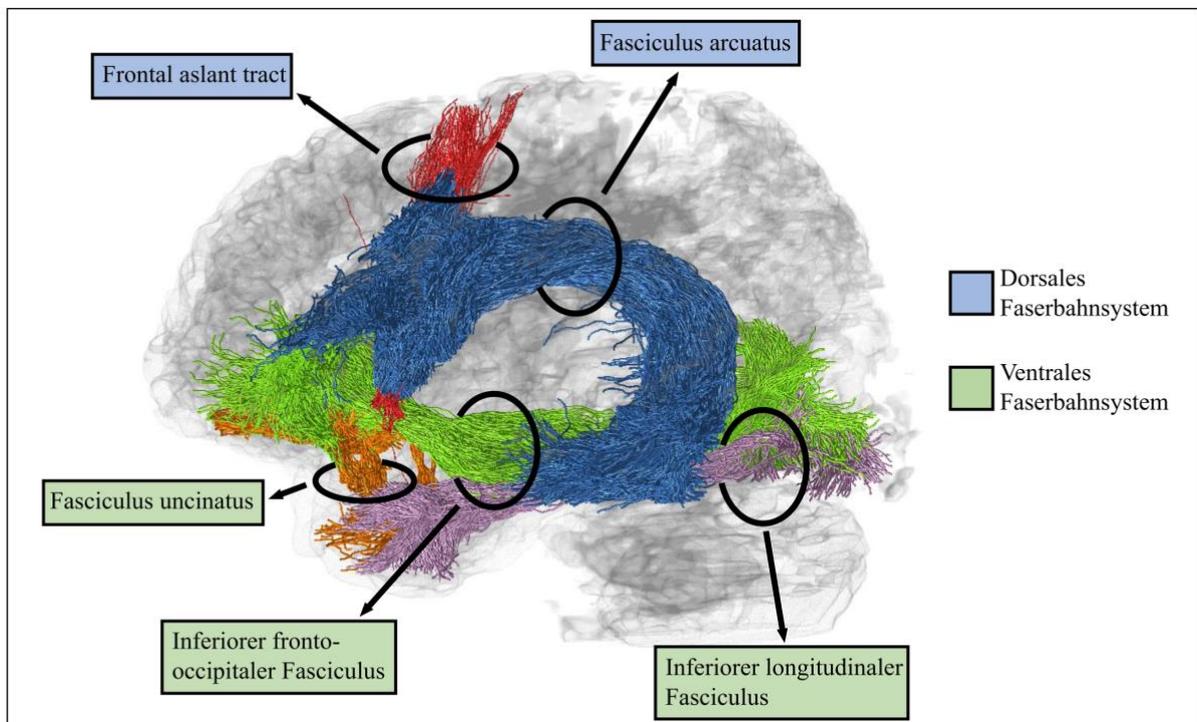


Abbildung 2: Darstellung des Sprachnetzwerks. Der AF (blau) als Vertreter des dorsalen Faserbahnsystems verbindet frontale Areale (Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior, ehemals Broca-Sprachzentrum) mit kortikalen Regionen der temporo-parietalen Übergangszone (Gyrus supramarginalis, Gyurs angularis, dorsaler Gyrus temporalis superior, ehemals Wernicke-Sprachzentrum).²⁴ Dem FAT (rot), der den Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior mit der SMA-Region des Gyrus frontalis superior verbindet, wird erst seit kürzerer Zeit eine Rolle im Sprachnetzwerk zugesprochen.²²

Beim ventralen Faserbahnsystem unterscheidet man zwischen dem direkten Weg (IFOF in grün) und dem indirekten Weg (ILF in lila + UF in orange). Der IFOF verbindet den Occipitallappen mit dem frontoorbitalen Kortex und dem inferioren frontalen Gyrus.^{41,83} Der ILF, der vom Occipitallappen zum Temporalpol verläuft, und der UF, der wiederum Verbindungen zwischen dem Temporalpol und dem frontoorbitalen Kortex aufweist, werden aufgrund der mehrgliedrigen Verschaltung als die indirekten Faserbahnen des ventralen Systems betrachtet.^{41,83} Abbildung erstellt mit MRtrix3.¹⁴⁶

Neuere Arbeiten weisen auch dem FAT eine relevante Rolle bei der Sprachverarbeitung und -initiierung sowie eine Schlüsselrolle bei der Sprachproduktion zu, sodass man diesen funktionell dem dorsalen System zuordnen würde.²²

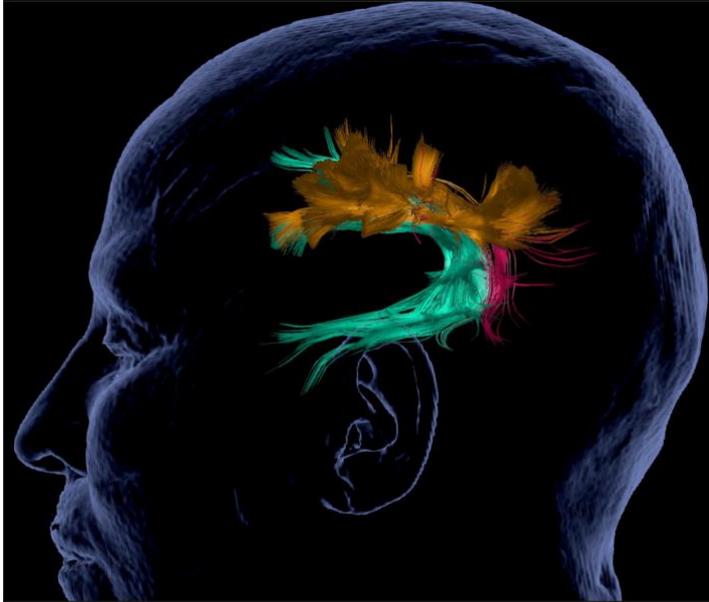


Abbildung 3: Gliederung des Fasciculus arcuatus nach Catani.²⁴ *Der AF verbindet den Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior (ehemals Broca-Sprachzentrum) mit dem Wernicke-Sprachzentrum in der temporo-parietalen Übergangszone. Man unterscheidet hierbei ein „langes Segment“ (türkis) als direkte Verbindung, welche medial von der indirekten Verbindung mit dem anterioren (orange) und posterioren Segment (rot) verläuft. Das anteriore und das posteriore Segment sind über das sog. Geschwind-Areal im inferioren Parietallappen miteinander verbunden. Eine Läsion des langen Segmentes resultiert in einer Leitungsaphasie (Beeinträchtigung der Wortwiederholung), wohingegen kortikale Läsionen im Geschwind-Areal eher eine Sprachproduktionsstörung mit intakter Wortwiederholung verursachen.^{26,85} Man geht davon aus, dass bei Läsion des anterioren Segmentes (Verbindung zwischen Broca- und Geschwind-Areal) die Lautbildung bei intaktem Sprachverständnis/intakter semantischer Verarbeitung beeinträchtigt ist.^{17,26,31} Eine Schädigung des posterioren Segmentes (Verbindung zwischen Geschwind-Areal und Wernicke-Areal) führt dabei eher zu einer Störung der auditiven Sprachverarbeitung/des auditiven Sprachverständnisses bei intakter Sprachproduktion.^{17,26,31}*

Abbildung erstellt mit Elements (Brainlab AG, München).

1.3 Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Die Anwendung der nTMS zur nicht-invasiven Stimulation des Motorkortex ist erstmals 1985 von Anthony Barker beschrieben worden.⁸ Durch eine Strom-durchflossene Magnetspule wird ein Magnetfeld aufgebaut, das basierend auf dem Gesetz der elektromagnetischen Induktion ein elektrisches Feld erzeugt. Die Spulen der nTMS sind 8-förmig konfiguriert (sog. Achter-Spulen) und erzeugen ein konisches Magnetfeld, was eine fokale Stimulation des Kortex ermöglicht.¹⁰³ Gleichzeitig werden Haut, Haare und Knochen ungehindert durchdrungen, da diese aufgrund ihres hohen spezifischen Widerstands eine schlechte elektrische Leitfähigkeit aufweisen.⁷ Die Neuronavigation wird zu Beginn der Untersuchung etabliert, indem der Kopf der Patientin oder des Patienten mit dünn-schichtigen MRT-Aufnahmen referenziert wird. Eine Infrarot-Kamera registriert dabei Reflektoren, die sich sowohl an der Spule als auch am Patienten-Kopf (sog. Head-Tracker) befinden und eine exakte Positionierung der Spule über dem zu stimulierenden Areal ermöglicht. Die Intensität der Stimulation bzw. des erzeugten Magnetfeldes nimmt mit dem Abstand zur Spule exponentiell ab, sodass in Kombination mit der Neuronavigation eine Millimeter-genaue Stimulation ermöglicht wird.⁷ Die Anwendungsmöglichkeiten der nTMS in der Neurochirurgie, Neurologie und Psychiatrie zur Diagnostik und Therapie sind sehr vielfältig.⁵⁴ Im Folgenden steht das präoperative Motor- und Sprachmapping vor Hirntumoroperationen im Fokus.

Das präoperative Mapping mittels nTMS zur topografischen Differenzierung von motorisch-funktionellem Areal zu Hirntumorgewebe ist erstmals 2009 von Thomas Picht beschrieben worden.¹⁰³ Die Stimulationsintensität wird nach dem Prinzip „so hoch wie nötig, so niedrig wie möglich“ gewählt, um so fokal wie möglich zu stimulieren. Aus diesem Grund wird bei jeder Patientin und jedem Patienten die motorische Ruheschwelle (RMT) individuell bestimmt.⁴ Eine Stimulation gilt als positiv, wenn in dem jeweiligen Zielmuskel ein MEP von mindestens 50 μ V induziert werden kann, das über Oberflächenelektroden im EMG detektiert wird. Die Genauigkeit der nTMS-Stimulation wurde in mehreren Vergleichsstudien mit der DCS verifiziert, die als Goldstandard zur Lokalisation motorisch-funktioneller Areale betrachtet wird.^{71,104} Somit können Patientinnen und Patienten mit mutmaßlich inoperablen, motorisch-eloquenten Hirntumoren nicht-invasiv gemappt werden, um so eine individuelle Operationsstrategie zu entwickeln, die ihnen mit der konventionellen Diagnostik verwehrt geblieben wäre.^{71,106} Ein exemplarischer Fall des motorischen Mappings mittels nTMS ist in Abbildung 4 dargestellt.

Ogleich in der Literatur ursprünglich die Induktion epileptischer Anfälle als Nebenwirkung der nTMS beschrieben wurde²⁹, decken sich die langjährigen Klinik-internen Erfahrungen mit den Ergebnisse einer multizentrischen Studie, die die nTMS als sicher und ohne Risiko für permanente unerwünschte Nebenwirkungen charakterisierte. In einer Serie von 2000 untersuchten neurochirurgischen Fällen wurde nie ein epileptischer Anfall induziert, sodass die nTMS auch für Patienten und Patientinnen mit struktureller Epilepsie zur Verfügung steht.¹⁴³

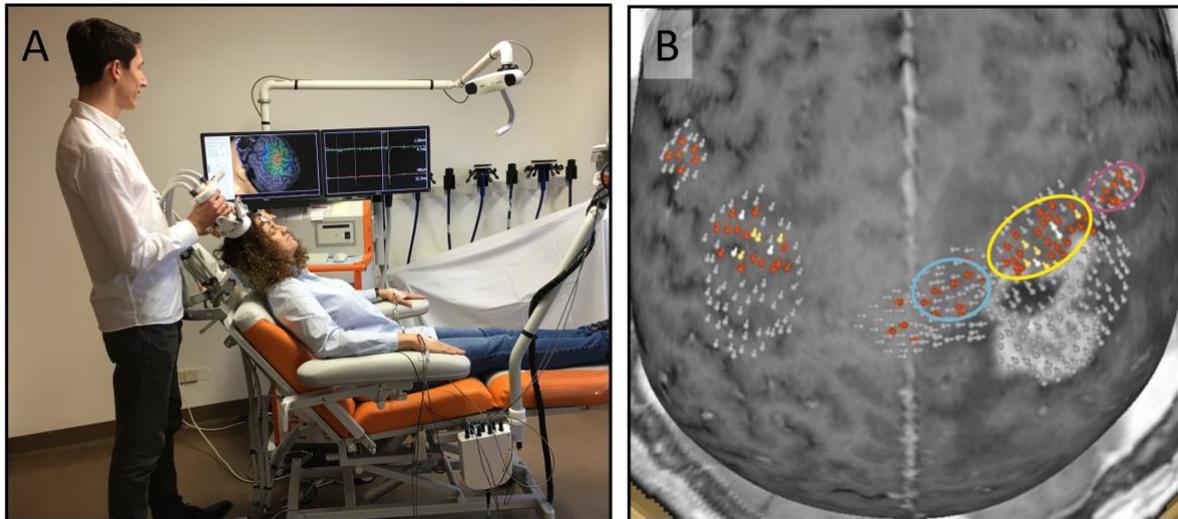


Abbildung 4: Navigierte transkranielle Magnetstimulation. In Abbildung A ist der Aufbau des Systems dargestellt. Die Patientin sitzt in entspannter Position, während der Untersucher hinter ihr steht und die Magnetspule über der zu stimulierenden Kortex-Region hält. Eine Kamera detektiert dabei die Position der Spule zum Patienten-Kopf, der zuvor mittels eines dünn-schichten MRTs referenziert wurde. Die Stimulation wird mit einem Fußschalter ausgelöst und motorisch-evozierte Potenziale werden mittels Oberflächenelektroden detektiert. Das Elektromyogramm ist dabei auf dem Computerbildschirm abgebildet. Eine Muskelgruppen-spezifische Auswertung entsprechend der Somatotopie des Motorkortex (blauer Kreis: untere Extremität, gelb: obere Extremität, rosa: Gesichtsmuskulatur) ist in Abbildung B zu erkennen. Die grauen Punkte stellen negative Stimulationen dar. Die farbigen Punkte entsprechen Stimulationslokalisationen, an welchen ein MEP induziert werden konnte, wobei die Farbe für die Größe der daraus resultierenden MEP-Amplitude kodiert ($50-499\mu V$ rot, $500-999\mu V$ in gelb und $\geq 1000\mu V$ in weiß). Die postzentrale, kontrastmittelaufnehmende Raumforderung infiltriert den Motorkortex insbesondere in dem Repräsentationsareal der oberen Extremität.

Abbildung B erstellt mit NBS 5.1 (Nexstim, Helsinki).

