

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Anwendung navigierter transkranieller Magnetstimulation für
nicht-primär motorische Areale bei Hirntumorpatienten und
gesunden Probanden

Application of navigated transcranial magnet stimulation for
non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy
volunteers

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andia Mirbagheri

aus Köln

Datum der Promotion: **4. Juni 2021**

Vorwort

Teile der in der nachfolgenden Dissertation präsentierten Daten, Ergebnisse und Abbildungen sind veröffentlicht worden in:

Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. NTMS mapping of non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy volunteers. *Acta Neurochirurgica*. 2020;(2):407–416.

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	3
2. Abkürzungsverzeichnis	4
3. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
3.1 Abbildungen	5
3.2 Tabellen	5
4. Abstrakt	6
4.1 Abstrakt auf Deutsch	6
4.2 Abstract in English	7
5. Einleitung	8
6. Methodik	9
6.1 Studiengruppe	9
6.2 Beurteilung des motorischen Status	10
6.3 Navigierte transkranielle Magnetstimulation	10
6.4 Motorische Erregbarkeitsschwelle und M1-Kartierung	13
6.5 NTMS-Mapping nicht-primär motorischer Kortexareale	14
6.6 Datenauswertung und Statistik	14
7. Ergebnisse	17
7.1 Charakteristika der Studiengruppe	17
7.2 Vergleich der M1- und NPMA-Mappings	20
7.3 Korrelation der NPMA-Stimuli und M1-Repräsentation	21
7.4 Spulenposition und -ausrichtung	22
8. Diskussion	22
8.1 Beurteilung der Ergebnisse und Studienlage zu NPMA	22
8.2 Zusammenfassung	25
9. Referenzen	26
10. Eidesstattliche Versicherung	30
11. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	31
12. Auszug aus der Journal Summary List	32
13. Druckexemplar des Artikels	37
14. Lebenslauf	47
15. Publikationsliste	50
16. Danksagung	51

2. Abkürzungsverzeichnis

DCS	Direkte kortikale Stimulation, engl. <i>direct cortical stimulation</i>
FDI	Musculus interosseus dorsalis I, engl. <i>first dorsal interosseous muscle</i>
FT	Finger-Tapping, engl. <i>finger tapping</i>
KPSS	Karnofsky-Index, engl. <i>Karnofsky Performance Status Scale</i>
M1	Primär motorischer Kortex, engl. <i>primary motor cortex</i>
MEP	Motorisch evozierte Potentiale, engl. <i>motor evoked potentials</i>
MP-RAGE	Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo-Sequenz
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie, engl. <i>magnetic resonance tomography</i>
NHPT	Nine-Hole Peg Test
NPMA	Nicht-primär motorische Areale, engl. <i>non-primary motor areas</i>
nTMS	Navigierte transkranielle Magnetstimulation, engl. <i>navigated transcranial magnetic stimulation</i>
RMT	Motorische Erregbarkeitsschwelle, engl. <i>resting motor threshold</i>

3. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

3.1 Abbildungen

- Abbildung 1: Aufbau Nexstim eXimia nTMS-System
- Abbildung 2: Lokalisation anatomischer Landmarken und Spulenposition der nTMS-Stimulation
- Abbildung 3: Differenzierung der nTMS-Stimulationen in NPMA
- Abbildung 4: Distanzmessungen zwischen M1-Hotspot und nTMS-Antworten in NPMA
- Abbildung 5: Elektrophysiologische Parameter im positiven nTMS-Mapping von M1 und NPMA
- Abbildung 6: Lineare Regressionsanalyse der M1-Fläche und Anzahl nTMS-positiver NPMA-Stimuli in der Tumorhemisphäre der Patienten
- Abbildung 7: Rotationsanalyse

3.2 Tabellen

- Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Studiengruppe
- Tabelle 2: M1-Fläche der Studiengruppe mit positivem und negativem nTMS-Mapping in NPMA

4. Abstrakt

4.1 Abstrakt auf Deutsch

Einleitung Die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) wird in der neurochirurgischen Operationsplanung als nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Evaluierung des primär-motorischen Kortex (M1) eingesetzt, um postoperative motorische Defizite nach zerebralen Tumorresektionen zu vermeiden. Die Nutzung der nTMS für nicht-primär motorische Areale (NPMA) ist umstritten und wird bisher nicht routinemäßig in der Neurochirurgie verwendet. Das Ziel dieser Studie war es, anhand der Analyse klinischer und neurophysiologischer Parameter bei Hirntumorpatienten und gesunden Probanden zu analysieren, ob durch nTMS motorisch evozierte Potentiale (MEPs) in NPMA verlässlich von M1 separiert werden können.

Methoden Zwölf Patienten mit einem hirneigenen supratentoriellen Tumor und sechs gesunde Probanden wurden einer bihemisphärischen nTMS-Untersuchung unterzogen. Zunächst wurde ein M1-Mapping durchgeführt, bei welchem die motorische Erregbarkeitsschwelle (RMT = resting motor threshold) und M1-Repräsentationsfläche bestimmt wurden. Die Evaluation der NPMA erfolgte mit jeweils 120% RMT und 150% RMT. Die prospektiv erhobenen Daten wurden statistisch analysiert hinsichtlich der Distribution des elektrischen Feldes, klinischer Charakteristika, der elektrophysiologischen Messparameter sowie der Vektorausrichtung der Stimulationspunkte. Korrelationsanalysen hinsichtlich der kortikalen M1-Repräsentationsfläche und Inzidenz positiver nTMS-Stimuli in NPMA wurden durchgeführt.

Ergebnisse Die Stimulation der NPMA löste in 89% in der Patientengruppe und 84 % in der Probandengruppe keine MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ aus. Die positiven nTMS-Punkte in NPMA zeigten vermehrt (79%) eine überschwellige elektrische Feldstärke über M1, so dass ein M1-Einbezug nicht ausgeschlossen werden konnte. Es zeigte sich, dass in der Mehrheit der Fälle die NPMA-Antworten mit einer für M1 optimalen Ausrichtung des elektrischen Feldes erzielt wurden (81% bei 120% RMT, 67% bei 150% RMT). In der Patientengruppe korrelierte die M1-Fläche zur Stimulationsintensität (120% M1 RMT $p = 0.005$, 150% M1 RMT $p = 0.198$).

Schlussfolgerung Die Evaluation der elektrophysiologischen Parameter wie der elektrischen Feldstärke und der Vektorausrichtung des elektrischen Feldes beim nTMS-Mapping der NPMA untersucht den Ursprung der nTMS-Antworten. Der Großteil der beobachteten nTMS-Antworten in NPMA stammte aus M1 und nicht aus NPMA. Diese Information ist von Bedeutung für die Beurteilung der Resektabilität von Tumoren in NPMA.

4.2 Abstract in English

Introduction Navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) has been increasingly used as a non-invasive diagnostic tool in neurosurgery. Mainly, the evaluation of the primary motor cortex (M1) with nTMS is used for presurgical planning to avoid postoperative deficits after cerebral tumour resections. The application of nTMS for non-primary motor areas (NPMA) remains controversial and has not been routinely used in neurosurgery. The aim of this study was to analyze whether motor evoked potentials (MEPs) elicited by nTMS in NPMA could be reliably separated from M1 or not. The evaluation included an analysis of clinical and neurophysiological parameters in brain tumor patients and healthy volunteers.

Methods Twelve brain tumor patients and six healthy volunteers underwent bihemispheric M1 nTMS mapping. M1 mapping was completed including the determination of the M1 resting motor threshold (RMT) and M1 area. The evaluation of NPMA followed using 120% RMT and 150% RMT. Statistical analysis was performed with these prospective data with regards to the distribution of the electric field, clinical characteristics, electrophysiological parameters and the vector direction of the nTMS positive points. Correlation analysis of cortical M1 representation area and incidence of positive nTMS stimuli in NPMA was performed.

Results NPMA mapping did not result in MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ in 89% in the patient group and in 84% in group of healthy volunteers. The nTMS positive spots were mainly above the electric field threshold (79%), hence M1 involvement could not be excluded. It was demonstrated that these nTMS signals in NPMA showed in the majority of cases an optimal vector alignment for M1 (81% for 120% RMT, 67% for 150% RMT).

Conclusion The evaluation of electrophysiological parameters including electric field strength and vector direction allows to assess the origin of nTMS signals. In the majority of cases the nTMS NPMA mapping originated indeed from M1 and not from NPMA. This information is essential for the assessment of resectability of brain tumours in NPMA.

5. Einleitung

Die Erhaltung der höchstmöglichen postoperativen Funktionalität der Patienten bei maximalem Resektionsausmaß ist stets Ziel neurochirurgischer Tumorresektionen. Dabei ist die präzise Operationsplanung hinsichtlich tumorinfiltrierender, funktionell relevanter (eloquenter) Areale essentiell. Bisher ist der Goldstandard zur Unterscheidung zwischen eloquenten und nicht eloquenten Kortexarealen die direkte kortikale Stimulation (DCS). Aufgrund ihrer Invasivität kann diese Methode nur intraoperativ angewendet werden. Gleichwertig zur DCS hat sich die navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) des primär-motorischen Kortex (M1) etabliert (1). NTMS ist nicht-invasiv und kann somit bereits in der präoperativen Diagnostik von M1 bei Hirntumorresektionen angewendet werden (2). Mit Hilfe der nTMS können funktionell-motorische Antworten von M1 anhand der Ableitung motorisch evozierter Potentiale (MEPs) präoperativ abgeleitet werden (3).

Anhand von anatomischen Landmarken lässt sich M1 im physiologischen Gehirn in der radiologischen Bildgebung mittels der Kontrastmittel-gestützten Magnetresonanztomographie (MRT) identifizieren. M1 ist zumeist im sogenannten „Handknäuf“ lokalisiert, einer Verdickung des Gyrus präzentralis im kortikalen Repräsentationsbereich der Handmotorik (4).

In bisherigen nTMS-Studien konnte gezeigt werden, dass es bei Hirntumorpatienten zu tumor-induzierter kortikaler Reorganisation bzw. Relokalisation von M1 kommen kann (5, 6). Allerdings wurden in diesen Studien die beobachteten Veränderungen in der M1-Lokalisation nicht auf einen Ursprung außerhalb von M1 untersucht. Sie haben keine Evidenz für die neurochirurgische Nutzung von nTMS bei der Evaluierung sogenannter nicht-primär motorischer Areale (NPMA) analysiert.

