

**Funktionelle Magnetresonanztomographie,
elektrophysiologisches Hirnmapping und Neuronavigation:
Anwendungsmöglichkeiten in der Neurochirurgie vor,
während und nach operativen Eingriffen im Bereich des
sensomotorischen Cortex**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Tobias Brockmüller
aus Siegburg

2010

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1.Gutachter: Prof. Dr. Horst Urbach

2.Gutachter: PD Dr. med. H. Clusmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.01.2010

Radiologische Universitätsklinik
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Direktor: Prof. Dr. med. H.H. Schild

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
1 EINLEITUNG	7
1.1 Inhalt und Aufbau der Arbeit	8
1.2 Magnetresonanztomographie	9
1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie	11
1.3.1 Blood Oxygenation Level Depend BOLD-Kontrast und Hämodynamische Response Funktion HRF	14
1.4 Elektrophysiologisches Hirnmapping	15
1.4.1 Phasenumkehr und somatosensibel evozierte Potentiale SSEP-Mapping 16	
1.4.2 Motorisch evozierte Potentiale MEP-Mapping	16
1.5 Neuronavigation	17
1.6 Aufgabenstellung	18
2 MATERIAL UND METHODEN	19
2.1 Patientenkollektiv	19
2.2 Geräte und Software	20
2.3 Versuchsaufbau	21
2.4 Präoperative Datenerhebung	23
2.4.1 Messtechnik und Sequenzen	24
2.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie und Navigatordatensatz	24

2.5	Präoperative Datenanalyse.....	26
2.5.1	Auswertung der fMRT.....	26
2.5.2	Überlagerung des fMRT-Ergebnisses auf den Navigatordatensatz	29
2.6	Intraoperative Datenerhebung	30
2.7	Postoperative Datenauswertung.....	32
3	ERGEBNISSE	34
3.1	FMRT Untersuchungen	35
3.2	Elektrophysiologische Untersuchungen.....	36
3.3	Implementierung und Rekonstruktion des Gridelektrodengitters	37
3.4	prä-/postoperativer Neurostatus der Patienten	37
3.5	Illustrativer Einzelfall 1.....	39
3.5.1	Anamnese.....	39
3.5.2	Aufnahmebefund	39
3.5.3	Präoperative Diagnostik.....	39
3.5.4	Therapie und Verlauf	41
3.6	Illustrativer Einzelfall 2.....	44
3.6.1	Anamnese.....	44
3.6.2	Aufnahmebefund	44
3.6.3	Präoperative Diagnostik.....	44
3.6.4	Therapie und Verlauf	44
4	DISKUSSION.....	47
4.1	Die Rolle der funktionellen Magnetresonanztomographie FMRT.....	47
4.2	Die Bedeutung der Neuronavigation	49

4.3	Vorteile, Nachteile und Probleme des intraoperativen elektrophysiologischen Mappings	50
4.4	Vorteile, Nachteile und Probleme der postoperativen Rekonstruktion	52
4.5	Ausblick in die Zukunft	53
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	ANHANG	56
6.1	Einzelfalldarstellung.....	56
6.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	66
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
8	DANKSAGUNG	73
9	LEBENS LAUF	74

Abkürzungsverzeichnis

AC	comissura anterior
BET	brain extraction Tool
BOLD	blood oxygenation level depend
CCT	kraniale Computertomographie
D	Digitus
EMG	Elektromyographie
EPI	echo planar imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fPET	funktionelle Positronenemissionstomographie
GBM	Glioblastoma multiforme
GE	Gradientenecho
GLM	General linear model
HRF	hämodynamische Response Funktion
li	links
m	männlich
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
PC	comissura posterior
s	Sekunde
re	rechts
SE	Spinecho
SPM	statistical parametric mapping
SSEP	somatosensibel evozierte Potentiale
TE	Echozeit
TR	Repetitionzeit
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich

1 Einleitung

Eine maximale Tumorresektion bei gleichzeitig minimalem postoperativem neurologischem Defizit ist Ziel der heutigen Gehirntumoroperationen in der Neurochirurgie (Ammirati et al., 1987). Die genaue Kenntnis der Neuroanatomie und der Lokalisation eloquenter Hirnareale ist hierfür von entscheidender Bedeutung. Während der Operation sieht der Operateur nur einen begrenzten Ausschnitt des Gehirns, die anatomischen Leitstrukturen können zudem durch den Hirntumor deutlich verändert sein, was die intraoperative Orientierung zusätzlich erschwert. Zahlreiche Methoden und Hilfsmittel wurden und werden deshalb entwickelt, um die Hirnfunktionen in Relation zu anatomischen Strukturen zu setzen und die räumliche sowie funktionelle Orientierung während eines neurochirurgischen Eingriffs am Gehirn zu vereinfachen. Nachfolgend werden einige dieser Methoden und Hilfsmittel genannt, die in dieser Arbeit benutzten Methoden, werden dann im weiteren Verlauf der Einleitung detaillierter vorgestellt:

- morphologisch/anatomisch
 - sensomotorischer Homunkulus (Foerster, 1936; Penfield et al., 1937 u. 1950)
 - „anatomical Landmarks“ (Sobel et al., 1993)
 - kraniale Computertomographie (CCT)
 - Magnetresonanztomographie (MRT)
 - Neuronavigation (Roberts et al., 1986)
- funktionell
 - direkte kortikale Stimulation (Penfield et al., 1937)
 - Phasenumkehr, somatosensibel und motorisch evozierte Potentiale (SSEP u. MEP) (Cedzich et al., 1996)
- funktionelle Bildgebung
 - Magnetenzephalographie (MEG) (Gallen et al., 1993 u. 1995)
 - funktionelle Positronenemissionstomographie (fPET) (Leblanc et al., 1990 u. 1992)
- funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Schad, 2002)

Diese Arbeit befasst sich im einzelnen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), dem elektrophysiologischen Hirnmapping durch

direkte kortikale Stimulation und der Neuronavigation und ermöglichte den direkten Vergleich dieser Methoden und Hilfsmittel.

1.1 Inhalt und Aufbau der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, einen direkten Vergleich und eine Validierung zwischen dem elektrophysiologischem Hirnmapping, der funktionellen Neuroanatomie und der funktionellen Magnetresonanztomographie zu ermöglichen.

Hierzu wurden die Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie sowohl zur präoperativen Planung, als auch intraoperativ zusammen mit der Neuronavigation verwendet, die Lagekoordinaten der zum elektrophysiologischem Hirnmapping genutzten Gridelektroden postoperativ rekonstruiert und gemeinsam mit den Ergebnissen der funktionellen Magnetresonanztomographie im Neuronavigationsdatensatz dargestellt.

Ein wesentlicher Teil dieser Arbeit bestand in der Entwicklung und Etablierung der Methoden zur Überlagerung der fMRT-Ergebnisse auf den Neuronavigatordatensatz, sowie zur postoperativen Lagerekonstruktion der Gridelektroden (vgl. Überlagerung des fMRT-Ergebnisses auf den Navigatordatensatz und postoperative Datenauswertung Punkt 2.5.2 und 2.7).

Die Arbeit gliedert sich in insgesamt fünf Teile: Zusammenfassung, Einleitung, Material und Methoden, Ergebnisse und Diskussion. Eine Zusammenfassung der Arbeit ist in **Kapitel 1 Zusammenfassung** wiedergegeben. In **Kapitel 2 Einleitung** wird die Motivation und Aufgabenstellung der Arbeit, sowie deren inhaltlicher Aufbau beschrieben. Des Weiteren gibt die Einleitung eine kurze Einführung in die Prinzipien der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), der direkten kortikalen Stimulation mit motorisch und sensibel evozierten Potentialen (MEP und SSEP) und der Neuronavigation. Es werden die Grundlagen der verwendeten Methoden erklärt, um einen ersten Einstieg in die Materie zu erhalten, eine ausführliche oder gar erschöpfende Darstellung will und kann diese Arbeit nicht geben, da dies wegen der Komplexibilität der Methoden den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. An gegebener Stelle wird hierzu auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen. **Kapitel 3 Material und Methoden** gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv, die verwendeten Geräte und Software, beschreibt den Versuchsaufbau, die Durchführung und die Auswertung.

Meßtechniken und die statistische Auswertung werden hier eingehend beschrieben. In **Kapitel 4 Ergebnisse** werden die Resultate zusammengefasst und an einigen Beispielen näher veranschaulicht. Abschließend werden die Resultate und die mit dieser Arbeit etablierten Methoden im **Kapitel 5 Diskussion** kritisch betrachtet und mit Ihren Vor- und Nachteilen dargestellt.

Die Untersuchungen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, wurden auf der Grundlage der revidierten Form der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren. Sie basiert auf der Interaktion zwischen dem magnetischen Moment der Protonenspins und einem äußeren Magnetfeld. Die Protonenspins richten sich parallel und antiparallel in dem äußeren Magnetfeld aus und bewegen sich in dem Magnetfeld. Diese Bewegung wird Präzession genannt. Die Geschwindigkeit dieser Bewegung wird mit der Präzessionsfrequenz angegeben und läßt sich mit der Larmor- Gleichung berechnen.

Larmor-Gleichung: $\omega_0 = \gamma \times B_0$

ω_0 ist die Präzessionsfrequenz, γ ist das sogenannte gyromagnetische Verhältnis und B_0 die Feldstärke des äußeren Magnetfeldes

Durch Einstrahlen eines zur Präzessionsfrequenz resonanten Hochfrequenzimpulses, der sogenannten Resonanzfrequenz, wird den Protonen Energie zugeführt, die Protonen nehmen diese Energie auf und richten sich longitudinal zum Magnetfeld auf höheres energetisches Niveau aus. Dabei nimmt die Longitudinalmagnetisierung ab. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses geben die Protonen in gleicher Frequenz die vorher aufgenommene Energie als Echo wieder ab, sie Relaxieren. Diese longitudinal zum Magnetfeld ablaufende Relaxation wird T1-Relaxation genannt. Die Zeit in der diese Relaxation abläuft, die sogenannte Relaxationszeit, ist abhängig von der magnetischen Flußdichte, der Temperatur und der Gewebezusammensetzung der untersuchten Probe.

Ein weiterer Effekt nach Einstrahlen des oben genannten Hochfrequenzimpulses ist die sogenannte T2-Relaxation. Dabei werden die einzelnen Präzessionsbewegungen der Protonen kurzzeitig synchronisiert. Sie laufen dann in Phase. Dieser Vorgang läuft quer

zum Magnetfeld gerichtet ab, es entsteht eine Quermagnetisierung. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses dephasieren die Protonen wieder, der Vorgang wird T2-Relaxation genannt, die dazu benötigte Zeit T2-Relaxationszeit und wird unter anderem durch die Gewebezusammensetzung der untersuchten Probe bestimmt.

Beide Relaxationsprozesse ermöglichen es, zwischen unterschiedlichen Geweben zu unterscheiden. Die Wichtung beider Prozesse relativ zueinander und der Bild- bzw. Gewebekontrast lassen sich über folgende drei Parameter steuern:

- die Echozeit TE
zeitliche Differenz zwischen eingestrahlteten Hochfrequenzimpuls und Meßbeginn des Echos
- Die Repititionszeit TR
zeitlicher Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hochfrequenzimpulsen
- der Flip-Winkel α
Winkel zwischen eingestrahltetem Hochfrequenzimpuls und Magnetfeldausrichtung

Das Meßprotokoll, die sogenannte Sequenz, bestimmt die Art und Weise der Einflußnahme auf die oben genannten Parameter.

Es wird grundsätzlich zwischen zwei Sequenztypen unterschieden, den sogenannten Spin-Echo-Sequenzen (SE) und den Gradienten-Echo-Sequenzen (GE). Bei den SE-Sequenzen wird nach Einstrahlen eines 90 Grad Hochfrequenzimpulses ein Spinecho durch Einstrahlen eines 180 Grad Invertierungsimpulses ausgelöst. Bei den GE-Sequenzen wird zunächst ein zweites Magnetfeld dem Feld des MR-Magneten überlagert. Dieses Feld ist jedoch nicht homogen und weist ein gewisses Gefälle, einen Gradienten auf und wird nach kurzer Zeit wieder abgeschaltet. Dann wird zur Echo-Auslösung ein genau entgegengesetzt gerichteter und gleichstarker Magnetfeldgradient für kurze Zeit hinzugeschaltet.

GE Sequenzen erlauben eine zeitlich schnellere Messung sind jedoch empfindlicher gegenüber Feldinhomogenitäten. Diese höhere Empfindlichkeit gegenüber äußeren Störeinträgen führt im Vergleich zu SE-Sequenzen zu einer beschleunigten Dephasierung der Protonenspins. Dieser Signalabfall bzw. diese Dephasierung bei GE-Sequenzen wird T2*-Relaxation genannt.

1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nicht invasive Methode. Sie ermöglicht die Darstellung von Hirnfunktionen auf kernspintomographischen Bildern. Wird eine Gehirnregion aktiviert, zum Beispiel der motorische Kortex durch Hand- oder Fingerbewegung, so kommt es in dieser Region zu einer lokalen Anhebung der Stoffwechselaktivität und einer erhöhten Sauerstoffextraktion. Hierdurch fällt der Anteil des oxygenierten Hämoglobins zunächst ab. Die Reduzierung der Oxygenation führt in einem zweiten Schritt, nach ungefähr fünf bis sechs Sekunden, zu einer reaktiven überproportionalen Mehrperfusion, die über den Zeitraum der Stimulation anhält und zum Abschluss wieder auf das Normalniveau abfällt. Dies und die hierdurch verursachten Signalintensitätsänderungen im Magnetresonanztomographen werden als hämodynamische Response Funktion (HRF) näher beschrieben (Fox und Raichle, 1986 und Punkt 1.3.1).

Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch. Diese unterschiedliche magnetische Eigenschaft führt zu Veränderungen des Verhältnisses der Magnetisierung von Hämoglobin in dem Magnetfeld, der sogenannten Suszeptibilität und damit zu Signaländerungen im Magnetresonanztomographen. Dieser Effekt wird als sogenannter BOLD- Kontrast (Blood Oxygenation Level Depend) bezeichnet, kann mit T2* gewichteten EPI Sequenzen (Echo Planar Imaging) gemessen werden und wurde vor ungefähr 20 Jahren von Ogawa et al. erstmalig beschrieben (Ogawa et al., 1990 und Bandettini et al., 1992). Die durch den BOLD-Effekt ausgelösten Suszeptibilitätsunterschiede ΔX sind relativ gering, Haacke gibt den Unterschied zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin mit $\Delta X = 0.01$ ppm an (Haacke et al., 1997). Der BOLD Kontrast wird unter Punkt 1.3.1 näher erläutert.

Die Lokalisation einer aktivierten Hirnregion in der fMRT gelingt durch den Vergleich zwischen Messungen bei Ruhebedingung und Messungen bei Aktivierung. Die Signaldifferenz zwischen Ruhe- und Aktivitätsbedingung liegt nur wenig über Hintergrundrauschen und Artefakten und ist unter anderem abhängig von der Feldstärke des Magnetresonanztomographen. Mit zunehmender Feldstärke steigt der zu beobachtende BOLD-Kontrast an, das Signal zu Rauschverhältnis wird besser (Turner

et al., 1993). In einer Studie von Krings et al. wird die mittlere Signaldifferenz bei 194 fMRT-Messungen bei 1,5 T mit 2,5% angegeben (Krings et al., 2001).

Deshalb sind relativ aufwendige Verfahren notwendig, um die Detektion des gewünschten BOLD-Effektes von Hintergrundrauschen und Artefakten zu unterscheiden.

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie wird das Gehirn in Ruhe und während der Aktivierung, zum Beispiel Fingerbewegungen zur Darstellung des motorischen Kortex, gemessen. Wegen der oben genannten geringen Suszeptibilitätsunterschiede ist es notwendig, die zu untersuchende Hirnregion mehrfach während Ruhebedingungen und während der Aktivierung zu messen (Turner et al., 1998). Die so gewonnenen Daten werden anschließend statistisch ausgewertet (Schad 2002 b).

Ziele der fMRT-Aufnahmenanalyse sind die Detektion der unter Stimulation aktivierten Areale und deren Darstellung. Ausgehend von abwechselnd unter Ruhe- und Stimulationsphasen erstellten Datenserien werden mittels statistischer Verfahren Parameterbilder, sogenannte „statistical parametric maps“ erstellt, in denen Regionen mit kortikaler Aktivierung durch erhöhte Parameterwerte repräsentiert werden (Friston et al., 1994. und 1995). Diese Parameterbilder lassen sich dann entsprechenden morphologischen Abbildungen überlagern. Abb. 1 verdeutlicht schematisch die Datenakquisition und -auswertung.

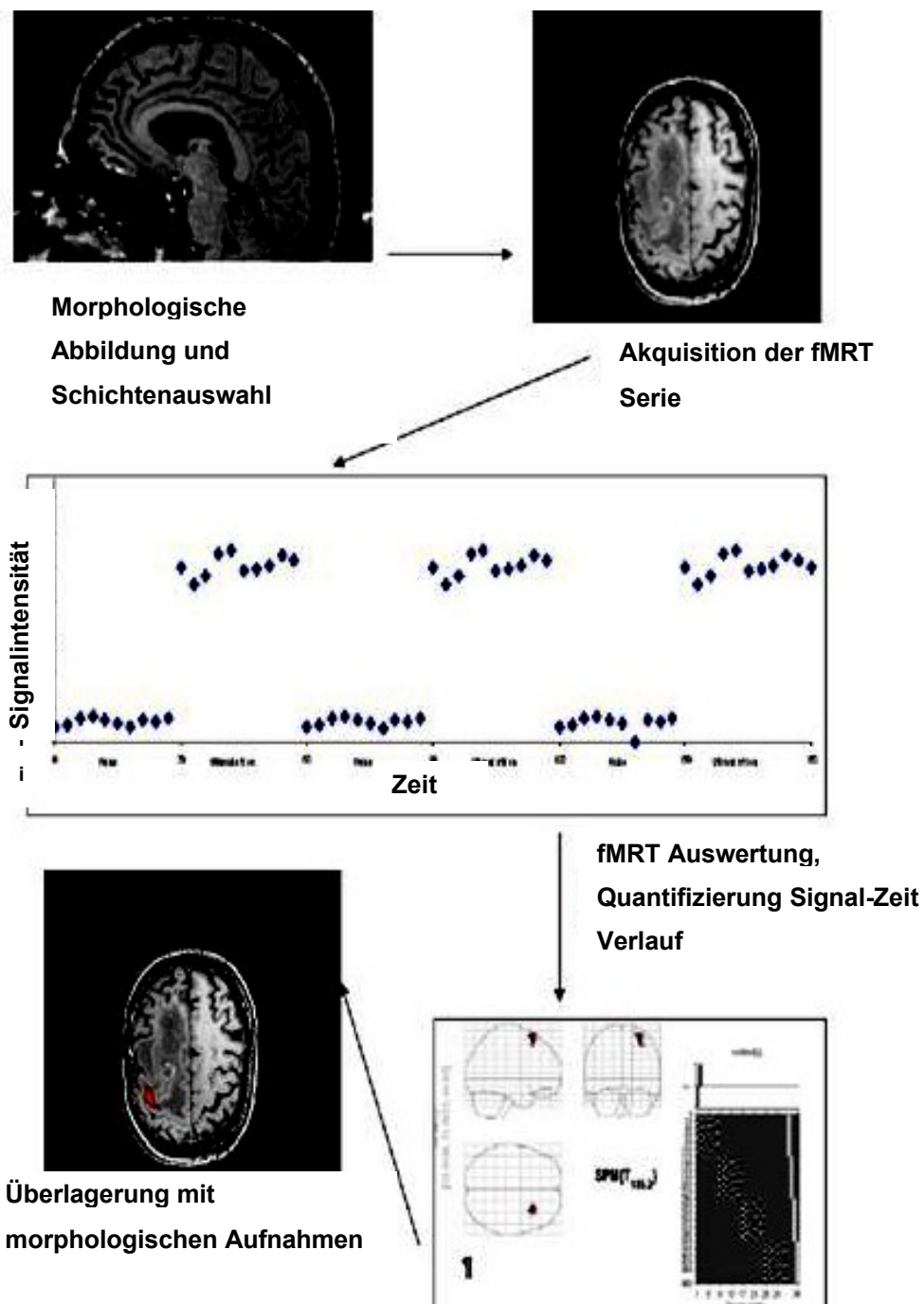


Abb. 1: Schema der Datenakquisition und –auswertung

Abgebildet sind die einzelnen Arbeitsschritte der Datenakquisition und –auswertung der fMRT-Untersuchung. Nach der anatomischen Festlegung des Messvolumens erfolgt die Aufnahme der fMRT- Datenserie. Hierbei wechseln sich Ruhe- und Stimulationsperioden ab. Aus dem so erhaltenen Datensatz werden bei der Auswertung Parameterbilder erzeugt, die die durch Stimulation aktivierten kortikalen Areale aufweisen. Diese Parameterbilder lassen sich den entsprechenden morphologischen Abbildungen überlagern.