Im Gegensatz zum motorischen Mapping, welches auf einer Einzelpuls-Stimulation zur Erregung der Neurone im Motorkortex beruht, wird beim Sprachmapping eine repetitive,

inhibitorische Stimulation verwendet. Das Prinzip der sog. rTMS beruht darauf, dass temporär die Signaltransduktion des stimulierten Areals gehemmt wird und so transient eine virtuelle/fokale Läsion gesetzt wird.⁶⁰ Das am häufigsten verwendete Paradigma ist das Benennen von geläufigen Abbildungen, die in der Alltagssprache regelmäßig benutzt werden.⁶⁹ Die Analyse des Sprachmappings erfolgt nach der Untersuchung. Mithilfe einer Videoaufzeichnung wird geprüft, ob eine repetitive Stimulation zu einem Ausfall der Sprache geführt hat. Die Kategorisierung von Sprachausfällen ist nicht einheitlich definiert, wobei sich in der neurochirurgischen Literatur folgende Klassifikation etabliert hat:^{69,102}

- Anomie: kompletter Ausfall der Sprache
- semantischer Sprachfehler: Fehler, bei dem der Patient bzw. die Patientin das Zielwort durch ein semantisch verwandtes oder assoziiertes Wort ersetzt (bspw. wird das Zielwort "Kuh" durch das Wort "Pferd" ersetzt)
- Neologismen: Wortneuschöpfungen
- phonologischer Sprachfehler: phonemische Veränderung des Zielworts (bspw. wird das Zielwort „Hose“ durch das Wort „Rose“ ersetzt)
- Sprechstörung: undeutliche, stotternde oder unpräzise Artikulation. Diese Kategorie enthält sowohl dysarthrische als auch apraxische Sprachproduktionsfehler.
- Verzögerung: Das Zielwort wird verzögert wiedergegeben.

Ogleich der praktische Nutzen des präoperativen Sprachmappings mittels rTMS in vielen Studien beschrieben wurde, finden sich sehr heterogene Ergebnisse beim Vergleich mit der intraoperativen Stimulation. Die Sensitivität mit 90 %–100 % und der negative prädikative Wert mit 84 %–100 % zeigen relativ hohe Werte, wohingegen sehr variierende Angaben zur Spezifität (8 %–98 %) publiziert wurden.^{73,102,142} In der neurochirurgischen Praxis wird das Sprachmapping daher aktuell als negatives Mapping verwendet. Das bedeutet, dass eine Umgehung der sprachpositiven Stimulationen angestrebt wird, um das Risiko für eine postoperative Aphasie zu minimieren. Sollten sprachpositive Stimulationen unvermeidlich über dem zu resezierenden Tumor oder über der geplanten Kortikotomie liegen, so werden diese Ergebnisse durch die intraoperative Stimulation validiert. Die direkte elektrische Stimulation während einer Wachkraniotomie stellt den Goldstandard zur Lokalisation von Spracheloquenten Arealen dar und ermöglicht eine individualisierte Resektionsstrategie mit einem reduzierten Risiko für eine postoperative Aphasie bei gleichzeitig verbessertem

Resektionsausmaß.²⁰ Dennoch weist die Wachkraniotomie auch Limitationen auf, die trotz der direkten Stimulation keine hundertprozentige Sicherheit geben:

- Die Ergebnisse der DCS hängen auch von der Vigilanz, der Konzentration und der Tiefe der Analosedierung ab, sodass bei ermüdeten Patientinnen und Patienten oder bei relativer Überdosierung der Analosedierung falsch-positive Stimulationen induziert werden können.⁷⁹
- Nicht alle Patientinnen und Patienten eignen sich – auch aus den o. g. Gründen – für eine Wachkraniotomie. Dies hängt von vielen Faktoren ab wie dem Allgemeinzustand der Patientin bzw. des Patienten, den bereits präoperativ bestehenden Sprachstörungen und den individuellen Charaktereigenschaften.¹³⁰
- Die Reliabilität der DCS ist abhängig von der stimulierten Lokalisation und liegt deutlich unter 100 %.¹²⁹ Häufig wird daher die sog. ‚2-von-3-Regel‘ angewandt. Eine Stimulationslokalisierung gilt dann als positiv, wenn bei drei Stimulationen mindestens zwei eine Sprachfunktionsstörung induzieren. Outcome-Studien haben jedoch gezeigt, dass Patientinnen und Patienten durchaus kein neues postoperatives Sprachdefizit zeigen, obwohl sprachpositive Punkte reseziert wurden.^{39,117} Und umgekehrt wiesen Patientinnen und Patienten neue Sprachdefizite auf, obwohl keine sprachpositiven Punkte reseziert wurden.^{20,129}

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich sowohl das motorische Mapping als auch das Sprachmapping mittels nTMS an den großen neuroonkologischen Zentren als unverzichtbare präoperative Diagnostik etabliert haben.⁶⁴ Allerdings liefert die nTMS-Untersuchung nur Informationen über die kortikale Repräsentation der Motorik und Sprache, so dass das subkortikale Schädigungsrisiko nicht mit abgebildet werden kann. Aus diesem Grund hat in den letzten Jahren zusätzlich die DTI-basierte Faserbahndarstellung Einzug in die neurochirurgische Diagnostik und Bildgebung gehalten.

1.4 Diffusion Tensor Imaging (DTI) und Traktografie

Neben dem kortikalen Mapping stellt auch die subkortikale Stimulation einen wichtigen Bestandteil des intraoperativen Neuromonitorings dar. Es zeigte sich, dass neurologische Defizite teilweise schwerer ausfallen, wenn die Integrität der Netzwerke auf subkortikaler Ebene geschädigt wird.¹⁴⁸ Die Visualisierung wichtiger Faserbahnen zur

Operationsvorbereitung bzw. zur Unterstützung der Tumorresektion ist Gegenstand aktueller Forschungen.^{6,11,14,97,115}

Die Traktografie (Darstellung der Faserbahnen der weißen Substanz) beruht dabei auf speziellen Analysen diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen (sog. DTI), die erstmals von Peter J. Basser 1994 beschrieben wurden.¹⁰ Hierbei werden die Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen im Hirngewebe gemessen und durch Parameter wie der FA und dem ADC charakterisiert. Die FA repräsentiert die relative Gerichtetheit (Anisotropie) der Diffusionsbewegungen und liegt zwischen 0 (isotrop) und 1 (anisotrop).⁴⁸ Der ADC hingegen wird in mm^2/s angegeben und ist ein absolutes Maß zur Bestimmung der Diffusionsbewegungen.⁷⁶ Mithilfe komplexer Algorithmen wird die Hauptdiffusionsrichtung der Wassermoleküle Voxel-basiert berechnet, wobei Diffusionsbewegungen entlang einer Faserbahn stärker ausgeprägt sind. Bei der weit verbreiteten ROI-basierten Traktografie legt die Anwenderin oder der Anwender Startregionen bzw. Durchtrittsregionen (sog. ROI) fest, durch welche die zu visualisierenden Trakte verlaufen. Eine Software fusioniert die strukturellen und diffusionsgewichteten MRT-Aufnahmen und visualisiert die Faserbahnen.⁷⁷ Für die Darstellung der Pyramidenbahn können beispielsweise der Motorkortex und anteriore Teil des Pons als ROIs definiert werden, wobei Hirntumoren in diesen Arealen die korrekte Platzierung der ROIs erschweren und zu unplausiblen Traktografien führen können.⁵¹ Hierbei wird deutlich, dass Traktografie-Ergebnisse durch Tumor-bedingte Veränderungen (wie Masseneffekt und perifokales Ödem) sowie durch die Verwendung verschiedener Software und unterschiedlicher ROI-Definitionen sehr variabel sind.^{21,36} Werden die ROIs anhand anatomischer Landmarken platziert, so handelt es sich um eine rein anatomische Darstellung. Die Möglichkeiten, funktionelle Daten mit in die Traktografie einzubeziehen, werden in dieser Arbeit dargestellt.

1.5 Zielsetzung

Hirntumorresektionen in den oben dargelegten motorischen und Sprach-eloquenten Regionen bergen ein hohes Risiko für ein neues postoperatives Defizit. Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift ist es, den neurochirurgischen Begriff der (mutmaßlichen) ‚Eloquenz‘ zu objektivieren. Die folgenden fünf publizierten Studien fokussieren sich auf die Anwendung und Optimierung innovativer Technologien – wie der nTMS, der Traktografie und des IOMs –, um sowohl die Operationsplanung und -durchführung als auch die individuelle Risikoabschätzung zu verbessern. Mithilfe dieser Technologien und der neu gewonnenen Erkenntnisse soll es

nunmehr möglich sein, auch Patientinnen und Patienten mit ‚inoperablen Hirntumoren‘ die Chance auf eine Behandlung zu geben, die ihnen unter Verwendung der konventionellen Diagnostiken und Methoden verwehrt bleiben würde.

Relevante Limitationen bisheriger Traktografie-Algorithmen sind die Anwender-Abhängigkeit und die Tumor-assoziierten Störfaktoren wie der Masseneffekt und das peritumorale Ödem, die zu unplausiblen Traktografie-Ergebnissen führen können. Im Rahmen der ersten Studie werden verschiedene, standardisierte Traktografie-Algorithmen der Pyramidenbahn untersucht, um einen Algorithmus zu etablieren, der trotz großer Hirntumoren eine reliable, plausible Traktografie ermöglicht. Hierzu wird die Interrater-Reliabilität untersucht, um einen möglichst Anwender-unabhängigen standardisierten Algorithmus zu etablieren. Erstmals werden auch die Diffusionsbewegungen der Pyramidenbahn – gemessen durch die FA und den ADC – in beiden Hemisphären von Hirntumorpatienten und -patientinnen analysiert.

Im Rahmen der zweiten Studie werden die neuen Erkenntnisse aktueller Forschungsarbeiten genutzt, um die nTMS-basierte Risikostratifizierung¹¹⁹ prospektiv und bizenitrisch mit der Neurochirurgie des Inselspitals in Bern zu validieren. Hierbei rückt nun neben der topografischen Analyse insbesondere die FA als DTI-Parameter und Maß für die Integrität (und für die Anfälligkeit) der Pyramidenbahn ins Zentrum der Auswertung.

Die wesentlichen Bestandteile zur intraoperativen Überwachung der motorisch-funktionellen Integrität stellen MEPs und die subkortikale Stimulation dar. Obgleich gravierende Veränderungen des IOMs wie ein kompletter Amplitudenverlust der MEPs bekanntermaßen mit einem schlechten Outcome assoziiert sind, ist das motorische Outcome bei einigen Phänomenen wie transienter oder partieller Amplitudenverluste sehr variabel. Die Schwelle der subkortikalen Stimulationsintensität, mit welcher eine sichere Resektion gewährleistet wird, ist in der Literatur uneinheitlich beschrieben. In der dritten Studie werden IOM-Veränderungen mit dem motorischen Outcome korreliert und zusätzlich in Abhängigkeit von der präoperativen nTMS-basierten Risikostratifizierung ausgewertet.

Für Hirntumoren in Sprach-assoziierten Regionen spielt die Traktografie zur Darstellung des komplexen subkortikalen Sprachnetzwerks eine besondere Rolle – insbesondere, weil sowohl das kortikale nTMS-Mapping als auch die direkte kortikale Stimulation durch eine hohe Variabilität charakterisiert sind. Postoperative Sprachdefizite werden vordergründig der Schädigung des Sprachnetzwerkes zugeschrieben. In der vierten Studie werden verschiedene standardisierte Traktografie-Algorithmen zur Darstellung des Sprachnetzwerks vergleichend analysiert. Die Ergebnisse werden anschließend von international führenden

Neurochirurginnen und -chirurgen bzgl. ihrer Aussagekraft, Nützlichkeit und Einsetzbarkeit für den klinischen Alltag bewertet.

Mithilfe der standardisierten Sprach-Traktografie wird in der fünften Studie anhand von 50 Patientinnen und Patienten mit Sprach-assoziierten Tumoren ein Risikomodell erstellt, mit dem präoperativ das Risiko für ein neues postoperatives Sprach-Defizit abgeschätzt werden kann. In der Arbeit wird die Relevanz der einzelnen Faserbahnen des Sprachnetzwerks charakterisiert und neurochirurgische Hochrisikoareale für die Sprachfunktion werden identifiziert.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Motorisch-eloquente Hirntumoren

2.1.1 DTI-basierte Integritätsanalyse der Pyramidenbahn

Rosenstock, T., Giampiccolo, D., Schneider, H., Runge, S. J., Bahrend, I., Vajkoczy, P., Picht, T., 2017. Specific DTI seeding and diffusivity-analysis improve the quality and prognostic value of TMS-based deterministic DTI of the pyramidal tract (Neuroimage Clin 16, 276-285).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.010>

Die nTMS-basierte Traktografie wurde als innovative Methodik beschrieben, um eine spezifische/funktionelle Darstellung der Pyramidenbahn zu ermöglichen.^{51,68} Obgleich sich die Traktografie einer weiten Verbreitung in der neurochirurgischen, präoperativen Diagnostik erfreut, sind in vorangegangenen Studien deutliche Limitationen beschrieben worden wie die Untersucherabhängigkeit und der Einfluss des Tumormasseneffektes sowie des perifokalen Ödems. Somit wurde die generelle Eignung, Reliabilität und Beständigkeit der Traktografie infrage gestellt.

In dieser Studie wurden 30 Patientinnen und Patienten mit motorisch-eloquenten, hirneigenen Hirntumoren prospektiv eingeschlossen. Für die nTMS-basierte Traktografie der Pyramidenbahn beider Hemisphären wurden zwei verschiedene, standardisierte Algorithmen angewandt und vergleichend analysiert:

A) nTMS-basierte Traktografie kombiniert mit einer weiteren, kubischen ROI im Hirnstamm, die anatomisch definiert wurde

B) nTMS-basierte Traktografie kombiniert mit einer ROI, die basierend auf der Farb-kodierten FA-Sequenz in einer Schicht im anterior, inferioren Pons definiert wurde

Beide Algorithmen wurden von zwei Untersuchern mit mehrjähriger Erfahrung und einer Untersucherin ohne Vorerfahrung – dabei handelte es sich um eine Medizinstudentin – angewandt. Die Traktografien wurden anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt und die Untersucherabhängigkeit anschließend mittels einer Interrater-Variabilitätsanalyse untersucht. Die Diffusionsparameter (FA, ADC) der resultierenden Faserbahndarstellungen wurden an verschiedenen Lokalisationen (u. a. peritumoral und mesencephal) charakterisiert, um eine spezifische Integritätsanalyse der Pyramidenbahn zu ermöglichen.