Die NPMA beinhalten den prämotorischen Kortex und das supplementär-motorische Areal, welche in Planungsprozessen sowie in der Initiation von Bewegungen involviert sind und von M1 anatomisch und funktionell unterschieden werden (7, 8).

Bislang ist unklar, in welchem Ausmaß sich die Resektion von nTMS-positiven Stimulationspunkten in NPMA bei Hirntumorpatienten auswirkt (9, 10).

In der hier dargestellten Studie sollten in NPMA mittels nTMS ausgelöste MEPs beurteilt werden, da ein zuverlässiges Mapping für die neurochirurgische Operationsplanung sehr nützlich wäre. Postoperativer chirurgischer Schaden in NPMA kann sich beispielsweise als das sogenannte Supplementary-Motor-Area-Syndrom (SMA-Syndrom) ausprägen, welches sich durch eine globale Akinesie mit Mutismus präsentiert (11). Es kann zur Reduktion der spontanen Muskelaktivität und Monate nach einer Operation zu Perturbationen alternierender Handbewegungen kommen. Meist als transientes Phänomen beschrieben, berichtet die Literatur auch von Fällen mit permanenten Defiziten (12).

Unzuverlässige NPMA-Mappings könnten hingegen zu falschen Schlussfolgerungen und zu extensiver oder geringer chirurgischen Resektion führen (13, 14).

Zentrale Fragestellung in der vorliegenden Dissertationsschrift war folglich, ob nTMS- ausgelöste MEPs in NPMA klar von M1-Antworten in Hirntumorpatienten und gesunden Probanden getrennt werden können.

6. Methodik

6.1 Studiengruppe

In dieser Studie wurden zwölf Hirntumorpatienten (25 bis 81 Jahre, n=6 weiblich) und sechs gesunde Probanden (25 bis 74 Jahre, n=4 weiblich), eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten folgende Einschlusskriterien: Existenz eines supratentoriellen Hirntumors und keine oder kaum vorhandene motorische Parese gemäß der Grade des British Medical Councils (MRC-Grade) 4-5/5 zum Zeitpunkt der Studie (15). Einschlusskriterium für sowohl Patienten wie Probanden war die Rechtshändigkeit aller Teilnehmer, welche mittels des Edinburgh Handedness Inventory, eines schriftlichen Fragebogens zur Händigkeit, bestätigt wurde. Ausschlusskriterien für die nTMS-Untersuchung waren in beiden Gruppen generalisierte epileptische Anfälle mit einem Auftreten von mehr als einmal pro Woche und das Vorhandensein intrakranieller Implantate (16). Ausschlusskriterien in der gesunden Kontrollgruppe waren jegliche neurologische Erkrankungen und die Einnahme von Medikation mit bekannten

Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem. Alle Teilnehmer dieser Studie gaben ihr informiertes Einverständnis. Das Studienprotokoll wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki erstellt und die prospektive Datensammlung von der Ethikkommission der Charité bewilligt (EA 2/135/14).

6.2 Beurteilung des motorischen Status

In allen Fällen wurde vor der nTMS-Untersuchung eine detaillierte neurologische Untersuchung durchgeführt sowie der Karnofsky-Index erhoben, eine Skala, die die Einschränkung in der Aktivität und Selbstversorgung von onkologischen Patienten beurteilt (17). Die Muskelkraft wurde gemäß der MRC-Grade und mit dem Handdynamometer beurteilt (15, 18). Schnell alternierende Handbewegungen wurden mit dem Finger Tapping-Test (FT) gemessen, der die maximale Klickzahl für den Zeigefinger pro zehn Sekunden aufzeichnet (Inquisit 3 Desktop Version 3.0.6.0; Millisecond Software, Seattle, Washington) (19). Der Nine-Hole Peg Test (NHPT) wurde verwendet, um feinmotorische Fähigkeiten zu evaluieren (20). Während dieses Tests wird die Zeit gemessen, in der die Teilnehmer so akkurat und schnell wie möglich neun Dübel aus Plastik einzeln mit der untersuchten Hand aufheben und in dafür vorgesehene Löcher in einem Testbrett platzieren.

6.3 Navigierte transkranielle Magnetstimulation

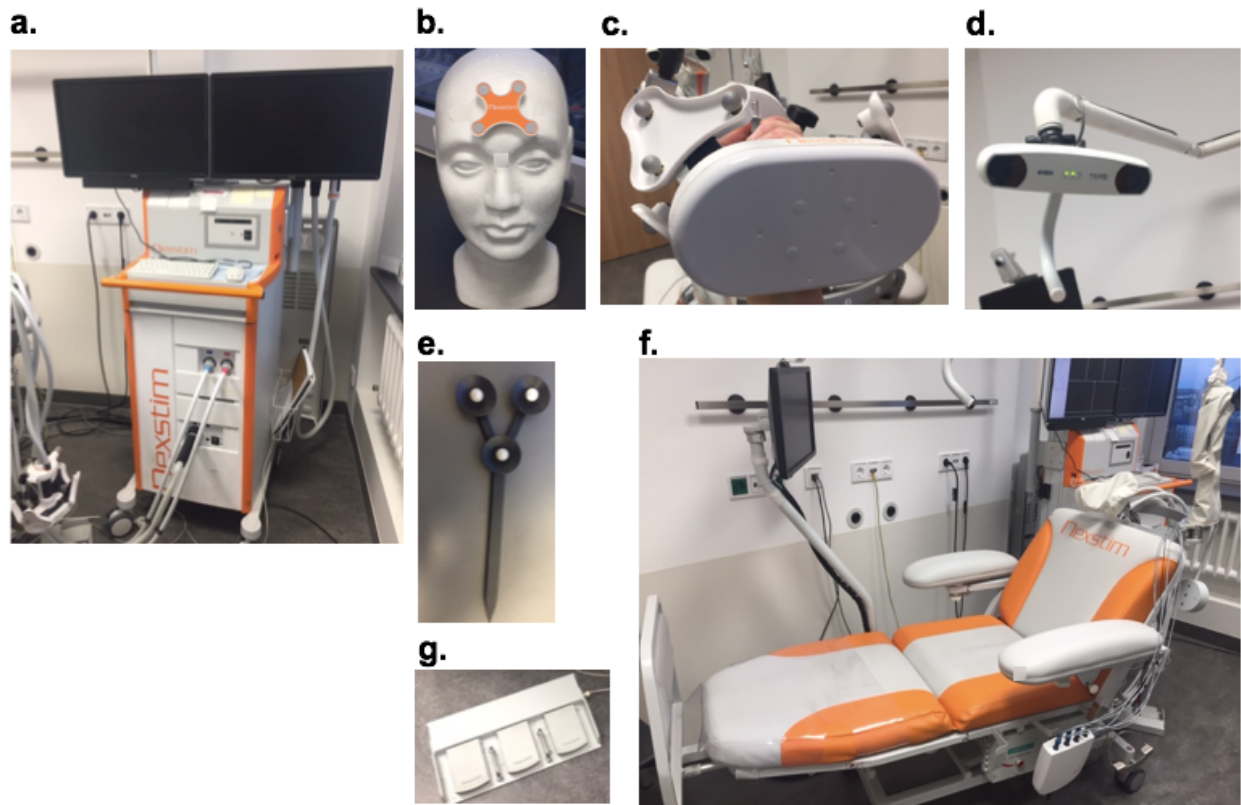
Zunächst erhielten alle Studienteilnehmer ein zerebrales MRT mit einer T1-gewichteten Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo-Sequenz (MP-RAGE). Der MRT-Datensatz wurde in die Nexstim eXimia Navigated Brain Stimulation Software hochgeladen (Abbildung 1a). Bei jedem Teilnehmer wurde ein sogenannter Head Tracker (Abbildung 1b), d.h. ein auf der Stirn befestigter Reflektor, angebracht, um während der nTMS-Untersuchung die Position des Kopfes kontinuierlich zu überwachen. Dieser Head Tracker kommuniziert mit einer an einer Befestigungsvorrichtung angebrachten Stimulationsspule (Abbildung 1c) und einer Kamera über Infrarot-Tracking (Abbildung 1d). Anhand dieses Head Trackers und der Registrierung von anatomischen Landmarken des Kopfes wurde die dreidimensionale Oberflächenanatomie des Kopfes registriert. Diese wurde mit den MRT-Aufnahmen überlagert, so dass eine dreidimensionale Rekonstruktion des Neurokraniums der einzelnen Studienteilnehmer kreiert wurde (Abbildung 1, Nexstim Plc., Helsinki, Finland) (21).

Die nTMS beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Ein sich zeitlich veränderndes Magnetfeld induziert einen elektrischen Strom in einer Stimulationsspule und breitet sich als elektrisches Feld auf dem Kortex aus. Die ausgelöste elektrische Potentialänderung führt zu einer Depolarisation der Kortexneurone mit Auslösung von Aktionspotentialen. Praktisch wurde die nTMS-Messung durchgeführt mit der hochpräzisen, biphasischen Stimulationsspule in Kombination mit Neuronavigation und analytischer Software. Dadurch wurden biphasische Magnetpulse erzeugt, welche die kortikalen Flächen von M1 und NPMA stimulierten.

Die Stimulationsspule weist eine achtförmige Struktur auf, die eine fokussierte Stimulation ermöglicht, indem zwischen zwei einzelnen runden Spulen, d.h. im Schnittpunkt, ein konisch konfiguriertes magnetisches Feld entsteht. In Abhängigkeit zur Spulenorientierung gibt die Stimulationsspule die maximale Stärke des induzierten elektrischen Feldes an (22). Der Betrag des elektrischen Feldes, gemessen in V/m, wird dabei für jeden Stimulationspunkt automatisch von der Nexstim Software berechnet. Mit einer Erhöhung der Stimulationsintensität des TMS-Geräts erhöht sich auch der Betrag des elektrischen Feldes.

Die MEPs wurden mittels aufgeklebter Oberflächenelektroden auf der Handfingermuskulatur im Bereich des Musculus interosseus dorsalis I (FDI = first dorsal interosseous muscle) mit einem kontinuierlichen Elektromyogramm (EMG) abgeleitet (Abbildung 1f).