1.3.1 Blood Oxygenation Level Depend BOLD-Kontrast und Hämodynamische Response Funktion HRF

Wie oben erwähnt entsteht der BOLD Kontrast durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichen oxygeniertem Hämoglobin und sauerstoffarmen desoxygeniertem Hämoglobin. Das oxygenierte Hämoglobin ist diamagnetisch mit negativer Suszeptibilität χ , das desoxygenierte Hämoglobin paramagnetisch (Ogawa et al. 1990).

Durch Aktivierung einer Hirnregion kommt es dort lokal zu einem Anstieg des Energieverbrauchs. Der Sauerstoffbedarf steigt und nach kurzzeitigem Abfall des Anteils von von oxygeniertem Hämoglobin kommt es zu einer reaktiven Mehrperfusion des aktivierten Hirnareals, der Anteil von oxygeniertem Hämoglobin steigt. Dieser Anstieg führt im Magnetresonanztomographen im Vergleich zu Ruhemessungen zu einem Signalanstieg. Nach Beendigung der Hirnaktivierung kehren die Stoffwechselaktivität und die Mehrperfusion wieder in die Ruhebedingungen zurück. Die durch diese Hämodynamik hervorgerufenen Signalveränderungen im MRT werden durch die Hämodynamische Response Funktion HRF beschrieben und sind in Abb. 2 dargestellt. Zum Nachweis dieser Signalveränderungen eignen sich $T2^*$ gewichtete Echo Planar Sequenzen (EPI) (Bandettini et al., 1992). Sie erlauben eine Datenerhebung des Gehirns in weniger als 100 ms, was sie unanfälliger gegen Bewegungsartefakte macht (Klose et al., 1997).

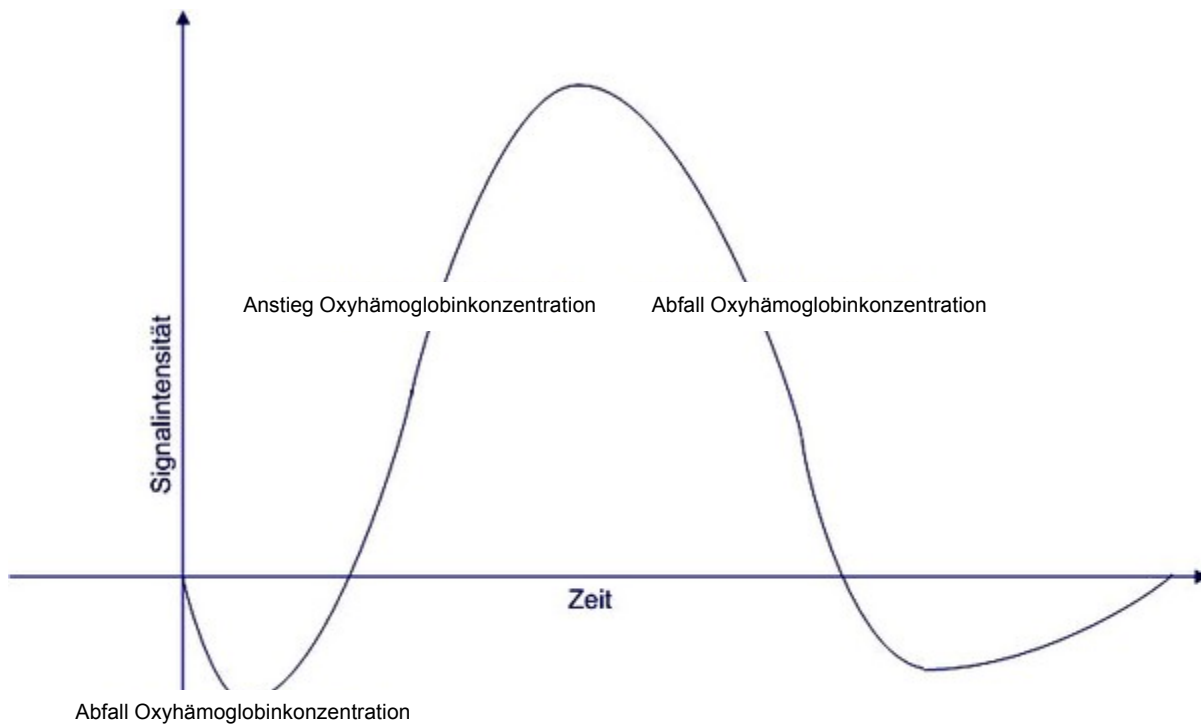


Abb. 2: Hämodynamische Response Funktion HRF

Dargestellt ist die Signalintensität in Abhängigkeit der Oxyhämoglobinkonzentration. Nach Aktivierung einer Hirnregion fällt die Oxyhämoglobinkonzentration ab und steigt durch reaktive Mehrperfusion überproportional über die Ausgangsruhekonzentration an. Nach Beendigung der Aktivierung fällt die Oxyhämoglobinkonzentration unterhalb der Ausgangsruhekonzentration ab und normalisiert sich anschließend wieder.

1.4 Elektrophysiologisches Hirnmapping

Das elektrophysiologische Hirnmapping beruht auf der elektrischen Erregbarkeit des Großhirns und wurde bereits 1870 erstmalig beschrieben (Fritsch und Hitzig, 1870). Steuert das Gehirn eine Funktion, wie z.B. Motorik oder Sensorik, so führt dies in dem entsprechenden Hirnareal zu Aktivitätsänderungen. Diese Aktivitätsänderungen wiederum bewirken elektrische Potentialänderungen an der Cortexoberfläche. Durch direkte elektrische Stimulation der Cortexoberfläche lassen sich umgekehrt Hirnregionen aktivieren, wodurch es zur Ausführung der im stimulierten Hirnareal repräsentierten Funktion kommt (Penfield und Boldery, 1937).

Dies ermöglicht zwei Arten der Kartierung. Zum einen kann durch direkte elektrische Stimulation des Cortex eine Aktivierung des stimulierten Hirnareals erreicht und die

dieser Lokalisation zugehörige Funktion ausgelöst sowie dokumentiert werden, was zum Beispiel beim Mapping der motorisch evozierten Potentiale (vgl. Punkt 1.4.2) gemacht wird. Zum anderen kann peripher eine Funktion aktiviert und die damit evozierten elektrischen Potentialänderungen an der Cortexoberfläche abgeleitet werden, was zum Beispiel beim Mapping der somatosensibel evozierten Potentiale (vgl. Punkt 1.4.1) gemacht wird.

Das elektrophysiologische Hirnmapping wird heute in der Neurochirurgie vor allem zur Überwachung der cortexnah im Gyrus prä- und postcentralis gelegenen Sensomotorik eingesetzt. Die im Folgenden beschriebene Phasenumkehr, somatosensibel und motorisch evozierten Potentiale kommen hierzu zum Einsatz.

1.4.1 Phasenumkehr und somatosensibel evozierte Potentiale SSEP-Mapping

Durch periphere elektrische Stimulation des Nervus medianus der kontralateralen Hand lassen sich im Bereich des sensomotorischen Cortex durch direkt Cortikal aufgelegte Oberflächenelektroden (Gridelektroden) somatosensibel evozierte Potentiale SSEP's ableiten (Lueders et al., 1983). Wegen des anatomischen Aufbaus von Gyrus prä- und postcentralis sind diese evozierten Potentiale dort entgegengesetzt geladen und es kommt zur so genannten Phasenumkehr, ein Spiegelbild der abgeleiteten elektrischen Potentiale. Auf diese Weise kann dann anhand der Phasenumkehr der Verlauf des sulcus centralis bestimmt werden (Cedzich et al., 1996).

1.4.2 Motorisch evozierte Potentiale MEP-Mapping

MEP-Mapping wird seit vielen Jahren in der Neurochirurgie zur Überwachung motorischer Funktion eingesetzt. Durch direkte elektrische Stimulation des motorischen Cortex mit zum Beispiel cortical aufgelegten Gridelektroden kommt es lokal zur Auslösung von Aktionspotenzialen, die über die motorischen Bahnen bis zur Muskulatur fortgeleitet werden und dort zur Aktivierung des Muskels führen. Damit das MEP-Mapping auch bei Operationen in Vollnarkose durchgeführt werden kann, wurden 1993 Narkoseverfahren hierzu modifiziert (Taniguchi et al., 1993). Der Patient darf während des Mappings nicht relaxiert sein, da ansonsten wegen der neuromuskulären Blockade keine motorisch evozierten Potentiale durch Elektromyographie abgeleitet werden können. Mit Hilfe der Elektromyographie lassen sich geringste muskuläre Aktivitäten nachweisen, noch lange bevor eine sichtbare muskuläre Kontraktion auftritt. Auf diese

Weise lassen sich mit der Elektromyographie die motorisch evozierten Potentiale aufzeichnen und man erhält so funktionelle Informationen über das stimulierte Hirnareal (Neuloh und Schramm, 2004; Malis et al., 1953).

1.5 Neuronavigation

Um die Manipulation am Gehirn durch die Operation so gering wie möglich zu halten, werden minimal invasive Zugangswege gewählt (Lumenta et al., 1997). Der Operateur sieht oft nur einen kleinen dreidimensionalen Ausschnitt des Gehirns, Orientierungspunkte sowie anatomische Landmarken können zusätzlich durch einen Tumor teilweise oder vollständig verändert sein. Neuronavigationssysteme helfen in der Neurochirurgie zur besseren Planung des optimalen operativen Zugangsweges und räumlich anatomischen Orientierung während der Operation. Seit der Einführung der Neuronavigation 1986 ist die Verwendung dieses Hilfsmittels bei neurochirurgischen Eingriffen mittlerweile zur Routine geworden (Roberts et al., 1986).

Ein Neuronavigationssystem besteht aus einem leistungsfähigen Computer und einem Kamerasystem zur Erfassung der Position von Instrumenten und Referenzierungsmarkern an der Oberfläche des Operationsfeldes. Zur Vorbereitung der Navigation werden diese Referenzierungsmarken, so genannte Fiducials am Kopf des Patienten appliziert, anschließend wird eine hochaufgelöste isotrope Kernspin- oder Computertomographie des Kopfes durchgeführt und die Bilddaten in das Navigationsgerät überspielt. Die isotrope Datenerhebung erlaubt eine freie Reformatierung der MRT- bzw. CCT Bilder.

Vor dem Beginn der Operation ist eine sogenannte Referenzierung notwendig. Bei diesem Referenzierungsprozess werden durch den Navigationscomputer im Operationssaal die durch das Kamerasystem und einem Pointer bestimmten realen Positionen der Oberflächenreferenzierungsmarken mit der Position dieser Marker im Bilddatensatz in Übereinstimmung gebracht. Nachdem der Referenzierungsprozess abgeschlossen ist, kann der Pointer verwendet werden, um eine Position im realen Operationsfeld der virtuellen Position auf den Bilddaten zuzuordnen. Schnittbilder mit frei wählbaren Schnittrichtungen werden mit der Pointerspitze auf einem Bildschirm (siehe Abb. 3) angezeigt.

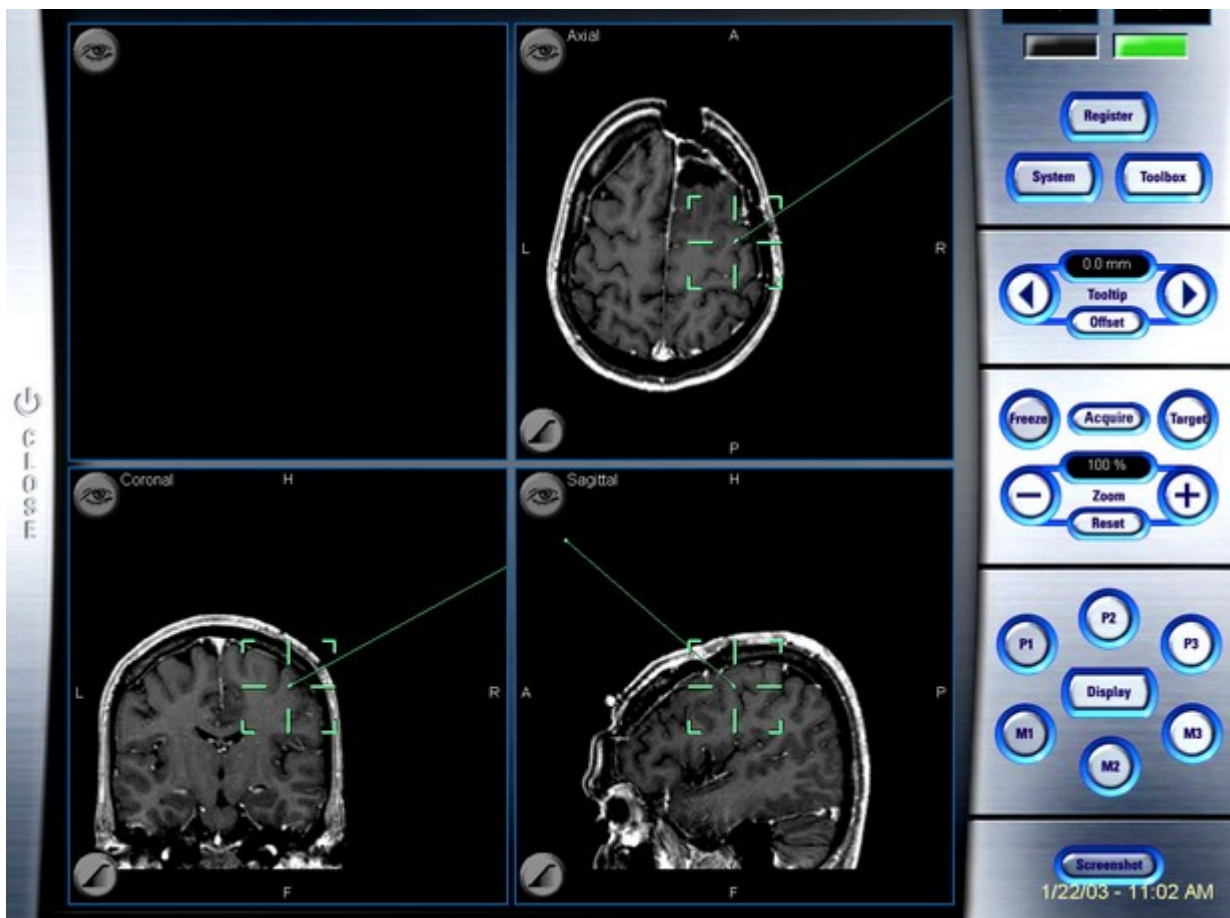


Abb. 3: Screenshot

Die Lage der Pointerspitze (hier grün) des Neuronavigationssystem ist auf axialer, coronarer und sagittaler Projektion auf dem MRT- Datensatz dargestellt.

1.6 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war es, einen direkten Vergleich zwischen fMRT und elektrophysiologischen Hirnmapping zu ermöglichen, um so eine Validation dieser Methoden zu schaffen. Dazu wurde:

1. die fMRT zur präoperativen Planung genutzt
2. die fMRT durch Implementierung in das Neuronavigationssystem auch intraoperativ verwendet und vor allem
3. die navigierten Gridelektrodenpositionen im MRT-Datensatz eingefügt, die nicht navigierten Gridelektroden rekonstruiert und gemeinsam mit den fMRT Ergebnissen auf einer dreidimensionalen MRT-Abbildung dargestellt.

2 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel wird zunächst das Patientenkollektiv vorgestellt und beschrieben und die verwendeten Geräte sowie die benutzte Software aufgelistet. Im Anschluß werden der Versuchsaufbau, die Durchführung und Auswertung näher erläutert.

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von September 2001 bis Juni 2003 wurden 18 Patienten mit unterschiedlichen cerebralen Raumforderungen im Bereich des sensomotorischen Cortex untersucht (10 Männer und 8 Frauen, im Alter von 35 Jahren bis 72 Jahren, Mittelwert 51 Jahre).

Eine Übersicht der einzelnen Patienten mit deren Raumforderungen wird in Tabelle 1 dargestellt.

Einschlußkriterien waren:

Patienten mit zentraler Raumforderung im Bereich des sensomotorischen Cortex vor geplanten operativen neurochirurgischem Eingriff unter Anwendung der Neuronavigation

Ausschlußkriterien waren:

absolute Kontraindikationen für die Messung im Kernspintomographen, wie zum Beispiel das Vorhandensein eines Herzschrittmachers, von magnetischen Innenohrimplantaten, magnetischen Fremdkörpern in Gefäß- oder Organnähe, magnetischen Gefäßclips, großflächige Tattoos, Schwangerschaft, schwere Klaustrophobie, Zustand nach Herzklappenersatz oder Koronarstentung.

Weitere Ausschlußkriterien waren fehlende Compliance oder mangelnde koordinative Fähigkeit zum Ausführen des motorischen Paradigmas bei der fMRT- Messung.

Nr.	m/w	Alter	Raumforderung
1	m	59	GBM li postzentral
2	m	39	GBM li multilokulär
3	m	35	GBM li praezentral
4	w	72	Metastase re praezentral
5	m	60	Gangliogliom re praezentral
6	m	66	Infarkthöhle li praezentral
7	w	66	GBM li postzentral
8	m	64	Meningeom re präzentral
9	w	43	anaplastisches Astrozytom re frontozentral
10	m	65	Metastase re praezentral
11	w	39	anaplastisches Oligoastrozytom li
12	w	64	V.a. Gliom li zentral
13	w	41	demyelinisierende Leukenzephalitis re postzentral
14	w	49	Meningeom re
15	m	68	V.a. Gliom re postzentral
16	m	64	GBM re praezentral
17	m	37	V.a. niedrig malignes Gliom re praezentral
18	w	41	re frontaler Tumor

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Übersicht der Patienten in fortlaufender Nummerierung mit Geschlecht und Hirnläsion

2.2 Geräte und Software

Folgende Geräte wurden verwendet:

- Phillips Intera 3T whole body scanner, Phillips Medical System, Best, Niederlande
- Phillips Intera 1,5T whole body scanner, Phillips Medical System, Best, Niederlande
- Phillips NT 1,5 whole body scanner, Phillips Medical System, Best, Niederlande
- handelsüblicher PC
- handelsübliche digitale Fotokamera
- BrainLab Vector Vision Neuronavigator, BrainLab neurosurgery solutions, Westchester, IL, USA
- Nicolet Viking IV Neurostimulator,
- ADTech Gridelektroden 2 mal 8 und 4 mal 8,

Folgende Software wurde zur Datenauswertung und Bildbetrachtung verwendet:

- MatLab 6.1, MathWorks, Natick, MA, USA
- rec2analyze, L. Scheef, Radiologische Klinik, Universität Bonn
- nGrid, L. Scheef, Radiologische Klinik, Universität Bonn
- reconGrid, L.Scheef, Radiologische Klinik, Universität Bonn
- MRicro, Ch. Rorden, psychology, Nottingham, England
- BET, M. Jenkinson, Steve Smith's Brain Extraction Tool, Oxford, England
- SPM 99, Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, England

2.3 Versuchsaufbau

Diese Studie gliedert sich in vier Teile, die im weiteren Verlauf ausführlich beschrieben werden und in Abb. 4 schematisch dargestellt sind:

- 1) präoperative Datenerhebung (vgl. Punkt 2.4)
fMRT-Messung und Erhebung eines isotropen T1 gewichteten strukturellen MRT Datensatzes für die spätere Neuronavigation
- 2) präoperative Datenanalyse (vgl. Punkt 2.5)
Auswertung der fMRT-Daten auf einem externen PC und Überlagerung der funktionellen Ergebnisse auf den Navigatordatensatz
- 3) intraoperative Datenerhebung (vgl. Punkt 0)
elektrophysiologische Hirnmapping durch direkte kortikale Stimulation mittels cortical aufgelegter Gridelektroden mit Phasenumkehr und Ableitung motorisch evozierter Potentiale. Lagebestimmung möglichst aller im Operationsfeld liegender Gridelektroden durch Neuronavigation.
- 4) postoperative Datenanalyse (vgl. Punkt 2.7)
Bestimmung der Lagekoordinaten von den in der Operation navigierten Gridelektroden und Überlagerung auf den Navigatordatensatz (nGrid, L. Scheef), sowie Rekonstruktion und Überlagerung der Lagekoordinaten von den nicht navigierten Gridelektroden (reconGrid, L. Scheef).
Abschließende gemeinsame Darstellung des rekonstruierten Gridelektrodenmittels mit dem Ergebnis der fMRT auf einer dreidimensionalen T1 gewichteten strukturellen MRT Hirnoberfläche des Patienten.