In allen Fällen gelang eine erfolgreiche/plausible Traktografie, was die Eignung des Verfahrens auch in Fällen mit ausgeprägten Tumormasseneffekten und ausgeprägten perifokalen Ödemen widerspiegelt. Verglichen mit dem Algorithmus A produzierte der Algorithmus B mehr Faserbahnen, wobei simultan weniger aberrante Faserbahnen auftraten. Der ICC (beider Algorithmen) lag für nahezu alle Parameter über 0,8, was einer perfekten Übereinstimmung entspricht. Besonders hervorzuheben ist hier die Reliabilität der minimalen TTD (ICC = 0,99; $p < 0,001$) als wichtigstem Parameter zur Einschätzung des Operationsrisikos. Lediglich für das durchschnittliche Traktvolumen lag der ICC bei 0,65 ($p < 0,001$), was einer moderaten Übereinstimmung entspricht. Die Integritätsanalyse der Pyramidenbahn offenbarte eine beeinträchtigte Diffusion auf peritumoraler Ebene (erniedrigter FA-Wert und erhöhter ADC-Wert), die sowohl mit einer Beeinträchtigung des motorischen Systems als auch dem Risiko für eine postoperative Verschlechterung der Motorfunktion assoziiert war. In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem erniedrigten peritumoralen FA-Wert und der TTD (Pearson's $r = 0,594$; $p < 0,001$).

Mithilfe der spezifischen ROI-Definition konnte die Qualität der Traktografie verbessert und eine plausible Darstellung der Pyramidenbahn in allen Fällen gewährleistet werden. Die nTMS-basierte Faserbahndarstellung erwies sich dabei als reliables und Untersucher-unabhängiges Verfahren, was die Eignung für motorisch-eloquente Hirntumoren belegte. Die Analyse der Diffusionsparameter lieferte zusätzliche Informationen über die Integrität bzw. Vulnerabilität der Pyramidenbahn, die zur Prädiktion des postoperativen motorischen Outcomes verwendet werden können.

2.1.2 Bizentrische Validierung der nTMS-basierten Risikostratifizierung

Rosenstock, T., Hani, L., Grittner, U., Schlinkmann, N., Ivren, M., Schneider, H., Raabe, A., Vajkoczy, P., Seidel, K., Picht, T., 2021. Bicentric validation of the navigated transcranial magnetic stimulation motor risk stratification model (J Neurosurg, 1-13).

<http://dx.doi.org/10.3171/2021.3.JNS2138>

Zur Prädiktion des motorischen Outcomes wurde die nTMS-basierte Risikostratifizierung entwickelt, bei der die Tumor-Infiltration des Motorkortex bzw. die TTD zur Pyramidenbahn einerseits und das interhemisphärische Erregungsniveau (RMT-Ratio) andererseits eine wichtige Rolle spielen.¹¹⁹ Weitergehende Analysen der Diffusionsparameter (FA und ADC) ergaben, dass eine beeinträchtigte Integrität der Pyramidenbahn (reduzierter FA-Wert, erhöhter ADC-Wert) die Vulnerabilität des motorischen Systems indiziert.¹¹⁸ Ziel dieser prospektiven Studie war es, das o. g. Risikomodell bizentrisch zu validieren und unter Einbeziehung der Diffusionsparameter ggf. ein verbessertes Modell zu entwickeln.

Eingeschlossen wurden wie zuvor motorisch-eloquent gelegene Hirntumoren, die sich in der Neurochirurgie des Inselpitals Bern oder in der Neurochirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin einer Resektion unterzogen. Präoperativ erhielten alle Patientinnen und Patienten eine standardisiertes motorisches Mapping mittels nTMS mit anschließender nTMS-basierter Traktografie. In die Analyse wurden zusätzlich die Diffusionsparameter FA und ADC inkludiert. Das motorische Outcome wurde mithilfe der Kraftgrade nach Janda am Tag der Entlassung und nach drei Monaten im Vergleich mit dem präoperativen motorischen Status erhoben. Für die multivariate Analyse wurden Regressionsbäume verwendet (ein statistisches Verfahren des maschinellen Lernens), in die alle Parameter inkludiert wurden, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum motorischen Outcome aufwiesen.

Ein neues postoperatives motorisches Defizit trat in 36 von insgesamt 165 Patientinnen bzw. Patienten (22 %) auf, von denen 20 auch nach drei Monaten noch an einem Defizit litten. Das entspricht 13 % von 152 Fällen bei 13 fehlenden dreimonatigen Verlaufskontrollen. Sowohl die nTMS-verifizierte Infiltration des primär motorischen Kortex als auch die TTD bestätigten ihre Relevanz als Haupt-Prädiktoren zur Vorhersage des motorischen Outcomes. Es trat nie ein neues permanentes motorisches Defizit auf, wenn die TTD > 8 mm lag und der Motorkortex nicht infiltriert war ($p < 0,001$). Eine beeinträchtigte Integrität der Pyramidenbahn mit einem FA-Wert < 0,47 war mit einem erhöhten Risiko für eine postoperative motorische Verschlechterung sowohl für den Entlassungstag ($p < 0,001$) als auch für den dreimonatigen

Status ($p < 0,001$) assoziiert. Dieser Zusammenhang war auch für erhöhte ADC-Werte nachweisbar, jedoch mit schwächerer Ausprägung, sodass das statistische Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Obgleich das interhemisphärische Erregungsniveau weiterhin mit dem motorischen Status korrelierte, war die absolute Höhe der motorischen Ruheschwelle der Tumorchemisphäre ($> 71 \text{ V/m}$) noch stärker mit dem postoperativen motorischen Outcome assoziiert (Entlassungstag: $p = 0,120$; drei Monate postoperativ: $p = 0,024$). Diese Tendenz war ebenfalls bei der motorischen Ruheschwelle der kontralateralen Hemisphäre nachweisbar (Entlassungstag: $p = 0,051$; drei Monate postoperativ: $p = 0,012$), was eine Tumor-induzierte, bihemisphärische Beeinträchtigung der Exzitabilität des motorischen Systems widerspiegelt. Die Korrelationsanalyse bestätigte den aus der Vorstudie bekannten Zusammenhang zwischen der TTD und dem FA-Wert (Pearson's $r = 0,302$; $p = 0,001$), wies aber auch eine (weniger stark ausgeprägte) Assoziation zwischen der Faserbahnintegrität (FA-Wert) und der motorischen Exzitabilität (RMT) nach (Pearson's $r = -0,190$; $p = 0,014$). Mithilfe der Regressionsbaumanalyse, die die TTD, den FA-Wert und den RMT-Wert der Tumorchemisphäre verwendet, kann das individuelle Risiko für eine transiente postoperative Parese (zwischen 1,6 % und 58,6 %) und für eine permanente postoperative Parese (0–15,6 %) präoperativ bestimmt werden.

Die bizenrische, prospektive Validierung des Risikomodells bestätigte die Relevanz der nTMS und der nTMS-basierten Traktografie zur Prädiktion des postoperativen motorischen Outcomes. Mithilfe der Regressionsbaumanalyse konnte das Risikomodell um den FA-Wert, der die Faserbahnintegrität repräsentiert, erweitert werden. Somit wird eine präzisere, präoperative Abschätzung des Risikos für ein transientes und permanentes postoperatives motorisches Defizit ermöglicht, was die Patientenbehandlung und -beratung weiter verbessert. Mithilfe des Risikomodells lassen sich insbesondere Patientinnen und Patienten mit sehr niedrigem/keinem Risiko für ein motorisches Defizit identifizieren, was eine effiziente Allokation der intraoperativen Ressourcen/des IOMs ermöglicht.

2.1.3 Vergleichende Analyse der nTMS-basierten Risikostratifizierung und des intraoperativen Neuromonitorings

Rosenstock, T., Tuncer, M. S., Munch, M. R., Vajkoczy, P., Picht, T., Faust, K.. Preoperative nTMS and Intraoperative Neurophysiology - A Comparative Analysis in Patients With Motor-Eloquent Glioma (Front Oncol. 2021;11:676626).

<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.676626>

Die Resektion motorisch-eloquenter Hirntumoren erfolgt unter Verwendung des IOMs, um die funktionelle Integrität des motorischen Systems zu gewährleisten. Über Stimulationselektroden am Kopf wird die Amplitude der MEPs der oberen und unteren Extremität überwacht, wobei ein Amplitudenabfall $> 50\%$ als Warnkriterium gilt. Zusätzlich erfolgt auf subkortikaler Ebene die direkte Stimulation (bspw. mit einem Stimulationssauger¹¹¹), wobei die gewählte Stimulationsintensität die Tiefe bzw. Reichweite der Stimulation beeinflusst. In dieser retrospektiven Arbeit wurde analysiert, wie hoch das individuelle Risiko für ein neues motorisches postoperatives Defizit in Abhängigkeit der präoperativen nTMS-basierten Risikostratifizierung lag.

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten ($n = 66$) mit motorisch-eloquenten Gliomen, die im Zeitraum von Januar 2017 bis Oktober 2020 eine Tumorsektion unter Verwendung des IOMs erhalten haben. Bei allen erfolgte die präoperative Risikostratifizierung unter Einbeziehung des kortikalen nTMS-Mappings, der bihemisphärischen kortikalen Reizschwelle, der TTD und der Diffusionsparameter.¹²⁰ In die Auswertung wurden MEP-Amplitudenveränderungen (stabil; komplett reversible Veränderungen; irreversible Veränderungen $\leq 50\%$ Amplitudenminderung; irreversible Veränderungen $> 50\%$ Amplitudenminderung) sowie die gewählte subkortikale Stimulationsintensität ($\leq 4\text{mA}$; $5\text{--}7\text{mA}$; $> 7\text{mA}$) mit einbezogen. Das postoperative, motorische Outcome wurde nach drei Monaten erhoben und wie folgt unterteilt: kein neues Defizit, neues motorisches Defizit mit teilweiser Erholung, neues motorisches Defizit ohne Erholungstendenz.

Die Rate an neuen motorischen Defiziten ohne Erholungstendenz lag bei $9,1\%$ und mit Erholungstendenz bei $4,5\%$. Patientinnen und Patienten mit irreversibler Amplitudenminderung $> 50\%$ hatten das höchste Risiko für eine neue postoperative Parese ohne Erholungstendenz. Im Gegensatz dazu erlitten Patientinnen und Patienten nie ein neues Defizit ohne Erholungstendenz, wenn die MEP-Amplituden stabil waren oder sich intraoperativ vollständig wieder erholten. In Patientinnen und Patienten mit irreversibler

Amplitudenminderung $\leq 50\%$ bestand ein höheres Risiko, wenn eine nTMS-verifizierte Motorkortexinfiltration vorlag oder die TTD = 0 mm war. Im Gegensatz dazu trat in keinem Fall ein neues motorisches Defizit auf, wenn die TTD über 8 mm lag. Wurde bei der subkortikalen Stimulation eine Schwelle von > 7 mA gewählt, bestand kein Risiko für das Auftreten eines neuen motorischen Defizits. Je geringer die TTD war, desto höher war das Risiko, ein neues motorisches Defizit ohne Erholungstendenz zu induzieren, wenn die subkortikale Stimulationsintensität auf ≤ 4 mA gesenkt wurde.

Das individuelle Risiko bei subkortikalen Stimulationsintensitäten im niedrigen Bereich ≤ 4 mA und bei irreversiblen MEP-Amplitudenminderungen $\leq 50\%$ kann mithilfe der nTMS-basierten Risikostatifizierung genauer abgeschätzt werden. Somit ermöglicht das präoperative Risikoassessment eine differenziertere Interpretation der IOM-Phänomene und Festlegung der subkortikalen Stimulationsschwelle.

2.2 Sprach-eloquente Hirntumoren

2.2.1 Evaluation verschiedener Algorithmen der Sprachtraktografie

Silva, L. L., Tuncer, M. S., Vajkoczy, P., Picht, T., Rosenstock, T., 2021. Distinct approaches to language pathway tractography: comparison of anatomy-based, repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS)-based, and rTMS-enhanced diffusion tensor imaging-fiber tracking (J Neurosurg, 1-12).

<http://dx.doi.org/10.3171/2020.12.JNS204028>

Die Sprachverarbeitung, -prozessierung und -produktion ist in einem komplexen Netzwerk verschiedener Faserbahnen organisiert.²⁸ DTI MRT Sequenzen können analog zur Pyramidenbahn als wichtigste Faserbahn des motorischen Systems auch dazu verwendet werden, Sprach-assoziierte Trakte zu visualisieren. Verschiedene Protokolle zur Integration funktioneller Daten des präoperativen rTMS-Sprachmappings in die Sprachtraktografie wurden in der Literatur beschrieben.^{95,112} Eine Validierung sowie eine vergleichende Analyse der Verfahren in Patientinnen und Patienten mit linkshemisphärischen Sprach-assoziierten Gliomen ist ausstehend. Zudem wurden bisher noch nicht die klinische Anwendbarkeit und die Vorteile für die Operationsplanung/Planung der Resektionsstrategie evaluiert.

Für 30 Patientinnen und Patienten einer konsekutiven Kohorte mit linkshemisphärischen Sprach-assoziierten Tumoren wurde eine Traktografie des Sprachnetzwerks dargestellt, wobei folgende Faserbahnen visualisiert werden sollten: AF, IFOF, ILF, UF und FAT. Die Traktografie basierte auf den folgenden bisher publizierten Algorithmen:

- Ia Traktografie basierend auf anatomischen Landmarken⁴⁵
- Ib Traktografie basierend auf anatomischen Landmarken, selektiv Faserbahnen mit Abstand zum Tumor ≤ 20 mm
- IIa Traktografie basierend auf Sprach-positiven Stimulationen des rTMS Sprachmappings⁹⁴
- IIb Traktografie nach Algorithmus IIa mit zusätzlicher manueller Nachbereitung („postprocessing“; Entfernung aberranter Faserbahnen)
- III Traktografie nach Algorithmus Ib mit zusätzlicher Integration Tumor-naher Sprach-positiver Stimulationen des rTMS Sprachmappings¹¹²

Für die jeweiligen Algorithmen wurde analysiert, ob die o. g. Faserbahnen dargestellt werden konnten und – falls ja – welches Volumen die Traktografien aufwiesen. Die verschiedenen Darstellungen des Sprachnetzwerks wurden 18 internationalen Experten zur Bewertung hinsichtlich der Nützlichkeit für die Operationsplanung/Risikoabschätzung, des Informationsgehalts und der Plausibilität vorgelegt.