Eine Erdungselektrode wurde am Unterarm befestigt. Da die Reliabilität der nTMS-Untersuchung von der Qualität des EMG-Signals abhängt, wurde vor jeglicher Stimulation überprüft, dass die Teilnehmer keine Muskelvorspannung aufwiesen und die MEPs mit $< 50 \mu\text{V}$ akzeptabel gering blieben.



© Mirbagheri

Abbildung 1: Aufbau Nexstim eXimia nTMS-System

Das Nexstim eXimia nTMS-System wurde zur Durchführung der Experimente verwendet. a. Die Arbeits- und Computerstation. Ein integrierter Generator erzeugt die elektromagnetische Stimulation, die erforderlich für das nTMS-Mapping ist. Während einer Mapping-Session visualisiert der linke Monitor das 3D-konfigurierte MRT-Datenset des Studienteilnehmers. Der rechte Monitor zeigt die aufgezeichnete EMG-Aufnahme. b. Der Head Tracker wird wie hier am Modell demonstriert direkt auf die Mitte der Stirn geklebt. c. Die Stimulationsspule wird mit der Vorderseite zugewandt während des Mappings direkt auf dem Patientenkopf positioniert. Über Infrarot-Tracking kommuniziert die Spule mit d. der Kamera, welche an einer Befestigungsvorrichtung montiert ist, e. dem Digitizing Pen und b. dem Head Tracker. c. Die Stimulationsspule und der e. Digitizing Pen besitzen Markierungsdioden, die über Infrarot mit der Kamera kommunizieren. Vor jeder nTMS-Messung werden die MRT-Bilder des Studienteilnehmers ins System eingelesen und es werden anatomische Landmarken am Kopf des Teilnehmers mittels des Digitizing Pens markiert, um ein 3D-Bild des Kopfes zu kreieren. f. Der adjustierbare Untersuchungssessel stellt einerseits den Komfort des Studienteilnehmers sicher sowie eine Genauigkeit der Positionierung des Kopfes während der Messung. Die weiße Box auf der linken Seite des Untersuchungssessels ist die EMG-Einheit. Über diese sind die grauen Elektrodenkabel mit dem Muskel der Untersuchungsperson verbunden und können während der nTMS-Untersuchung abgeleitet werden. Durch g. Fußtritte wird die Stimulation abgegeben sowie die Stimulationsintensität erhöht bzw. erniedrigt.

6.4 Motorische Erregbarkeitsschwelle und M1-Kartierung

Beide Hemisphären des Gehirns wurden mittels der nTMS untersucht. Begonnen wurde in der Patientengruppe mit der Tumorhemisphäre. Bei den Probanden startete die Untersuchung über der dominanten Hemisphäre des Gehirns. Die dominante Hemisphäre wurde durch den Edinburgh Handedness Inventory ermittelt, welcher die Händigkeit verifiziert. Dabei war der Orientierungspunkt für M1 die Konfiguration des „Handknaufts“ auf dem Gyrus präzentralis (4, Abbildung 2a). Die Position der Stimulationsspule blieb dabei stets tangential zum Sulcus centralis.

Das M1-Mapping erfolgte in mehreren Schritten. Zuerst wurde ein initiales grobes Mapping durchgeführt, mit welchem die Lokalisation der Handmotorik auf dem Kortex ermittelt wurde. Danach wurde die optimale Spulenrotation bestimmt, indem einzelne nTMS-Pulse in verschiedenen Spulenrotationen von + 45° zu - 45° getestet wurden, um die Axone der Pyramidenzellen in der optimalen Ausrichtung zu depolarisieren (25). Die Axone der Pyramidenzellen sind senkrecht zur Gyrosurface angeordnet und depolarisieren bei einem parallelen Stromfluss am leichtesten (Abbildung 2).

Es folgte die Bestimmung der individuellen motorischen Erregbarkeitsschwelle (RMT = resting motor threshold) und der M1-Fläche (23). Die RMT ist definiert als die minimale Stimulationsintensität, die notwendig ist, um eine motorische Antwort zu induzieren. Hierfür wird zunächst der M1-Hotspot aufgesucht, bei welchem es sich um die Lokalisation der größten durch nTMS induzierten MEPs handelt. Anschließend wird die RMT mit der sogenannten Rossini-Rothwell-Methode ermittelt (24). Diese schreibt vor, am Hotspot mit einer moderat überschwelligen Stimulationsintensität zu beginnen, bis MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ in fünf von zehn Stimulationsversuchen im entspannten FDI im EMG abgeleitet werden. Die hierfür verwendete Stimulationsintensität ist die ermittelte RMT. Anschließend wurde mittels einer Serie von Einzelpulsen mit 105% der M1-RMT Stimulationsintensität die Kartierung des funktionalen Kortexareals der Handmuskulatur durchgeführt.

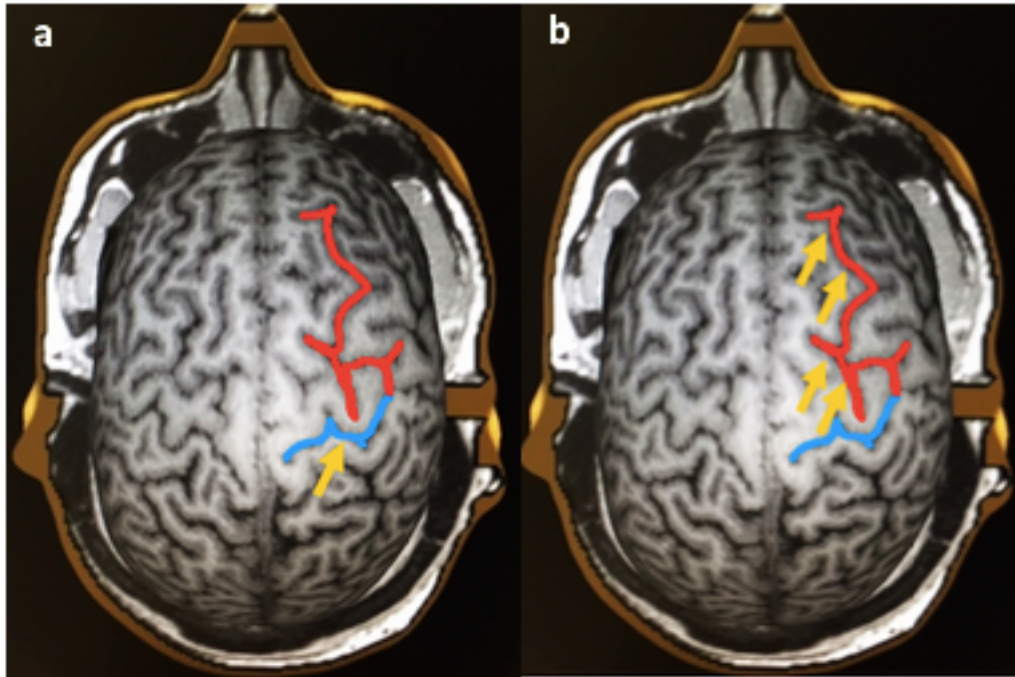


Abbildung 2: Lokalisation anatomischer Landmarken und Spulenposition der nTMS-Stimulation *modifiziert nach Fig. 1 aus (26)* Darstellung des Sulcus zentralis mit dem „Handknäuf“ (blau) und Sulcus präzentralis und Sulcus frontalis (rot) am Beispiel des Gehirns eines Probanden. Illustratives Beispiel der Spulenposition (orange Pfeile), um zu demonstrieren, dass die Spulenposition stets tangential zu a. Sulcus zentralis für die M1-Kartierung mittels nTMS-Stimulation gehalten wird. Analog dazu die Spulenpositionen tangential b. zum Sulcus präzentralis und Sulcus frontalis superior während des NPMA-Mappings.

6.5 nTMS-Mapping nicht-primär motorischer Kortexareale

Das Mapping von NPMA wurde durchgeführt, indem biphasische nTMS-Einzelpulse im prämotorischen Kortex und supplementär-motorischen Areal appliziert wurden. Die erste in der Fachliteratur beschriebene nTMS-Applikation, die nTMS-Antworten in NPMA in Probanden ausgelöst hatte, wurde mit 120% M1 RMT durchgeführt (10). Das heißt, es wurde 20% über der M1-Ruhemotorschwelle stimuliert. Daher wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls 120% M1 RMT verwendet. Um zusätzlich die maximale Inklusion jeglicher positiver nTMS-Punkte in NPMA sicherzustellen, wurde ein zweites NPMA-Mapping mit 150% RMT durchgeführt; es wurde 50% über der M1-Ruhemotorschwelle stimuliert (27). Für das NPMA-Mapping wurde die Stimulationsspule tangential zu jeweils dem Sulcus präzentralis bzw. dem Sulcus frontalis superior gerichtet (28; Abbildung 2b).

6.6 Datenauswertung und Statistik

Veränderungen un- und willkürlicher Muskelaktivierung sowie geringe Änderungen in Spulenlokalisierung und -orientation beeinflussen die EMG-Ableitung. Vor der

Datenanalyse der MEPs wurden unruhige EMGs und Artefakte ausgeschlossen, um den Einfluss unwillkürlicher und willkürlicher Muskelaktivierung sowie geringer Änderungen in Spulenlokalisierung und –orientierung zu minimieren. Während des nTMS-Mappings von NPMA wurden die Beträge der elektrischen Felder kontinuierlich überwacht. Um einen M1-Einbezug auszuschließen, mussten die elektrischen Felder im M1-Hotspot während des NPMA-Mappings kleinere Beträge als das elektrische Feld vom M1-Hotspot während des M1-Mappings aufweisen. Elektrische Feldstärken, MEP-Amplitudengröße und MEP-Latenzzeiten wurden gemessen. Dreidimensionale Euklidische Distanzen $D^2 = (x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2$ wurden zwischen dem M1-Hotspot und den NPMA-positiven Stimulationspunkten bestimmt.