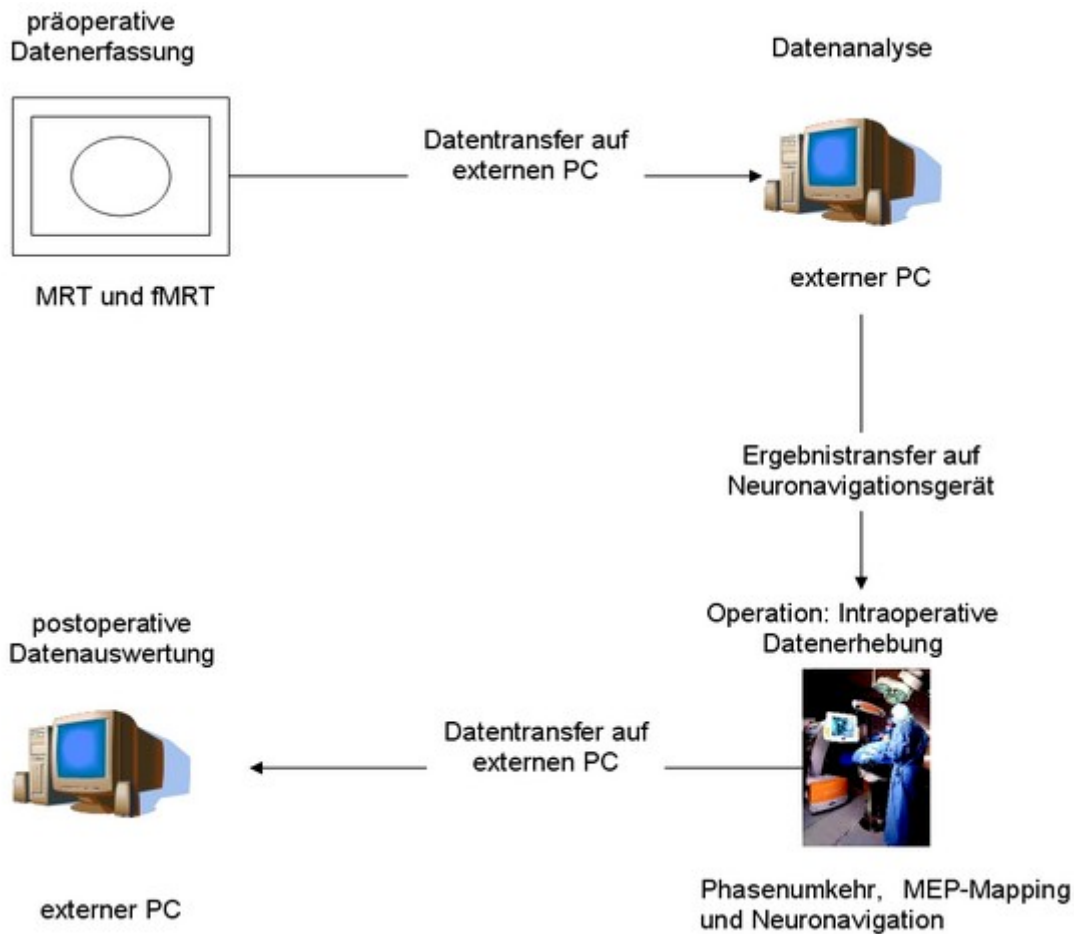


Abb. 4: Schematischer Versuchsaufbau

Bei der präoperativen Datenerfassung wurden die fMRT-Daten mit motorischen Paradigma zur Handlokalisierung und der Navigatordatensatz erhoben und zur Datenanalyse auf einen externen PC transferiert. Bei der Datenanalyse erfolgten die Auswertung der fMRT und die Überlagerung der Ergebnisparameter auf den Navigatordatensatz. Dieser Navigatordatensatz wurde in das Neuronavigationssystem geladen. Intraoperativ fand das elektrophysiologische Hirnmapping statt. Phasenumkehr und motorisch evozierte Potentiale wurden zur differenzierung des sensomotorischen Kortex genutzt, die Lage einiger zur direkten kortikalen Stimulation genutzten Gridelektroden wurde navigiert. Postoperativ wurden die Lagekoordinaten der navigierten Gridelektroden bestimmt, in den Navigatordatensatz implementiert, die fehlenden Lagekoordinaten der restlichen Gridelektroden berechnet und ebenfalls in den Navigatordatensatz implementiert. Es erfolgte eine abschließende gemeinsame Darstellung des rekonstruierten Gridelektrodenrasters und des fMRT-Ergebnisses auf dem Navigatordatensatz.

Nach der Diagnose- und Operationsindikationstellung einer Hirnläsion in der Zentralregion im Bereich des motorischen Handareals wurden die Patienten zunächst über die Operation und diese Studie ausführlich informiert und aufgeklärt. Zur

präoperativen Planung wurde eine MRT Untersuchung zum Erheben eines Navigatordatensatzes und eine fMRT Untersuchung zur Lokalisation des motorischen Handareals durchgeführt.

2.4 Präoperative Datenerhebung

Ein bis drei Tage vor der geplanten neurochirurgischen Operation erfolgte die präoperative Datenerhebung. Zur Vorbereitung der Neuronavigation wurden fünf infrarotreflektierende Marker, so genannte Fiducials, am Kopf der Patientin/ des Patienten plaziert und fixiert. Die Position der Fiducials wurde so gewählt, dass alle fünf Marker im Operationssaal im optischen Feld der Infrarotkamera des verwendeten Neuronavigationsgerätes liegen werden.

Abb. 5 zeigt einen im OP-Saal gelagerten Patienten. Der Kopf ist in eine Mayfieldklemme eingespannt, der Pointer wird zur Referenzierung des Neuronavigationssystemes auf einen, der oben genannten Fiducials gehalten.

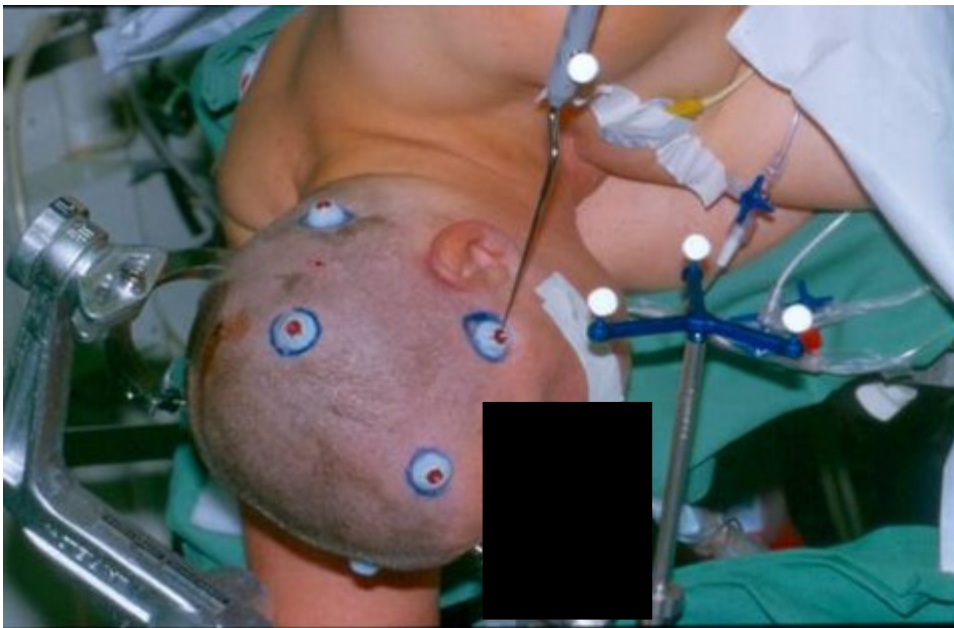


Abb. 5: Referenzierung der Neuronavigation nach Patientenlagerung im OP-Saal

Abgebildet ist ein im Operationssaal gelagerter Patient. Der Kopf ist in eine Mayfieldklemme eingespannt, zur Referenzierung des Neuronavigationssystem wird gerade der Pointer auf einen Fiducial gehalten.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie und die Erhebung des Navigatordatensatzes wurden einzeitig durchgeführt. Die Patienten erhielten vor dem

Beginn der funktionellen Magnetresonanztomographie eine Einweisung in die Methodik. und sollten das zur Lokalisation des Handareals benutzte motorische Paradigma üben. Als motorisches Paradigma diene das sogenannte Fingertapping, repetitive Oppositionsbewegungen des Daumens zu den Fingern D II-V.

2.4.1 Messtechnik und Sequenzen

Es wurden folgende Sequenzen verwendet:

fMRT

- im Phillips Intera 3T whole body scanner:
fMRI: Single Shot GE EPI, TE/TR/FLIP = 30ms/3000ms/90°, Auflösung 3,59 mm x 3,59 mm x 3,59 mm
- im Phillips Intera 1,5T whole body scanner:
fMRI: Single Shot GE EPI, TE/TR/FLIP = 50ms/3000ms/90°, Auflösung 4 mm x 4 mm x 4 mm
- im Phillips NT 1,5 whole body scanner:
fMRI: Single Shot GE EPI, TE/TR/FLIP = 50ms/3000ms/90°, Auflösung 4 mm x 4 mm x 4 mm

Bei den fMRT Messungen wurde in transversalen Schichten gemessen, die parallel zu einer Linie zwischen vorderer und hinterer Kommissur (AC/PC) ausgerichtet waren.

Navigatordatensatz

- im Phillips Intera 3T whole body scanner:
3D T1 TFE GE EPI, TR/TE/FLIP = 8ms/3,7ms/8°, Auflösung 1 mm x 1 mm x 1 mm
- im Phillips Intera 1,5T whole body scanner:
3D T1 GE EPI, TE/TR/FLIP , Auflösung 1 mm x 1 mm x 1 mm
- im Phillips NT 1,5 whole body scanner:
3D T1 GE EPI, TE/TR/FLIP , Auflösung 1 mm x 1 mm x 1 mm

2.4.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie und Navigatordatensatz

Zur Lokalisation des motorischen Handareals erfolgte die funktionelle Bildgebung mit dem oben beschriebenen Fingertapping als Paradigma im Blockdesign kontralateral und zur Kontrolle auch ipsilateral zur Hirnläsion an einem der oben genannten

Magnetresonanztomographen mit einer Quadratur-Kopfspule. Der verwendete Kernspintomograph richtete sich nach der Verfügbarkeit.

Um Bewegungsartefakte während der Messung so gering wie möglich zu halten, wurde der Kopf des Patienten in der Kopfspule mit Schaumstoffkeilen und einem Klettstreifen fixiert, der Patient, bzw. die Patientin wurde angewiesen, während der Messung so still wie möglich zu liegen.

An der Kopfspule war ein Spiegel befestigt, so dass die Patienten die Möglichkeit hatten, aus der Magnetresonanzzöhre hinaus auf eine halbdurchlässige Plexiglasscheibe zu schauen. Auf diese wurden dem Patienten mit Hilfe eines Beamers jeweils der Beginn der Stimulations- und Ruhephasen signalisiert. Die Stimulations- und Ruhedauer wechselten alle 30 Sekunden, es gab je 6 Perioden und die Messung startete mit der Ruhephase. Die Mitarbeit des Patienten wurde überwacht.

Abb. 6 zeigt schematisch die fMRT-Messung und das Studiendesign.

Am Ende der kernspintomographischen Messung wurde der hochaufgelöste, isotrope dreidimensionale T1 gewichtete Navigatordatensatz für die Neuronavigation vor und nach Gabe von Kontrastmittel (Gadolinium DTPA) erhoben.

Die so gewonnenen Daten wurden zur weiteren Auswertung via FTP Netzwerktransfer auf einen handelsüblichen PC übertragen.

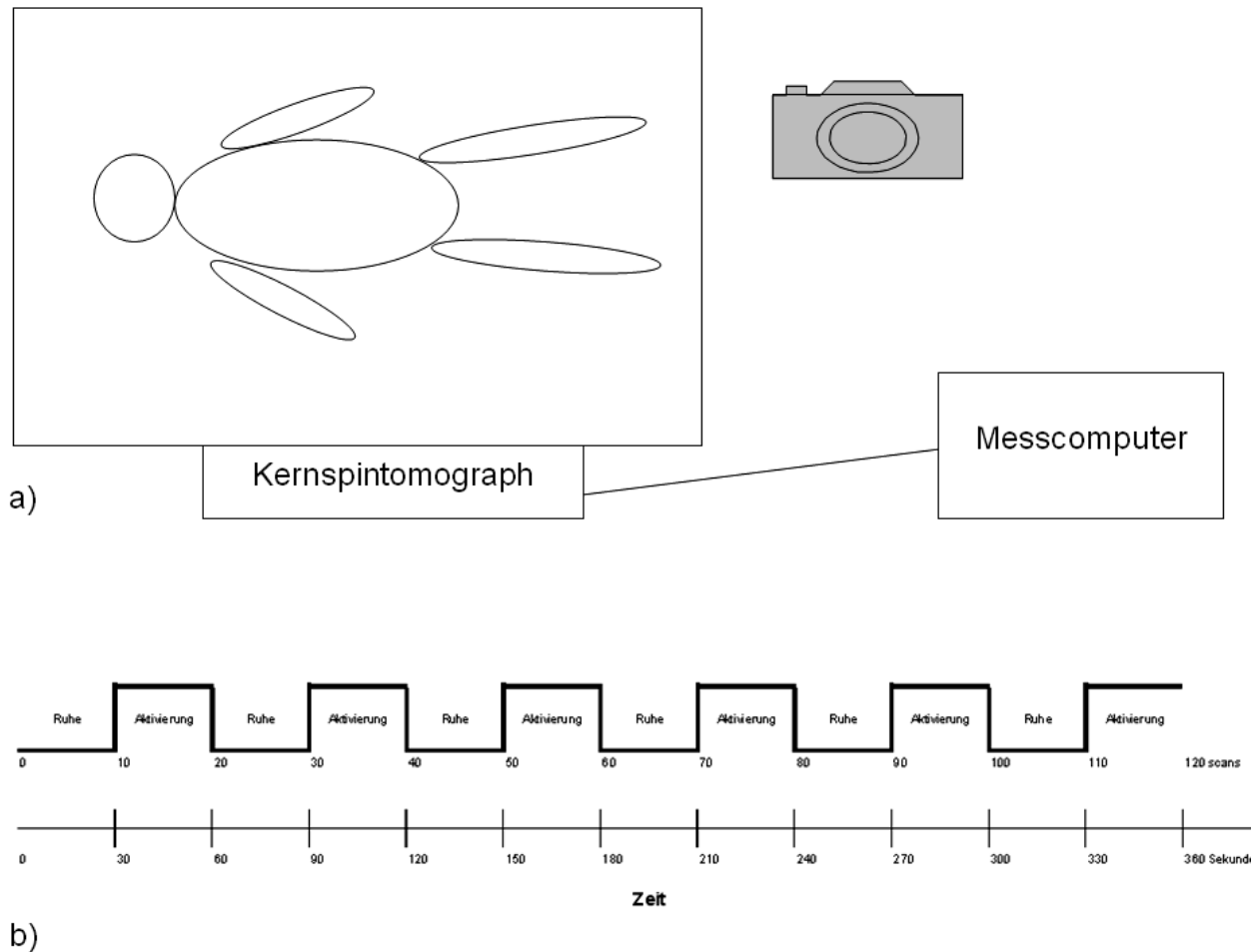


Abb. 6: Schema der fMRT- Messung und des Studiendesigns

Skizze a) zeigt die videoüberwachte Messung im Magnetresonanztomographen; Skizze b) verdeutlicht das „Blockdesign“ der fMRT- Untersuchung: alle 30 Sekunden wechselten Ruhe- und Aktivitätsphase, begonnen wurde mit der Ruhephase und es gab insgesamt sechs Wiederholungen.

2.5 Präoperative Datenanalyse

Nach dem Datentransfer auf einen externen PC mussten die Messdaten zunächst zur weiteren Bearbeitung mit dem Analyseprogramm SPM 99 in das für SPM 99 lesbare *Analyze Dateiformat* konvertiert werden. Dies geschah mit *rec2analyze* (L. Scheef) unter MatLab.

2.5.1 Auswertung der fMRT

Die Auswertung funktioneller Daten gliedert sich in drei Abschnitte: 1. Vorverarbeitung, 2. Modellerstellung sowie Fitten der Daten mit dem erstellten Modell und 3. die

statistische Auswertung im eigentlichen Sinne. Die Vorverarbeitungsschritte sind zeitlich-räumliche Transformationen, deren Ziel es ist artifizielle Varianzkomponenten, wie sie durch die Aufnahmetechnik oder Kopfbewegungen entstehen, zu reduzieren. Bei der Modellerstellung werden unter der Berücksichtigung der Verhaltensdaten die Stimuli gruppiert und nach den verschiedenen Bedingungen eingeteilt. Es werden Covarianten sowie die hämodynamische Antwortfunktion für das Experiment definiert. Auf diese Weise werden bedingungsspezifische hypothetische Signalzeitverläufe konstruiert. Das so erhaltene Modell wird unter Zuhilfenahme des Allgemeinen Linearen Modells (GLM, general linear Modell) voxelweise in die Daten gefittet. Als Ergebnis erhält man statistische Karten, die Aussagen über regionale Hirnaktivitäten in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen zulassen. Der zu einem bestimmten Signifikanzniveau gehörende Schwellenwert wird mit Hilfe der Gaussian-Random-Field-Theorie ermittelt. Die fMRT-Auswertung erfolgte mit SPM 99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) unter MatLab und umfaßte die Schritte Bewegungskorrektur, smoothing, Model Specification, sowie Kontrastberechnung und Signifikanzabschätzung. Die erforderlichen mathematischen Algorithmen zur Analyse sind in SPM 99 vollständig implementiert und die grundsätzlichen Prinzipien der fMRT-Auswertung werden in den Arbeiten von Friston et al. 1994 und 1995 beschrieben.

1. Vorverarbeitung

Bewegungskorrektur, realignment

Die Auswertung funktioneller Daten beruht auf der voxelweisen Detektion von zeitlich veränderten Signalintensitäten. Trotz Fixierung des Kopfes mit Schaumstoffkeilen und Haltebändern treten selbst bei kooperativen Patienten Kopfbewegungen von 1 mm und mehr auf, was zu Bewegungsartefakten/räumlichen Fehlzunordnungen im zeitlichen Verlauf führt. Diese Bewegungsartefakte bereiten für die Analyse ein großes Problem, insbesondere wenn diese Paradigmen synchron erfolgen.

Deshalb muss im ersten Schritt der Analyse eine Bewegungskorrektur durchgeführt werden. Hierbei werden die Effekte der Kopfbewegung in erster Ordnung korrigiert und die Bewegungsartefakte minimiert. Wir führten die Bewegungskorrektur mit der „realign Funktion“ von SPM 99 durch.

Räumliche Filterung, smoothing

Funktionelle Daten werden im Allgemeinen räumlich geglättet. Dies geschieht aus folgenden Gründen: 1. zur Erhöhung des Signal zu Rausch Verhältnisses durch die gewichtete Mittelung der Zeitverlaufskurven unmittelbar benachbarter Voxel, 2. zur „Normalisierung“ der Fehlerterme, die nach dem allgemeinen Grenzwertsatz der Statistik erreicht wird und eine notwendige Voraussetzung für die Anwendbarkeit parametrischer Tests ist und 3. zur räumlichen Glättung der Signalvarianz als Grundvoraussetzung zur Anwendbarkeit der „Gaussian-Random-Field Theorie. Wir führten die räumliche Glättung mit der „smooth Funktion“ von SPM 99 durch, die Daten wurden dabei mit der doppelten Voxelauflösung „gesmoothed“ und hochinterpoliert.

Siehe hierzu auch die arbeiten von Kiebel et al. 1999, Sukstanskii und Yablonskiy 2004 sowie das *basic tutorial on smoothing* von Matthew Brett auf der Internetseite: <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/smoothing.html>.

2. Modellerstellung und fitten der Daten mit dem erstellten Modell model specification

Die Auswertung funktioneller Daten entspricht einer Aufspaltung der beobachteten Zeitsignalkurven in neurophysiologisch relevante Datenanteile, konfundierende Anteile und Fehlerterme. Die Trennung zwischen relevanten, konfundierenden und Residualanteilen erfolgt im Rahmen des allgemeinen linearen Modells (GLM).

Es wird versucht, für jede Bedingung den Signalverlauf zu modellieren und an die Daten zu fitten. Hierbei erhält man für jede Bedingung eine Amplitudenabschätzung und einen Fehlerterm.

Die Modellerstellung erfolgte mit der fMRI-model Funktion von SPM 99.