Die auf anatomischen Landmarken basierenden Traktografien (Ia, Ib, III) konnten zuverlässig die o. g. Faserbahnen darstellen, wohingegen die Traktografie basierend auf Sprach-positiven Stimulationen (IIa, IIb) in der Mehrzahl der Fälle zu unvollständigen Darstellungen führte ($p < 0,001$). Die Volumina der Traktografien, die auf anatomischen Landmarken basieren (Ia, Ib, III), hatten ein signifikant größeres Volumen als die Traktografien, die durch die Sprach-positiven Stimulationen (IIa, IIb) visualisiert werden konnten ($p < 0,001$). Entsprechend erhielt das Verfahren Ib die besten Bewertungen in den Kategorien ‚Plausibilität‘ und ‚Nützlichkeit für Operationsplanung/Risikoabschätzung‘ sowie ‚Informationsgehalt‘. In der Gesamtbeurteilung wurde neben dem Algorithmus Ib auch das Verfahren III wertgeschätzt, da durch die Integration der nTMS-Daten weitere funktionelle kortiko-subcorticale Faserverbindungen visualisiert wurden. Deren Relevanz ist dennoch aktuell unklar und wird zukünftig mittels intraoperativer Stimulation validiert werden.

Zusammenfassend sahen die internationalen Experten das auf anatomischen Landmarken basierte Verfahren mit peritumorale Faserbahn-Selektion (Ib) als besonders geeignet für die präoperative Evaluation von Patientinnen und Patienten mit linkshemisphärischen Sprach-assoziierten Tumoren. Die zusätzliche Integration funktioneller Daten (Algorithmus III) werteten die Experten als besonders relevant, obgleich die Bedeutung dieser in zukünftigen Wachkraniotomie-Studien zu belegen ist. Allerdings konnten die Traktografien, die isoliert auf Sprach-positiven Stimulationen des rTMS Sprachmappings (IIa, IIb) beruhen, in der Mehrzahl der Fälle die relevanten Faserbahnen des Sprachnetzwerks nicht darstellen und führten gehäuft zu unplausiblen Faserbahndarstellungen, was die Eignung dieser Algorithmen deutlich limitiert.

2.2.2 Traktografie-basierte Risikostratifizierung

Tuncer, M. S., Salvati, L. F., Grittner, U., Hardt, J., Schilling, R., Bahrend, I., Silva, L. L., Fekonja, L. S., Faust, K., Vajkoczy, P., Rosenstock, T.*, Picht, T.*, 2021. Towards a tractography-based risk stratification model for language area associated gliomas (Neuroimage Clin 29, 102541).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102541>

* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen.

Obwohl Resektionen von Sprach-assoziierten Gliomen durch die DCS gestützt durchgeführt werden, können dennoch neue postoperative Sprachdefizite auftreten, was häufig auf eine Schädigung des subkortikalen Sprachnetzwerks zurückgeführt werden kann.^{37,89} Mithilfe von DTI-MRT-Sequenzen können die relevantesten Faserbahnen des Sprachnetzwerks, zu denen der FAT, AF, IFOF, ILF und UF zählen, per standardisierter anatomischer Landmarken als ROI dargestellt werden.⁴⁵ Diese topografische Analyse von zu resezierendem Tumorgewebe und funktionellen Arealen ist insbesondere für Patientinnen und Patienten relevant, bei denen eine Wachkraniotomie nicht infrage kommt.¹²⁹ Ziel dieser Studie war es, verschiedene Schädigungsmuster des Sprachnetzwerks in Abhängigkeit der Tumorlokalisation zu charakterisieren und Risikoareale für das Auftreten eines neuen postoperativen Sprachdefizits zu definieren.

In dieser prospektiven Studie wurden 50 Patientinnen und Patienten mit linkshemisphärischen Sprach-assoziierten Gliomen eingeschlossen. Die Sprachfunktion wurde mit dem AAT⁶² und dem BAS¹⁰² präoperativ, postoperativ sowie drei Monate nach der OP evaluiert. Die Sprachfaserbahnen (AF, FAT, IFOF, ILF, UF) wurden mittels anatomischer, standardisierter ROIs dargestellt⁴⁵ und nach ihren Subsegmenten gegliedert. Anschließend wurden die jeweiligen TTD bestimmt. Zudem erfolgte eine Resektionsgrenzen-Analyse basierend auf den postoperativen MRT-Aufnahmen, um etwaige strukturelle Schädigungen der Faserbahnen nachzuweisen. Mithilfe einer explorativen Clusteranalyse und einer folgenden binär-logistischen Regression sollten Risikoareale für das Auftreten eines neuen, permanenten Sprachdefizits identifiziert werden.

Postoperativ trat in 23 von 50 Fällen (46 %) ein neues transientes und in 14 Fällen (28 %) ein neues persistierendes Sprachdefizit auf. Alle Fälle mit neuer, permanenter Verschlechterung der Sprachfunktion wiesen eine präoperativ-nachgewiesene Tumordinfiltration des AFs auf, welche sich somit als relevantester Risikofaktor für das Auftreten einer neuen postoperativen

Sprachstörung offenbarte ($p = 0,019$). Eine Läsion des temporo-parietalen AFs war mit dem Auftreten einer Leitungsaphasie assoziiert. Mithilfe der Cluster-Analyse zeigte sich, dass gehäuft die Patientinnen und Patienten unter einer Verschlechterung der Sprachfunktion litten, bei denen zusätzlich die Integrität des IFOFs und ILFs kompromittiert war. Erkrankte mit Schädigung des mittleren IFOF (direktes ventrales Faserbahnsystem) zeigten insbesondere bei der Objekt-Benennung und dem Sprachverständnis-Test schlechtere Testergebnisse, was für eine Beeinträchtigung der semantischen Sprachverarbeitung spricht. Patientinnen und Patienten mit Läsionen des indirekten ventralen Faserbahnsystems (ILF und UF) hatten ähnliche, aber weniger stark ausgeprägte Defizite der semantischen Sprachverarbeitung.

Die binär-logistische Regression identifizierte die folgenden zwei anatomischen Regionen als Hochrisikoareale für eine persistierende Verschlechterung der Sprachfunktion:

- 1.) TPO (beinhaltet temporo-parietalen AF, mittleren IFOF, mittleren ILF) OR: 23,04; 95 % CI: 4,11–129,06
- 2.) Temporalstamm (peri-insuläre weiße Substanz; (beinhaltet mittleren IFOF, anterioren ILF, temporalen UF, temporalen AF) OR: 21,96; 95 % CI: 2,93 – 164,41

Läsionen des Sprachnetzwerks im Frontallappen (frontaler AF, FAT, frontaler IFOF, frontaler UF) waren nicht mit einem permanenten, postoperativen Sprachdefizit assoziiert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mithilfe der präoperativen Traktografie des Sprachnetzwerks Hochrisikoareale – und damit verbunden Hochrisiko-Resektionen – in Patientinnen und Patienten mit linkshemisphärischen Sprach-assoziierten Gliomen definiert werden können. Beim dorsalen Faserbahnsystem birgt eine isolierte Schädigung des AF ein hohes Risiko für ein neues postoperatives Sprachdefizit. Im Gegensatz dazu tritt bei Schädigung des ventralen Faserbahnsystems eher dann ein neues Sprachdefizit auf, wenn sowohl das direkte (IFOF) als auch das indirekte (ILF, UF) System beeinträchtigt sind. Diese Analyse liefert einen wertvollen Beitrag für die individuelle Planung der Resektionsstrategie, die Indikationsstellung einer Wachkraniotomie und für die individualisierte Patientenberatung.

3 Diskussion

3.1 Herausforderungen bei der Behandlung eloquenter Hirntumoren

In der Neurochirurgie herrscht Konsens über zwei wichtige Grundprinzipien bei der Behandlung von Hirntumoren, die sich dennoch in vielen Behandlungsfällen (teilweise) widersprechen. Das erste Grundprinzip besagt, dass Hirntumoren im Rahmen einer Operation möglichst vollständig entfernt werden sollten. Die Definition einer vollständigen Resektion unterzog sich in den letzten 20 Jahren einem Paradigmenwechsel – weg von der Einschätzung des operierenden Neurochirurgen hin zur standardisierten, postoperativen MR-Bildgebung. Entitäten-übergreifend wiesen aktuelle Studien die klinischen Vorteile einer MR-morphologisch vollständigen Resektion mit verlängertem Überleben bzw. progressionsfreiem Überleben nach, die auf dem Prinzip der größtmöglichen Senkung der Tumorlast beruhen.^{1,19,57} Einzelne Studien wiesen zudem Vorteile der supramarginalen bzw. supratotalen Resektion (über die MR-morphologischen Tumorgrenzen hinaus) nach, wobei das Konzept Gegenstand aktueller kontroverser Diskussionen ist.^{123,124,151}

Das zweite Grundprinzip beinhaltet, dass bei dem/der Patient/in kein zusätzlicher neurologischer Schaden durch die Operation verursacht werden sollte. Bei niedrig-gradigen Gliomen werden jedoch zwei von drei Fällen als funktionell-eloquent lokalisiert eingeschätzt²⁷, was die Diskrepanz dieser Grundprinzipien verdeutlicht. In der Vergangenheit oblag es den behandelnden Neurochirurgen, auf Grundlage ihrer Erfahrung zwischen Ausreizung der Resektionsgrenzen und Erhalt der neurologischen Integrität abzuwägen. Untersuchungen belegten, dass eine angenommene funktionelle Eloquenz zu einer reduzierten Rate an vollständigen Tumorsektionen führte.¹⁴⁰ Andererseits besteht bei einem neuen postoperativen neurologischen Defizit wie einer Lähmung oder einer Sprachstörung eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität und Selbstständigkeit im Alltag, die wiederum zu einem reduzierten Gesamtüberleben führt.⁸⁶

Die Arbeiten dieser Habilitationsschrift untersuchten neue Ansätze, zu resezierende Tumorinfiltrierte Areale differenzierter von funktionell-eloquenten Arealen der Motorik und Sprache zu unterscheiden. Die präoperative Risikostratifizierung basierend auf nicht-invasiven Untersuchungsmethoden erlaubt, den unscharfen Begriff der funktionellen Eloquenz nunmehr genauer zu charakterisieren und damit zu objektivieren.

3.2 Anwendung der nTMS zur Untersuchung des motorischen Systems

Aktuell wird die nTMS an vielen neurochirurgischen Zentren präoperativ eingesetzt, um motorisch funktionelle Kortexareale zu kartieren.¹⁰³ Besonders vorteilhaft ist die nicht-invasive, sichere und nebenwirkungsarme bis -freie Anwendung in einem präoperativen Setting, die es erlaubt die Muskelgruppen-spezifische Repräsentationen der Motorik mit einer sehr hohen Übereinstimmung zur invasiven DCS zu lokalisieren.^{71,104,143,144,152} Die Ergebnisse des motorischen nTMS-Mappings unterstützen den behandelnden Neurochirurgen bzw. die Neurochirurgin sowohl bei der intraoperativen Resektion als auch bei der Operationsplanung, die neben der Indikationsstellung auch das angestrebte Resektionsausmaß und die Wahl des Zugangsweges mit umfasst.^{71,106} Durch den Tumormasseneffekt und die peritumorale Ödematisierung ist eine Abgrenzung des Motorkortex anhand der strukturellen MRT-Aufnahmen nicht immer möglich. Die Analyse des motorischen nTMS-Mappings (Arbeiten 1 und 3 dieser Habilitationsschrift) ermöglicht die Unterscheidung zwischen einer mechanischen Kompression/Approximation des Tumors an den Motorkortex, einer Infiltration nicht funktioneller Areale und einer Infiltration funktioneller Areale des Motorkortex. Diese Informationen wurden erstmals verwendet, um präoperativ das Risiko für das kurz- und langfristige motorische Outcome der Patientinnen und Patienten vorherzusagen. Der Nachweis einer Tumor-induzierten, neuronalen Plastizität des motorischen Systems spielt dabei eine tragende Rolle.^{33,38,107} In Fällen, in denen der Tumor ausschließlich nicht funktionelle Areale infiltriert, ist eine Resektion möglich und sinnvoll. Durch Reduktion des Tumormasseneffektes und des peritumoralen Ödems kann eine Verbesserung des motorischen Status erzielt werden.¹⁰⁵ Ohne die nTMS-basierte Differenzierung zwischen funktionellem und nicht funktionellem Areal zur Evaluation von Neuroplastizität würde vielen Patientinnen und Patienten mit motorisch-assoziierten Tumoren die Chance auf die (aktuell) bestmögliche Therapie verwehrt bleiben.¹⁰⁷ In der neurochirurgischen Gesellschaft werden daher Stimmen laut, dass Patientinnen und Patienten mit vermuteten eloquenten Tumorlokalisationen ausschließlich in hoch spezialisierten Zentren behandelt werden sollten.⁷⁰ Allerdings kann aufgrund fehlender randomisierter Studien bisher keine Klasse-1-Evidenz geschaffen werden. Ergebnisse einer Meta-Analyse bisheriger Arbeiten offenbarten jedoch, dass die präoperative Anwendung der nTMS das Risiko für ein neues motorisches Defizit um 50 % senkt und die Rate an vollständigen Tumorresektionen relevant verbessert werden konnte.¹¹⁴

Neben der topografischen Analyse liefert die nTMS auch Informationen über das individuelle neurophysiologische Erregungsprofil des motorischen Systems. In den ersten beiden Arbeiten

wurde die kortikale Erregbarkeitsschwelle (sog. RMT) der Tumor-Hemisphäre und der kontralateralen Hemisphäre untersucht. In Probanden weist der RMT interindividuelle Unterschiede auf, wobei bisher nur eine Korrelation zum Alter gefunden wurde (je älter, desto geringer der RMT).¹²⁷ In einem funktionell-unbeeinträchtigten System zeigten bisherige Studien, dass die RMTs beider Hemisphären ähnlich hoch waren und ein ausgeglichenes interhemisphärisches Erregungsniveau widerspiegeln.^{50,155} In einer Vorarbeit fanden sich Hinweise, dass Patientinnen und Patienten mit einer erhöhten kortikalen Erregbarkeitsschwelle (erhöhter RMT bzw. erhöhte RMT-Ratio) der Tumorphemisphäre verglichen mit der gesunden Hemisphäre ein höheres Risiko für eine Verschlechterung des motorischen Status nach Tumoresektion erleiden könnten.¹⁰⁸ In einer prospektiven Studie zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten mit ausgeglichenem interhemisphärischen Erregungsniveau das geringste Risiko für eine motorische Verschlechterung und die besten Chancen auf eine Erholung eines präoperativen motorischen Defizits hatten.¹¹⁹ Patientinnen und Patienten mit stark erhöhter Erregbarkeitsschwelle der betroffenen Hemisphäre (RMT-Ratio > 110 %) erlitten am häufigsten neue postoperative Defizite, wobei sich keine Patientin und kein Patient dieser Subgruppe von einem präoperativen motorischen Defizit erholen konnte.¹¹⁹ In der Validierungsstudie des Risikomodells (Studie 2) bestätigte sich die Relevanz der motorischen Erregbarkeitsschwelle. Insbesondere in Patientinnen und Patienten mit nTMS-verifizierter enger topografischer Beziehung zwischen dem Hirntumor und dem motorischen System half der RMT-Wert der Tumorphemisphäre, das Risiko für ein transientes motorisches Defizit weiter zu stratifizieren. Interessanterweise wiesen Erkrankte mit peritumoralen Ödem einen erniedrigten RMT-Wert auf, wobei diese Beobachtung mit Analysen einer anderen Arbeitsgruppe übereinstimmt.¹³⁴ Diese gesteigerte Exzitabilität könnte auf eine reduzierte Plasmaosmolalität zurückzuführen sein¹³⁴ oder/und Ausdruck eines stärkeren Effekts des induzierten elektrischen Feldes sein, welches durch das Ödem eine höhere Permeabilität aufweist.