Die Größe elektrischer Felder wird durch eine Veränderung der Spulenposition beeinflusst. Eine Spulenrotation kann eine höhere Stimulationsintensität erfordern, um MEPs zu induzieren (29). Wenn die Größe der elektrischen Felder am M1-Hotspot während des NPMA-Mappings über der Größe des elektrischen Feldes während des M1-Mappings lag, d.h. nach o.a. Definition ein M1-Einbezug nicht ausgeschlossen werden konnte, differenzierten wir zusätzlich die Rotation der Stimulationsspule und somit die Richtung des direktionalen Vektors des elektrischen Feldes. Dies lag der Tatsache zu Grunde, dass überschwellige elektrische Felder mit zusätzlich ähnlicher Stimulationsspulenausrichtung in der nTMS-Applikation von M1 im Vergleich zu NPMA klar auf einen Ursprung der MEPs in M1 deuten. Umgekehrt jedoch könnte es sich bei einem nTMS-induzierten MEP im Fall einer deutlichen Differenz der Stimulationsspulenausrichtung während des NPMA-Mappings im Vergleich zum M1-Mapping durchaus um ein Signal aus NPMA handeln. Daher wurde ein Cut-off-Wert von $\leq 45^\circ$ Deviation in der Rotation festgelegt. Alle nTMS-Antworten in NPMA, die hierunter fielen, dementsprechend eine $\leq 45^\circ$ Deviation in der Rotation und überschwellige elektrische Feldstärken im Vergleich zum M1-Mapping aufwiesen, wurde von jeglichen weiteren Analysen ausgeschlossen. Der Grund war, dass sie sowohl hinsichtlich der elektrischen Felder als auch hinsichtlich der Stimulationsspulenausrichtung deutlich auf einen M1-Bezug hindeuteten. Für die restlichen nTMS-positiven Stimuli in NPMA, die überschwellige elektrische Felder aufwiesen, jedoch eine Deviation in der Spulenausrichtung von $> 45^\circ$ aufzeigten, konnte weiterhin ein NPMA-Ursprung der MEPs vermutet werden. Um diesen Ursprung zu ergründen, analysierten wir MEPs in NPMA

bezüglich der Ausrichtung des induzierten elektrischen Feldes im Vergleich zur M1-Stimulation. Es wurde der gemittelte Winkel der Spulenrichtungsvektoren der MEPs in NPMA mit Rotation $> 45^\circ$ berechnet. Die mittlere Differenz in den maximalen Zentren der elektrischen Felder zwischen M1 und NPMA wurde bestimmt, um den M1-Einbezug zu evaluieren.

Die M1-Repräsentation des FDI wurde mittels der sogenannten „Convex hull“-Methode gemessen, welche das kleinste konvexe Polygon aller in MEPs resultierenden Stimuli bildet und für die Flächenberechnung nutzt (30). Die Koordinaten der Stimulilokalisationen für den FDI wurden vom dreidimensionalen Raum importiert und in zwei-dimensionale Koordinaten für die Flächenberechnung konvertiert. Die Koordinaten für Flächen und Winkelberechnungen wurden mittels MATLAB 2018b (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) durchgeführt.

Deskriptive Statistik wurde angewendet, um die Patienten- und Probandendaten zu analysieren. ANOVA wurde für parametrische Testungen sowie Friedman's Test für nicht-parametrische Testungen appliziert, um die klinischen Charakteristika, die während der neurologischen Untersuchung erhoben wurden, sowie die elektrophysiologischen Parameter während der nTMS-Untersuchung zu evaluieren. Gepaarte T-Tests und Wilcoxon's Tests für verbundene Stichproben sowie ungepaarte T-Tests und Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben dienten als Post-Hoc-Tests. Messwertunterschiede zwischen der erkrankten Hemisphäre und nicht erkrankten Hemisphäre bei den Patienten sowie zwischen dominanter und nicht-dominanter Hemisphäre bei den Probanden wurden untersucht. Mittels Spearman's Rangkorrelation für nicht-parametrische Daten und Pearson's Korrelationsanalyse für parametrische Daten mit linearer Regression wurde die Beziehung zwischen der M1-Fläche und den nTMS-positiven Stimulationpunkten in NPMA sowie in Bezug auf alle klinischen und elektrophysiologischen Parameter geprüft. Die Distribution kontinuierlicher Daten wurde als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Die Datenanalyse und -visualisierung wurde durchgeführt mit GraphPad (Prism Version 6.01., Inc., La Jolla, CA, USA) und SPSS (IBM SPSS Statistics Version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

7. Ergebnisse

7.1 Charakteristika der Studiengruppe

Alle eingeschlossenen Patienten und Probanden unterzogen sich erfolgreich den neurologischen Untersuchungen und den nTMS-Mappings. In keinem Fall kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen und Untersuchungsabbruch während der Experimente.

Die basale EMG-Aktivität wurde kontinuierlich überwacht und blieb konstant $< 50 \mu\text{V}$. Klinische Charakteristika wiesen keine signifikanten Unterschiede sowohl zwischen als auch innerhalb der Studiengruppen hinsichtlich der demographischen Parameter oder in Bezug auf die neurologische Untersuchung auf. Einzig beim NHPT wiesen gesunde Probanden mit ihrer dominanten Hand bessere Ergebnisse auf als die Patienten mit ihrer dominanten Hand (dominante Hand $p = 0.055$ / $p = 0.015$ // nicht-dominante Hand $p = 0.214$ / $p = 0.128$) und verbesserten sich signifikant zwischen zwei Versuchen (dominante Hand $p = 0.190$ // nicht-dominante Hand $p = 0.003$).

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Studiengruppe *modifiziert nach Table 1 aus (26)*

Univariate Analysen der klinischen Charakteristika der Patienten und Probanden (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Patienten	Probanden
Alter (Jahre)	51 \pm 21.80	37 \pm 19
Geschlecht	W:M = 6:6	W:M = 4:2
KPSS (%)	88 \pm 11.38	100 \pm 0
MRC	4.9/5 \pm 0.29	5/5 \pm 0
Hand	Dominant // Nicht-dominant	Dominant // Nicht-dominant
Finger Tapping (Klicks / 10)	56 \pm 12.47 // 52.5 \pm 10.87	65 \pm 9.14 // 61.67 \pm 10.33
Handdynamometer (kg)	33.84 \pm 13.08 // 31.7 \pm 12.41	34.32 \pm 7.7 // 32.67 \pm 9.93
NHPT (Sek): Erster Versuch	38.28 \pm 13.91 // 38.92 \pm 20.41	25.61 \pm 5.3 † // 27.83 \pm 3.39
NHPT (Sek): Zweiter Versuch	34.71 \pm 9.39 // 38.5 \pm 20.76	23.54 \pm 2.63 // 24.52 ** \pm 2.62

* T-test für gepaarte Proben $p < 0.05$ † T-test für ungepaarte Proben $p < 0.05$

Die Stimulation der NPMA löste in 89% in der Patientengruppe und 84% in der Probandengruppe keine MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ aus. Im Falle eines positiven NPMA-Mappings zeigten 79% der MEPs überschwellige Beträge elektrischer Felder. Vor allem bei der

Untersuchung von NPMA mit 150% M1 RMT zeigten sich mehr MEP-Artefakte bei Patienten als bei gesunden Probanden (Abbildung 3).

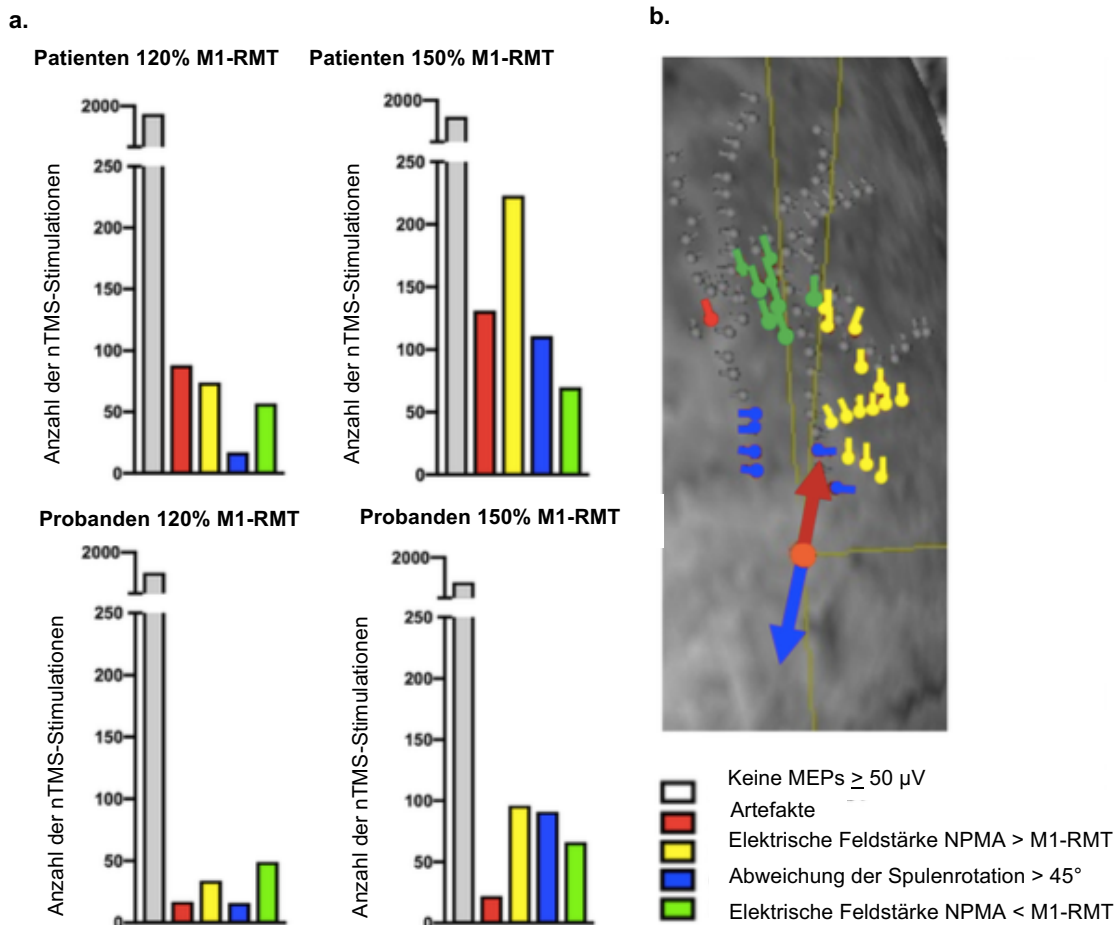


Abbildung 3: Differenzierung der nTMS-Stimulationen in NPMA modifiziert nach Fig. 2 aus (26)

a. Die Farben der Balken und Stimulationspunkte repräsentieren die MEPs in NPMA aller Patienten und Probanden. In den meisten Fällen resultierten keine MEPs (grau). MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ wurden exkludiert, wenn es sich um Artefakte handelte (rot) oder die während der NPMA-Messung simultan aufgezeichneten Werte des elektrischen Feldes überschwellig zu den Werten des elektrischen Feldes während der M1-Messung waren (gelb). MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$, die unterhalb der elektrischen Feldwerte von M1 blieben (grün) wurden als NPMA-positive nTMS-Punkte gewertet. MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$, welche überschwellig waren, aber eine Rotationsabweichung von M1-Vektoren zu NPMA-Vektoren von $> 45^\circ$ (blau) aufzeigten, konnten sowohl einen Stimulationsursprung von M1 wie auch NPMA haben. b. Beispiel eines 120% RMT NPMA-Mappings in der Tumorchemisphäre eines Patienten mit exemplarischer Differenzierung der nTMS-Stimuli. Diese sind gemäß der Legende klassifiziert und koloriert. Der M1-Hotspot dient als Referenzpunkt (orange) und wird kontinuierlich gemonitort (gelbes Fadenkreuz).