3. Statistische Auswertung: Kontrastberechnung und Signifikanzabschätzung Result

Die statistische Auswertung der in das Modell gefitteten Daten erfolgte mit einem T-Test. Dabei wurde voxelweise nach unterschiedlichen Signalintensitäten zwischen Ruhe- und Aktivitätsbedingung getestet.

Für die in den 1,5T Geräten gemessenen Patienten wählten wir einen p-Wert von 0,05 und eine Clustergröße von 10 Voxeln, für die im 3T gemessenen Patienten einen p-Wert von 0,005 sowie eine Clustergröße von 10.

2.5.2 Überlagerung des fMRT-Ergebnisses auf den Navigatordatensatz

Zur Darstellung der Ergebnismaps der funktionellen Magnetresonanztomographie auf dem Navigatordatensatz müssen die Daten dieser Messungen in den gleichen stereotaktischen Raum gebracht werden. Hierzu wurde eine Koregistrierung mit der *Coregister Funktion* von SPM 99 durchgeführt.

Die koregistrierten Ergebnismaps wurden dem Navigatordatensatz überlagert und farblich dargestellt, so dass die funktionellen Informationen der fMRT-Untersuchung auf dem strukturellen Navigator-MRT verfügbar waren.

Abb. 7 zeigt ein überlagertes koregistriertes Ergebnismap der fMRT auf einem MRT Navigatordatensatz.

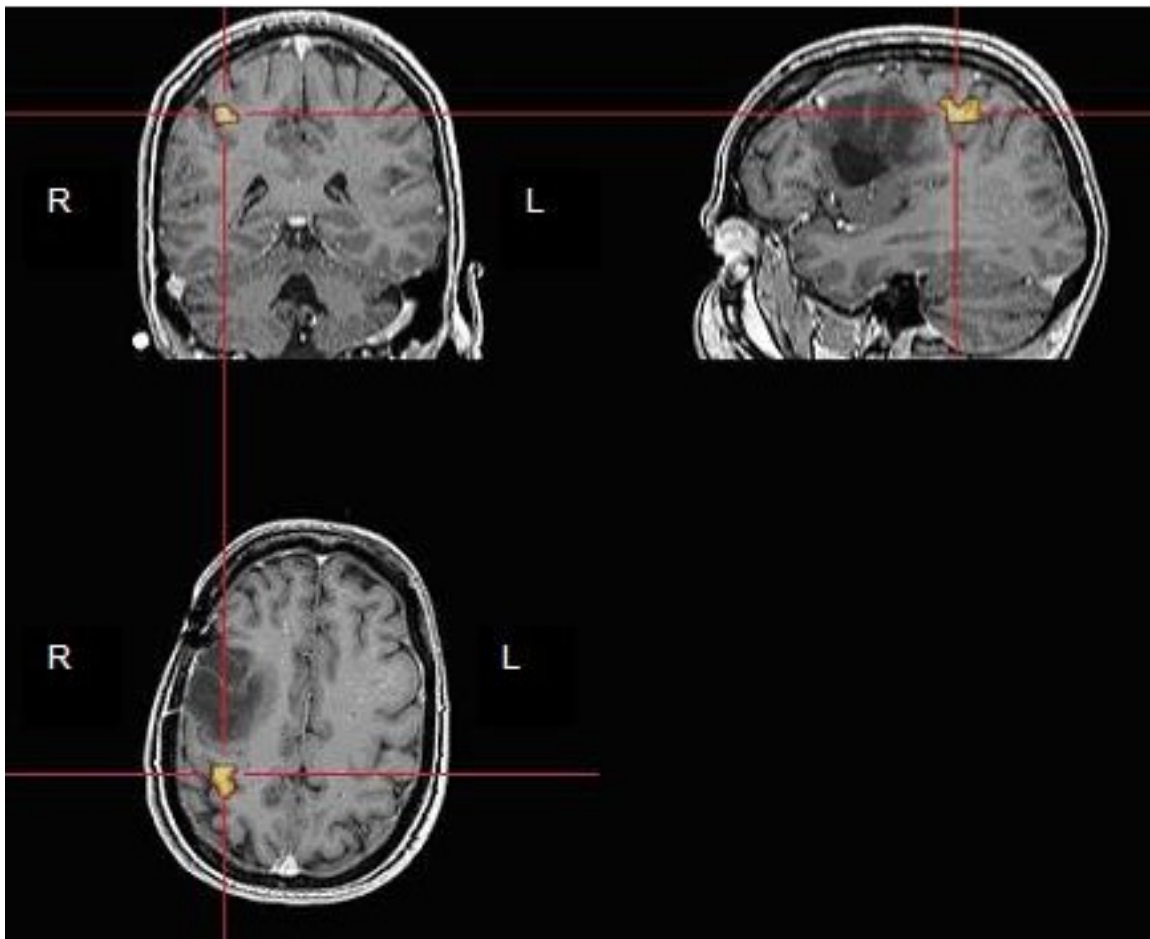


Abb. 7: Navigator MRT mit überlagertem fMRT- Ergebnis

Abgebildet ist das dem Navigatordatensatz überlagerte fMRT- Ergebnis auf coronarer, sagitaler und axialer Schicht. Das rote Kreuz zeigt auf das durch die fMRT- Untersuchung detektierte motorische Handareal der linken Hand im sensomotorischen Kortex der rechten Hirnhemisphäre.

Dieser Datensatz wurde via Netzwerktransport in den Operationssaal an das Navigationsgerät Vector Vision der Firma BrainLab exportiert und diente dort dem Neurochirurgen zur Planung, Durchführung und Orientierung vor und während der Operation.

2.6 Intraoperative Datenerhebung

Mit Unterstützung der Neuronavigation wurde das Trepanationsfeld festgelegt. Das bei dieser Studie verwendete rahmenlose Neuronavigationssystem (Vector Vision System der Fa. BrainLab) nutzt ein Infrarotkamarasystem und infrarotreflektierende Marker (Fiducials). Die Technik ist 1999 ausführlich beschrieben worden (Gumprecht et al., 1999).

Nach erfolgter Trepanation wurden die Gridelektroden der Firma ADTech (2x8 bzw. 4x8, je nach Größe der Trepanation) auf dem Cortex platziert und mit den elektrophysiologischen Untersuchungen begonnen.

Abb.: 8 zeigt ein Schema der verwendeten Gridelektroden. Die einzelnen Gridelektroden sind durchnummeriert.

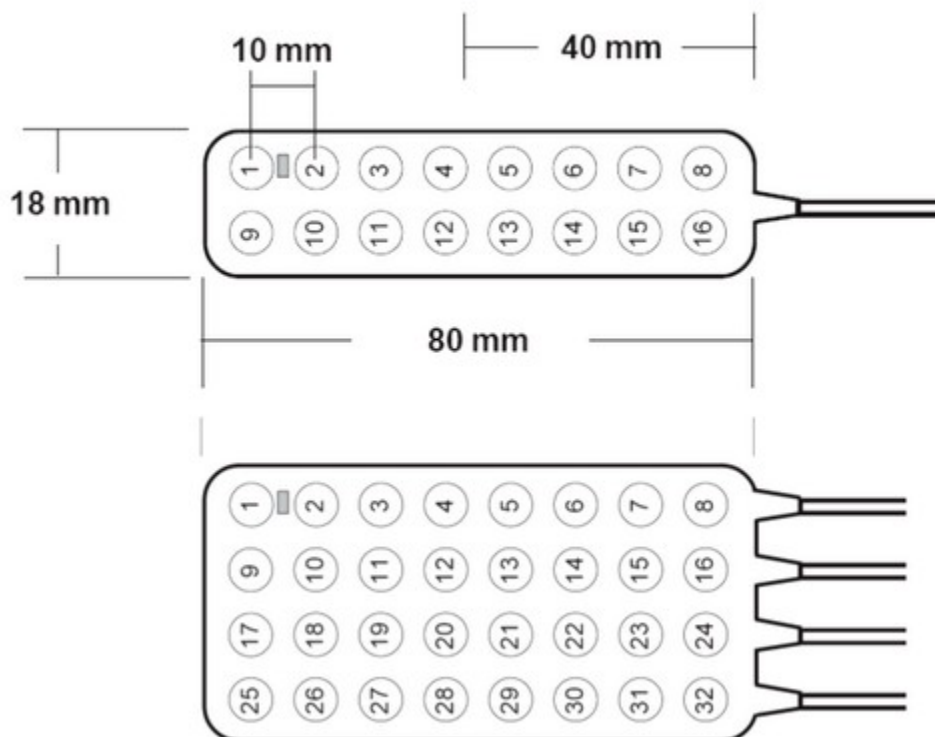


Abb.: 8: Schema der verwendeten Gridelektroden

Die Lage des Elektrodengitters wurde in Abhängigkeit vom Ergebnis der Phasenumkehr variiert. Nach endgültiger Positionierung des Elektrodengitters wurde die Lage möglichst aller im Trepanationsfeld liegender Gridelektroden mit dem Neuronavigator bestimmt, die Screenshots gespeichert und das Operationsfeld digital fotografiert.

Abb. 9 zeigt ein Foto des Operationsfeldes nach positioniertem Gridelektrodengitter (2 x 8). Die Gridelektrodennummern 1-6 und 9-14 wurden hier subdural über das Trepanationsfeld hinaus vorgeschoben.

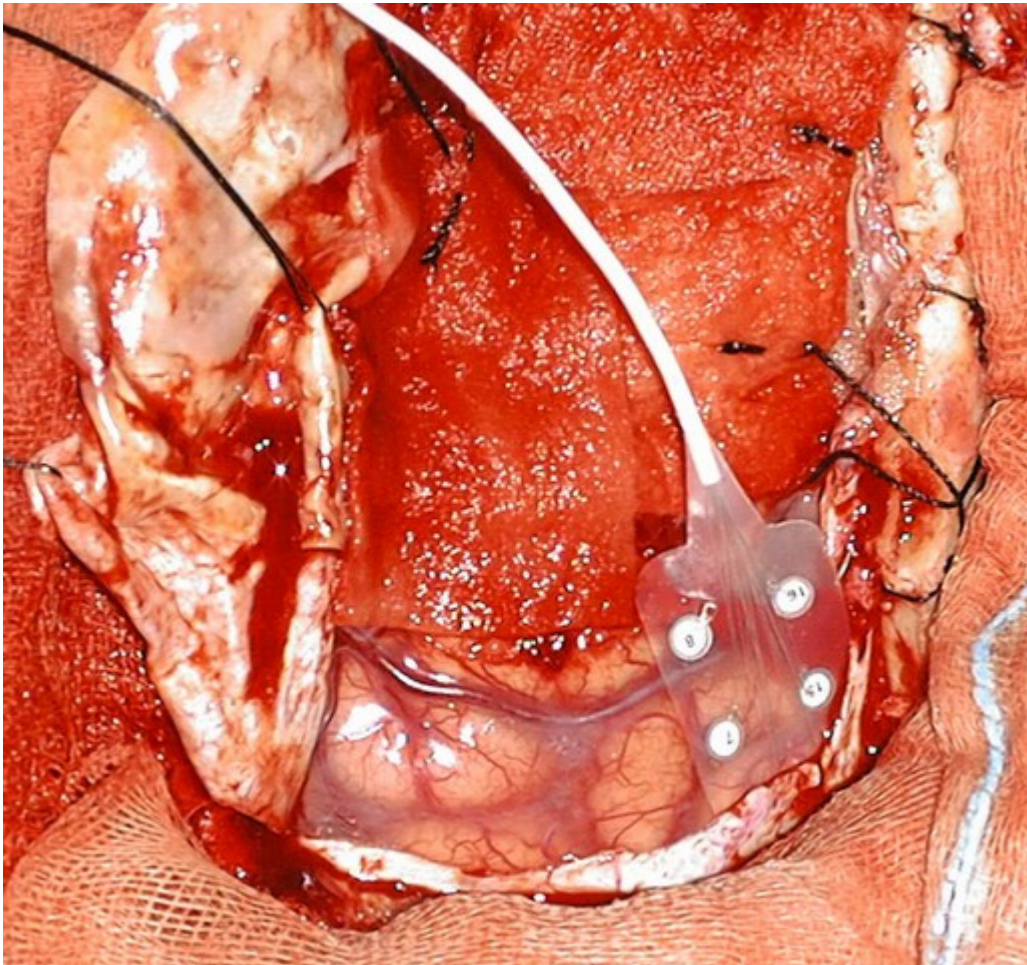


Abb. 9: OP Foto

Die Abbildung zeigt ein Foto des Operationsfeldes nach erfolgter Trepanation. Ein 2 x 8 Gridelektrodengitter der Firm ADTech ist auf der Hirnoberfläche plaziert, wobei 12 der 16 Gridelektroden subdural über das Trepanationsfeld hinaus vorgeschoben wurden.

Zum Komplettieren des elektrophysiologischen Hirnmappings wurde ein MEP-Mapping durchgeführt. Durch elektrische direkte kortikale Stimulation über die aufgelegten Gridelektroden wurden motorisch evozierte Potentiale ausgelöst, die muskulären

Reaktionen mittels Elektromyographie (EMG) an der Thenar- und Hypothenarmuskulatur, den Handgelenksflexoren, sowie am Musculus tibiales anterior abgeleitet und die Ergebnisse dokumentiert.

2.7 Postoperative Datenauswertung

Die postoperative Datenauswertung bestand aus der Übertragung der intraoperativ navigierten Gridelektroden in den Navigatordatensatz, aus der Rekonstruktion der nicht navigierten Gridelektroden und aus der gemeinsamen Darstellung der fMRT-Ergebnisse, sowie des rekonstruierten Gridelektrodengitters auf der Cortexoberfläche des Navigatordatensatzes.

Hierzu wurden mit den Screenshots der navigierten Gridelektroden deren Lagekoordinaten bestimmt und mit nGrid (L.Scheef) in den Navigatordatensatz übertragen. Die Lagekoordinaten der nicht navigierten Gridelektroden wurden mit reconGrid (L.Scheef) errechnet und ebenfalls in den Navigatordatensatz übertragen.

Um eine dreidimensionale Darstellung des rekonstruierten Gridelektrodengitters auf der Cortexoberfläche zu ermöglichen, wurden mit Hilfe von BET (M.Jenkinson) extracerebrale Liquor-, Dura- und Schädelkalottenanteile entfernt.

Die gemeinsame zwei- und dreidimensionale Darstellung des rekonstruierten Gridelektrodengitters und der Ergebnismaps der fMRT erfolgte mit MRico (Rorden und Brett, 2000).

Abb. 10 zeigt eine 3D Darstellung mit rekonstruiertem Gridelektrodengitter und überlagertem fMRT.

Diese neu entwickelte Rekonstruktionsmethode macht den direkten Vergleich der präoperativ durch die funktionelle Magnetresonanztomographie gewonnenen Informationen mit den intraoperativ durch elektrophysiologisches Mapping festgestellten Ergebnissen möglich.

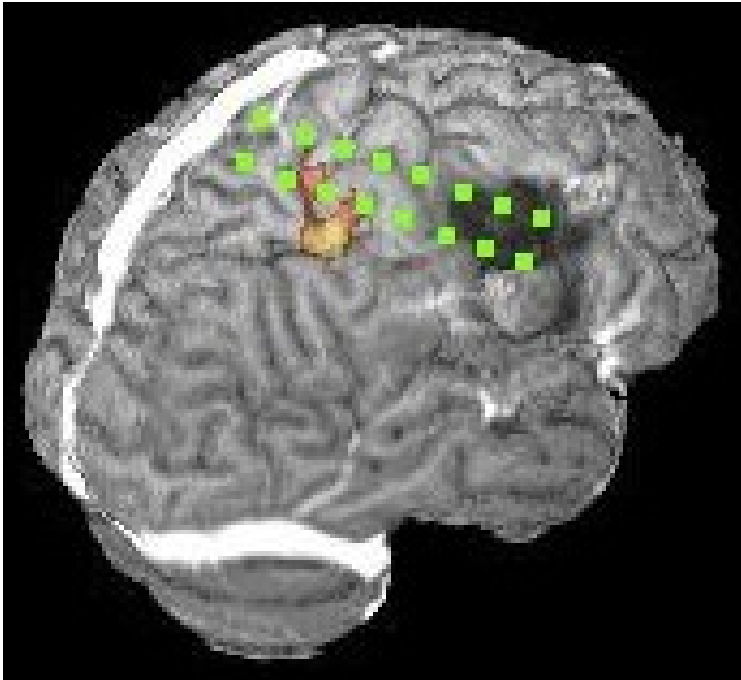


Abb. 10: 3D Rekonstruktion mit Gridelektrodingitter und überlagertem fMRT-Ergebnis

3 Ergebnisse

Da der wesentliche Anteil dieser Arbeit in der Entwicklung und Etablierung der weiter oben beschriebenen Methoden an den Universitätskliniken Bonn bestand, ist der Ergebnisteil dieser Arbeit vergleichsweise kurz gehalten und soll nicht näher auf jeden Einzelfall eingehen.

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen zusammengefasst dargestellt und abschließend anhand von zwei illustrativen Einzelfällen beispielhaft näher veranschaulicht. Die vollständige Beschreibung aller Einzelfälle befindet sich im Anhang, ein Gesamtüberblick ist in Tabelle 2 dargestellt.

Nr.	FMRT	Phasenumkehr MEP	Navigation	Rekonstruktion Grid	Bemerkung
1	Ja	Ja/Ja	Nein	Nein	Gridelektroden intraoperativ nicht navigiert
2	Ja	Ja/Ja	Nein	Nein	Gridelektroden intraoperativ nicht navigiert
3	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
4	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
5	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
6	Nein	Ja/Ja	Ja	Nein	Kein FMRT-Ergebnis wg. zu großer Bewegungsartefakte
7	Ja	Ja/Nein	Ja	Nein	Abbruch MEP Mapping wg. intraoperativen fokal epileptischen Anfall
8	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
9	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
10	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
11	Ja	Ja/Nein	Ja	Nein	Abbruch MEP Mapping wg. intraoperativen fokal epileptischen Anfall
12	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
13	Ja	Ja/Ja	Nein	Nein	Ausfall Navigationsgerät
14	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
15	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
16	Ja	Ja/Nein	Ja	Nein	MEP ohne Ergebnis
17	Ja	Ja/Ja	Nein	Nein	Ausfall Navigationsgerät
18	Ja	Ja/Ja	Ja	Ja	
Σ	17/18	18/18 / 15/18	14/18	10/18	

Tabelle 2: Gesamtüberblick Ergebnisse

Dargestellt sind die Ergebnisse der fortlaufend durchnummerierten Patienten mit Überblick der einzelnen Untersuchungen. In der letzten Spalte finden sich entsprechende Bemerkungen, falls eine Untersuchung kein positives Ergebnis hatte.

3.1 FMRT Untersuchungen

Die funktionelle Magnetresonanztomographie konnte bei 17 von 18 Patienten (94,4%) erfolgreich durchgeführt werden. Lediglich bei Patient Nummer 6 lieferte diese Untersuchung kein verwertbares Ergebnis, was auf die mangelnde Compliance des Patienten und den daraus resultierenden erheblichen Bewegungsartefakten bei der Messung zurückzuführen war.

Bei den anderen 17 Patienten wurde das motorische Handareal erfolgreich detektiert und auf einem dreidimensionalen MRT-Datensatz dargestellt.

Abb. 11 zeigt exemplarisch das Ergebnis von Patient Nummer 10. Der Patient war männlich, 65 Jahre alt und hatte eine rechts präzentral gelegene Metastase eines Lungenkarzinoms. Das motorische Areal der linken Hand ist in der Abbildung dargestellt. Man erkennt die präzentrale Läsion mit ausgeprägtem perifokalen Ödem. Das Ödem reicht bis in das durch die FMRT-Untersuchung detektierte motorische Handareal hinein.