Die Möglichkeit einer neurophysiologischen Analyse des motorischen Erregbarkeitsprofils ist ein entscheidender Vorteil, der die nTMS von anderen Methoden zur Funktionslokalisation wie das fMRT und das MEG unterscheidet. Das Prinzip der fMRT und MEG beruht auf einen Vergleich zwischen einer Messung in Ruhe und einer Messung in Aktivität, wobei die Unterschiede der elektrischen Aktivität (MEG) bzw. des Blutflusses und der Sauerstoffausschöpfung (fMRT) detektiert werden. Eine Unterscheidung zwischen eloquenten Arealen, deren Resektion ein motorisches Defizit zur Folge hat, und co-aktivierten Arealen, die

resektabel sind (bspw. prämotorische oder supplementär-motorische Areale), ist bei diesen Verfahren nicht möglich. Diese Differenzierung stellt einen entscheidenden Vorteil der nTMS dar und limitiert die Eignung des fMRTs und des MEGs für die präoperative Resektionsplanung deutlich. Vergleichsstudien mit der DCS zur Lokalisation motorisch-funktioneller Areale wiesen zudem eine genauere Übereinstimmung der nTMS auf als das fMRT.^{49,71,152} Die Ergebnisse des fMRTs werden maßgeblich durch Tumor-bedingte Faktoren wie dem neurovaskulären Decoupling und einer gesteigerten peritumoralen Vaskularisation beeinflusst, was zu einer stark eingeschränkten Reliabilität führt.^{47,55,125} Die fMRTs ist somit der nTMS zur Untersuchung motorisch-eloquenter Areale in Hirntumorpatientinnen und -patienten unterlegen.^{30,43,59,61,145} Das MEG ist eine vergleichsweise sehr wenig verbreitete Technologie, die durch einen hohen technischen Aufwand und hohe Anschaffungskosten charakterisiert ist. In zwei Beobachtungsstudien wurde eine gute Übereinstimmung zur DCS bzw. zum nTMS Mapping gefunden.^{144,150} Allerdings existieren nur sehr wenige Studien, die den Einsatz des MEGs in der Neurochirurgie außerhalb von Machbarkeitsstudien beschreiben, sodass keine fundierte Aussage zu den Vor- und Nachteilen der klinischen Anwendung getätigt werden kann.

3.3 nTMS-basierte Traktografie der Pyramidenbahn

Die intraoperative Verwendung von DTI-basierten Traktografien in der Neurochirurgie wurde erstmals 2006 beschrieben, in welcher die Autoren die reliable Integration der Faserbahndarstellungen in die Neuronavigation nachwiesen.⁹⁷ Mit zunehmender Verwendung dieser Technologie offenbarten sich auch Limitationen, die aufgrund des Tumormasseneffektes und des peritumoralen Ödems zu unplausiblen Faserbahndarstellungen führten.¹³⁸ Die Verwendung der positiven Stimulationen des motorischen nTMS-Mappings als ROI verbesserte die Visualisierung von peritumoralen Faserbahnen, was sowohl präoperativ bei der Planung der Resektionsstrategie als auch bei der intraoperativen Orientierung als hilfreich bewertet wurde.⁵¹ Im Rahmen der ersten Studie dieser Habilitationsschrift wurde die nTMS-basierte Traktografie der Pyramidenbahn standardisiert. Durch die Kombination der funktionellen, nTMS-basierten ROI mit einer weiteren ROI im anterioren, inferioren Pons erzielten wir eine plausible Faserbahndarstellung in allen Fällen, was die Robustheit des Verfahrens gegenüber dem Tumormasseneffekt und dem peritumoralen Ödem widerspiegelt. Zudem wurde die Untersucherabhängigkeit des Verfahrens überprüft, indem neben zwei erfahrenen Untersuchern auch ein unerfahrener Untersucher mit einbezogen wurde. Die Analyse der Intraklassenkorrelationskoeffizienten zeigte für alle Parameter eine exzellente Übereinstimmung und demonstriert somit die Untersucherunabhängigkeit des Verfahrens.

In der zweiten Studie analysierten wir den Einfluss der minimalen Distanz zwischen dem Tumor und den dargestellten Faserbahnen der Pyramidenbahn. Ein neues postoperatives motorisches Defizit ist nie aufgetreten, wenn die TTD über 8 mm lag (und der Motorkortex nicht infiltriert war). Dieser Zusammenhang war statistisch hoch signifikant und offenbarte sich in der Regressionsbaumanalyse als entscheidender Parameter zur präoperativen Abschätzung des Operationsrisikos für das motorische Outcome. In einer ähnlichen, später publizierten Studie fanden die Autoren ebenfalls einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der TTD und dem Risiko für eine postoperative Verschlechterung des motorischen Status, obgleich sich der Grenzwert mit 12 mm aufgrund eines abweichenden Traktografie-Protokolls von den o. g. 8 mm unterscheidet.¹³⁵ Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Traktografie somit nicht nur zur intraoperativen Orientierung dient, sondern auch den behandelnden Neurochirurgen bzw. die Neurochirurgin bei der präoperativen Planung unterstützt. Mithilfe des vorhergesagten Operationsrisikos wird eine differenziertere Abwägung zwischen größtmöglichem Resektionsausmaß und Funktionserhalt ermöglicht, wobei der positive Einfluss zur Optimierung des Resektionsausmaßes bereits in anderen Arbeiten nachgewiesen werden konnte.⁵⁶

Der Zusammenhang zwischen dem IOM und der präoperativen nTMS-basierten Risikostratifizierung sowie die Korrelation zum motorischen Outcome war bisher nicht untersucht worden, weshalb wir eine retrospektive Analyse im Rahmen der dritten Arbeit dieser Habilitationsschrift durchführten. Es zeigte sich, dass MEP-Amplitudenveränderungen unter Kenntnis der nTMS-basierten Risikostratifizierung differenzierter interpretiert werden können. Insbesondere bei irreversiblen Amplitudenminderungen $\leq 50\%$, deren Einfluss auf das motorische Outcome bisher sehr variabel war,^{72,91,111,128,141} ist eine Stratifizierung anhand der präoperativ bestimmten TTD in ein hohes, ein intermediäres und ein sehr niedriges/nicht vorhandenes Risiko für ein postoperatives motorisches Defizit möglich.¹²² Die subkortikale Stimulation ist neben den MEPs das wichtigste Element des motorischen Neuromonitorings. Anhand der applizierten Stromstärke der Stimulation kann der Abstand zur Pyramidenbahn abgeschätzt werden, wobei die Empfehlungen zur Adjustierung in der Literatur variieren. Während von einigen Autoren eine Stimulationsstärke ≥ 5 mA empfohlen wird, um kein Risiko für ein neues motorisches Defizit einzugehen, wählen andere Autoren deutlich niedrigere Stimulationsstärken von < 5 mA.¹¹¹ Insbesondere in Fällen mit niedrig-gradigen Gliomen wird häufig die Verwendung niedrigerer Stimulationsstärken diskutiert, da bei diesen häufig jungen Patientinnen und Patienten die möglichst vollständige Resektion einen besonderen Benefit

erzielt und das Erholungspotenzial von transienten Paresen besser ist als in den Patientinnen und Patienten mit Glioblastom (und kürzerer Lebenserwartung). In unserer Analyse zeigte sich, dass das Risiko für ein neues postoperatives motorisches Defizit bei niedrigeren subkortikalen Stimulationsintensitäten $< 5\text{mA}$ durch die nTMS-basierte Risikostratifizierung genauer bestimmt werden kann.¹²² Die Entscheidung für/gegen eine erweiterte Tumorresektion (ggf. einhergehend mit dem Risiko, ein neues motorisches Defizit zu induzieren), kann somit differenzierter getroffen werden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in dieser Arbeit erstmalig Assoziationen zwischen der präoperativen nTMS-basierten Risikostratifizierung, dem IOM und dem postoperativen motorischen Outcome untersucht wurden, die die intraoperative Resektions- und Monitoringstrategie unterstützen können.

Neben den zahlreichen Vorteilen, die sich aus den o. g. topografischen Analysen ergeben, bieten die DTI-Sequenzen auch die Möglichkeit, die Integrität der Faserbahnen durch die Diffusionsparameter (insbesondere dem FA- und ADC-Wert) zu beurteilen. In der zweiten Arbeit dieser Habilitationsschrift analysierten wir erstmalig die Diffusionsparameter im Verlauf der Pyramidenbahn in Patientinnen und Patienten mit motorisch-eloquenten Hirntumoren. Wir konnten so eine beeinträchtigte Faserbahn-Integrität nachweisen, welche sich insbesondere durch eine Absenkung des FA-Wertes und eine Erhöhung des ADC-Wertes auf der peritumoralen Ebene kennzeichnete und auf der gesunden Hemisphäre nicht nachweisbar war. In weitergehenden Analysen der dritten Arbeit dieser Habilitationsschrift wurde deutlich, dass eine beeinträchtigte Faserbahn-Integrität mit einem FA-Wert $< 0,47$ einen weiteren, unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines neuen motorischen Defizits darstellt. Das bedeutet, dass bspw. zwei Patientinnen bzw. Patienten mit gleicher TTD dennoch aufgrund einer Beeinträchtigung der Integrität der Pyramidenbahn ein unterschiedliches Risiko für das motorische Outcome aufweisen können. Die Analyse der ADC-Werte ergab einen ähnlichen, aber entgegengesetzten Zusammenhang: Höhere ADC-Werte waren mit einer beeinträchtigten Faserbahn-Integrität und einem erhöhten Risiko für postoperative Defizite assoziiert. Sowohl in unserer Studie als auch in einer folgenden zeigte der FA-Wert eine bessere diagnostische Genauigkeit⁴⁶, sodass dieser sich in der Regressionsbaumanalyse etablieren konnte. Eine beeinträchtigte Faserbahn-Integrität stellt somit eine Prädisposition für eine postoperative motorische Verschlechterung dar, obgleich die genauen Mechanismen auf zellulärer Ebene unklar sind. Ein lokalisiertes (peritumorales) Ödem kann zu einer reduzierten FA führen, wobei die statistischen Analysen einen Ödem-unabhängigen Zusammenhang zum motorischen Outcome nachwiesen.^{118,120} Möglicherweise repräsentieren Areale mit reduzierter

FA tumoröse Infiltrationszonen der weißen Substanz, die sich mit den bisherigen strukturellen Standard-MRT-Sequenzen nicht darstellen lassen. Hinweise dafür gibt eine Beobachtungsstudie, in der postoperative MRT-Verlaufskontrollen von Glioblastom-Patientinnen und -Patienten analysiert wurden. Peritumorale, nicht Kontrastmittelaufnehmende Areale, die im Verlauf eine Kontrastmittelaufnahme zeigten, wiesen initial niedrigere FA-Werte auf.¹⁶ Die weitergehende Analyse der Diffusionsparameter und deren Anwendungsmöglichkeiten in der klinischen Routine (wie bspw. die Identifikation der histopathologischen Entität) sind Gegenstand aktueller Studien.⁶⁶

3.4 Einsatz der rTMS zur Analyse der Sprachfunktion

Die DCS bzw. die subkortikale Stimulation stellen den aktuellen Goldstandard zur (intraoperativen) Lokalisation der Sprachfunktion dar, weisen jedoch zahlreiche Limitationen auf, die in der Einleitung genauer erörtert wurden. Die navigierte rTMS wurde 2012 erstmalig mit dem Ziel beschrieben, bereits präoperativ und nicht-invasiv die kortikale Repräsentation der Sprachfunktion zu untersuchen.⁸⁰ Die diagnostische Genauigkeit des Verfahrens weist eine sehr große Spannweite in der Literatur auf. Empfehlungen eines internationalen Expertengremiums nach sollte das rTMS-Sprachmapping als Negativ-Mapping ausgewertet werden, um Sprach-negative Areale zu identifizieren, die während einer Operation reseziert werden können, ohne ein neues Sprachdefizit zu induzieren.⁶⁹ Die Rate an (falsch-)positiven Stimulationen ist bei Patientinnen und Patienten mit psychokognitiven Einschränkungen und präoperativer Aphasie sowohl beim präoperativen rTMS-Sprachmapping als auch beim intraoperativen Mapping im Rahmen einer Wachkraniotomie deutlich erhöht, was die Sprachtestung in dieser Subpopulation deutlich erschwert.^{90,92,130} Somit kann das rTMS-Sprachmapping aktuell nicht eindeutig zwischen Sprach-eloquenten und nicht Sprach-eloquenten Arealen reliabel unterscheiden.⁵ Zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit führt die Neurochirurgische Klinik aktuell eine Studie mit verschiedenen Stimulationsparadigmen durch, deren Auswertung noch ausstehend ist.