Bei drei Patienten auf der erkrankten Hemisphäre, bei einem Patienten auf der gesunden Hemisphäre sowie bei einem Probanden in beiden Hemisphären konnten keine nTMS-Stimulationen in NPMA, d.h. keine MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$, die elektrische Feldbeträge unter

denen des M1-Mappings aufwiesen, evoziert werden. Somit konnte in diesen Fällen keine parallele M1-Aktivierung ausgeschlossen werden.

Die Inzidenz der MEPs in NPMA erhöhte sich mit der Verwendung höherer Stimulationsintensitäten. Je höher die Stimulationsintensität, desto weiter anterior zum M1-Hotspot wurden NPMA-positive nTMS-Stimulationen aufgezeichnet (Abbildung 4). Dies wurde weiterhin durch die signifikante Verlängerung der Distanzen zwischen den maximalen elektrischen Feldern und der Stimulationsspulenpositionen zwischen dem M1-Hotspot und positiven NPMA-Stimulationen demonstriert.

Die Distanzen zwischen den elektrischen Feldern waren sowohl in der Patientengruppe ($p < 0.0001$) als auch in der Gruppe der Probanden signifikant länger ($p < 0.001$) genauso wie die Distanzen zwischen den Stimulationsspulenpositionen bei Patienten ($p < 0.0001$) und Probanden ($p < 0.0001$). Verglichen zu den gesunden Probanden wurden in der Patientengruppe die Distanzen zwischen den elektrischen Feldern von M1-RMT und NPMA-positiven Stimulationen signifikant weiter anterior zum M1-Hotspot gefunden ($p = 0.026$).

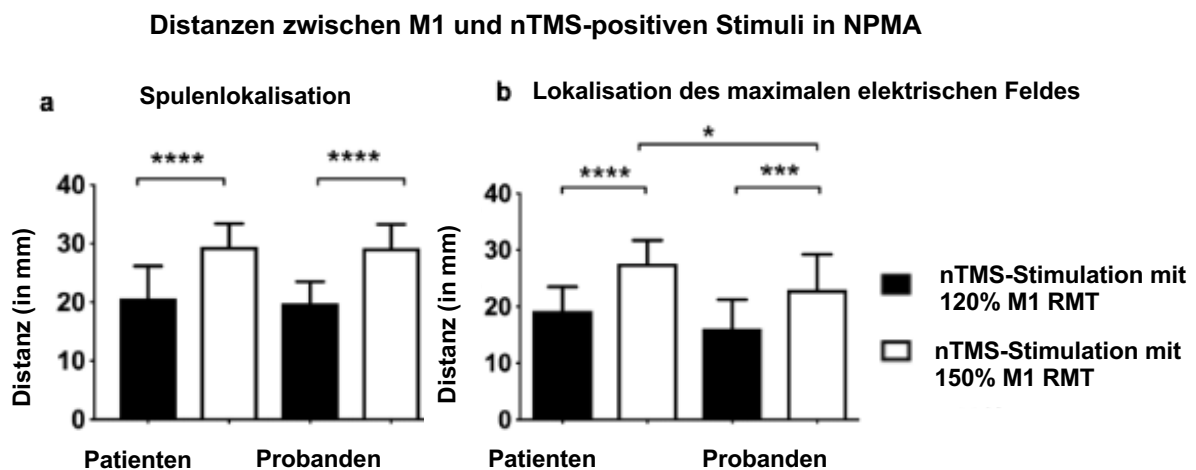


Abbildung 4: Distanzmessungen zwischen M1-Hotspot und den nTMS-Antworten in NPMA modifiziert nach Fig. 3 aus (26) a. Die Differenz zwischen den Stimulationsspulen-Lokalisationen auf dem Schädel und b. die Zentren der maximalen elektrischen Felder bei einer Schädelungstiefe des Schädels bei 22.5 mm werden demonstriert als Mittelwert \pm Standardabweichung. Signifikanzniveau * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ **** $p < 0.0001$.

7.2 Vergleich der M1- und NPMA-Mappings

Die nTMS-positiven Stimulationspunkte, die einen kleineren Betrag der elektrischen Felder während des NPMA-Mappings im M1-Hotspot im Vergleich zum elektrischen Feld von M1 aufwiesen, wurden hinsichtlich elektrophysiologischer Parameter analysiert (Abbildung 5).

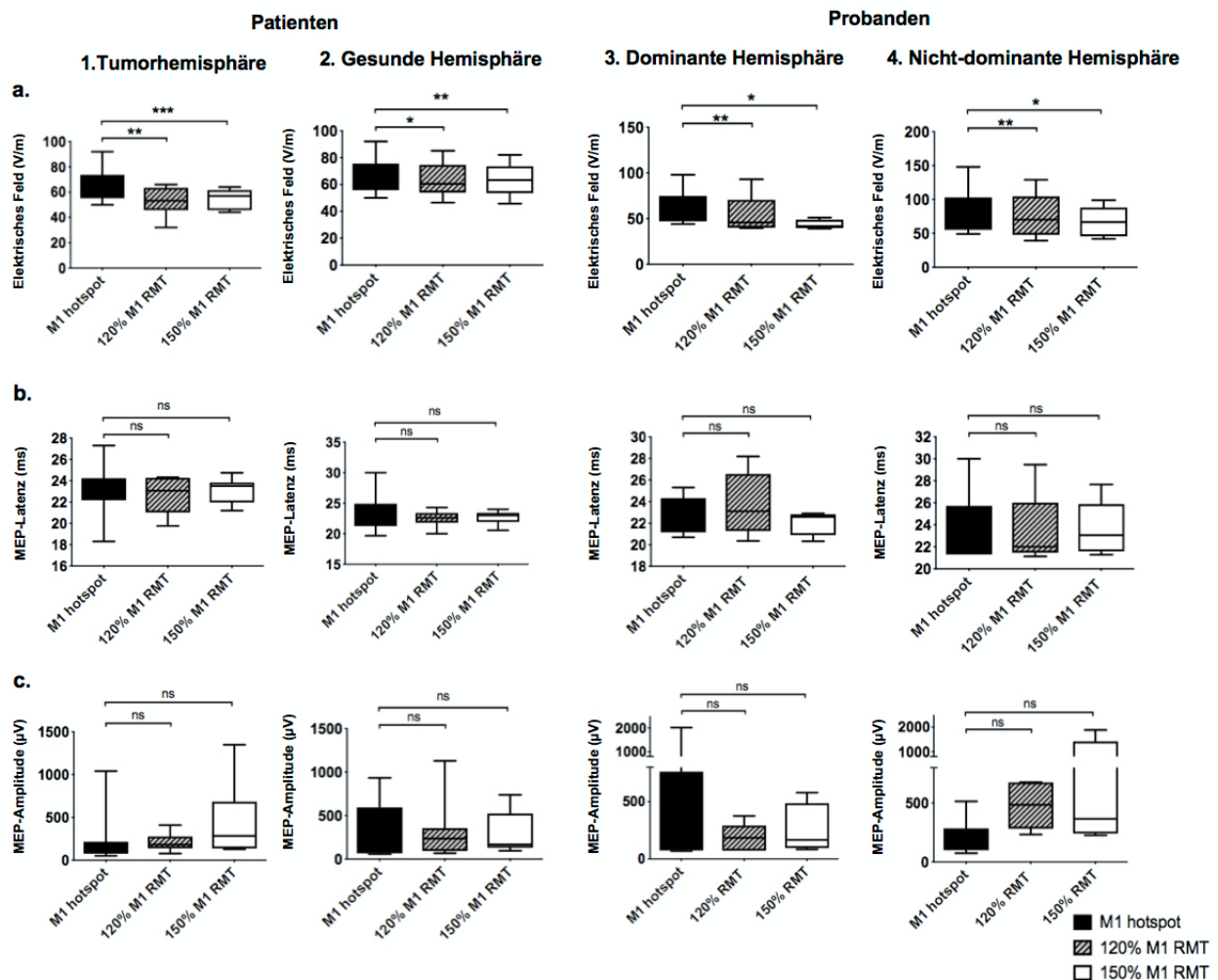


Abbildung 5: Elektrophysiologische Parameter im positiven nTMS-Mapping von M1 und NPMA

Mittelwerte der a. elektrischen Feldstärke sowie der b. MEP-Latenzen und c. MEP-Amplituden im positiven nTMS-Mapping von M1 und NPMA in der 1. Tumorhemisphäre und 2. gesunden Hemisphäre der Patienten sowie 3. dominanten und 4. nicht-dominanten Gehirnhemisphäre der Probanden. Signifikanz wird berichtet als *p = 0.05 ** p = 0.01 *** p = 0.001 **** p = 0.0001. Ns= nicht-signifikant.

MEP-Amplituden zwischen den Hemisphären der Patientengruppen zeigten keine wesentlichen Größenunterschiede. Im Vergleich zur Tumorhemisphäre der Patienten waren die MEP-Amplituden der Probanden meist größer (dominante Hemisphäre 120% M1 RMT p = 0.719 // 150% M1 RMT p = 0.378 und nicht-dominante Hemisphäre 120% M1 RMT p = 0.019 // 150% M1 RMT p = 0.437). Eine signifikante Verlängerung oder

Verkürzung der MEP-Latenzen fiel weder in den Hemisphären der Patienten noch in denen der Probanden auf.

7.3 Korrelation der NPMA-Stimuli und M1-Repräsentation

M1-Repräsentationsareale von Patienten und Probanden mit positiven nTMS-Stimulationen in NPMA waren größer im Vergleich zu Studienteilnehmern mit negativem NPMA-Mapping, d.h. nTMS-Mapping ohne MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ in NPMA (Tabelle 2). Spearman-Korrelationsanalysen zeigten eine Korrelation zwischen den M1-Repräsentationsarealen der Patienten und positiven nTMS-Punkten in NPMA (120% M1 RMT $p = 0.005$, M1 RMT 150% $p = 0.198$). Die Tumorhemisphäre der Patienten zeigte eine lineare Beziehung in der linearen Regressionsanalyse (Abbildung 6).

Tabelle 2: M1-Fläche der Studiengruppe mit positivem und negativem nTMS-Mapping in NPMA modifiziert nach Table 3 aus (26) Berichtet als Mittelwert \pm Standardabweichung.

	Patienten		Probanden	
M1-Fläche (mm ²)	363.2 \pm 303.7		262.2 \pm 235.1	
Stimulationsintensität (% M1 RMT)	120	150	120	150
M1-Flächen mit positiven NPMA-nTMS-Punkten (mm ²)	420.4 \pm 328.8	383.6 \pm 321.6	271.3 \pm 245.9	278.8 \pm 275.4
M1-Flächen mit negativen NPMA-nTMS-Punkten (mm ²)	191.7 \pm 98.3	285.6 \pm 235.1	172.8 \pm 0	218.4 \pm 83.2

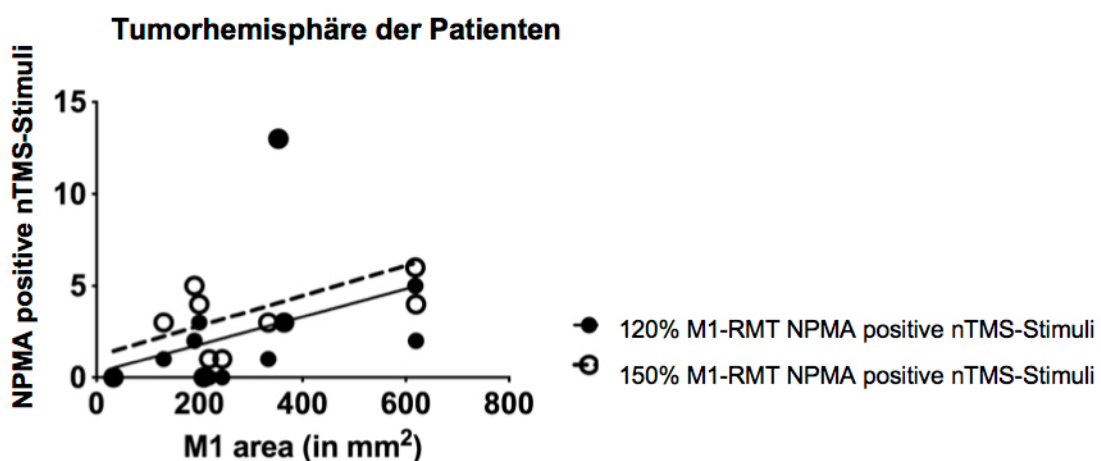


Abbildung 6: Lineare Regressionsanalyse der M1-Fläche und Anzahl nTMS-positiver NPMA-Stimuli in der Tumorhemisphäre der Patienten modifiziert nach Fig.5 aus (26) 120% M1 RMT Mapping $p = 0.234$; 150%M1 RMT $p = 0.178$.

Die Korrelationsanalyse war nicht signifikant bei den Probanden (120% M1 RMT $p = 0.946$, M1 RMT 150% $p = 0.860$). Klinische Parameter und M1-RMT wiesen weder zur M1-Fläche noch zur Anzahl der nTMS-positiven Punkte in NPMA eine signifikante Korrelation auf.

7.4 Spulenposition und -ausrichtung

Bei MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ während des NPMA-Mappings, die überschwellige elektrische Felder von M1 aufwiesen, wurde die Rotation der M1-Hotspot-Vektors mit der Rotation der nTMS-positiven Punkte in NPMA verglichen (Abbildung 7). Es zeigten sich Differenzen der elektrischen Felder im Bereich von 1.8 bis 54.5% mit Winkelabweichungen von 45.27° bis 175.36° .

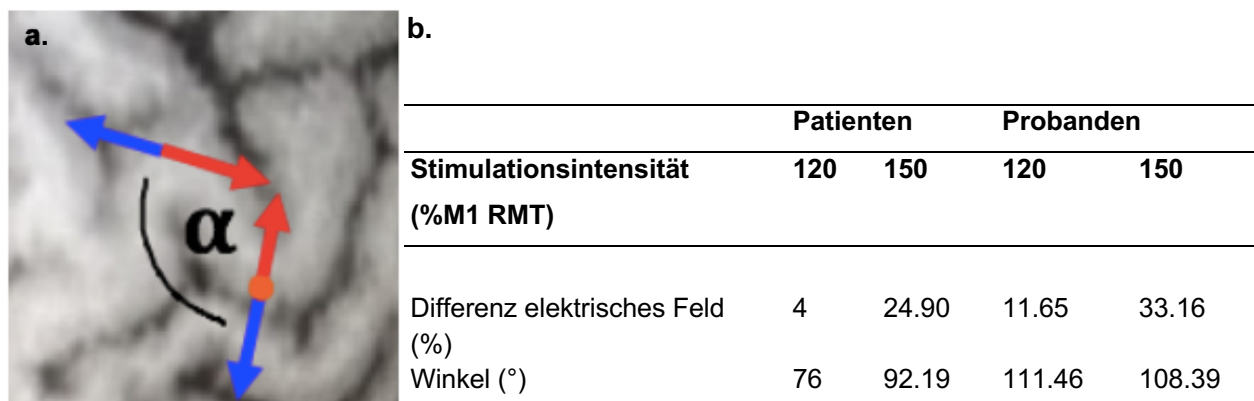


Abbildung 7: Rotationsanalyse

modifiziert nach Fig. 6 aus (26) a. Die leuchtenden dual-kolorierten Pfeile reflektieren die optimale Neigung der Stimulationsspule während des Mappings und dienen als Spulenrichtungsvektoren zur Bestimmung der Winkel zwischen dem M1-Hotspot (orange) und den NPMA-Stimuli. b. Vergleich der Winkel und der elektrischen Feldstärken zwischen M1-Mapping und NPMA-Mapping bei Patienten und Probanden. Berichtet als Mittelwerte der Differenzen in den maximalen Zentren der elektrischen Felder zwischen M1 und NPMA und Mittelwerte der Winkel der Spulenrichtungsvektoren der MEPs in NPMA mit Rotation $> 45^\circ$.

8. Diskussion

8.1 Beurteilung der Ergebnisse und Studienlage zu NPMA

Die vorliegende Dissertation analysierte klinische und elektrophysiologische Parameter, um nTMS-Stimulationspunkte in NPMA bei Patienten und gesunden Probanden zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass die meisten nTMS-Stimulationen in NPMA nicht in MEPs $\geq 50 \mu\text{V}$ resultierten. Im Fall positiver nTMS-Stimulationen in NPMA wurde

differenziert, ob sich die elektrische Feldstärke überschwellig zum Referenzwert während des M1-Mappings zeigte und inwiefern sich der Winkel der Stimulation auf Kortexoberfläche während des NPMA-Mappings zum M1-Mapping zeigte. Je höher die Stimulationsintensität, desto höher wurde die Anzahl der MEPs und desto anatomisch frontaler waren sie auf der Kortexoberfläche lokalisiert. Patienten und Probanden mit positiven NPMA-Antworten im nTMS-Mapping hatten im Schnitt größere M1-Flächen als Studienteilnehmer ohne jegliche NPMA-Antworten. Vor allem in der Patientengruppe zeigte sich, dass größere M1-Flächen signifikant mit der Anzahl von NPMA-Punkten korrelierten. Klinische Parameter wiesen keine signifikante Korrelation weder zur Anzahl von NPMA-Stimulationen noch zur M1-Fläche auf.

Bei der Analyse der elektrophysiologischen Parameter für NPMA-Antworten, die ein kleineres elektrisches Feld als während des M1-Mappings aufwiesen, d.h. einen M1-Einbezug ausschließen, fiel keine signifikante Veränderung der MEP-Latenzen oder MEP-Amplituden in den untersuchten Gruppen auf. Die elektrischen Felder vergrößerten sich signifikant mit Erhöhung der Stimulationsintensität. NPMA-Antworten, die überschwellig waren, d.h. die ein größeres elektrisches Feld von M1 während des NPMA-Mappings als während des M1-Mappings aufwiesen und somit ein M1-Einbezug nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden hinsichtlich der Rotation der Stimulationsspule untersucht. Die Rotationsanalyse wies äußerst variable Winkeldeviationen (45.27° – 175.36°) sowie einen großen Bereich der Differenzen der elektrischen Felder (1.8 – 54.5%) zwischen nTMS-positiven Punkten im M1-Mapping im Vergleich zum NPMA-Mapping auf. Diese Antworten wurden als unsicher hinsichtlich ihres Ursprungs eingestuft, da die Variabilität eine objektive Interpretation kompromittierte.

Generell besitzt M1 im Vergleich zu anderen motorischen Arealen des Kortex wie NPMA die geringste Erregungsschwelle (31). Vor allem die großen Pyramidenzellen, die Betz-Zellen, ermöglichen eine einfachere MEP-Induktion als über NPMA (32). Trotz Studien an Tiermodellen und gesunden Probanden in einem experimentellen Setting gibt es nur sehr wenig Evidenz über die Anwendung im klinischen neurochirurgischen Alltag.

In Tierexperimenten, welche überwiegend an Affen durchgeführt wurden, wurden direkte kortikospinale Verbindungen nachgewiesen, indem Tracer ins Rückenmark injiziert wurden (33, 34). In neurophysiologischen Studien am menschlichen Gehirn wurden zwei

Stimulationsspulen für die Durchführung von Doppelpuls-TMS verwendet, die parallel M1 und NPMA anzielten. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Stimuli in NPMA die MEPs in M1 unterdrückten und somit eine Verbindung beider Areale nachwiesen (35). Eine andere Herangehensweise war, Probanden aus einer Kombination aus TMS mit anschließender M1-Inhibition durch transkranielle Gleichstromstimulation zu untersuchen. Diese Inhibition der M1-Exzitabilität führte zu einem kompensatorischen Anstieg der ipsilateralen NPMA-Exzitabilität (36). In weiteren TMS-Studien wurden Probanden während der Ausführung von Wahlreaktions-Aufgaben einer simultanen TMS-Stimulation unterzogen. Ihre Reaktionszeiten zeigten sich verzögert durch eine NPMA-Inhibition (37, 38). Alle diese Studien verwendeten jedoch repetitive nTMS oder kombinierten nTMS mit weiteren diagnostischen Methoden und analysierten nicht den Ursprung der in NPMA evozierten Antworten.

Studien, die nTMS ohne weitere Funktions- oder bildgebende Diagnostik verwendet haben, betrachteten singular entweder nur gesunde Probanden oder Gruppen mit Hirntumorpatienten und kamen ebenfalls zu heterogenen Ergebnissen. So berichtet eine Forschungsgruppe, dass MEP-Latenzen kürzer seien (10), eine andere, dass sie länger in NPMA als in M1 seien (9). In der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie zeigte die Subanalyse der einzelnen Hemisphären aller Teilnehmer keine signifikanten Latenzveränderungen (26).

Auch der klinische Goldstandard der DCS kann keine akkurate Stimulation und Identifikation von NPMA bereitstellen (39). Eine DCS-Studie berichtete von Kortexarealen mit vermutlicher M1-Funktion außerhalb von M1 (40). Da in dieser Studie hohe Stimulationsintensitäten bis 20 mA appliziert wurden, können hier kortikale Weiterleitung und transsynaptische Aktivierungen von M1 nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund dieser heterogenen und nicht konklusiver Berichte ist das Interesse sehr groß, NPMA für die neurochirurgische Operationsplanung präzise zuordnen zu können, vor allem mittels nicht-invasiver Untersuchungsmethoden.

Im Falle tatsächlich positiver NPMA-nTMS-Stimulationen nach Ausschluss der Koaktivierung von M1 kann konkludiert werden, dass tumorinduzierte funktionale Reorganisation zur Rekrutierung von NPMA-kortikospinaler Projektionen für primär motorische Funktionen geführt hat und diese Punkte während chirurgischen

Interventionen ausgespart werden sollten. Um postoperative Defizite zu vermeiden, ist es für die operative Planung essentiell, exakt diejenigen Regionen zu identifizieren, welche mit der motorischen Funktion verwandt sind.

8.2 Zusammenfassung

In dieser Dissertation zeigte sich, dass die Mehrzahl der MEPs, welche mittels biphasischer Einzelpuls-nTMS außerhalb der M1-Fläche bei Hirntumorpatienten und gesunden Probanden detektiert wurden, aus M1 stammen. Diese Erkenntnisse basierten auf der Analyse von MEP-Amplituden und MEP-Latenzen, den Untersuchungen der elektrischen Felder, der Distanzen, Vektorrotationen und Flächendistributionen. Künftige nTMS-Studien sollten in größeren Gruppen die hier gezeigten Ergebnisse validieren, um die Beziehung zwischen Stimulationsantworten von M1 oder NPMA näher zu betrachten und zu entscheiden, ob MEP-positive TMS-Punkte außerhalb von M1 funktional essentiell sind oder reseziert werden können. Somit können präzisere Prognosen zur postoperativen motorischen Funktion erstellt werden.

9. Referenzen

1. Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, Karhu J, Vajkoczy P, Suess O. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011;(69):581–8.
2. Forster MT, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery*. 2011;(68):1317–1324.
3. Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*. 2009;(65):93–98.
4. Yousry T, Schmid U, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*. 1997;(120):141–157.
5. Barz A, Noack A, Baumgarten P, Seifert V, Forster MT. Motor cortex reorganization in patients with glioma assessed by repeated navigated transcranial magnetic stimulation—a longitudinal study. *World Neurosurg*. 2018;(112):442–453.
6. Takahashi S, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. Plastic relocation of motor cortex in a patient with LGG (low grade glioma) confirmed by NBS (navigated brain stimulation). *Acta Neurochirurgica*. 2012;(154):2003–2008.
7. Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Robson MD, Drobnjak I, Rushworth MFS, Brady JM, Smith SM, Higham DJ, Matthews PM. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *PNAS*. 2014;(101):13335–13340.
8. Penfield W, Welch K. The supplementary motor area in the cerebral cortex of man; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1951; (66):289–317.
9. Bulubas L, Sabih J, Wohlschlaeger A, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Ringel F, Meyer B, Krieg SM. Motor areas of the frontal cortex in patients with motor eloquent brain lesions. *J Neurosurg*. 2016;(125):1431–1442.

10. Teitti S, Maatta S, Saisanen L, Kononen M, Vanninen R, Hannula 630 H, Mervaala E, Karhu J. Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *Neuroimage*. 2008;(40):1243–1250.
11. Laplane D, Talairach J, Meininger V, Bancaud J, Orgogozo JM. Clinical Consequences of Corticectomies involving the Supplementary Motor Area in Man. *Journal of the Neurological Sciences*. 1977;(34):301–31.
12. Ibe Y, Tosaka M, Horiguchi K, Sugawara K, Miyagishima T, Hirato M, Yoshimoto Y. Resection extent of the supplementary motor area and post-operative neurological deficits in glioma surgery, *British Journal of Neurosurgery*. 2016;(30):323–329.
13. Fukaya C, Katayama Y, Nagaoka T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Yamamoto T. Impairment of motor function after frontal lobe resection with preservation of the primary motor cortex. *Int Congr Ser*. 2004;(1259):421–424.
14. Moser T, Bulubas L, Sabih J, Conway N, Wildschutz N, Sollmann N, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Resection of navigated transcranial magnetic stimulation-positive prerolandic motor areas causes permanent impairment of motor function. *Neurosurgery*. 2017;(81):99–110.
15. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum No. 45. Her Majesty's Stationery Office, London 1975.
16. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS/CG Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;(120):2008–2039.
17. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;(2):187–193.
18. Bellace JV, Healy D, Besser MP, Byron T, Hohman L. Validity of the Dexter evaluation system's Jamar dynamometer attachment for assessment of hand grip strength in a Normal population. *J Hand Ther*. 2000;(13):46–51.
19. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol*. 1990;(47):681–684.
20. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, Multiple Sclerosis Outcome Assessments C. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;(23):711–720.

21. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin.* 2010;(40):7–17.
22. Weyh T, Siebner HR, Ziemann U. Hirnstimulation – Technische Grundlagen. In: Siebner HR, Ziemann U, editors. *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation.* Springer; 2007. p. 17-26.
23. Krieg SM, Lioumis P, Makela JP, Wilenius J, Karhu J, Hannula H, Savolainen P, Lucas CW, Seidel K, Laakso A, Islam M, Vaalto S, Lehtinen H, Vitikainen AM, Tarapore PE, Picht T. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochirurgica.* 2017;159(7):1187-1195.
24. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;(85):17–21.
25. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;(91):79–92.
26. Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. NTMS mapping of non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy volunteers. *Acta Neurochirurgica.* 2020;(2):407–416.
27. Van de Ruit M, Grey MJ. The TMS map scales with increased stimulation intensity and muscle activation. *Brain Topogr.* 2016;(29):56–66.
28. Fox PT, Narayana S, Tandon N, Sandoval H, Fox SP, Kochunov P, Lancaster JL. Column-based model of electric field excitation of cerebral cortex. *Hum Brain Mapp.* 2004;(22):1–14.
29. Janssen AM, Oostendorp TF, Stegeman DF. The coil orientation dependency of the electric field induced by TMS for M1 and other brain areas. *J NeuroEng Rehabil.* 2015. 12:47.
30. Julkunen P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods.* 2014;(232):125–133.

31. Rothwell J. Meet the brain: neurophysiology. *International Review of Neurobiology*. 2009;(86):51-65.
32. Young NA, Collins CE. Cell and neuron densities in the primary motor cortex of primates. *Front Neural Circuits*. 2013;7:30.
33. Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*. 1991;(11):667–689.
34. He SQ, Dum RP, Strick PL. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*. 1993;(13):952–980.
35. Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage*. 2001;(14):1444–1453.
36. Schmidt S, Fleischmann R, Bathe-Peters R, Irlbacher K, Brandt SA. Evolution of premotor cortical excitability after cathodal inhibition of the primary motor cortex: a sham-controlled serial navigated TMS study. *PLoS One*. 2013;(8):5742.
37. Schluter ND, Rushworth MF, Passingham RE, Mills KR. Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 1998;(121):785–799.
38. Schramm S, Albers L, Ille S, Schröder A, Meyer B, Sollmann N, Krieg SM. Navigated transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor cortex disrupts ne motor skills in healthy adults. *Scientific Reports*. 2019;(9):17744.
39. Duffau H, Lopes M, Arthuis F. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;(76):845–851.
40. Kombos T, Suess O, Kern BC, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, Brock M. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochirurgica*. 1999;(141):1295–1301.

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andia Mirbagheri, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Anwendung navigierter transkranieller Magnetstimulation für nicht-primär motorische Areale bei Hirntumorpatienten und gesunden Probanden/Application of navigated transcranial magnet stimulation for non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy volunteers“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

11. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Andia Mirbagheri hatte folgenden Anteil an den folgender Publikation:

Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. NTMS mapping of non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy volunteers. Acta Neurochirurgica. 2020;(2):407–416.

Die Doktorandin Andia Mirbagheri hat maßgeblich zur Studienidee und Konzeption der Fragestellung dieser Dissertation beigetragen. Sie erlernte die Technik der nicht-invasiven Hirnstimulation mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation, die u.a. auf neurochirurgischer Planungsebene bei Patienten mit Hirntumoren im Rahmen der präoperativen Diagnostik und Operationsplanung angewendet wird. Diese Technik wendete sie selbstständig in der Untersuchung der Patienten und Probanden an.

Des Weiteren bestand ihre Aufgabe darin, die Patienten und Probanden vor der nTMS-Untersuchung klinisch zu untersuchen. Fr. Mirbagheri trug somit maßgeblich zur Datenerhebung bei. In ihrer Verantwortung lag ferner die Aufarbeitung der Rohdaten mittels der Statistikprogramme SPSS, GraphPad und MatLab. Deskriptive Beschreibungen, univariate Analysen und Durchführung der Korrelationsanalyse sowie die Erstellung der Abbildungen, Diagramme und Tabellen führte sie selbstständig durch. Statistische Beratung während und nach Analyse der Primärdaten erfolgte durch das Institut für Biometrie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Das Ethikvotum für die durchzuführende Studie wurde vom betreuenden Hochschullehrer eingeholt. Fr. Mirbagheri oblag es, das Manuskript in englischer Sprache zu verfassen. Sie führte die Literaturrecherche zu den Grundlagen der nTMS und dem aktuellen Stand der Wissenschaft eigenständig durch. In konsensbasierter Zusammenarbeit mit den Ko-Autoren fertigte sie die publizierte Fassung dieser Arbeit an. Als korrespondierende Autorin organisierte sie den Publikationsprozess mit dem Journal Acta Neurochirurgica.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift Andia Mirbagheri

12. Auszug aus Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 200 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	ANNALS OF SURGERY	48,932	9.203	0.066340
2	JAMA Surgery	4,515	8.498	0.024940
3	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
4	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
5	ENDOSCOPY	10,185	6.629	0.017400
6	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	23,460	6.493	0.051290
7	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	20,873	5.878	0.023060
8	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	22,899	5.433	0.031220
9	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
10	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,326	4.767	0.031690
11	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY- AMERICAN VOLUME	46,966	4.583	0.044930
12	NEUROSURGERY	28,592	4.475	0.025930
13	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	15,568	4.330	0.020760
14	JOURNAL OF NEUROSURGERY	34,561	4.318	0.030750
15	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	40,313	4.091	0.037880
16	TRANSPLANTATION	24,731	3.960	0.030960
17	Surgery for Obesity and Related Diseases	5,351	3.900	0.011660
18	OBESITY SURGERY	12,135	3.895	0.018350
19	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	8,352	3.877	0.012910
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
20	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	26,592	3.857	0.053440
21	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
22	LIVER TRANSPLANTATION	9,930	3.752	0.013900
23	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	7,701	3.695	0.030340
24	EJSO	7,996	3.688	0.014750
25	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	14,063	3.616	0.013470
26	Bone & Joint Journal	4,676	3.581	0.019010
27	SURGERY	19,394	3.574	0.026770
28	Journal of NeuroInterventional Surgery	3,454	3.524	0.010930
29	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110
30	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	34,285	3.475	0.032050
31	HEPATOBIILIARY SURGERY AND NUTRITION	605	3.451	0.001980
32	Digestive Endoscopy	2,241	3.375	0.005690
33	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,235	3.295	0.010200
34	JOURNAL OF VASCULAR SURGERY	24,792	3.294	0.030300
35	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,607	3.238	0.002370
36	KNEE SURGERY SPORTS TRAUMATOLOGY ARTHROSCOPY	14,017	3.210	0.026090
37	World Journal of Emergency Surgery	997	3.198	0.002760
38	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,709	3.196	0.009890
39	Surgical Oncology Clinics of North America	1,139	3.178	0.002150
40	HPB	3,936	3.131	0.009110
41	SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES	20,301	3.117	0.034000

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "SURGERY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
42	SHOCK	7,437	3.005	0.011650
43	WOUND REPAIR AND REGENERATION	5,625	2.952	0.006310
44	JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY	9,904	2.886	0.015910
45	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	3,600	2.877	0.007130
46	JOURNAL OF SHOULDER AND ELBOW SURGERY	12,263	2.849	0.017730
47	Aesthetic Surgery Journal	2,734	2.824	0.005380
48	JOURNAL OF GASTROINTESTINAL SURGERY	10,087	2.813	0.018600
49	Colorectal Disease	6,282	2.778	0.013190
50	WORLD JOURNAL OF SURGERY	16,389	2.766	0.024020
51	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	7,059	2.761	0.014050
52	JOURNAL OF ENDOVASCULAR THERAPY	3,458	2.732	0.006300
53	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,052	2.726	0.003950
54	International Journal of Surgery	5,815	2.693	0.013060
55	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	13,221	2.680	0.016490
56	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	4,242	2.649	0.007450
57	Journal of Hand Surgery-European Volume	4,234	2.648	0.004220
58	Neurosurgical Focus	6,369	2.647	0.010320
59	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS	5,082	2.638	0.007810
60	SURGICAL ONCOLOGY-OXFORD	1,675	2.558	0.002780
61	INTERNATIONAL JOURNAL OF COLORECTAL DISEASE	5,592	2.533	0.009430
62	SURGERY TODAY	4,809	2.501	0.007120

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
63	NEUROSURGERY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,542	2.486	0.002380
64	DERMATOLOGIC SURGERY	7,308	2.471	0.008080
64	HEAD AND NECK- JOURNAL FOR THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK	10,852	2.471	0.017900
66	OTOLARYNGOLOGY- HEAD AND NECK SURGERY	13,273	2.444	0.018040
67	Hernia	3,146	2.417	0.005270
68	JAMA Facial Plastic Surgery	597	2.388	0.002030
69	International Wound Journal	2,644	2.380	0.004900
70	Techniques in Coloproctology	1,787	2.378	0.003780
71	Journal of Surgical Education	2,201	2.302	0.007530
72	LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY	3,584	2.296	0.005820
73	Journal of Visceral Surgery	646	2.290	0.001850
74	NEUROSURGICAL REVIEW	2,264	2.255	0.003360
75	CANADIAN JOURNAL OF SURGERY	2,441	2.239	0.002910
76	INJURY- INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED	13,720	2.199	0.019980
77	INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY	7,796	2.164	0.009660
78	Journal of Neurosurgery- Pediatrics	3,600	2.162	0.009170
79	Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery	5,615	2.158	0.011950
80	AMERICAN JOURNAL OF SURGERY	17,104	2.141	0.018040
81	BURNS	7,959	2.134	0.007670

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "SURGERY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
82	JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	16,748	2.128	0.018490
83	SURGEON-JOURNAL OF THE ROYAL COLLEGES OF SURGEONS OF EDINBURGH AND IRELAND	1,112	2.096	0.002530
84	MICROSURGERY	2,925	2.071	0.003790
85	JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH	13,077	2.051	0.023570
86	DIGESTIVE SURGERY	1,823	2.031	0.002590
87	CLINICS IN PLASTIC SURGERY	2,256	2.016	0.002310
88	ARCHIVES OF ORTHOPAEDIC AND TRAUMA SURGERY	6,108	1.967	0.009570
89	International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	2,099	1.961	0.004320
90	JOURNAL OF CRANIO-MAXILLOFACIAL SURGERY	5,229	1.960	0.010100
91	LASERS IN MEDICAL SCIENCE	4,046	1.949	0.006220
92	SURGICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	3,297	1.947	0.003960
93	ACTA NEUROCHIRURGICA Scandinavian Journal of Surgery	9,022	1.929	0.010240
94	of Surgery	928	1.925	0.001840
95	World Neurosurgery	6,696	1.924	0.018200
96	Journal of Burn Care & Research	3,036	1.923	0.004510
97	KNEE	4,191	1.903	0.008430
98	Asian Journal of Surgery	719	1.895	0.001110
99	JOURNAL OF RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY	1,896	1.865	0.003080
100	Thoracic Surgery Clinics	805	1.830	0.001600
101	World Journal of Surgical Oncology	4,007	1.792	0.009360
102	JOURNAL OF HAND SURGERY-AMERICAN VOLUME	10,191	1.776	0.011220
103	Journal of Neurosurgical Sciences	764	1.767	0.001140

Selected JCR Year: 2017; Selected Categories: "SURGERY"

13. Druckexemplar des Artikels

Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. NTMS mapping of non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy volunteers. *Acta Neurochirurgica*. 2020;(2):407–416.

<https://doi.org/10.1007/s00701-019-04086-x>

14. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

15. Publikationsliste

15.1 Publikationen

Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. NTMS mapping of non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy volunteers. *Acta Neurochirurgica*. 2020;(2):407–416. (Impact Factor 1.929)

Mirbagheri A, Crook H. Medics' global responsibility: a report from the Paris refugee camps. *The Lancet*. 2019;(39):1143. (Impact Factor 59.102)

Mirbagheri, A. Globale Gesundheit – Ranking an deutschen Universitäten. *Ärztin. Zeitschrift des Deutschen Ärztinnenbundes*. 2017;(2):14.

15.2 Fachvorträge

Mirbagheri A, Picht T. Pre-Motor Mapping of the Human Cortex - Navigated Transcranial Magnetic Stimulation (nTMS) of non-primary motor areas. Vortrag für die wöchentliche ärztliche Fortbildung im Juni 2019 an der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Evangelisches Krankenhaus Oldenburg.

Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. NTMS-Mapping von nicht-primär motorischen Arealen überprüft: Ursprung und klinische Implikationen. Postervortrag auf der 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie 2018, Universitätsklinik Münster.

Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. Reappraising nTMS mapping of non-primary motor areas. Vortrag auf der Jahrestagung der Sektion Neurophysiologie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie 2018, Uniklinik Köln.

Mirbagheri A. Pre-Motor Mapping of the Human Cortex - Introduction into navigated Transcranial Magnetic Stimulation (nTMS). Vortrag für die internationale wissenschaftliche Neuro Summer School 2017, Universitätsklinik Göttingen.

16. Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem Betreuer und Leiter des Image Guidance Labs Herrn PD Dr. med. Thomas Picht, der mich durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit betreute und stets offen für Diskussion und neue Ideen war. Er hat mir ein sehr hohes Maß an unabhängigem Arbeiten ermöglicht und ohne ihn wäre ich niemals in einem wissenschaftlichen Werdegang ermutigt worden.

Vielen Dank an Dr. med. Anna Zdunczyk und Heike Schneider, die ebenfalls immer bestrebt waren, mit Rat und Motivation zur Seite zu stehen. Auch meinen herzlichsten Dank an die gesamte Arbeitsgruppe des Image Guidance Labs, es war mir ein großes Vergnügen, mit euch zusammenzuarbeiten!

Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in der Klinik für Neurochirurgie.

Vielen Dank meinen Eltern und meinen Freunden aus der alten und neuen Heimat. Ohne euch, eure moralische Unterstützung und eure Zuversicht wäre die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen, daher ist diese Dissertation euch gewidmet.