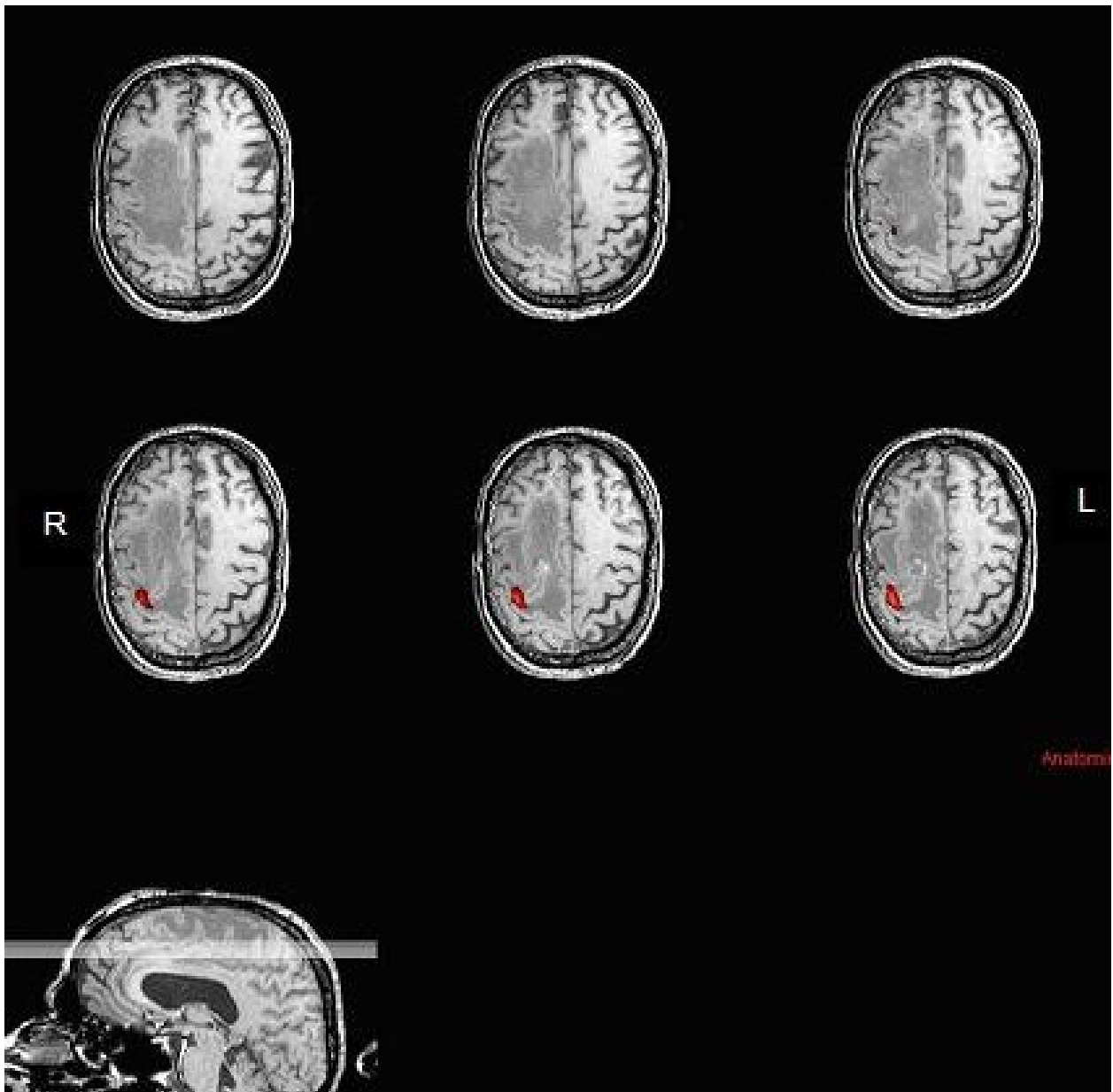


Abb. 11: Navigator MRT mit überlagertem fMRT- Ergebnis

Abgebildet sind axiale Schichten des T1 gewichteten Neuronavigationsdatensatzes, mit überlagertem FMRT-Ergebnismap des motorischen Areals der linken Hand

3.2 Elektrophysiologische Untersuchungen

Durch die intraoperativen elektrophysiologischen Untersuchungen gelang bei 18 von 18 Patienten (100%) mit Hilfe der Phasenumkehr die Identifikation des sulcus centralis. Zur Lokalisation des motorischen Handareals wurde das MEP-Mapping durchgeführt.

Bei 15 von 18 Patienten (83%) war dies erfolgreich. Wegen intraoperativ auftretenden fokal-epileptischen Anfällen musste bei Patient Nummer 7 und Nummer 11 das MEP-

Mapping vorzeitig ohne Ergebnis abgebrochen werden. Bei Patient Nummer 16 brachte diese Messung trotz intensiver Bemühung kein eindeutiges Ergebnis.

3.3 Implementierung und Rekonstruktion des Gridelektrodengitters

FMRT Ergebnisse und Ergebnisse des MEP-Mappings mit Informationen über die Lokalisation des motorischen Handareals waren bei 14 der 18 Patienten (78%) vorhanden. Die postoperative Implementierung und Rekonstruktion des Gridelektrodengitters gelang bei 10 von 14 Patienten (71%). Bei den ersten beiden Patienten (Nummer 1 und 2) wurden die im Trepanationsfeld liegenden Gridelektrodenpunkte zur Lagebestimmung nicht navigiert, bei den Patienten Nummer 13 und 17 gab es technische Schwierigkeiten mit dem Navigationsgerät, sodass bei diesen vier Patienten keine Lagekoordinaten einzelner Gridelektroden zur postoperativen Implementierung und Rekonstruktion in den T1 gewichteten Navigator Datensatz vorhanden waren.

Bei allen Fällen, von denen postoperativ Lageinformationen der navigierten Gridelektroden anhand von Screenshots vorhanden waren, konnte das gesamte Gridelektrodengitter (100%) erfolgreich rekonstruiert werden.

3.4 prä-/postoperativer Neurostatus der Patienten

Tabelle 3 gibt einen Überblick über den prä- bzw. postoperativen neurologischen Status der 18 untersuchten und operierten Patienten. Dabei wird deutlich, dass 15 von 18 behandelten Patienten (83%) postoperativ klinisch kein zusätzliches neurologisches Defizit entwickelt haben, 10 von 18 Patienten (56%) zeigten postoperativ regrediente neurologische Ausfälle. Bei 3 von 18 Patienten (17%) kam es postoperativ zu zusätzlichen neurologischen Ausfällen.

Nr.	Raumforderung	Neurostatus präoperativ	Neurostatus postoperativ
1	GBM li postzentral	wach, voll orientiert, 4/5 Monoparese re untere Extremität; mäßige Apraxie der re Hand; schwere Apraxie des re Beines; kein sensibles Defizit; regelhafter Hirnnervenstatus	wach; voll orientiert; 3-4/5 Monoparese re Bein; regrediente beinbetonte Apraxie re; kein sensibles Defizit; regelhafter Hirnnervenstatus
2	GBM li multilokulär	wach; voll orientiert; kein sensomotorisches Defizit; Wortfindungsstörung	regrediente Wortfindungsstörung; kein neues neurologisches Defizit
3	GBM li praezentral	wach; voll orientiert; kein sensomotorisches Defizit; motorisch betonte Dysphasie	wach; voll orientiert; regrediente motorisch betonte Dysphasie; kein neues neurologisches Defizit
4	Metastase re praezentral	wach; voll orientiert; kein sensomotorisches Defizit; regelhafter Hirnnervenstatus; sensible Jackson Anfälle	kein neues neurologisches Defizit
5	Gangliogliom re praezentral	kein neurologisches Defizit; pharmakoresistente symptomatische Epilepsie	kein neues neurologisches Defizit; keine epileptischen Anfälle bis zur Entlassung
6	Infarkthöhle li praezentral	wach; orientiert; distal betonte Hemiparese re KG 4/5 proximal und KG 1/5 distal; kein sensibles Defizit	unveränderter neurologischer Status
7	GBM li postzentral	wach; voll orientiert; motorisch latente Armparese re mit Dysmetrie und Dysdiadochokinese; Apraxie re untere Extremität; armbetonte Hemihypästhesie; regelhafter Hirnnervenstatus; symptomatische Epilepsie	4/5 Monoparese Arm re; Dyspraxie und Dysmetrie re untere Extremität; ansonsten unveränderter neurologischer Status
8	Meningeom re präzentral	wach; voll orientiert; 4/5 armbetonte Hemiparese li; kein sensibles Defizit;	regelhafter unauffälliger Neurostatus
9	anaplastisches Astrozytom re frontozentral	wach; voll orientiert; Hypästhesie im Versorgungsgebiet des N. ophthalmicus re ansonsten keine sensomotorischen Ausfälle, Wortfindungsstörung; symptomatische einfach partielle epileptische Anfälle	unveränderter neurologischer Status; keine epileptischen Anfälle bis zur Entlassung
10	Metastase re praezentral	wach; voll orientiert; latente Hemiparese li; kein sensibles Defizit; himnorganisches Psychosyndrom; Depression	regrediente Hemiparese li; regredientes himnorganisches Psychosyndrom; ansonsten unveränderter neurologischer Status
11	anapl. Oligoastrozytom li	wach; voll orientiert; kein sensomotorisches Defizit; regelhafter Hirnnervenstatus; symptomatische Epilepsie	SMA-Syndrom re mit 3/5 Hemiparese re und hochgradige Sprachinitiationsstörung
12	V.a. Gliom li zentral	wach; voll orientiert; latente Armschwäche re; rechtsbetonte Muskeleigenreflexe; keine Ataxie; kein sensorisches Defizit; unauffälliger Hirnnervenstatus	unveränderter neurologischer Status
13	demyelinisierende Leukenzephalitis re postzentral	wach; voll orientiert; kein motorisches Defizit; fußbetonte Hemihypästhesie li; linksbetonte Muskeleigenreflexe; unauffälliger Hirnnervenstatus	regrediente Hemihypästhesie li; ansonsten unveränderter neurologischer Status
14	Meningeom re	unauffälliger neurologischer Status	unauffälliger neurologischer Status
15	GBM re postzentral	wach; voll orientiert; Feinmotorikstörung Bein und Hand li unauffälliger neurologischer Status	wach; voll orientiert; 2-3/5 Hemiparese und Hemihypästhesie li;
16	GBM re praezentral	wach; voll orientiert; Koordinationsstörung Hand li; ansonsten unauffälliger neurologischer Status	unauffälliger neurologischer Status
17	v.a. niedrig malignes Gliom re praezentral		
18	re frontaler Tumor	wach; voll orientiert; 4/5 Hemiparese li; kein sensibles Defizit; unauffälliger Hirnnervenstatus	unveränderter neurologischer Status

Tabelle 3: prä- und postoperativer Neurostatus der Patienten

Dargestellt sind die Patienten in fortlaufender Nummerierung mit Ihrer Raumforderung, Ihrem präoperativen und Ihrem postoperativen Neurostatus

3.5 Illustrativer Einzelfall 1

Patient Nummer 15, männlich 1934 geboren.

Diagnosen: Glioblastoma multiforme rechts postzentral, Hyperurikämie

Stationärer Aufenthalt in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken Bonn vom 05.11.2002 bis 15.11.2002

3.5.1 Anamnese

Bei dem Patienten war es 3 Wochen vor stationärer Aufnahme zu einer Ungeschicklichkeit des linken Beines und des linken Armes mit mehrfachen Stürzen gekommen. Die daraufhin eingeleitete Abklärung ergab den Verdacht auf das Vorliegen eines intracraniellen Tumors. Eine Medikation mit Fortecortin wurde auswärts eingeleitet.

Am 05.11.2002 wurde der Patient zur weiteren Diagnostik und Therapie in die Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken Bonn eingewiesen.

3.5.2 Aufnahmebefund

Zum Zeitpunkt der Aufnahme war der Patient wach, orientiert und kooperativ. Aufgrund der bereits auswärts eingeleiteten Medikation mit Fortecortin bestand allenfalls eine beinbetonte angedeutete Absink- und Pronationstendenz der linksseitigen Extremitäten, sowie eine Feinmotorikstörung der linken Hand. Insbesondere wurden keine Sensibilitätsstörungen festgestellt.

Die restliche neurologische und grob orientierende internistische Aufnahmeuntersuchung ergaben keine wesentlichen pathologischen Befunde.

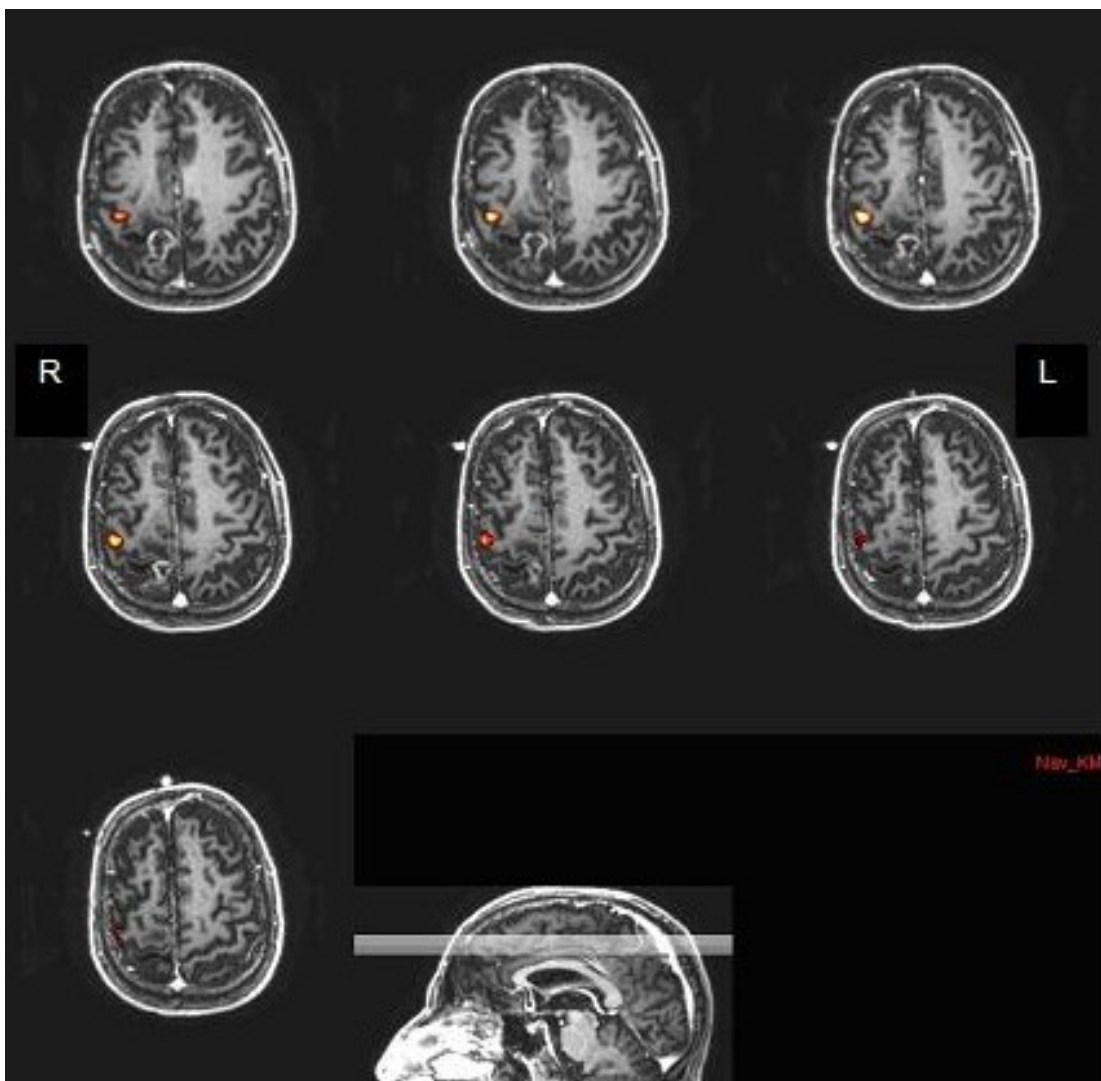
3.5.3 Präoperative Diagnostik

Die auswärts angefertigten Magnetresonanztomographien des Neurokraniums zeigten einen ca. 3,5 cm messenden Glioblastom verdächtigen Befund, der unmittelbar postzentral und parasagittal rechts lokalisiert war.

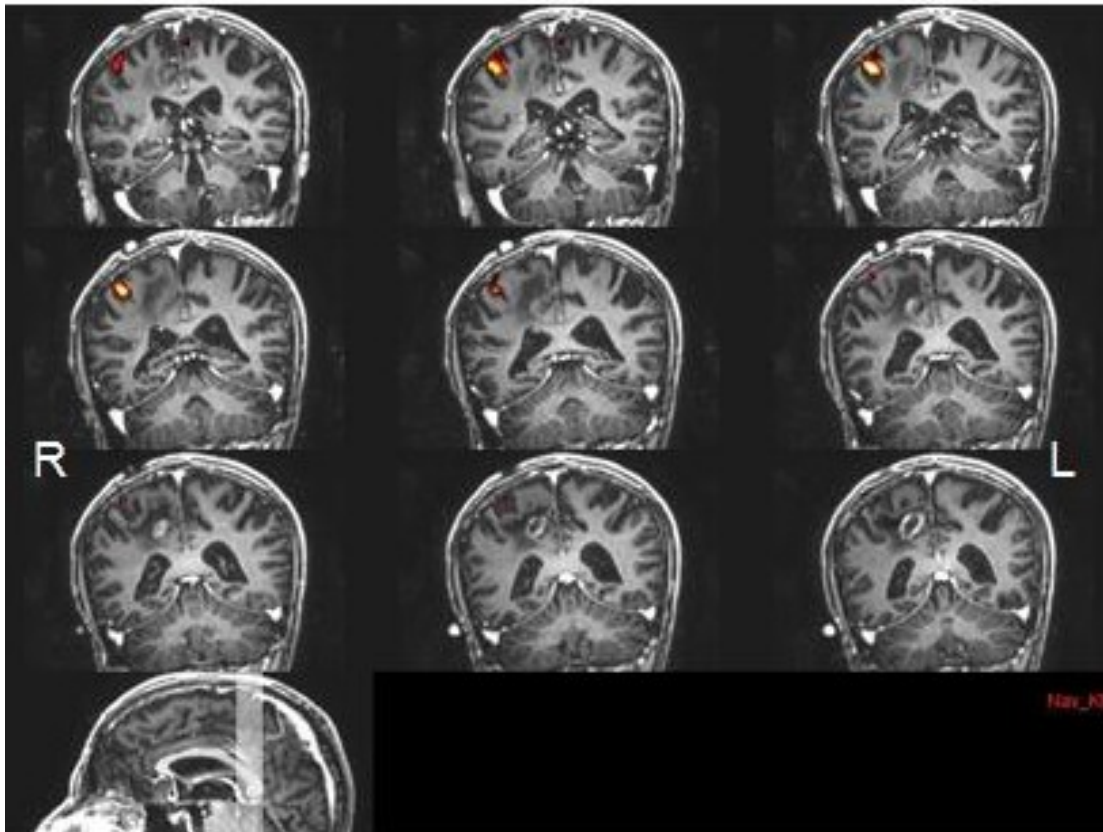
Am 05.11.2002 wurde eine funktionelle Magnetresonanztomographie zur Darstellung des motorischen Handareals der linken oberen Extremität durchgeführt und der dreidimensionale isotope Magnetresonanzdatensatz für die Neuronavigation erhoben.

Das durch die funktionelle Magnetresonanztomographie bestimmte motorische Handareal der linken oberen Extremität wurde in den Neuronavigationsdatensatz implementiert.

Die Abb. 12 a und b zeigen auf axialen und koronaren Schichten den T1 gewichteten Navigatordatensatz mit implementierten Ergebnismap der funktionellen Magnetresonanztomographie. Man erkennt, dass die postzentrale und parasagittal rechts gelegene glioblastomverdächtige Raumforderung nicht in das durch die funktionelle Magnetresonanztomographie detektierte motorische Handareal der linken oberen Extremität reicht.



a)



b)

Abb. 12: Navigator MRT mit überlagertem fMRT- Ergebnis von Patient Nr. 15

Abgebildet sind a) axiale und b) koronare Schichten des T1 gewichteten Navigationsdatensatz von Patient Nummer 15 mit überlagertem fMRT-Ergebnismap des linken motorischen Handareals

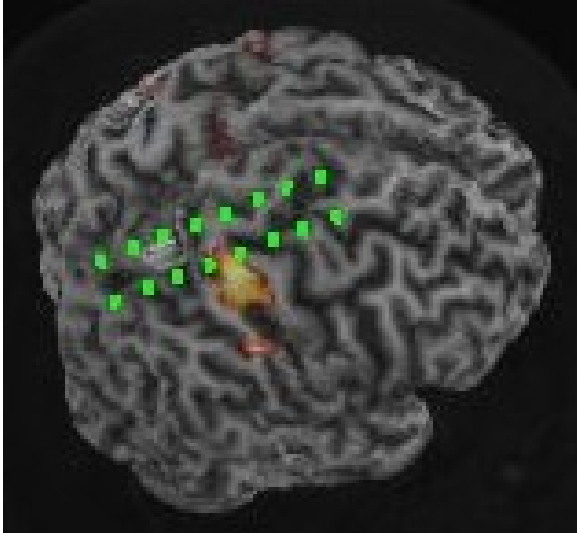
3.5.4 Therapie und Verlauf

Am 08.12.2002 wurde über eine osteoplastische Trepanation der oben beschriebene Tumor unter Zuhilfenahme der Neuronavigation mit implementiertem Ergebnis der funktionellen Magnetresonanztomographie und eines Operationsmikroskops operativ entfernt.