Auch das fMRT weist bei der Untersuchung Sprach-assoziierter Areale deutliche Limitationen auf, die im vorangegangenen Abschnitt bereits erörtert wurden. Bei der Sprachproduktion und -verarbeitung sind im Vergleich zum motorischen System mehr Areale involviert und aktiviert, sodass es neben den Tumor-assozierten Störfaktoren auch häufiger zu falsch-positiven Aktivierungen kommt.¹⁸ Somit kann der Einsatz des fMRTs zur Identifikation Sprach-

eloquenter Areale noch weniger empfohlen werden als zur Lokalisation motorisch-eloquenter Areale.^{52,82}

Einen anderen Ansatz, die diagnostische Genauigkeit des rTMS-Sprachmappings zu verbessern, stellt die Kombination der Technologie mit der die DTI-basierten Traktografie des Sprachnetzwerks dar, die so erstmalig 2015 beschrieben wurde.¹³²

3.5 Traktografie des Sprachnetzwerks

Äquivalent zur Traktografie der Pyramidenbahn für das motorische System gab es Bestrebungen, das deutlich komplexere Sprachnetzwerk mit den eingangs erwähnten repräsentativen Faserbahnen mittels DTI-MRT-Sequenzen darzustellen.²⁶ In einzelnen Serien wurde die Anwendung der Sprachtraktografie für die präoperative Planung und intraoperative Unterstützung zur Erhaltung eloquenter Areale und Resektion von Tumorgewebe beschrieben.^{12,78} Die subkortikale Integrität – insbesondere die langer Assoziationsfasern – scheint zur Aufrechterhaltung der Sprachfunktion eine noch wichtigere Rolle einzunehmen als die kortikale Integrität, da die Unterbrechung (Verletzung der Faserbahnintegrität) zweier kortikaler Knotenpunkte ein stark eingeschränktes Rehabilitationspotenzial aufweist.^{38,88,89,148}

Trotz dieser vielversprechenden Entwicklungen und Studienergebnisse wies die Traktografie des Sprachnetzwerks noch Limitationen auf, die den flächendeckenden Einsatz in der klinischen Routine erschwerten. Die Erstellung der Traktografie ist mit bestimmten technischen Voraussetzungen und neuroanatomischen Kenntnissen verbunden, die sich zwischen den Studien teilweise erheblich unterschieden. Bspw. beeinflusst die Definition der ROIs – insbesondere in Fällen mit Tumor-bedingten Veränderungen – die Sprachtraktografie maßgeblich, obgleich der Verlauf der relevanten Faserbahnen in Atlanten wie bspw. von Catani & Thiebaut de Schotten²⁶ definiert ist. Um die praktische Anwendbarkeit der Sprachtraktografie zu verbessern und den Nachteil der Untersucherabhängigkeit auszugleichen, entwickelte unsere Arbeitsgruppe daher einen Leitfaden zur standardisierten Darstellung des Sprachnetzwerks.⁴⁵ Sowohl für Probandinnen und Probanden als auch für Patientinnen und Patienten mit Hirntumor konnte gezeigt werden, dass die standardisierte Definition der ROIs auch bei unerfahrenen Anwendenden zu reliablen Traktografie-Ergebnissen führte.⁴⁵

Analog zur nTMS-basierten Traktografie der Pyramidenbahn entwickelten sich verschiedene Algorithmen zur Integration funktioneller Daten des rTMS-Sprachmappings, um die Darstellung des Sprachnetzwerks zu verbessern.^{93,112,132,133} Die Kombination beider Technologien ermöglicht die zusätzliche Darstellung von Faserbahnen (insbesondere von

kortiko-subkortikalen Verbindungen), denen eine wichtige funktionelle Relevanz zugeschrieben wird.^{96,112} Obgleich die Validierung dieser funktionellen Faserbahnen im Rahmen von Wachkraniotomien noch ausstehend ist, wird die rTMS-basierte Sprachtraktografie in vielen Zentren für die präoperative Planung und intraoperative Orientierung erfolgreich eingesetzt.^{9,113,121,136} In der vierten Arbeit dieser Habilitationsschrift verglichen und validierten wir die Sprachtraktografie-Ergebnisse aller bis dato publizierten Algorithmen, um die individuellen Vor- und Nachteile der anatomisch- vs. rTMS-basierten vs. kombinierten ROI-Definition zu analysieren.¹³¹ Zudem bewerteten 18 Experten aus internationalen Zentren die Traktografie-Ergebnisse hinsichtlich der Plausibilität, der Eignung zur Operationsplanung und Risikoanalyse sowie des Informationsgehalts und gaben eine Empfehlung zur bevorzugten Methodik ab. Die Algorithmen der anatomisch-basierten und kombinierten ROI-Platzierung konnten das Sprachnetzwerk in 98 % der Fälle am zuverlässigsten reliabel darstellen. Entsprechend positiv fiel auch die Evaluation der beiden Algorithmen für alle Kategorien aus. Die Traktografie, deren ROI-Definition ausschließlich auf rTMS-positiven Stimulationen basierte, stellte das Sprachnetzwerk in der Mehrzahl der Fälle unvollständig dar und kann daher weder für die klinische Routinearbeit noch für weiterführende Forschungsansätze in der Form empfohlen werden. Die Läsion-fokussierte, auf anatomisch-definierten ROIs basierende Traktografie wurde von den meisten Expertinnen und Experten als bevorzugte Methodik bewertet, wobei auch der kombinierte Algorithmus aufgrund der Darstellung zusätzlicher funktioneller Faserbahnen wertgeschätzt wurde.

Die diskutierten Studien bilden die Grundlage für eine standardisierte Traktografie des Sprachnetzwerks. Die funktionelle Relevanz der einzelnen Trakte für die Sprachfunktion war bisher nicht vollständig geklärt. Somit ist für die individuellen Fälle nicht klar definiert, ab wann eine subtotale Tumoresektion zu Gunsten einer erhaltenen Trakt-Integrität und einer erhaltenen Sprachfunktion erfolgen sollte und in welchen Fällen eine vollständige/supramarginale Resektion (mit fakultativer Resektion von Sprachfaserbahnen) ohne Induktion einer postoperativen Aphasie erfolgen kann. Die Erfahrung der behandelnden Neurochirurgin bzw. des behandelnden Neurochirurgen spielte hier eine entscheidende Rolle, was eine Objektivierung der Risiko-Nutzen-Abwägung bisher erschwerte. In der fünften Arbeit dieser Habilitationsschrift analysierten wir anhand prä- und postoperativer DTI-MRT-Sequenzen, ob und inwiefern die einzelnen Sprachfaserbahnen präoperativ bzw. postoperativ durch den Tumor oder/und die Operation geschädigt wurden.¹⁴⁹ Hierbei wurde zwischen einer präoperativen Annäherung des Tumors an die Bahnen bzw. einer Trakt-Infiltration und einer (intraoperativen) Schädigung der Bahnen anhand des postoperativen MRTs unterschieden. Die

Cluster-Analyse offenbarte folgende Tumorlokalisationen, die mit einem hohen Risiko für eine Verletzung der Trakt-Integrität und mit einer persistierenden postoperativen Aphasie einhergingen:

1. temporo-parieto-occipitale Übergangszone (mit Involvierung des temporo-parietalen AF, des mittleren IFOF und des mittleren ILF)
2. Temporalstamm der periinsulären weißen Substanz (mit Involvierung des temporalen AF, des mittleren IFOF, des mittleren ILF und des mittleren UF)

Neue persistierende postoperative Sprachstörungen sind somit eher auf komplexere Schädigungsmuster des Sprachnetzwerks zurückzuführen und nicht auf Läsionen einzelner Trakte. Eine Schädigung des AF stellt dabei eine Ausnahme dar. Während das ventrale Faserbahnsystem funktionell teilweise Redundanzen aufweist – und Funktionsausfälle einzelner Trakte kompensiert werden können – wiegt die Schädigung des AF als wichtigster Komponente des dorsalen Faserbahnsystems schwerer.^{41,83} Korrelierend zeigen intraoperative Stimulationsstudien, dass die Stimulation des AF reliabel zu kompletten Sprachproduktionsstörungen führte.¹¹⁶ In unserer Kohorte wiesen Patientinnen und Patienten mit Läsion des temporo-parietalen AF postoperativ insbesondere eine Beeinträchtigung bei der Wortwiederholung auf, was als Leitungsaphasie bezeichnet wird und mit den Analysen vorheriger Studien übereinstimmt.¹⁵ Interessanterweise war eine Schädigung des temporo-parietalen AF häufiger mit postoperativen neuen Sprachdefiziten assoziiert als bei Läsionen des frontalen oder temporalen Abschnitts. Als Assoziationsbahn zeigt der AF im temporo-parietalen Abschnitt die höchste Dichte an kortikalen Verbindungen, was die besondere Relevanz für die Sprachfunktion erklärt.^{32,137} Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl unsere Ergebnisse als auch die aktueller Studien bestätigen, dass es sich beim AF um die wichtigste Faserbahn des Sprachnetzwerks handelt, die bei der Planung der Resektionsstrategie berücksichtigt werden muss.^{24,34}

Der Temporalstamm der periinsulären weißen Substanz stellt das zweite Areal mit einer hohen Funktionsdichte dar, das bei einer Schädigung ein hohes Risiko für eine neue postoperative Sprachstörung birgt. Während der Funktionsausfall eines Traktes durch das Vorhandensein eines direkten (IFOF) und indirekten ventralen Faserbahnsystems (ILF und UF) kompensiert werden kann, können bei Läsionen des Temporalstamms beide Systeme simultan beeinträchtigt werden.^{63,84} In unserer Kohorte sahen wir eine eingeschränkte Performance bei der Objekt-Benennung und dem Sprachverständnis-Test bei Schädigung des mittleren IFOF, was die

Zuordnung des IFOF zur semantischen Sprachverarbeitung anderer Läsions- bzw. Stimulationsstudien bestätigt.^{2,40} Ein ähnliches Muster sahen wir auch bei Läsionen des indirekten ventralen Faserbahnsystems (ILF und UF), die jedoch weniger stark ausgeprägt waren. Eine isolierte Schädigung des UF führte beispielsweise nie zu einer neuen Sprachstörung. In Übereinstimmung mit anderen Vorarbeiten können Patientinnen und Patienten den Funktionsausfall des indirekten Systems besser kompensieren als eine Beeinträchtigung des direkten Systems.^{41,83}

Dem FAT wurde eine besondere Rolle bei der Sprachproduktion (genauer gesagt bei der Planung der Artikulation) zugeschrieben.^{25,35} Einige Autoren empfehlen daher bei Tumorresektionen im Bereich des FAT die Überwachung der Sprachfunktion im Rahmen von Wachkraniotomien.⁷⁴ Allerdings zeigte sich in unserer Kohorte kein Zusammenhang zwischen einer Schädigung des FAT und dem postoperativen Sprachoutcome, was sich auch in den Ergebnissen anderer Studien widerspiegelt.^{44,154} Kompensationsmechanismen scheinen bei Schädigung des FAT persistierende Sprachproduktionsstörungen zu verhindern und eher zu einer transienten Verschlechterung der Sprachproduktion zu führen.³⁵

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die standardisierte Traktografie-Analyse ermöglicht, funktionelle Knotenpunkte (temporo-parieto-occipitale Übergangszone und Temporalstamm der periinsulären weißen Substanz) und damit Sprach-eloquente Areale präoperativ zu evaluieren. Die Integration funktioneller rTMS-basierter Daten wird von verschiedenen Zentren genutzt, um zusätzlich kortiko-subkortikale Fasern darzustellen, deren Validierung mittels intraoperativer Stimulation Gegenstand aktueller Studien ist. Darüber hinaus eignet sich das rTMS-Sprachmapping als Negativmapping, um Areale ohne erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Sprachdefizits zu identifizieren. In Fällen mit hohem Risiko wird die Überwachung der Sprachfunktion weiterhin im Rahmen von Wachkraniotomien als Goldstandard empfohlen, um das bestmögliche Resektionsergebnis unter Aufrechterhaltung der Integrität der Sprachfunktion zu erzielen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Auf Grundlage der vorliegenden Habilitationsschrift kann der Begriff des motorisch- und Sprach-eloquenten Hirntumors nunmehr objektiviert und genauer charakterisiert werden. Bei Patientinnen und Patienten mit bislang als inoperabel eingeschätzten Hirntumoren kann unter Einsatz der nTMS und der nTMS-basierten DTI-Traktografie eine differenziertere Abwägung zwischen Operationsrisiko und möglichem onkologischem Benefit einer Hirntumorresektion erfolgen.

Die Standardisierung der Pyramidenbahn-Traktografie im Rahmen der ersten Studie verbesserte mit Integration der funktionellen nTMS-Daten die Traktografie-Qualität und zeichnete sich zudem durch eine ausgezeichnete Interrater-Reliabilität aus. Eine beeinträchtigte Integrität der peritumoralen Pyramidenbahn kann durch die Diffusionsparameter FA und ADC charakterisiert werden und war mit einem erhöhten Risiko für ein neues postoperatives motorisches Defizit assoziiert.

Die Erkenntnisse der ersten Arbeit wurden mit Analysen zuvor publizierter Arbeiten genutzt, um in der zweiten Studie die nTMS-basierte Risikostratifizierung bizenrisch zu validieren. Neben der topografischen Analyse (Infiltration des Motorkortex und Bestimmung der Tumor-Trakt-Distanz) erwiesen sich die FA und der RMT, welche die Faserbahnintegrität bzw. die Exzitabilität des motorischen System repräsentieren, als entscheidende Parameter zur Vorhersage des Operationsrisikos. So konnte ein verbessertes, auf einer Regressionsbaumanalyse basierendes Risikomodell zur Vorhersage des kurz- und langfristigen motorischen Outcomes entwickelt werden.

Im Rahmen der dritten Studie konnte gezeigt werden, dass die präoperative Risikoanalyse die Durchführung des IOMs unterstützen kann, indem subkortikale Stimulationsintensitäten angepasst und unspezifische Phänomene wie transiente/partielle MEP-Amplitudenminderungen differenzierter interpretiert werden können. Somit kann eine hoch individualisierte Behandlungsstrategie für Patientinnen und Patienten mit motorisch-eloquenten Hirntumoren gewährleistet werden.

Für die Beurteilung Sprach-eloquenter Hirntumoren kommen sowohl das kortikale rTMS-Sprachmapping (als Negativmapping) sowie die DTI-basierte Traktografie des Sprachnetzwerks zum Einsatz. In der vierten Arbeit offenbarte der Vergleich aller bisher publizierten Algorithmen, dass die Platzierung anatomischer ROIs die besten Traktografie-Ergebnisse hinsichtlich der Darstellbarkeit und Plausibilität der Trakte offenbarte. Dieser

Algorithmus wurde von internationalen Experten auch zur Operationsplanung und für das Risiko-Assessment bevorzugt. Die Integration funktioneller rTMS-basierter ROIs ermöglichte die zusätzliche Darstellung von kortiko-subkortikalen Fasern, deren Relevanz für das Sprachoutcome es in weiteren Studien zu untersuchen gilt.

Die Cluster-Analyse der fünften Studie identifizierte zwei Hochrisikoareale, die mit dem Auftreten eines neuen postoperativen Sprachdefizits assoziiert waren: 1. die temporo-parieto-occipitale Übergangszone und 2. der Temporalstamm der periinsulären weißen Substanz. Der AF als Vertreter des dorsalen Systems zeigte sich als wichtigste Faserbahn für die Sprachfunktion, deren Verletzung mit dem höchsten Risiko für eine postoperative Sprachstörung assoziiert war. Eine Schädigung des ventralen Faserbahnsystems spielte vor allem dann für das postoperative Sprachoutcome eine Rolle, wenn sowohl die direkte Bahn (IFOF) als auch der indirekte Kreislauf (UF und ILF) betroffen waren.

Die hier dargelegten Technologien der nTMS und DTI-Traktografie ermöglichen für motorisch- und Sprach-eloquente Hirntumoren eine differenzierte und individuelle Operationsplanung. Ziel zukünftiger Arbeiten wird es sein, diese Technologien weiter zu optimieren, um Hirntumoroperationen sicherer zu gestalten und damit die individuelle Patientenbehandlung zu verbessern.

Literatur

1. Aftahy AK, Barz M, Lange N, Baumgart L, Thunstedt C, Eller MA, et al: The Impact of Postoperative Tumor Burden on Patients With Brain Metastases. **Front Oncol** **12**:869764, 2022
2. Almairac F, Herbet G, Moritz-Gasser S, de Champfleury NM, Duffau H: The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. **Brain Struct Funct** **220**:1983-1995, 2015
3. Argiles G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al: Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** **31**:1291-1305, 2020
4. Awiszus F: TMS and threshold hunting. **Suppl Clin Neurophysiol** **56**:13-23, 2003
5. Bahrend I, Muench MR, Schneider H, Moshourab R, Dreyer FR, Vajkoczy P, et al: Incidence and linguistic quality of speech errors: a comparison of preoperative transcranial magnetic stimulation and intraoperative direct cortex stimulation. **J Neurosurg** **134**:1409-1418, 2020
6. Barbieri S, Bauer MH, Klein J, Moltz J, Nimsky C, Hahn HK: DTI segmentation via the combined analysis of connectivity maps and tensor distances. **Neuroimage** **60**:1025-1035, 2012
7. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA: Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. **Neurosurgery** **20**:100-109, 1987
8. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **Lancet** **1**:1106-1107, 1985
9. Baro V, Caliri S, Sartori L, Facchini S, Guarrera B, Zangrossi P, et al: Preoperative Repetitive Navigated TMS and Functional White Matter Tractography in a Bilingual Patient with a Brain Tumor in Wernike Area. **Brain Sci** **11**, 2021

10. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. **Biophys J** **66**:259-267, 1994
11. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. **Magn Reson Med** **44**:625-632, 2000
12. Bello L, Gambini A, Castellano A, Carrabba G, Acerbi F, Fava E, et al: Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. **Neuroimage** **39**:369-382, 2008
13. Benninghoff AD, D.: **Taschenbuch Anatomie, ed 2**. München: Elsevier GmbH, 2014, Vol 11
14. Berman JI, Berger MS, Mukherjee P, Henry RG: Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. **J Neurosurg** **101**:66-72, 2004
15. Bernal B, Ardila A: The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. **Brain** **132**:2309-2316, 2009
16. Bette S, Huber T, Gempt J, Boeckh-Behrens T, Wiestler B, Kehl V, et al: Local Fractional Anisotropy Is Reduced in Areas with Tumor Recurrence in Glioblastoma. **Radiology** **283**:499-507, 2017
17. Boatman D, Gordon B, Hart J, Selnes O, Miglioretti D, Lenz F: Transcortical sensory aphasia: revisited and revised. **Brain** **123 (Pt 8)**:1634-1642, 2000
18. Brennan NP, Peck KK, Holodny A: Language Mapping Using fMRI and Direct Cortical Stimulation for Brain Tumor Surgery: The Good, the Bad, and the Questionable. **Top Magn Reson Imaging** **25**:1-10, 2016
19. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al: Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncol** **2**:1460-1469, 2016
20. Bu LH, Zhang J, Lu JF, Wu JS: Glioma surgery with awake language mapping versus generalized anesthesia: a systematic review. **Neurosurg Rev** **44**:1997-2011, 2021

21. Burgel U, Madler B, Honey CR, Thron A, Gilsbach J, Coenen VA: Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. **Cent Eur Neurosurg** **70**:27-35, 2009
22. Burkhardt E, Kinoshita M, Herbet G: Functional anatomy of the frontal aslant tract and surgical perspectives. **J Neurosurg Sci** **65**:566-580, 2021
23. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al: Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. **Neuro Oncol** **19**:1511-1521, 2017
24. Catani M, Jones DK, ffytche DH: Perisylvian language networks of the human brain. **Ann Neurol** **57**:8-16, 2005
25. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, et al: A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. **Brain** **136**:2619-2628, 2013
26. Catani M, Thiebaut de Schotten M: A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. **Cortex** **44**:1105-1132, 2008
27. Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM, et al: Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article. **J Neurosurg** **114**:566-573, 2011
28. Chang EF, Raygor KP, Berger MS: Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. **J Neurosurg** **122**:250-261, 2015
29. Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R: Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** **94**:19-25, 1995
30. Coburger J, Musahl C, Henkes H, Horvath-Rizea D, Bittl M, Weissbach C, et al: Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. **Neurosurg Rev** **36**:65-75; discussion 75-66, 2013

31. Damasio AR, Geschwind N: The neural basis of language. **Annu Rev Neurosci** **7**:127-147, 1984
32. De Benedictis A, Duffau H, Paradiso B, Grandi E, Balbi S, Granieri E, et al: Anatomic-functional study of the temporo-parieto-occipital region: dissection, tractographic and brain mapping evidence from a neurosurgical perspective. **J Anat** **225**:132-151, 2014
33. Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H: Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. **Brain** **130**:898-914, 2007
34. Dick AS, Bernal B, Tremblay P: The language connectome: new pathways, new concepts. **Neuroscientist** **20**:453-467, 2014
35. Dick AS, Garic D, Graziano P, Tremblay P: The frontal aslant tract (FAT) and its role in speech, language and executive function. **Cortex** **111**:148-163, 2019
36. Duffau H: The dangers of magnetic resonance imaging diffusion tensor tractography in brain surgery. **World Neurosurg** **81**:56-58, 2014
37. Duffau H: The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. **Cortex** **58**:325-337, 2014
38. Duffau H: Introduction. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology. **Neurosurg Focus** **28**:Intro, 2010
39. Duffau H: New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity--a review. **J Neurooncol** **79**:77-115, 2006
40. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L: New insights into the anatomic-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. **Brain** **128**:797-810, 2005
41. Duffau H, Herbet G, Moritz-Gasser S: Toward a pluri-component, multimodal, and dynamic organization of the ventral semantic stream in humans: lessons from stimulation mapping in awake patients. **Front Syst Neurosci** **7**:44, 2013

42. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al: NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. **J Natl Compr Canc Netw** **19**:254-266, 2021
43. Fang S, Liang J, Qian T, Wang Y, Liu X, Fan X, et al: Anatomic Location of Tumor Predicts the Accuracy of Motor Function Localization in Diffuse Lower-Grade Gliomas Involving the Hand Knob Area. **AJNR Am J Neuroradiol** **38**:1990-1997, 2017
44. Faust K, Bährend I, Vajkoczy P, Münch M, Bohner G: The frontal aslant tract – is it resectable? , in **72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Joint Meeting mit der Polnischen Gesellschaft für Neurochirurgie.** digital: German Medical Science GMS Publishing House, 2021, Vol 72
45. Fekonja L, Wang Z, Bahrend I, Rosenstock T, Rosler J, Wallmeroth L, et al: Manual for clinical language tractography. **Acta Neurochir (Wien)** **161**:1125-1137, 2019
46. Fekonja LS, Wang Z, Aydogan DB, Roine T, Engelhardt M, Dreyer FR, et al: Detecting Corticospinal Tract Impairment in Tumor Patients With Fiber Density and Tensor-Based Metrics. **Front Oncol** **10**:622358, 2020
47. Fesl G, Braun B, Rau S, Wiesmann M, Ruge M, Bruhns P, et al: Is the center of mass (COM) a reliable parameter for the localization of brain function in fMRI? **Eur Radiol** **18**:1031-1037, 2008
48. Filippi M, Agosta F: Diffusion tensor imaging and functional MRI. **Handb Clin Neurol** **136**:1065-1087, 2016
49. Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A: Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. **Neurosurgery** **68**:1317-1324; discussion 1324-1315, 2011
50. Forster MT, Limbart M, Seifert V, Senft C: Test-retest reliability of navigated transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. **Neurosurgery** **10 Suppl 1**:51-55; discussion 55-56, 2014

51. Frey D, Strack V, Wiener E, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T: A new approach for corticospinal tract reconstruction based on navigated transcranial stimulation and standardized fractional anisotropy values. **Neuroimage** **62**:1600-1609, 2012
52. Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C: Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. **Neurosurgery** **66**:113-120, 2010
53. Greenberg MS: **Handbook of neurosurgery, ed Eighth edition**. New York: Thieme, 2016
54. Haddad AF, Young JS, Berger MS, Tarapore PE: Preoperative Applications of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation. **Front Neurol** **11**:628903, 2020
55. Havel P, Braun B, Rau S, Tonn JC, Fesl G, Bruckmann H, et al: Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study. **J Neurol** **253**:471-476, 2006
56. Henderson F, Abdullah KG, Verma R, Brem S: Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential. **Neurosurg Focus** **48**:E6, 2020
57. Hervey-Jumper SL, Berger MS: Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. **J Neurooncol** **130**:269-282, 2016
58. Hickok G, Poeppel D: The cortical organization of speech processing. **Nat Rev Neurosci** **8**:393-402, 2007
59. Hill DL, Smith AD, Simmons A, Maurer CR, Jr., Cox TC, Elwes R, et al: Sources of error in comparing functional magnetic resonance imaging and invasive electrophysiological recordings. **J Neurosurg** **93**:214-223, 2000
60. Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V: Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. **Brain Stimul** **3**:95-118, 2010

61. Hou BL, Bradbury M, Peck KK, Petrovich NM, Gutin PH, Holodny AI: Effect of brain tumor neovasculature defined by rCBV on BOLD fMRI activation volume in the primary motor cortex. **Neuroimage** **32**:489-497, 2006
62. Huber W, Poeck K, Willmes K: The Aachen Aphasia Test. **Adv Neurol** **42**:291-303, 1984
63. Hula WD, Panesar S, Gravier ML, Yeh FC, Dresang HC, Dickey MW, et al: Structural white matter connectometry of word production in aphasia: an observational study. **Brain** **143**:2532-2544, 2020
64. Ille S, Krieg SM: Functional Mapping for Glioma Surgery, Part 1: Preoperative Mapping Tools. **Neurosurg Clin N Am** **32**:65-74, 2021
65. Ivanova MV, Zhong A, Turken A, Baldo JV, Dronkers NF: Functional Contributions of the Arcuate Fasciculus to Language Processing. **Front Hum Neurosci** **15**:672665, 2021
66. Jiang R, Du FZ, He C, Gu M, Ke ZW, Li JH: The value of diffusion tensor imaging in differentiating high-grade gliomas from brain metastases: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One** **9**:e112550, 2014
67. Khan OH, Herbet G, Moritz-Gasser S, Duffau H: The role of left inferior fronto-occipital fascicle in verbal perseveration: a brain electrostimulation mapping study. **Brain Topogr** **27**:403-411, 2014
68. Krieg SM, Buchmann NH, Gempt J, Shibani E, Meyer B, Ringel F: Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation--a feasibility study. **Acta Neurochir (Wien)** **154**:555-563, 2012
69. Krieg SM, Lioumis P, Makela JP, Wilenius J, Karhu J, Hannula H, et al: Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. **Acta Neurochir (Wien)** **159**:1187-1195, 2017
70. Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, et al: Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. **Neuro Oncol** **16**:1274-1282, 2014

71. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, et al: Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. **J Neurosurg** **116**:994-1001, 2012
72. Krieg SM, Shiban E, Droese D, Gempt J, Buchmann N, Pape H, et al: Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery. **Neurosurgery** **70**:1060-1070; discussion 1070-1061, 2012
73. Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Meyer B, Ringel F: Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy. **BMC Neurosci** **15**:20, 2014
74. La Corte E, Eldahaby D, Greco E, Aquino D, Bertolini G, Levi V, et al: The Frontal Aslant Tract: A Systematic Review for Neurosurgical Applications. **Front Neurol** **12**:641586, 2021
75. Lamba N, Wen PY, Aizer AA: Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. **Neuro Oncol** **23**:1447-1456, 2021
76. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al: Diffusion tensor imaging: concepts and applications. **J Magn Reson Imaging** **13**:534-546, 2001
77. Leclercq D, Delmaire C, de Champfleury NM, Chiras J, Lehericy S: Diffusion tractography: methods, validation and applications in patients with neurosurgical lesions. **Neurosurg Clin N Am** **22**:253-268, ix, 2011
78. Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, Capelle L, Gatignol P, Ducros M, et al: Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. **J Neurosurg** **112**:503-511, 2010
79. Lee CZ, Poon CCM: An Update of Neuroanesthesia for Intraoperative Brain Mapping Craniotomy. **Neurosurgery** **90**:1-6, 2022

80. Lioumis P, Zhdanov A, Makela N, Lehtinen H, Wilenius J, Neuvonen T, et al: A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. **J Neurosci Methods** **204**:349-354, 2012
81. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro Oncol** **23**:1231-1251, 2021
82. Manan HA, Franz EA, Yahya N: The utilisation of resting-state fMRI as a pre-operative mapping tool in patients with brain tumours in comparison to task-based fMRI and intraoperative mapping: A systematic review. **Eur J Cancer Care (Engl)** **30**:e13428, 2021
83. Mandonnet E, Nouet A, Gatignol P, Capelle L, Duffau H: Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. **Brain** **130**:623-629, 2007
84. Martino J, Vergani F, Robles SG, Duffau H: New insights into the anatomic dissection of the temporal stem with special emphasis on the inferior fronto-occipital fasciculus: implications in surgical approach to left mesiotemporal and temporoinsular structures. **Neurosurgery** **66**:4-12, 2010
85. McCarthy R, Warrington EK: A two-route model of speech production. Evidence from aphasia. **Brain** **107 (Pt 2)**:463-485, 1984
86. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A: Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. **Neurosurgery** **65**:463-469; discussion 469-470, 2009
87. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P: Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. **BMJ** **374**:n1560, 2021
88. Mesulam MM: **Principles of Behavioral and Cognitive Neurology**: Oxford University Press, USA, 2000