Intraoperativ erfolgte das elektrophysiologische Hirnmapping durch direkte cortikale Stimulation über ein 2 x 8 Gridelektrodenraster mit Phasenumkehr, MEP- und SSEP Monitoring. Während der gesamten Operation zeigte die Überwachung mit den motorisch evozierten Potentialen einen stabilen und unauffälligen Verlauf. Das Gridelektrodenraster wurde postoperativ rekonstruiert und zusammen mit den Ergebnismaps der funktionellen Magnetresonanztomographie auf einer dreidimensionalen Cortexoberfläche dargestellt.

Abb. 13 zeigt das rekonstruierte Gridelektrodengitter auf dem dreidimensionalen Navigatordatensatz mit implementiertem Ergebnismap der funktionellen Magnetresonanztomographie, sowie das Protokoll des MEP-Mappings.

Man erkennt auf obiger Abbildung, dass die Gridelektroden Nr. 4 und 5 mit der niedrigsten Reizschwelle auf der 3D Rekonstruktion am nächsten zum FMRT Ergebnis des motorischen Handareals liegen.



Muskel	16	15	14	13	12	11	10	9
Flex	-	-	(30)	30	-	-	-	-
Then	-	-	-	23,5	27	-	-	-
HThen	-	-	30	23,5	27	-	-	-
Tib.ant.	25,4	21	16	22,4	30	-	-	-
	8	7	6	5	4	3	2	1
Flex	-	30	21	19,5	22	27	-	-
Then	-	29	20	15	15,1	23	-	-
HThen	-	29	20	15	15,1	23	-	-
Tib.ant.	26,4	21	21	21	24	-	-	-

Abb. 13: 3D Rekonstruktion mit Gridelektrodengitter und überlagertes fMRT-Ergebnis, sowie Protokoll des MEP-Mappings

Frühpostoperativ lag bei dem Patienten eine Hemiplegie links vor, die sich im weiteren Verlauf langsam, aber kontinuierlich zurückbildete. Zum Zeitpunkt der Entlassung am

15.11.2002 bestand bei dem Patienten noch eine linksseitige Hemiplegie Kraftgrad 2-3/5 im Bereich des Armes, distal besser als proximal, sowie Kraftgrad 2-3/5 im Bereich des Beines, hier proximal besser als distal. Des Weiteren bestand eine Hypästhesie und Hypalgesie links. Ansonsten war der Patient beschwerdefrei.

Eine frühpostoperativ durchgeführte Magnetresonanztomographie hat keinen Resttumor gezeigt, ein Teil des Gyrus präcentralis wurde durch die Resektion miterfasst, was die postoperative Hemiplegie erklärt.

Abb.: 14 zeigt das postoperative MRT mit intraoperativen Mappingprotokoll, funktioneller MRT und 3D Gridrekonstruktion.

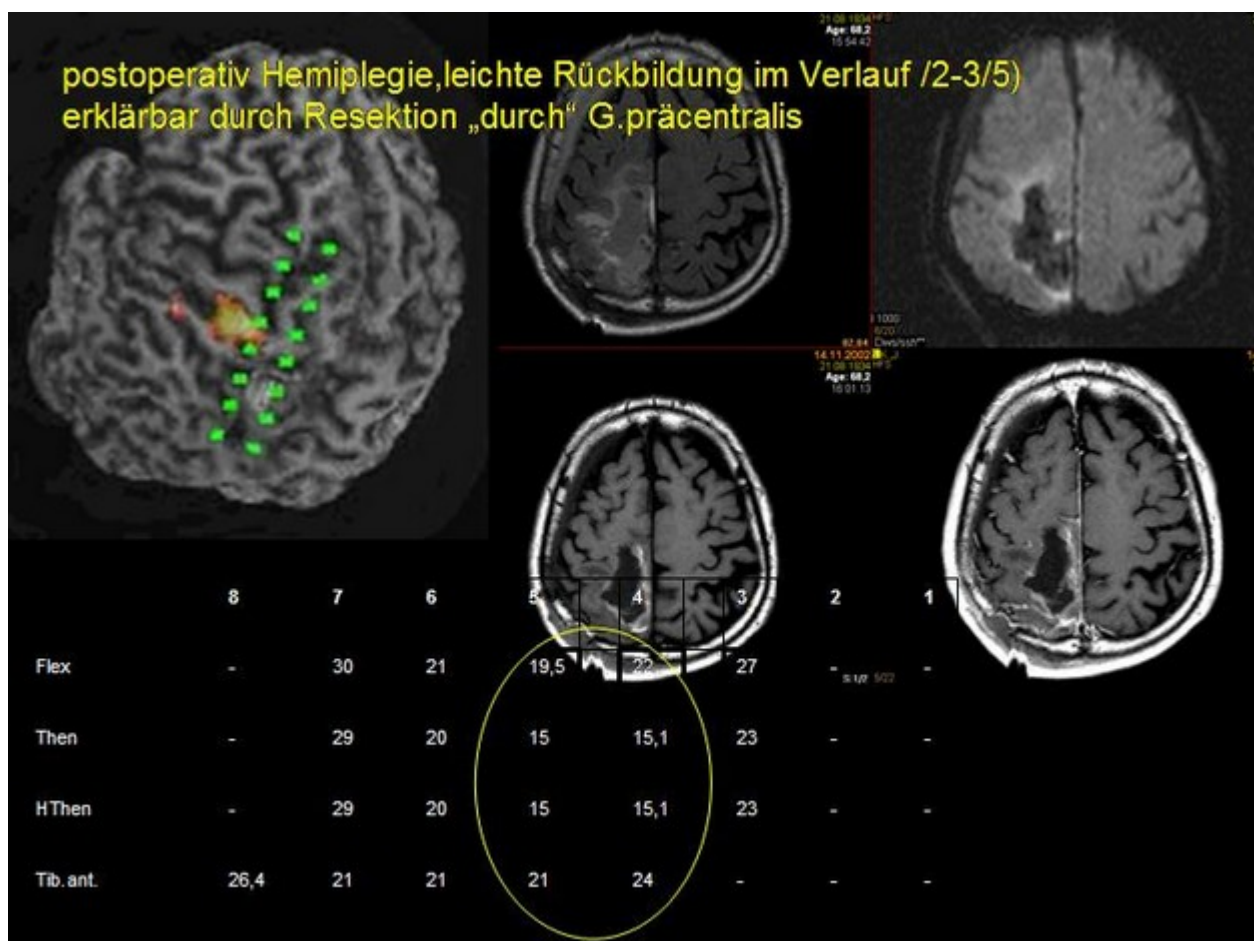


Abb.: 14: 3D Gridrekonstruktion mit fMRT Ergebnis, postoperatives MRT und MEP Mappingprotokoll

Die histopathologische Untersuchung des entfernten Hirntumors ergab den Befund eines Glioblastoma multiforma WHO Grad IV.

Am 15.11.2002 wurde der Patient entlassen und eine adjuvante Strahlentherapie eingeleitet.

3.6 Illustrativer Einzelfall 2

Patient Nr. 3, männlich 1966 geboren.

Diagnosen: Glioblastoma multiforme links präzentral, Dysphasie, Zustand nach Grand mal Anfall

Stationärer Aufenthalt in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universitätskliniken Bonn vom 15.02.2002 bis 27.02.2002

3.6.1 Anamnese

Am 08.02.2002 erlitt der Patient erstmalig einen generalisierten Krampfanfall. Bei der auswärtig durchgeführten Diagnostik zeigte sich ein links präzentraler Hirntumor, der Patient wurde zur weiteren Diagnostik und Therapie in die Neurochirurgische Klinik der Universitätskliniken Bonn verlegt.

3.6.2 Aufnahmebefund

Zum Zeitpunkt der Aufnahme war der Patient wach, voll orientiert und kooperativ und befand sich in gutem Allgemein- und schlanken Ernährungszustand. Es imponierte eine motorisch betonte Dysphasie.

Die restliche neurologische und grob orientierende internistische Aufnahmeuntersuchung ergaben keine wesentlichen pathologischen Befunde.

3.6.3 Präoperative Diagnostik

Die Magnetresonanztomographien des Neurokraniums zeigten einen ca. 4cm x 4cm großen glioblastomverdächtigen Tumor links präzentral.

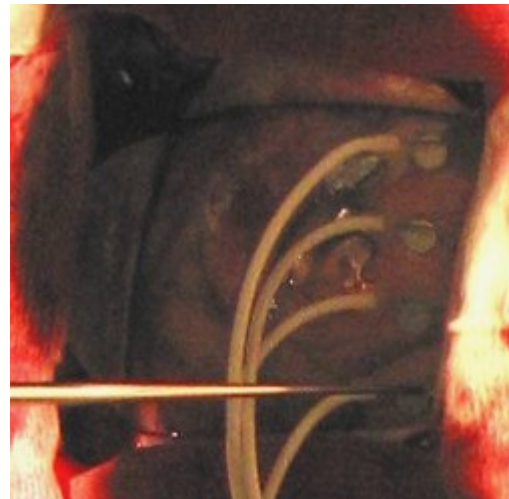
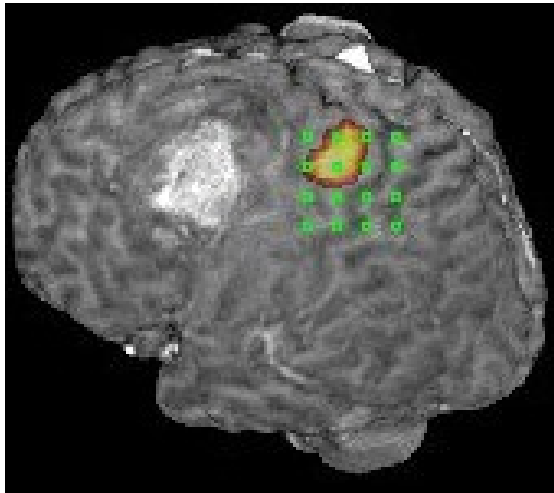
Am 16.02.2002 wurde eine funktionelle Magnetresonanztomographie zur Darstellung des motorischen Handareals der rechten oberen Extremität durchgeführt und der Navigatordatensatz mit Kontrastmittel erhoben.

3.6.4 Therapie und Verlauf

Am 19.02.2002 wurde der Tumor über eine links frontale Trepanation resiziert. Die Operation erfolgte unter Neuronavigation und elektrophysiologischem Monitoring.

Intraoperativ konnte der Tumor unter Erhalt der sensorisch- und motorisch evozierten Potentiale entfernt werden.

Abb.: 15 zeigt das rekonstruierte Gridelektrodenraster auf dem dreidimensionalen Navigatordatensatz mit überlagertem Ergebnis der funktionellen Magnetresonanztomographie, sowie das Mapping Protokoll der elektrophysiologischen Untersuchung.



Muskeln	32	31	30	29
Flex	15	15	15	15
Then	4	10	10	Phasens umkehr 15
HThen	15	15	15	15
	24	23	22	21
Flex	15	20	20	15
Then	3	30	20	Phasens umkehr 15
HThen	30	20	20	15
	16	15	14	13
Flex	15	25	20	25
Then	2	25	20	Phasens umkehr 25
HThen	15	25	20	25

Abb.: 15 3D Rekonstruktion mit Gridelektrodenraster, überlagertem Fmrt, MEP Mappingprotokoll, sowie Foto des intraoperativen Situs

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die Wundheilung war primär und reizlos, die präoperativ festgestellte motorisch betonte Dysphasie zeigte sich postoperativ rückläufig. Ein neues neurologisches Defizit ist postoperativ bis zu Entlassung am 27.02.2002 nicht aufgetreten.

Die Histologie zeigt ein Glioblastoma multiforme WHO Grad IV. Der Patient wurde nach Entlassung einer palliativen Radiatio und Chemotherapie zugeführt.

4 Diskussion

In dieser Studie wurde mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie das motorische Handareal bei Patienten mit unterschiedlichen Hirnläsionen in diesem Hirnareal bestimmt. Die Ergebnisse dienen:

1. präoperativ zur Planung vor der Operation
2. intraoperativ durch Integration in ein Neuronavigationssystem als Hilfestellung zur Orientierung während der Operation und
3. postoperativ durch Rekonstruktion des Gridelektrodenrasters zum Ermöglichen einer Validation der unterschiedlichen Hirnmappingmethoden

Ziel dieser Arbeit war es, durch die postoperative Rekonstruktion eine direkte Vergleichsmöglichkeit zwischen funktioneller Magnetresonanztomographie und elektrophysiologischem Hirnmapping zu ermöglichen.

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie konnte das motorische Handareal bei 17 von 18 Patienten (94,4%) bestimmt werden, das intraoperative elektrophysiologische Hirnmapping konnte durch Phasenumkehr bei 18 von 18 Patienten (100%) den sulcus centralis identifizieren und durch motorisch evozierte Potentiale konnte das motorische Handareal bei 15 von 18 Patienten (83%) bestimmt werden.

Die Neuronavigation konnte in 15 von 18 Fällen (83%) erfolgreich angewendet werden. Bei 10 der 18 Patienten (55,6%) waren postoperativ sowohl Ergebnisse von der funktionellen Magnetresonanztomographie, als auch von dem elektrophysiologischen Hirnmapping und den navigierten Gridelektrodenpositionen vorhanden, hier erfolgte zu 100% die Gridrekonstruktion.

4.1 Die Rolle der funktionellen Magnetresonanztomographie FMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie lieferte in dieser Studie bei 94,4% wertvolle Informationen über die Lage des motorischen Handareals in Bezug zur Hirnläsion. Betrachtet man die aktuelle Studienlage, so wird deutlich, dass die funktionelle Magnetresonanztomographie zunehmend häufiger zur präoperativen Planung in der Neurochirurgie Anwendung findet, Ihr Nutzen ist mittlerweile

unbestreitbar (Jack et al., 1994; Cosgrove et al., 1996; Roux et al., 1997; Nitschke et al., 1998; Pujol et al., 1998; Achten et al., 1999).

In Abhängigkeit von der Distanz zwischen Hirnläsion und fMRT- Aktivierung kann eine Risikoabschätzung über postoperativ neu auftretende neurologische Defizite getroffen werden (Gumprecht et al., 2002; Krishnan et al., 2004).

Durch die Kombination der funktionellen Magnetresonanztomographie mit der Neuronavigation konnte dem Neurochirurgen eine zusätzliche Hilfestellung bei der schwierigen intraoperativen funktionell/anatomischen Orientierung gegeben werden. Neueste Studien zeigen ebenso die Möglichkeiten und den Nutzen der mit der Neuronavigation kombinierten funktionellen Magnetresonanztomographie als wertvolle Ergänzung zu den etablierten intraoperativen neurophysiologischen Hirnmapping (Berntsen et al., 2009; Braun et al. 2006; Zhang et al. 2008;)

Allerdings ist die funktionelle Magnetresonanztomographie mit großem technischem, finanziellem und zeitlichem Aufwand verbunden. Viele Probleme gilt es noch zu lösen und zu verbessern.

So wird bei der notwendigen präoperativen Bildgebung die benötigte Meßzeit um ca. 30-40 Minuten verlängert. Um verwertbare Ergebnisse bei der fMRT-Untersuchung zu bekommen, ist eine gute Compliance und Mitarbeit des Patienten bei der Messung erforderlich.

Wegen des geringen Signal zu Rausch Verhältnisses (Haacke et al., 1997) sind mehrfache Messungen und eine anschließende aufwendige Datenauswertung (Turner et al., 1998) bei der fMRT-Untersuchung notwendig. Die statistische Auswertung der Daten zum Erstellen der „funktionellen parametrischen maps“ nimmt etwa 6-8 Stunden Rechenzeit auf einem externen PC in Anspruch, bis verwertbare Ergebnisse vorliegen.

Weitere Probleme bei der funktionellen Magnetresonanztomographie bereiten Bewegungsartefakte (Hajnal et al. 1994), Flußartefakte in großen drainierenden Venen (Frahm et al., 1994), Flußartefakte in kleinen parenchymatösen Venen (Lai et al., 1993) und das schon erwähnte kleine Signal zu Rausch Verhältnis.

Es ist zu erwarten, dass die technischen Probleme und die zeitaufwendige statistische Datenauswertung der fMRT mit fortschreitender Entwicklung der Technik weniger werden. Schnellere, leistungsfähigere Computer werden die Auswertezeiten reduzieren, Flußartefakte und das geringe Signal zu Rausch Verhältnis werden bei höheren

Magnetfeldstärken im Kernspintomograph weniger Probleme bereiten (Scarabino et al., 2007), so dass die Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie schneller verfügbar werden bei höherer Präzision und eine breitere klinische Anwendung finden können.

4.2 Die Bedeutung der Neuronavigation

Auch in dieser Studie wurde die Neuronavigation in 16 von 18 Fällen (88,9%) erfolgreich zur präoperativen Planung der Trepanation und zur intraoperativen Orientierung eingesetzt. Wegen technischer Probleme konnte die Neuronavigation bei Patient Nummer 13 und Nummer 17 aus unserem Patientenkollektiv nicht genutzt werden.

Unbestreitbar ist der Nutzen der Neuronavigation zur Operations- und Trepanationsplanung in der kortexnahen Tumorchirurgie.

So haben zahlreiche Studien gezeigt, dass die Neuronavigation als technisches Hilfsmittel die Orientierung in der Neurochirurgie erleichtert. Sie erlaubt minimal invasivere Zugänge (Lumenta et al., 1997), bietet eine gute dreidimensionale Darstellung zur besseren Orientierung während der Operation und erlaubt eine radikalere Tumorresektion (Wirtz et al., 2000).

Seit Ihrer Einführung 1986 (Roberts et al., 1986) wird die Neuronavigation zunehmend häufiger eingesetzt. Mittlerweile kommt sie vor allem bei neurochirurgischen Eingriffen zur Planung der Trepanation, zur navigierten Biopsie, zur mikroskopisch navigierten Operation und zur Neuroendoskopie zum Einsatz (Gumprecht et al., 1999). Die Neuronavigation wird zur Trepanationsplanung, zur Orientierung und Tumorresektionskontrolle in kortexnahen Hirnregionen erfolgreich eingesetzt (Golfinos et al., 1995), sie ist hier mittlerweile zum Standard in der Neurochirurgie geworden.

Insbesondere in Kombination mit funktioneller Magnetresonanztomographie und elektrophysiologischen Hirnmapping konnten mehrere Studien bei Tumoroperationen in der Nähe von eloquenten Hirnarealen einen benefit für den Patienten im Sinne einer maximaleren Tumorresektion (Krishnan et al., 2004), eines besseren neurologischen postoperativen outcomes (Reithmeier et al., 2003) und einer verlängerten postoperativen Überlebenszeit (Wirtz et al., 2000) nachweisen.

Allerdings erfordert die Neuronavigation zusätzlichen Platzbedarf im Operationssaal von etwa zwei bis drei Quadratmetern und erhöht den zeitlichen Aufwand für die

Vorbereitung des Patienten auf die Operation durch aufwendigere Lagerung und Referenzierung des Neuronavigationssystems um etwa 30 Minuten (Wirtz et al., 2000).

Weitere Probleme bereitet der so genannte „brain shift“. Hierbei kommt es nach erfolgter Trepanation und Eröffnung der Dura mater zu intrakraniellen Volumenänderungen. Dabei verändert sich durch Liquorverlust das Hirnvolumen in der Schädelkalotte. Zusätzlich ändert sich intraoperativ das Hirnvolumen durch Hirnödem, Hirnschwellung und Tumorresektion deutlich. Diese Volumendifferenzen führen zu einer zunehmenden Ungenauigkeit des Neuronavigationssystems während der Operation, so dass die Verwendung der Neuronavigation in kortexfernen Hirnregionen und mit zunehmender Operationsdauer nur eine eingeschränkte Aussagekraft hat.

Neueste Studien zeigen, dass durch fortschreitende technische Entwicklungen, wie zum Beispiel durch die Möglichkeit intraoperativer Bildgebung mit Magnetresonanztomographie oder Computertomographie eine noch bessere Kontrolle der Tumorresektion ermöglichen und zudem die Genauigkeit der Neuronavigation durch Nachreferenzierung verbessern (Johnsen und Stacey, 2008; Matula et al., 1998).

4.3 Vorteile, Nachteile und Probleme des intraoperativen elektrophysiologischen Mappings

Das elektrophysiologische Hirnmapping wird in der Neurochirurgie schon seit fast 100 Jahren angewendet (Cushing, 1909; Penfield et Boldrey, 1937) und bietet mehrere Möglichkeiten. Durch die Phasenumkehr lässt sich der sulcus centralis identifizieren, die Ableitung motorisch und somatosensibel evozierter Potentiale ermöglichen die Lokalisation und Überwachung des sensomotorischen Cortex während der Operation (Cedzich et al., 1996).

Das elektrophysiologische Hirnmapping ist weit verbreitet, mittlerweile zum Goldstandard bei neurochirurgischen Eingriffen in der Tumorchirurgie im Bereich des sensomotorischen Cortex geworden und wird hierzu routinemäßig eingesetzt. Der Nutzen, die Vorteile und die Bedeutung dieses Mappingverfahrens sind durch zahlreiche Studien belegt und haben unter anderem gezeigt, dass hierdurch die postoperative Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität verbessert wird (Ammirati et al., 1987; Hirakawa et al., 1984).

Auch bei dieser Studie kam das elektrophysiologische Hirnmapping erfolgreich zum Einsatz. Die Identifikation des sulcus centralis durch Phasenumkehr gelang bei allen 18 Patienten (100%), das Mapping durch motorisch evozierte Potentiale war bei 15 von 18 Fällen (83%) erfolgreich.

Zwei mal (11,1%) musste das elektrophysiologische Hirnmapping mit motorisch evozierten Potentialen wegen ausgelöster epileptischer Anfälle vorzeitig und ohne Ergebnis abgebrochen werden, einmal (5,6%) brachte das MEP-Mapping trotz intensiver Bemühungen kein verwertbares Ergebnis. Dies liegt etwa in dem Bereich von Studien anderer Autoren. So konnte zum Beispiel Gonzales-Hidalgo den motorischen Cortex bei 80% durch MEP-Mapping identifizieren (Gonzales-Hidalgo et al., 2009)

Betrachtet man diese Ergebnisse, so zeigt sich eindeutig, dass das elektrophysiologische Hirnmapping nicht immer aussagekräftig ist, um eine sichere Resektion ohne neue postoperative neurologische Defizite bei maximaler Tumorsektion zu gewährleisten. Aus diesem Grund wird in Studien verschiedener Autoren zunehmend gefordert, das elektrophysiologische Hirnmapping mit anderen funktionellen Mappingverfahren, wie zum Beispiel der funktionellen Magnetresonanztomographie, der funktionellen Positronenemissionstomographie oder der Magnetencephalographie zu kombinieren, um so eine noch größere Sicherheit in der Hirntumorchirurgie zu gewinnen (Berger et al., 1989; Bittar et al., 1999; Fandino et al., 1999; Ganslandt et al., 1999; Reithmeier et al., 2003).

Die üblicherweise genutzten Narkosemedikamente für eine Balancierte Narkose beeinflussen das elektrophysiologische Hirnmapping und können dieses teilweise gänzlich unmöglich machen. Inhalationsnarkotika wie zum Beispiel Halothan, Isofluran oder Enfluran reduzieren die Amplituden der somatosensiblen evozierten Potentiale, so dass diese nur noch eingeschränkt aussagekräftig sind. Bei Verwendung von Muskelrelaxantien ist ein Mapping mit motorisch evozierten Potentialen nicht mehr möglich. Aus diesen Gründen müssen Narkose und elektrophysiologisches Hirnmapping aufeinander abgestimmt werden (Taniguchi et al., 1993 und 1996; Zentner et al., 1992).

Um das Risiko epileptischer Anfälle während des elektrophysiologischen Hirnmappings zu reduzieren, ist es erforderlich schon präoperativ mit einer antiepileptischen Medikation zu beginnen, damit während der Operation ein therapeutischer Wirkspiegel

des Antiepileptikums vorhanden ist. Trotzdem kommt es vereinzelt durch die elektrische Stimulation zu epileptischen Anfällen.

Zusammenfassend kann man sagen, das elektrophysiologische Hirnmapping ist derzeit die Methode der Wahl zur Überwachung des sensomotorischen Cortex bei neurochirurgischen Eingriffen. Alle anderen Methoden wie fMRT, fPET und Magnetencephalographie werden an den Ergebnissen der Elektrostimulation gemessen und können diese keinesfalls ersetzen. Jedoch sind diese Methoden gerade in Problemfällen eine hilfreiche Ergänzung. Insbesondere in Kombination mit der Neuronavigation ergeben sich mehrere Möglichkeiten. Die Lage der zur Elektrostimulation genutzten Gridelektroden können durch Navigation schneller und gegebenenfalls auch präziser platziert werden, die Integration von fMRT oder fPET Ergebnissen in die Neuronavigation bietet eine direkte Vergleichs- und Validierungsmöglichkeit und bei nicht erfolgreichem elektrophysiologischen Hirnmapping stehen dem Neurochirurgen wenigstens die Ergebnisse der fMRT oder der fPET hilfreich zu Verfügung.

4.4 Vorteile, Nachteile und Probleme der postoperativen Rekonstruktion

Die Methoden zur postoperativen Rekonstruktion der zum elektrophysiologischen Hirnmapping durch direkte kortikale Stimulation genutzten Gridelektroden wurden im Rahmen dieser Arbeit entwickelt. Hierdurch wurden die Grundlagen zum direkten Vergleich zwischen den Ergebnissen der funktionellen Magnetresonanztomographie und den Resultaten des intraoperativen elektrophysiologischen Hirnmappings mittels motorisch evozierter Potentiale geschaffen und somit eine Validierungsmöglichkeit dieser Methoden entwickelt.

Zu beachten ist dabei jedoch der nicht unerhebliche Zeit- und Arbeitsaufwand, der derzeit noch für die Gridrekonstruktion erforderlich ist. Mehrere Arbeitsschritte sind zur Rekonstruktion notwendig, wobei einige dieser Schritte noch manuell durchgeführt werden müssen. Für weitere Validationsstudien wird es deshalb erforderlich sein, die einzelnen Arbeitsschritte zu verbessern und zu automatisieren, um so den Arbeitsablauf zu optimieren. Fragen wie zum Beispiel nach der Genauigkeit der Gridelektrodenrekonstruktion müssen noch erforscht werden.

4.5 Ausblick in die Zukunft

Diese Studie hat gezeigt, dass die funktionelle Magnetresonanztomographie zur präoperativen Planung und Risikoabschätzung vor neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des sensomotorischen Kortex erfolgreich genutzt werden kann. Durch Integration der fMRT-Resultate in die Neuronavigation wurde dem Neurochirurgen während der Operation eine zusätzliche funktionell-anatomische Orientierungshilfe zu Verfügung gestellt. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden der postoperativen Gridrekonstruktion schafften die Grundlagen für einen direkten Vergleich zwischen elektrophysiologischen Hirnmapping und funktioneller Magnetresonanztomographie und bieten somit die Basis für weitere Validationsstudien. Der Nutzen, die Bedeutung und die Effizienz der funktionellen Magnetresonanztomographie für die präoperative Planung sind unbestreitbar und schon durch zahlreiche Studien belegt.

Die Integration von den Ergebnismaps der funktionellen Magnetresonanztomographie in die Neuronavigation und somit die intraoperative Nutzung konnte im Rahmen dieser Arbeit etabliert werden. Die Fragen, ob dies zu einer maximaleren Tumorsektion, bei minimaleren postoperativen neurologischen Defizit, einer längeren postoperativen Überlebenszeit und oder besseren postoperativen Lebensqualität führt sind noch nicht ausreichend beantwortet und könnten Fragestellungen für weitere Studien sein.

Weitere Fragestellungen sind technische Optimierungen und Weiterentwicklungen, die Frage nach der Genauigkeit der Gridrekonstruktion und insbesondere die Validation zwischen elektrophysiologischem Hirnmapping und funktioneller Magnetresonanztomographie.

Auswerteoptimierung und –Automatisierung bis hin zur intraoperativen Gridrekonstruktion und Gridintegration in die Neuronavigation sind möglich, wie auch die Überlagerung anderer Hirnfunktionen und motorischer Bahnen in den Navigationsdatensatz.

5 Zusammenfassung

Eine maximale Tumorsektion bei gleichzeitig minimalem postoperativem Defizit ist Ziel der heutigen Gehirntumoroperationen in der Neurochirurgie. Hierzu wurden und werden zahlreiche Hilfsmittel entwickelt. Diese Arbeit befasst sich mit der Magnetresonanztomographie (MRT), der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), der Neuronavigation und dem elektrophysiologischen Hirnmapping durch direkte kortikale Stimulation.

Ziel: Ziele dieser Arbeit waren die methodische Entwicklung und Etablierung zur Darstellung der fMRT Ergebnisse im Neuronavigationssystem und die postoperative Rekonstruktion der Gridelektrodenlage im MRT Datensatz. Dies ermöglichte die fMRT Ergebnisse nicht nur zur präoperativen Planung zu nutzen, sondern auch intraoperativ als Hilfestellung zur funktionellen Orientierung zu nehmen. Vor allem wurde durch die postoperative Rekonstruktion der Gridelektrodenlage eine Möglichkeit zum direkten Vergleich und zur Validierung zwischen fMRT und elektrophysiologischen Hirnmapping geschaffen.

Material und Methoden: Bei 18 Patienten (10 Männer, 8 Frauen) mit unterschiedlichen Läsionen im Bereich des sensomotorischen Kortex wurde präoperativ eine fMRT zur Detektion des motorischen Handareals durchgeführt, sowie ein MRT Navigator Datensatz erhoben. Die Auswertung der fMRT erfolgte mit SPM 99, die Ergebnisse wurden im Navigator Datensatz dargestellt. Intraoperativ wurde nach neuronavigierter Trepanation ein Gridelektroden Gitter (Fa. ADTech) direkt kortikal platziert, die Position möglichst aller im Operationsfeld liegenden Gridelektroden mit der Neuronavigation bestimmt und das elektrophysiologische Hirnmapping mit Phasenumkehr, somatosensibel evozierten Potentialen und motorisch evozierten Potentialen durchgeführt. Abschließend wurden postoperativ die durch Neuronavigation bestimmten Positionskoordinaten der Gridelektroden in den Navigator Datensatz übertragen, die restlichen Positionen des Gridelektroden Gitters rekonstruiert und zusammen mit den Ergebnissen der fMRT auf einer dreidimensionalen Ansicht des Navigator Datensatzes dargestellt.

Ergebnisse: Mit Hilfe der fMRT konnte das motorische Handareal bei 17 von 18 (94,4%) Patienten bestimmt und auf dem Neuronavigations Datensatz dargestellt werden, die Phasenumkehr zur Identifikation des sulcus centralis war bei 18 von 18

(100%) Patienten erfolgreich und mittels der motorisch evozierten Potentiale konnte das motorische Handareal bei 15 von 18 (83%) Patienten detektiert werden. Bei 14 Patienten lagen sowohl Resultate der fMRT Untersuchung, als auch des elektrophysiologischen Hirnmappings vor. In diesen Fällen wurde eine Gridrekonstruktion versucht und gelang bei 10 der 14 (71%) Fälle.

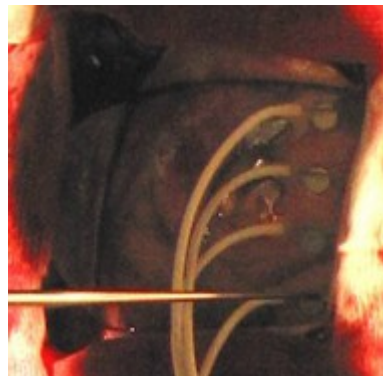
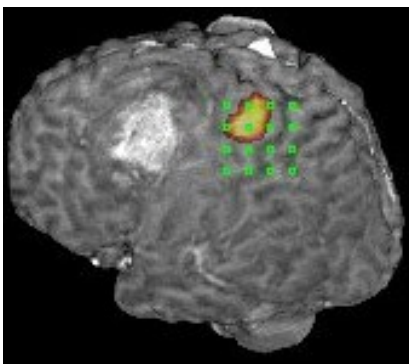
Diskussion: Diese Studie hat gezeigt, dass die fMRT zur präoperativen Planung bei neurochirurgischen Eingriffen im Bereich des sensomotorischen Kortex erfolgreich genutzt werden kann. Die fMRT gab präoperativ Informationen über die Lage des motorischen Handareals in Relation zur Hirnläsion, so dass eine präoperative Risikoabschätzung getroffen werden konnte. Ebenso wurde durch die Integration der fMRT Ergebnisse in den Neuronavigationsdatensatz die intraoperative Verwendung dieser Resultate ermöglicht und dem Operateur eine zusätzliche Hilfestellung zur funktionell-anatomischen Orientierung gegeben. Durch die postoperative Gridrekonstruktion wurde eine direkte Vergleichsmöglichkeit zwischen fMRT und elektrophysiologischen Hirnmapping entwickelt und so die technische Grundlage für weitere Validationsstudien geschaffen.

6 Anhang

6.1 Einzelfalldarstellung

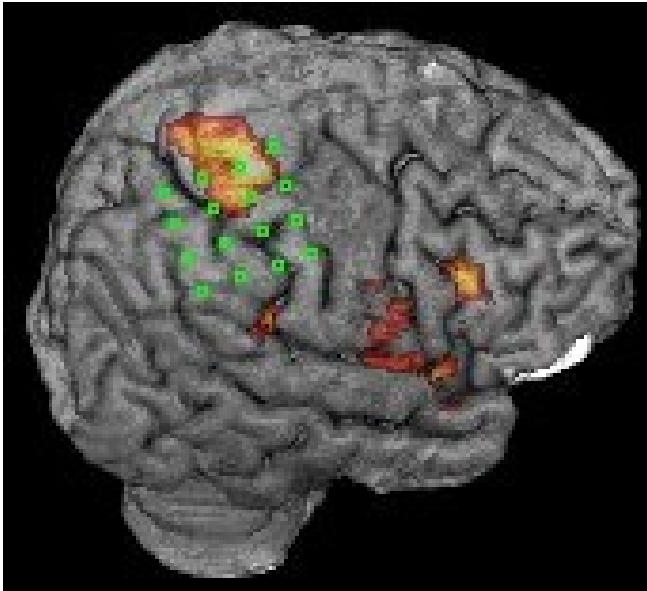
Es folgt eine Auflistung aller Einzelfälle.

- Patient Nr. 1, männlich 59 Jahre, Glioblastoma multiforme WHO Grad IV links postzentral; FMRT des rechten motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping ohne Navigation.
- Patient Nr. 2, männlich 39 Jahre, Glioblastoma multiforme WHO Grad IV links multilokulär: parietal, okkzipital und Thalamus; FMRT des rechten motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping ohne Navigation.
- Patient Nr. 3, männlich 35 Jahre, Glioblastoma multiforme WHO Grad IV links präzentral; FMRT des rechten motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



Muskeln	32	31	30	29
Flex	15	15	15	15
Then	4	10	10	Phasens umkehr
HThen	10	10	10	15
	24	23	22	21
Flex	15	20	20	15
Then	3	30	20	Phasens umkehr
HThen	30	20	20	15
	16	15	14	13
Flex	15	25	20	25
Then	2	25	20	Phasens umkehr
HThen	15	25	20	25

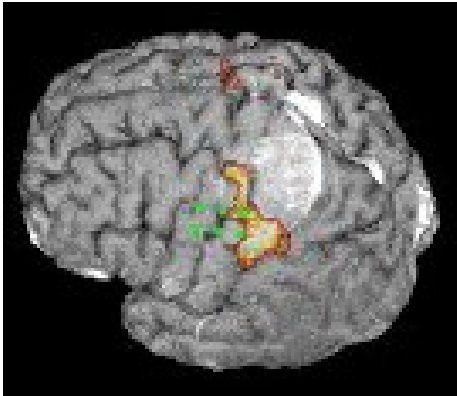
Patient Nr 5, männlich 60 Jahre, Gangliogliom WHO Grad II rechts präzentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



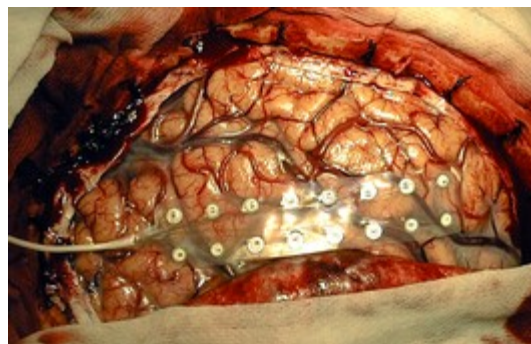
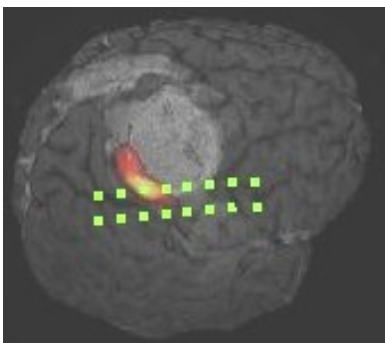
	← post	1	2	3	4	5	6	7	8	prä →
Muskel										
Flex	Ssh1>	10	15	20	25	<ssh4	-			
Then	1	15	10	Phasen	15	-				
HThen		20	20	Umkehr	25	-				
Flex	2	20	15	Phasen	20	-				
Then		15	15	Umkehr	15	-				
HThen		25	25	30	30	-				
Flex	3	█	20	25	30	-				
Then		█	15	15	Phasen	25				
HThen		█	30	30	umkehr	20				
Flex	Ssh2>	█	█	25	25	-				
Then	4	█	█	20	25	<ssh3				
HThen		█	█	█	█	Phasen				
						umkehr				

- Patient Nr. 6, männlich 66 Jahre, Gliose nach Hirnischämie links präzentral; FMRT ohne Ergebnis wegen Bewegungsartefakten und non Compliance; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping, intraoperativer Ausfall des Navigationsgerätes.

- Patient Nr. 7, weiblich 66 Jahre, Glioblastoma multiforme WHO Grad IV links postzentral; FMRT des rechten motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion. Mappingprotokoll fehlerhaft

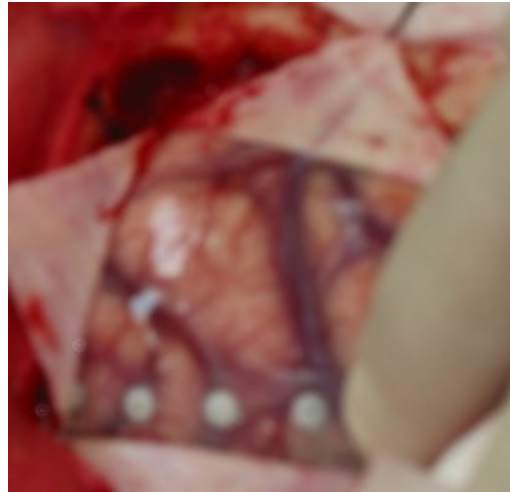
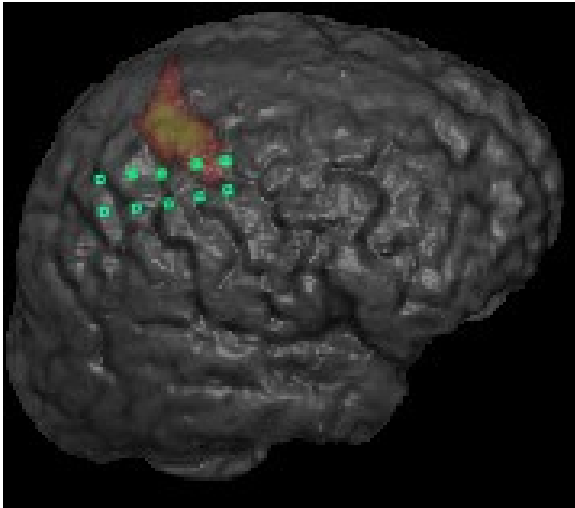


- Patient Nr. 8, männlich 64 Jahre, Meningeom re präzentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



Muskel	16	15	14	13	12	11	10	9
Flex	27	22	20	20	20	27	-	-
Then	23	22	20	19	22	28	-	-
HThen	22	17	16	15	17	25	-	-
	8	7	6	5	4	3	2	1
Flex	-	29	27	25	27	Phasen umkehr	-	-
Then	-	-	(30)	28	27	-	-	-
HThen	-	29	24	23	26	(30)	-	-

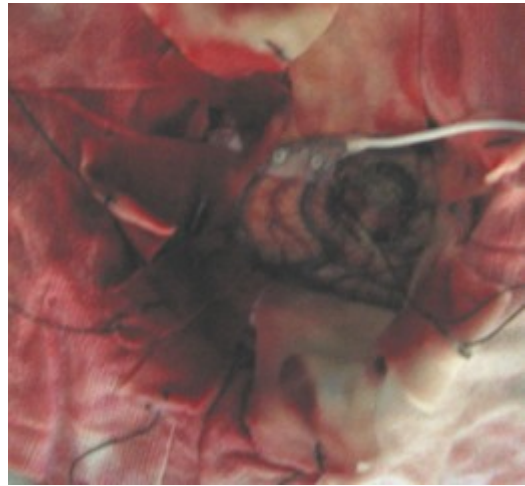
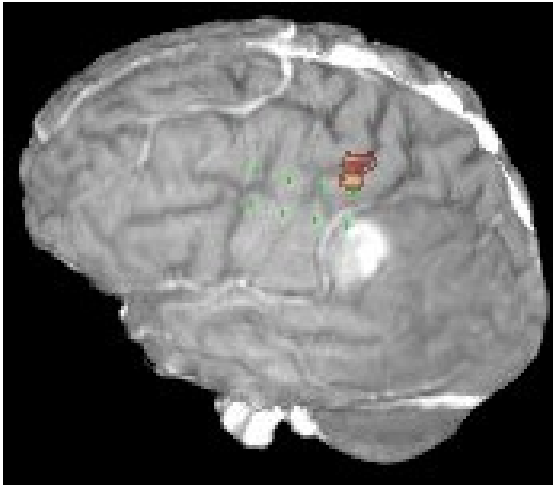
- Patient Nr. 10, männlich 65 Jahre, Metastase eines Lungenkarzinoms re präzentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



Muskel	1	2	3	4	5	6	7	8
Flex				24	23	21	25	1
Then				25	20	19	24	1
HThen				26	20	21	25	1
Tib.ant.								
Flex				29	23	23	25	1
Then				27	19	21	23	1
HThen				26	21	22	25	1
Tib.ant.								

- Patient Nr. 11, weiblich 39 Jahre, anaplastisches Oligoastrozytom li; FMRT des rechten motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Intraoperativ fokal epileptischer Anfall, Abruch des MEP Mappings, keine postoperative Gridrekonstruktion.

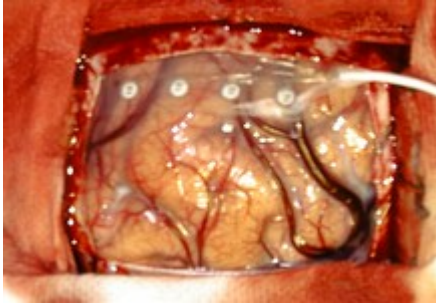
- Patient Nr. 12, weiblich 64 Jahre, V.a. Gliom links zentral; FMRT des rechten motorischen Handareals am; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation am. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



Muskel	5	6	7	8
Flex		24	13	10
Then		22	11	9
HThen	18	11	7	7
Flex		23	13	10
Then		22	12,5	10
HThen	22	13	8	7

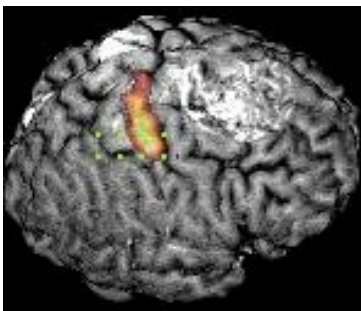
ss2- > ss1- >

- Patient Nr. 13, weiblich 41 Jahre, demyelinisierende Leukenzephalitis rechts postzentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ Gridrekonstruktion wegen fehlenden Screenshots nicht möglich.



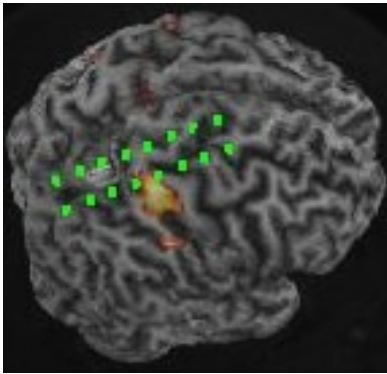
Muskel	1	2	3	4	5	6	7	8
Flex			20	14,5	16	27		
Then			18	11	12	13		
HThen								
Tib.ant.								
Flex			21					
Then			13					
HThen								
Tib.ant.								

- Patient Nr. 14, weiblich 49 Jahre, Meningeom re zentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



Muskel	1	2	3	4	5	6	7	8
Flex					20	10	9	13
Then					0	14	11	17
HThen					0	18	15	19
Tib.ant.					25	23	23	27
Flex					23	19	10,5	12
Then					24	14	10,5	12,5
HThen					30	17	13	14
Tib.ant.					29	29	25	30

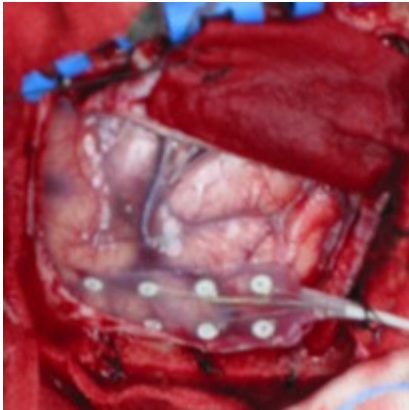
- Patient Nr. 15, männlich 68 Jahre, V.a. Gliom rechts postzentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



Muskel	16	15	14	13	12	11	10	9
Flex	-	-	(30)	30	-	-	-	-
Then	-	-	-	23,5	27	-	-	-
HThen	-	-	30	23,5	27	-	-	-
Tib.ant.	25,4	21	16	22,4	30	-	-	-
	8	7	6	5	4	3	2	1
Flex	-	30	21	19,5	22	27	-	-
Then	-	29	20	15	15,1	23	-	-
HThen	-	29	20	15	15,1	23	-	-
Tib.ant.	26,4	21	21	21	24	-	-	-

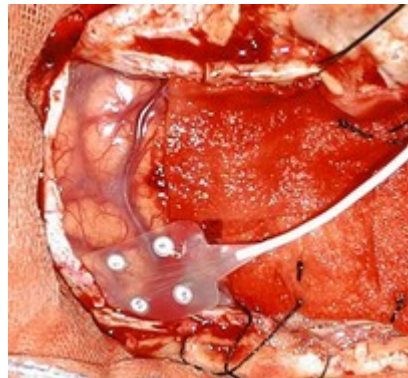
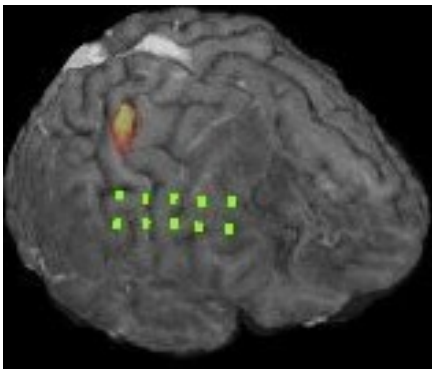
- Patient Nr. 16, männlich 64 Jahre, Glioblastoma multiforme WHO Grad IV rechts präzentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit Navigation. Intraoperatives neurophysiologisches funktionelles Mapping ohne Ergebnis, deshalb postoperativ keine Gridrekonstruktion.

- Patient Nr. 17, männlich 37 Jahre, V.a. niedrig malignes Gliom rechts präzentral; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping, Navigation intraoperativ fehlerhaft, deshalb postoperativ keine Gridrekonstruktion möglich.



Muskel	1	2	3	4		5		6	7	8
						SSh		SSH	SSh	SSh
						4		3	2	1
Flex				10	Phasen umkehr	17		25		
Th				17		17		26		
HTh				16		16		24		
Tib. a.				-		-		-		
								SSh	SSh	SSh
								7	6	5
Flex		30	22	18	Phasen umkehr	18		23,5		
Th		30	21	16		16		22		
HTh		30	25	18		18		23,5		
Tib. a.		-	-	-		-		-		
	9	10	11	12		13		14	15	16

- Patient Nr. 18, weiblich 41 Jahre, rechts frontaler Tumor; FMRT des linken motorischen Handareals; Operation mit neurophysiologischem funktionellem Mapping und Navigation. Postoperativ erfolgreiche Gridrekonstruktion.



Muskel	1	2	3	4	5	6		7	8
Flex			22	17,2	13	12	Phasen umkehr	14	22
Then			22	17,2	12,5	11		12	21
HThen			22	17,2	12,5	12		14	22
Tib.ant.			28	27,5	25	22		25	1
	9	10	11	12	13	14		15	16
Flex			23,3	18	16	15	Phasen- umkehr	17	27
Then			23,3	17	14	12,5		15,1	24
HThen			23,3	18	16	15		17	27
Tib.ant.			-	30	30	29		1	1

6.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schema der Datenakquisition und –auswertung	13
Abb. 2: Hämodynamische Response Funktion HRF	15
Abb. 3: Screenshot	18
Abb. 4: Schematischer Versuchsaufbau	22
Abb. 5: Referenzierung der Neuronavigation nach Patientenlagerung im OP-Saal.....	23
Abb. 6: Schema der fMRT- Messung und des Studiendesigns.....	26
Abb. 7: Navigator MRT mit überlagertem fMRT- Ergebnis.....	29
Abb.: 8: Schema der verwendeten Gridelektrodengitter	30
Abb. 9: OP Foto	31
Abb. 10: 3D Rekonstruktion mit Gridelektrodengitter und überlagertem fMRT-Ergebnis.....	33
Abb. 11: Navigator MRT mit überlagertem fMRT- Ergebnis	36
Abb. 12: Navigator MRT mit überlagertem fMRT- Ergebnis von Patient Nr. 15.....	41
Abb. 13: 3D Rekonstruktion mit Gridelektrodengitter und überlagertes fMRT-Ergebnis, sowie Protokoll des MEP-Mappings.....	42
Abb.: 14: 3D Gridrekonstruktion mit fMRT Ergebnis, postoperatives MRT und MEP Mappingprotokoll....	43
Abb.: 15 3D Rekonstruktion mit Gridelektrodengitter, überlagertem Fmrt, MEP Mappingprotokoll, sowie Foto des intraoperativen Situs	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv	20
Tabelle 2: Gesamtüberblick Ergebnisse	34
Tabelle 3: prä- und postoperativer Neurostatus der Patienten	38

7 Literaturverzeichnis

1. Achten E, Jackson GD, Cameron JA, Abott DF, Stella DL, Fabinyi GC. Presurgical evaluation of the motor hand area with functional MR imaging in patients with tumours and dysplastic lesions. *Radiology* 1999; 210: 529-538
2. Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M. Effect of the extend of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 1987; 21: 201-206
3. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 25: 390-397
4. Berger MS, Kincaid J, Ojeman GA. Brain mapping techniques to maximize resection safety and seizure control in children with brain tumours. *Neurosurgery* 1989; 25: 786-792
5. Berntsen EM, Gulati S, Solheim O, Kvistad KA, Lindseth F, Unsgaard G. Integrated pre- and intraoperative imaging in a patient with an arteriovenous malformation located in eloquent cortex. *Minim Invasive Neurosurg* 2009; 52: 83-85.
6. Bittar R, Olivier A, Sadikot A, Andermann F, Comeau R, Cyr M, Peters T, Reutens D. Lokalization of somatosensory function by using positron emission tomography scanning: a comparisation with intraoperative cortical stimulation. *Neurosurgery* 1999; 90: 478-483
7. Braun V, Albrecht A, Kretschmer T, Richter HP, Wunderlich A. Brain tumour surgery in the vicinity of short-term memory representation - results of neuronavigation using fMRI images. *Acta Neurochir* 2006; 148: 733-739.
8. Cedzich C, Taniguchi M, Schäfer S, Schramm J. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 1996; 38: 962-970
9. Cosgove GR, Buchbinder BR, Jiang H. Functional magnetic resonance imaging for intracranial navigation. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 83: 313-322
10. Cushing H. A note upon the Faradic stimulation of central gyrus in conscious patients. *Brain* 1909; 32: 44-53
11. Fandino J, Spyros K, Wieser H, Valavanis A, Yonekawa Y. Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization

- patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex. *Neurosurgery* 1999; 91: 238-250
12. Foerster O. The motor cortex in man in the light of Hughlings Jackson doctrines. *Brain* 1936; 59: 135- 159
 13. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1140-1144
 14. Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W, Kleinschmidt A, Boecker H. Brain or vein—oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR Biomed* 1994; 7: 45-53
 15. Friston KF, Jezzard P, Turner R. The analysis of functional MRI time series. *Human Brain Mapping* 1994; 1: 153-171
 16. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalisation of images. *Human Brain Mapping* 1995; 3: 165-189
 17. Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 1870; 37: 300-332
 18. Gallen CC, Sobel DF, Lewine JD, Sanders JA, Hart BL, Davis LE, Orrison WW. Neuromagnetic mapping of brain function. *Radiology* 1993; 187: 863-867
 19. Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C, Kober H, Möller M, Steinmeier R, Romstöck J, Vieth J. Functional neuronavigation with magnetencephalography: outcome in 50 patients with lesions around the motor cortex. *J Neurosurg* 1999; 91: 73-79
 20. Golfinos JG, Fitzpatrick BC, Smith LR, Spetzler RF. Clinical use of a frameless stereotactic arm: results of 325 cases. *J Neurosurg* 1995; 83: 197-205
 21. González-Hidalgo M, Saldaña CJ, Alonso-Lera P, Gómez-Bustamante G. The usefulness of electromyographical monitoring with intraoperative brain mapping during motor lesionectomy. *Rev Neurol* 2009; 48: 620-624
 22. Gumprecht HK, Widenka DC, Lumenta CB. BrainLAB VectorVision Neuronavigation system: Technology and clinical experiences in 131 cases. *Neurosurgery* 1999; 44: 97-105

23. Gumprecht HK, Ebel GK, Auer DP, Lumenta CB. Neuronavigation and funktional MRI for surgery in patients with lesion in eloquent brain areas. *Minim Invas Neurosurg* 2002; 45: 151-153
24. Haacke EM, Lai S, Reichenbach JR, Kuppusamy K, Hoogenraad FGC, Takeichi H, Lin WL. In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: A direkt validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging. *Human Brain Mapping* 1997; 5: 341-346
25. Hajnal JV, Myers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young IR, Bydder GM. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of brain. *Magn Reson Med* 1994; 31: 283-291
26. Hirakawa K, Suzuki K, Ueda S, Nakagawa Y, Yoshino E, Ibayashi N, Hayashi K. Multivariate analysis of factors affecting postoperative survival in malignant astrocytoma. Importance of DNA quantification. *J Neurooncol* 1984; 2: 331-340
27. Jack CR Jr, Thompson RM, Butts RK, Sharbrough FW, Kelly PJ, Hanson DP, Riederer SJ, Ehman RL, Hangiandreou NJ, Cascino GD. Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping. *Radiology* 1994; 190: 85-92
28. Johnson RD, Stacey RJ. The impact of new imaging technologies in neurosurgery. *Surgeon* 2008; 6: 344-349.
29. Kiebel SJ, Poline JB, Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ. Robust smoothness estimation in statistical parametric maps using standardized residuals from the general linear model. *Neuroimage* 1999; 10: 756-766
30. Klose U, Müller E, Grodd W. Kernspintomographie mit 100 ms Zeitaufösung. *Z Med Phys* 1997; 7: 7-11
31. Krings T, Reinges MHT, Erberich S, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Korinth M, Willmes K, Gilsbach J M, Thron A. Functional MRI for presurgical planning: artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 749-760
32. Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szelenyi A, Yahya H, Hermann E, Zimmermann M, Seifert V. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurg* 2004; 55: 904-914

33. Lai S, Hopkins AL, Haacke EM, Li D, Wassermann BA, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, Friedland R. Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5T: preliminary results. *Magn Reson Med* 1993; 30: 387-392
34. Leblanc R, Meyer E. Functional PET scanning in the assesment of cerebral arteriovenous malformations. Case report. *J Neurosurg* 1990; 73: 615-619
35. Leblanc R, Meyer E, Bub D, Zatorre RJ, Evans AC. Language lokalisation with activation positron emission tomography scanning. *Neurosurgery* 1992; 31: 369-373
36. Lueders H, Lesser RP, Hahn J, Dinner DS, Klem G. Cortical somatosensory evoked potentials in response to hand stimulation. *J Neurosurg* 1983; 58: 885-895
37. Lumenta CB, Gumprecht HK, Leonardi MA, Gerstner W, Brehm B. Three-Dimensional Computer-Assisted Stereotactic-Guided Microneurosurgery combined with Cortical Mapping of the Motor Area by Direct Electrostimulation. *Minim Invas Neurosurgery* 1997; 40: 50-54
38. Malis LI, Pribram KH, Kruger L. Action potentials in motor cortex evoked by peripheral nerve stimulation. *J Neurophysiol* 1953; 16: 161-167
39. Matula C, Rossler K, Reddy M, Schindler E, Koos WT. Intraoperative computed tomography guided neuronavigation: concepts, efficiency, and work flow. *Comput Aided Surg* 1998; 3: 174-182
40. Nitschke MF, Melchert UH, Hahn C, Otto V, Arnold H, Herrmann HD, Nowak G, Westphal M, Wessel K. Preoperative functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the motor system in patients with tumours in the parietal lobe. *Acta Neurochir* 1998; 140: 1223- 1229
41. Neuloh G, Schramm J. Motor evoked potential monitoring for the surgery of brain tumours and vascular malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2004; 29: 171-228
42. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast depent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-9872

43. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443
44. Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex in man*. New York, NY: MacMillan 1950
45. Pujol J, Conesa G, Deus J, Lopez-Obarrio L, Isamat F, Capdevila A. Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *J Neurosurg* 1998; 88: 863-869
46. Reithmeier T, Krammer M, Gumprecht H, Gerstner W, Lumenta CB. Neuronavigation combined with electrophysiological monitoring for surgery of lesions in eloquent brain areas in 42 cases: a retrospective comparison of the neurological outcome and the quality of resection with a control group with similar lesions. *Minim Invas Neurosurg* 2003; 46: 65-71
47. Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF, Murray W, Kettenberger H. A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope. *J Neurosurg* 1986; 65: 545-549
48. Rorden C, Brett M. Stereotaxis display of brainlesions. *Behav Neurol* 2000; 12: 191-200
49. Roux FE, Ranjeva JP, Boulanouar K, Manelfe C, Sabatier J, Tremoulet M, Berry I. Motor functional MRI for presurgical evaluation of cerebral tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 68: 106-111
50. Scarabino T, Giannatempo GM, Popolizio T, Tosetti M, d'Alesio V, Esposito F, Di Salle F, Di Costanzo A, Bertolino A, Maggialelli A, Salvolini U. 3.0-T functional brain imaging: a 5-year experience. *Radiol Med* 2007; 112: 97-112
51. Schad LR. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) Teil 1: Grundlagen und Messtechniken. *Radiologe* 2002; 42: 659-669
52. Schad LR. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) Teil 2: Datenanalyse und Anwendungen. *Radiologe* 2002; 42: 756- 764
53. Sukstanskii AL, Yablonskiy DA. Gaussian approximation in the theory of MR signal formation in the presence of structure-specific magnetic field inhomogeneities. Effects of impermeable susceptibility inclusions. *J Magn Reson* 2004; 167: 56-67

54. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: Technical description. *Neurosurgery* 1993; 32: 219-226
55. Taniguchi M, Nadstawek J, Pechstein U, Schramm J. Total intravenous anesthesia for improvement of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials during aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1996; 31: 891-897
56. Turner R, Jezard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, Balaban RS. Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1,5 Tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 1993; 29: 277-279
57. Turner R, Howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K. Functional magnetic resonance imaging of the human Brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res* 1998; 123: 5-12
58. Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, Knauth M, Kunze S. The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res* 2000; 22: 354-360
59. Zentner J, Albrecht T, Heuser D. Influence of halothane, enflurane and isoflurane on motor evoked potentials. *Neurosurgery* 1992; 31: 298-305
60. Zhang Y, Wang S, Zhuo Y, Yang MQ, Zhao YL, Zhang D, Wang R, Xu L, Wang B, Chen L, Zhao JZ. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation and protection of brain function. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008; 88: 2-6.

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Urbach für die Überlassung des Themas.

Für die freundliche Aufnahme und die volle Unterstützung in den Kliniken Radiologie und Neurochirurgie der Universitätskliniken Bonn möchte ich mich ganz herzlich bei den Direktoren Prof. Dr. H. H. Schild und Prof. Dr. J. Schramm sowie all ihren Mitarbeitern bedanken.

Hervorzuheben sind hier insbesondere Dr. Georg Neuloh (Neurochirurgie), der mich in die Thematik der Neurochirurgie und der Hirntumorchirurgie eingeführt hat und vor allem Dr. Lukas Scheef (Radiologie), der mir mit schier endloser Geduld die Grundzüge der funktionellen Magnetresonanztomographie eröffnet hat und mir während der gesamten Zeit, die ich mit dieser Dissertationsarbeit verbracht habe jederzeit tatkräftig, geduldig und sehr verständnisvoll zur Seite stand.