89. Meyer EJ, Gaggl W, Gilloon B, Swan B, Greenstein M, Voss J, et al: The Impact of Intracranial Tumor Proximity to White Matter Tracts on Morbidity and Mortality: A Retrospective Diffusion Tensor Imaging Study. **Neurosurgery** **80**:193-200, 2017
90. Mizota T, Hamada M, Shiraki A, Kikuchi T, Mineharu Y, Yamao Y, et al: Factors associated with somnolence during brain function mapping in awake craniotomy. **J Clin Neurosci** **89**:349-353, 2021
91. Moiyadi A, Velayutham P, Shetty P, Seidel K, Janu A, Madhugiri V, et al: Combined Motor Evoked Potential Monitoring and Subcortical Dynamic Mapping in Motor Eloquent Tumors Allows Safer and Extended Resections. **World Neurosurg** **120**:e259-e268, 2018
92. Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Yahata T, Nakada M: Awake surgery for glioblastoma can preserve independence level, but is dependent on age and the preoperative condition. **J Neurooncol** **144**:155-163, 2019
93. Negwer C, Ille S, Hauck T, Sollmann N, Maurer S, Kirschke JS, et al: Visualization of subcortical language pathways by diffusion tensor imaging fiber tracking based on rTMS language mapping. **Brain Imaging Behav** **11**:899-914, 2017
94. Negwer C, Ille S, Hauck T, Sollmann N, Maurer S, Kirschke JS, et al: Visualization of subcortical language pathways by diffusion tensor imaging fiber tracking based on rTMS language mapping. **Brain Imaging Behav**, 2016
95. Negwer C, Sollmann N, Ille S, Hauck T, Maurer S, Kirschke JS, et al: Language pathway tracking: comparing nTMS-based DTI fiber tracking with a cubic ROIs-based protocol. **J Neurosurg**:1-9, 2016
96. Negwer C, Sollmann N, Ille S, Hauck T, Maurer S, Kirschke JS, et al: Language pathway tracking: comparing nTMS-based DTI fiber tracking with a cubic ROIs-based protocol. **J Neurosurg** **126**:1006-1014, 2017
97. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R: Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. **Neuroimage** **30**:1219-1229, 2006

98. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al: Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. **Neuro Oncol** **21**:1357-1375, 2019
99. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS: Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. **Curr Neurol Neurosci Rep** **21**:68, 2021
100. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. **Neuro Oncol** **22**:iv1-iv96, 2020
101. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS: Brain metastases: epidemiology. **Handb Clin Neurol** **149**:27-42, 2018
102. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rosler J, Niraula B, Neuvonen T, et al: A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. **Neurosurgery** **72**:808-819, 2013
103. Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O: Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. **Neurosurgery** **65**:93-98; discussion 98-99, 2009
104. Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, et al: Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. **Neurosurgery** **69**:581-588; discussion 588, 2011
105. Picht T, Schmidt S, Woitzik J, Suess O: Navigated brain stimulation for preoperative cortical mapping in paretic patients: case report of a hemiplegic patient. **Neurosurgery** **68**:E1475-1480; discussion E1480, 2011
106. Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P: Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. **Neurosurgery** **70**:1248-1256; discussion 1256-1247, 2012

107. Picht T, Schulz J, Vajkoczy P: The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex. **Acta Neurochir (Wien)** **155**:1813-1821, 2013
108. Picht T, Strack V, Schulz J, Zdunczyk A, Frey D, Schmidt S, et al: Assessing the functional status of the motor system in brain tumor patients using transcranial magnetic stimulation. **Acta Neurochir (Wien)** **154**:2075-2081, 2012
109. Pilewskie M, Morrow M: Margins in breast cancer: How much is enough? **Cancer** **124**:1335-1341, 2018
110. Poologaindran A, Lowe SR, Sughrue ME: The cortical organization of language: distilling human connectome insights for supratentorial neurosurgery. **J Neurosurg** **134**:1959-1966, 2020
111. Raabe A, Beck J, Schucht P, Seidel K: Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: evaluation of a new method. **J Neurosurg** **120**:1015-1024, 2014
112. Raffa G, Bahrend I, Schneider H, Faust K, Germano A, Vajkoczy P, et al: A Novel Technique for Region and Linguistic Specific nTMS-based DTI Fiber Tracking of Language Pathways in Brain Tumor Patients. **Front Neurosci** **10**:552, 2016
113. Raffa G, Conti A, Scibilia A, Sindorio C, Quattropani MC, Visocchi M, et al: Functional Reconstruction of Motor and Language Pathways Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and DTI Fiber Tracking for the Preoperative Planning of Low Grade Glioma Surgery: A New Tool for Preservation and Restoration of Eloquent Networks. **Acta Neurochir Suppl** **124**:251-261, 2017
114. Raffa G, Scibilia A, Conti A, Ricciardo G, Rizzo V, Morelli A, et al: The role of navigated transcranial magnetic stimulation for surgery of motor-eloquent brain tumors: a systematic review and meta-analysis. **Clin Neurol Neurosurg** **180**:7-17, 2019
115. Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, Weigel M, Schnell S, Kiselev V: Global fiber reconstruction becomes practical. **Neuroimage** **54**:955-962, 2011

116. Ries SK, Piai V, Perry D, Griffin S, Jordan K, Henry R, et al: Roles of ventral versus dorsal pathways in language production: An awake language mapping study. **Brain Lang** **191**:17-27, 2019
117. Robles SG, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H: Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. **J Neurosurg** **109**:615-624, 2008
118. Rosenstock T, Giampiccolo D, Schneider H, Runge SJ, Bahrend I, Vajkoczy P, et al: Specific DTI seeding and diffusivity-analysis improve the quality and prognostic value of TMS-based deterministic DTI of the pyramidal tract. **Neuroimage Clin** **16**:276-285, 2017
119. Rosenstock T, Grittner U, Acker G, Schwarzer V, Kulchytska N, Vajkoczy P, et al: Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data. **J Neurosurg** **126**:1227-1237, 2017
120. Rosenstock T, Hani L, Grittner U, Schlinkmann N, Ivren M, Schneider H, et al: Bicentric validation of the navigated transcranial magnetic stimulation motor risk stratification model. **J Neurosurg**:1-13, 2021
121. Rosenstock T, Picht T, Schneider H, Vajkoczy P, Thomale UW: Pediatric navigated transcranial magnetic stimulation motor and language mapping combined with diffusion tensor imaging tractography: clinical experience. **J Neurosurg Pediatr** **26**:583-593, 2020
122. Rosenstock T, Tuncer MS, Munch MR, Vajkoczy P, Picht T, Faust K: Preoperative nTMS and Intraoperative Neurophysiology - A Comparative Analysis in Patients With Motor-Eloquent Glioma. **Front Oncol** **11**:676626, 2021
123. Rossi M, Ambrogi F, Gay L, Gallucci M, Conti Nibali M, Leonetti A, et al: Is supratotal resection achievable in low-grade gliomas? Feasibility, putative factors, safety, and functional outcome. **J Neurosurg** **132**:1692-1705, 2019

124. Rossi M, Gay L, Ambrogi F, Conti Nibali M, Sciortino T, Puglisi G, et al: Association of supratotal resection with progression-free survival, malignant transformation, and overall survival in lower-grade gliomas. **Neuro Oncol** **23**:812-826, 2021
125. Rutten GJ, Ramsey NF: The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery. **Neurosurg Focus** **28**:E4, 2010
126. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I: Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. **Radiat Res** **163**:424-432, 2005
127. Saisanen L, Julkunen P, Lakka T, Lindi V, Kononen M, Maatta S: Development of corticospinal motor excitability and cortical silent period from mid-childhood to adulthood - a navigated TMS study. **Neurophysiol Clin** **48**:65-75, 2018
128. Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, Tamura M, Nitta M, Okada Y: Intraoperative functional mapping and monitoring during glioma surgery. **Neurol Med Chir (Tokyo)** **55**:1-13, 2015
129. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS: Functional outcome after language mapping for glioma resection. **N Engl J Med** **358**:18-27, 2008
130. Schwarzer V, Bahrend I, Rosenstock T, Dreyer FR, Vajkoczy P, Picht T: Aphasia and cognitive impairment decrease the reliability of mTMS language mapping. **Acta Neurochir (Wien)** **160**:343-356, 2018
131. Silva LL, Tuncer MS, Vajkoczy P, Picht T, Rosenstock T: Distinct approaches to language pathway tractography: comparison of anatomy-based, repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS)-based, and rTMS-enhanced diffusion tensor imaging-fiber tracking. **J Neurosurg**:1-12, 2021
132. Sollmann N, Giglhuber K, Tussis L, Meyer B, Ringel F, Krieg SM: nTMS-based DTI fiber tracking for language pathways correlates with language function and aphasia - A case report. **Clin Neurol Neurosurg** **136**:25-28, 2015

133. Sollmann N, Negwer C, Ille S, Maurer S, Hauck T, Kirschke JS, et al: Feasibility of nTMS-based DTI fiber tracking of language pathways in neurosurgical patients using a fractional anisotropy threshold. **J Neurosci Methods** **267**:45-54, 2016
134. Sollmann N, Wildschuetz N, Kelm A, Conway N, Moser T, Bulubas L, et al: Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach. **J Neurosurg** **128**:800-810, 2018
135. Sollmann N, Zhang H, Fratini A, Wildschuetz N, Ille S, Schroder A, et al: Risk Assessment by Presurgical Tractography Using Navigated TMS Maps in Patients with Highly Motor- or Language-Eloquent Brain Tumors. **Cancers (Basel)** **12**, 2020
136. Sollmann N, Zhang H, Schramm S, Ille S, Negwer C, Kreiser K, et al: Function-specific Tractography of Language Pathways Based on nTMS Mapping in Patients with Supratentorial Lesions. **Clin Neuroradiol** **30**:123-135, 2020
137. Southwell DG, Riva M, Jordan K, Caverzasi E, Li J, Perry DW, et al: Language outcomes after resection of dominant inferior parietal lobule gliomas. **J Neurosurg** **127**:781-789, 2017
138. Spena G, Nava A, Cassini F, Pepoli A, Bruno M, D'Agata F, et al: Preoperative and intraoperative brain mapping for the resection of eloquent-area tumors. A prospective analysis of methodology, correlation, and usefulness based on clinical outcomes. **Acta Neurochir (Wien)** **152**:1835-1846, 2010
139. Stookey B: Jean-Baptiste Bouillaud and Ernest AUBURTIN. Early studies on cerebral localization and the speech center. **JAMA** **184**:1024-1029, 1963
140. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. **Lancet Oncol** **7**:392-401, 2006

141. Szelenyi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U: Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. **Neurosurgery** **67**:302-313, 2010
142. Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Houde JF, Berger MS, et al: Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. **Neuroimage** **82**:260-272, 2013
143. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, Shin Y, Kulchytska N, Meyer B, et al: Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. **Clin Neurophysiol** **127**:1895-1900, 2016
144. Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, et al: Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. **J Neurosurg** **117**:354-362, 2012
145. Tieleman A, Deblaere K, Van Roost D, Van Damme O, Achten E: Preoperative fMRI in tumour surgery. **Eur Radiol** **19**:2523-2534, 2009
146. Tournier JD, Smith R, Raffelt D, Tabbara R, Dhollander T, Pietsch M, et al: MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. **Neuroimage** **202**:116137, 2019
147. Trepel M: **Neuroanatomie. Struktur und Funktion, ed 6**. München: Elsevier GmbH, 2015, Vol 9
148. Trinh VT, Fahim DK, Shah K, Tummala S, McCutcheon IE, Sawaya R, et al: Subcortical injury is an independent predictor of worsening neurological deficits following awake craniotomy procedures. **Neurosurgery** **72**:160-169, 2013
149. Tuncer MS, Salvati LF, Grittner U, Hardt J, Schilling R, Bahrend I, et al: Towards a tractography-based risk stratification model for language area associated gliomas. **Neuroimage Clin** **29**:102541, 2021

150. Vitikainen AM, Lioumis P, Paetau R, Salli E, Komssi S, Metsahonkala L, et al: Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates. **Neuroimage** **45**:342-348, 2009
151. Wang L, Chen J: Letter to the Editor. Feasibility and safety of supratotal resection for low-grade gliomas. **J Neurosurg**:1-2, 2020
152. Weiss Lucas C, Nettekoven C, Neuschmelting V, Oros-Peusquens AM, Stoffels G, Viswanathan S, et al: Invasive versus non-invasive mapping of the motor cortex. **Hum Brain Mapp** **41**:3970-3983, 2020
153. Wernicke C: **Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis, ed 1**. Heidelberg: Springer Berlin, 1974
154. Young JS, Morshed RA, Mansoori Z, Cha S, Berger MS: Disruption of Frontal Aslant Tract Is Not Associated with Long-Term Postoperative Language Deficits. **World Neurosurg** **133**:192-195, 2020
155. Zdunczyk A, Fleischmann R, Schulz J, Vajkoczy P, Picht T: The reliability of topographic measurements from navigated transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers and tumor patients. **Acta Neurochir (Wien)** **155**:1309-1317, 2013

Danksagung

Für das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie für die klinische und auch die wissenschaftliche Förderung möchte mich recht herzlich bei meinem Chef Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy bedanken.

Besonderer Dank gilt meinem Mentor und Freund Prof. Dr. med. Thomas Picht, der mich seit der Hausarbeit im 6. Semester des Medizinstudiums wissenschaftlich begleitet. Er unterstützte mich mit seiner fachlichen Expertise und stand mir bei Problemen und Herausforderungen stets beratend zur Seite, wodurch er meine persönliche Entwicklung nachhaltig geprägt hat.

Ohne unsere hervorragende Arbeitsgruppe „Image Guidance Lab“ mit ihren vielen engagierten Mitgliedern wäre die Durchführung der wissenschaftlichen Projekte nicht möglich gewesen. Gesondert bedanken möchte ich mich bei Heike Schneider für die unzähligen TMS-Messungen und bei PD Dr. Ulrike Grittner für die langjährige wissenschaftliche Kooperation. Alle wissenschaftlichen Projekte, an denen ich mitarbeiten durfte, waren durch intensiven, interdisziplinären Austausch und kollegiale Zusammenarbeit geprägt. Mein aufrichtiger Dank gilt daher auch Melina Engelhardt, Dr. med. Anna Zdunczyk, Ina Moritz, Dr. Davide Giampiccolo und Dr. med. David Wasilewski sowie meinen Doktorandinnen und Doktoranden Mehmet Tuncer, Paul Pöser, Luca Silva, Meltem Ivren, Ismael Moser, Tilman Link und Esin Coban.

Grundlage für all das ist ein stabiles Umfeld, das den notwendigen Ausgleich trotz der Herausforderungen in der Neurochirurgie sicherstellt. Für Alles – aber insbesondere für ihre Geduld und ihr Verständnis – möchte ich meiner Lebensgefährtin Denise Obersteller und meiner Mutter Dr. med. Heike Rosenstock sowie allen Freunden danken.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift