

Aus dem Institut/der Klinik für Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Inzidenz und linguistische Qualität von Sprachfehlern:  
ein Vergleich der präoperativen repetitiven navigierten  
transkraniellen Magnetstimulation (rnTMS) und der intraoperativen  
direkten Kortexstimulation (DCS) während der Wachoperation von  
Hirntumoren in spracheloquenten Arealen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ina Moritz (geb. Bährend)  
aus Schwerin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Doktorvater und Erstbetreuer: Prof. Dr. med. Thomas Picht  
Zweitbetreuer: Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy  
Zweitbetreuerin: PD Dr. med. Katharina Faust

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 DEUTSCH .....</b>	<b>4</b>
1.1.1 HINTERGRUND.....	4
1.1.2 METHODEN .....	4
1.1.3 ERGEBNISSE .....	5
1.1.4 SCHLUSSFOLGERUNG .....	5
<b>1.2 ENGLISCH .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 BACKGROUND .....	6
1.2.2 METHODS.....	6
1.2.3 RESULTS.....	7
1.2.4 CONCLUSION.....	7
<b>2. EINFÜHRUNG.....</b>	<b>8</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>11</b>
3.1 ETHIK.....	11
3.2 PATIENTENAUSWAHL .....	11
3.3 EVALUATION DER SPRACHE .....	11
3.4 MRT BILDGEBUNG.....	12
3.5 RNTMS.....	12
3.6 CHIRURGISCHER ARBEITSABLAUF.....	13
3.7 DIREKTE KORTIKALE STIMULATION.....	14
3.8 LINGUISTISCHE FEHLERQUALITÄTEN .....	16
3.9 VERGLEICH VON RNTMS- UND DCS-POSITIVEN PUNKTEN .....	17
3.10 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	18
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>18</b>
4.1 PATIENTEN.....	18
4.2 RÄUMLICHE ÜBERLAPPUNG VON DCS / RNTMS-POSITIVEN PUNKTEN.....	19
4.3 ZUGEHÖRIGKEIT ZU DEN CORINA-AREALEN .....	20
4.4 ANATOMISCHE VERTEILUNG VON DCS- UND TMS- POSITIVEN SPOTS.....	20
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>23</b>
5.1 HAUPTERGEBNISSE .....	23
5.2 STUDIENEINSCHRÄNKUNGEN .....	26
5.3 ZUKUNFTSVISIONEN.....	27
5.4 SCHLUSSFOLGERUNG .....	27
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>28</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>32</b>
<b>AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST.....</b>	<b>35</b>
<b>DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION.....</b>	<b>37</b>
<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>47</b>
<b>PUBLIKATIONSLISTE.....</b>	<b>48</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>50</b>

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1 Deutsch**

### **1.1.1 Hintergrund**

Die repetitive navigierte transkranielle Magnetstimulation (rnTMS) ist eine nichtinvasive Methode zur Lokalisierung von spracheloquenten Arealen und wird in der Neurochirurgie zur perioperativen Diagnostik von Hirntumorpatienten verwendet. Bei Operationen in spracheloquenten Bereichen liegt die Herausforderung in der individuellen Varianz der funktionalen Anatomie der Sprache. Die Detektion von Spracharealen bei Hirntumorpatienten erfolgt noch immer über Wachoperationen.<sup>1,2</sup> Um die Anzahl der Wachoperationen zu verringern, sowie das postoperative Ergebnis von Patienten zu verbessern, werden zuverlässige nicht invasive präoperative Methoden zur Sprachlokalisierung eruiert.<sup>2</sup> Das Ziel unserer Studie war es, die Zuverlässigkeit der präoperativen rnTMS mit der direkten kortikalen Stimulation (DCS) während der Wachoperation zu vergleichen.<sup>2</sup>

### **1.1.2 Methoden**

Prospektiv wurden 25 Patienten mit Hirntumoren in spracheloquenten Arealen evaluiert.<sup>2</sup> Die Sprache aller Patienten wurde mit der präoperativen rnTMS, sowie mit der DCS getestet.<sup>2</sup> In beiden Fällen bestand die Aufgabe der Patienten darin, Objekte eines Datensatzes mit 80 Bildern zu benennen.<sup>2</sup> Während der pre - und intraoperativen Stimulation wurden positive und negative Stimulationspunkte erhoben und einer statistischen Vergleichsanalyse unterzogen.<sup>2</sup> Hinsichtlich ihrer räumlichen Überlappung und ihrer anatomischen Verteilung wurden die positiven Sprachpunkte innerhalb der Kraniotomie im gleichen MRT-Datensatz dokumentiert und verglichen.<sup>2</sup> Wir entschieden uns für die Einteilung der sprachpositiven Punkte in ein kortikales Parzellierungssystem (nach Corina) und in folgende linguistische Sprachqualitäten: anomische, semantische, phonologische, performance und Verzögerungssprachfehler.<sup>2,33</sup>

### **1.1.3 Ergebnisse**

Die Überlappung von positiven rnTMS und positiven DCS Punkten zeigte für die rnTMS eine niedrige Sensitivität (35%) und einen niedrigen positiven Vorhersagewert (16%), jedoch eine hohe Spezifität (90%) und einen hohen negativen Vorhersagewert (96%).<sup>2</sup> Innerhalb des exponierten Bereichs wurden mehr als doppelt so viele rnTMS sprachpositive Punkte registriert als bei der DCS. Der hohe negative prädiktive Wert der rnTMS ist zumindest zum Teil mit der großen Anzahl der rnTMS sprachnegativen Punkte erklärbar, die eine höhere Wahrscheinlichkeit haben mit den weniger DCS negativen Punkten übereinzustimmen. Die anatomische Verteilung zeigte für die sprachpositiven DCS Punkte eine 73-prozentige Verteilung in der pars opercularis und der pars triangularis des frontalen Operculums und 24% innerhalb des parietal gelegenen supramarginalen Gyrus, sowie dem dorsalen Teil des oberen temporalen Gyrus. Die rnTMS sprachpositiven Punkte waren gleichmäßig über eine große Anzahl von Gyri verteilt.<sup>2</sup> Innerhalb der Überlappungen gab es keine Korrelation in den linguistischen Fehlerqualitäten.<sup>2</sup>

### **1.1.4 Schlussfolgerung**

Mit dem aktuellen rnTMS Protokoll können wir vorhersagen, dass in 90% der zuvor untersuchten rnTMS Areale keine Sprachpositivität zu finden ist. Das aktuelle Protokoll der rnTMS zeigt für die Sprachzuordnung negativer Areale eine gute Reliabilität. Bisher können sprachpositive Punkte mit Hilfe der rnTMS jedoch nicht zuverlässig zugeordnet werden. Hier ist eine Verbesserung des rnTMS Protokolls notwendig.<sup>2</sup> Beispielsweise kann eine postoperative Nachkartierung via rnTMS bei der zuvor durchgeführten DCS die Zuverlässigkeit des rnTMS Protokolls verbessern.

## **1.2 Englisch**

### **1.2.1 Background**

The repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rnTMS) is a non-invasive method for localizing speech eloquent areas.<sup>2</sup> In neurosurgery it is an evolving and increasingly utilized tool for the preoperative diagnostic of brain tumor patients.<sup>2</sup> One of the challenges in brain tumor surgery is the ability to precisely localize the speech eloquent areas.<sup>2</sup> These are generally characterized by a significant inter-individual variance of the language-functional anatomy across patients.<sup>2</sup> Therefore reliable methods for non-invasive language evaluation are desirable to considerably improve and support risk stratification and preoperative access planning.<sup>2</sup> The current gold standard for the assessment of speech eloquent areas is the direct cortical stimulation (DCS).<sup>2</sup> It is however only applicable during awake surgery.<sup>2</sup> In order to reduce the necessity of awake surgery, as well as to improve the postoperative outcome in brain tumor surgery in general, this work evaluates the applicability and reliability of the preoperative rnTMS and compares it to the DCS during awake surgery.<sup>2</sup>

### **1.2.2 Methods**

For the evaluation of the effectiveness of the rnTMS 25 patients with brain tumors in speech-related areas were prospectively assessed.<sup>2</sup> All patients were preoperatively examined using the rnTMS as well as using DCS during awake surgery afterwards.<sup>2</sup> Each assessment comprised the task to promptly name objects out of a dataset of 80 pictures. In all cases the positive and negative stimulation spots were checked statistically. Language positive spots in the craniotomy were further recorded in the same MRI data set.<sup>2</sup> Subsequently the stored rnTMS and DCS language-positive spots were compared against each other with regard to their spatial correspondence and anatomical distribution.<sup>2</sup> In addition the rnTMS and DCS mappings were classified in a cortical parcelling system (Corina) and finally the performance of both methods was assessed with respect to the following five types of linguistic error qualities: no-response, semantic, hesitation, phonological and performance errors.<sup>2</sup>

### **1.2.3 Results**

Statistical analysis of the positive and negative stimulation spots as well as spatial correlation analysis of the rTMS and DCS language-positive spots in the recorded MRI datasets revealed a sensitivity of 35% and a positive predictive value of 16% for the rTMS.<sup>2</sup> The specificity and negative predictive value on the other hand were determined to be significantly higher and resulted in values of 90% and 96%, respectively.<sup>2</sup> Regarding the anatomical distribution 73% of the DCS speech-positive points were located in the pars opercularis and the pars triangularis in the frontal operculum. In the supramarginal gyrus as well as the dorsal part of the upper temporal gyrus 24% of the DCS positives spots could be evaluated. Comparing the rTMS speech positivity to DCS, more spots were distributed over a large number of gyri.<sup>2</sup> No correlation in the error quality within the overlaps could be found.<sup>2</sup>

### **1.1.4 Conclusion**

With the herein established rTMS protocol we were able to predict language negativity in the vast majority of the previously examined rTMS areas.<sup>2</sup> However, compared to DCS, with regard to assessment of positive language points the established rTMS protocol lacked accuracy.<sup>2</sup> Nonetheless, rTMS can be considered a reliable diagnostic tool to allocate essential language sites with simultaneous postoperative re-mapping via rTMS.<sup>2</sup> Future improvement of the protocol might possibly aid in reliable language point assignment.<sup>2</sup>

## 2. Einführung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nichtinvasive Methode zur Lokalisierung von motor- und spracheloquenten Arealen.<sup>6,7,8</sup>

Barker et al. beschrieben 1985 die TMS als eine neuartige Methode zur direkten Stimulation des menschlichen motorischen Kortex als eine „berührungslose“ und nicht-invasive Technik unter Verwendung eines Magnetfelds.<sup>9</sup> Seitdem ist die TMS immer weiterentwickelt und verbessert worden.<sup>9</sup>

Da das Gehirn überwiegend aus weißer Masse besteht und makroskopisch keine Rückschlüsse auf deren Funktionalität geschlossen werden kann, ist eine präzise Darstellung der Funktionsbereiche innerhalb einer 3D-Rekonstruktion des Gehirns notwendig. Daher wird in der Neurochirurgie für den klinischen Alltag die herkömmliche TMS Technologie mit einem Navigationssystem (nTMS) kombiniert.<sup>9,10</sup> Die von der nTMS bereitgestellten Informationen können in die chirurgische Neuronavigation integriert und während einer Operation genutzt werden.<sup>10</sup> Für motoreloquente Areale ist diese Technik eine gängige Methode, die regelmäßig in der Neurochirurgie genutzt wird, um motoreloquente Areale, sowie die Pyramidenbahn nicht zu beschädigen.<sup>6,7,8</sup>

Neben der Neurochirurgie findet die TMS auch in anderen Fachbereichen Anwendung. In der Neurologie wird mit Hilfe der TMS Aufschluss über pathophysiologische und adaptive neuronale Prozesse gegeben, die mit dem klinischen Schweregrad neurologischer Erkrankungen wie Multiple Sklerose zusammenhängen.<sup>11</sup> Schlaganfallstudien zeigen, dass TMS Parameter als Marker für die Qualität der Genesung gelten. Eine hohe kortikale Hemmung ist mit einer schlechten Rekonvaleszenz verbunden.<sup>12</sup>

In der Psychiatrie wird die Behandlung mit TMS als Intervention für Menschen mit Depressionen eingesetzt.<sup>13,14</sup> Durch die Stimulation können pathologische Ungleichgewichte in kortikalen hemmenden GABAergen und erregenden glutamatergen frontolimbischen Neurokreisläufen behoben und moduliert werden.<sup>13,14</sup>

Insbesondere in Hinblick auf die Motorik hat die nTMS zu einer genaueren präoperativen Evaluation des Motorsystems geführt und das postoperative motorische Outcome verbessert, sowie das Risiko für motorische Defizite minimiert.<sup>2,6,16,17,18</sup> Zusätzlich wurde ein neues Konzept für die funktionelle Kompensation der degenerativen zervikalen Myelopathie (DCM) auf kortikaler und spinaler Ebene (die Kapazität der kortikospinalen Reserve) postuliert, die mit Hilfe der nTMS zur nicht-invasiven Charakterisierung des Musters von



Funktionsstörungen und kompensatorischer Reorganisation bei Patienten mit DCM beiträgt.<sup>19</sup> Die Veränderung der nTMS-Parameter kann in Zukunft bei diesen Patienten als wertvoller Prognosefaktor dienen (Zdunczyk et al. 2018).<sup>20</sup>

Mit Hilfe von Risikostratifizierungsmodellen können wir Hinweise auf das postoperative Outcome von Patienten erlangen. Für die Motorik hat sich bereits das nachfolgende erörterte Modell in unserer klinischen Tätigkeit für die präoperative Diagnostik etabliert.<sup>6,7</sup> Das Modell basiert auf drei erhobenen topografischen und neurophysiologischen Input Variablen der nTMS: 1.) die Tumorfunktion des Motorkortex, 2.) der Abstand des Tumors von der Pyramidenbahn und 3.) die Ratio der Ruhemotorschwelle (Resting Motor Threshold: RMT) beider Hemisphären, welche als Ko-Variablen für das postoperative Motoroutcome von Patienten nach sieben Tagen genutzt wird (Rosenstock et al. 2016).<sup>7</sup>

Derzeit wird die Verwendung von nTMS in der klinischen Praxis zunehmend für die präoperative Sprachkartierung verwendet.<sup>1,3,4,5,21,22,23</sup> Die Bedeutung für Sprache ist noch fraglich und wird weiterhin in verschiedenen Studien evaluiert.<sup>2</sup>

Sprache ist unser wichtigstes Werkzeug zur Kommunikation, weshalb die perioperative Evaluation von Sprache bei spracheloquenten Tumoren für den Erhalt der Lebensqualität von zentraler Bedeutung ist. Die repetitive navigierte TMS (rnTMS) versucht mit Hilfe von mehreren aufeinanderfolgenden Impulsen die Sprachfunktion von Patienten zu hemmen. Während der Kortexstimulation werden Fehler bei der Objektbenennung in der Ausführung der Sprache initiiert, die in verschiedene linguistische Fehlerqualitäten eingeteilt werden können. Mit Hilfe des Bilderbenennens werden drei Aspekte abgedeckt, die vor allem bei dem Prozess der Wortbildung eine wichtige Rolle spielen.<sup>24</sup> Dazu zählt der semantische Zugang, die Wortbildung, welches zum Abruf gespeicherter Eigenschaften der Wortsprache führt (Phoneme) und die Sprachplanung mit der Artikulation.<sup>24</sup>

In der Neurochirurgie gibt es seit 2012 vermehrt Ansätze die rnTMS zur Evaluation für spracheloquente Areale und als Rescue Strategie für Wachoperationen zu nutzen. Momentan stellt die DCS noch immer den Goldstandard zur Lokalisierung spracheloquenter Tumore dar, deren Ergebnisse mit denen der rnTMS Protokolle für die Sprachzuordnung verglichen werden.<sup>2,25,26,27,28,29</sup> Eine Wach-Operation bedeutet für viele Patienten eine beschwerliche Situation (z.B. längere Operationszeiten, ein höheres Infektionsrisiko, durch die Stimulation ausgelöste epileptische Anfälle usw.), weshalb es wichtig ist die Zuverlässigkeit von Methoden der nichtinvasiven präoperativen Sprachevaluation zu verbessern.<sup>2,5,8,25,26</sup> Ein weiteres Ziel der rnTMS ist es, die Anzahl der notwendigen Wachkraniotomien zu

reduzieren, um das Risikoprofil bei Patienten zu senken, die nicht für die Wachoperationen in Frage kommen (z.B.: ältere Patienten, ängstliche Patienten, Patienten mit obstruktiven Atemproblemen usw.). Ebenso soll durch die Optimierung der Risikobewertung mit Hilfe der rnTMS eine verbesserte Patientenberatung ermöglicht werden.<sup>2</sup>

Nicht-invasive Mappingprotokolle für Sprache sind von größtem Interesse für die grundlegenden und translationalen Neurowissenschaften. RnTMS und DCS haben zum Teil eine gemeinsame elektrophysiologische Grundlage.<sup>25,28</sup> In beiden Fällen wird die Hemmung der Sprache durch eine elektrische Stimulation vermittelt und beschränkt sich hauptsächlich auf die kortikale Ebene.<sup>2,28,29</sup> Es werden die Stromdichte und die elektrische Feldverteilung zwischen rnTMS und DCS verglichen.<sup>30,31</sup>

In Hinblick auf frühere Studien unserer eigenen und anderer wissenschaftlichen Gruppen wurden unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf den Grad der Abhängigkeit von der rnTMS bei der Sprachzuordnung evaluiert.<sup>2,3,5,32</sup> Tarapore et al. postulierten von der rnTMS im Vergleich zur DCS, eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 98%.<sup>2,24</sup> In einer früheren bizenrische Studie bei der auch unsere Arbeitsgruppe beteiligt war, fand auch eine vergleichsweise hohe Sensitivität (90%), jedoch eine geringe Spezifität (24%).<sup>2,6</sup> Die Arbeitsgruppe aus München berichteten ebenso über eine hohe Sensitivität (100%) und eine niedrige Spezifität (5%) (Ille et al.).<sup>2,5</sup>

Aufgrund der kontinuierlichen Diffizilitäten während unserer eigenen klinischen Erfahrungen mit der Zuverlässigkeit und Lokalisation von sprachpositiven Punkten bei der rnTMS Untersuchung unter Verwendung der angegebenen Protokolle, haben wir beschlossen das Problem erneut zu erörtern und das Protokoll zu evaluieren.<sup>2</sup>

Ziel dieser Studie ist es daher, die Zuverlässigkeit des präoperativen rnTMS-Protokolls für Sprache zu bewerten und die Zuordnung zu einem dezidierten, etablierten DCS-Protokoll während der Wachoperation als eine zuverlässige Methode zur Lokalisierung spracheloquenter Bereiche zu untersuchen, um die Patientenberatung, die Operationsplanung und das funktionelle Outcome von spracheloquenten Tumoren zu verbessern.<sup>2</sup> Es erfolgte ein Vergleich zwischen präoperativen rnTMS und intraoperativen DCS Punkten.

Anschließend wurden diese hinsichtlich ihrer räumlichen Verteilung verglichen.<sup>2</sup>

Überlappungen dieser Punkte, sowie deren Zugehörigkeit zu einem kortikalen Parzellierungssystem (nach Corina) und die unterschiedlichen linguistischen Qualitäten von Sprachfehlern wurden dabei berücksichtigt.<sup>2,33</sup>

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1 Ethik**

Das Studienprotokoll wurde von der örtlichen Ethikkommission der Charité (EA1 / 016/19) genehmigt. Über die Studienabläufe wurden alle Patienten informiert. Alle eingeschlossenen Patienten und erwähnten Probanden gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab.

#### **3.2 Patientenauswahl**

Prospektive Daten wurden von 25 Patienten mit links perisylvischen Tumoren zwischen April 2015 und Dezember 2019 erhoben.<sup>2</sup> Vorher wurde evaluiert, ob die eingeschlossenen Patienten für eine Wachoperation in Frage kamen. Die Tumore befanden sich im links dominanten frontalen Operculum, im mittleren frontalen Gyrus, im oberen Temporalgyrus, supramarginalen oder angularen Gyrus, sowie in den sich angrenzenden subkortikalen Bereichen.<sup>2</sup> Patienten, unter einem Alter von 18 Jahren, mit epileptischen Anfällen und einer Frequenz von mehr als einmal pro Woche, mit Herzschrittmachern oder Metallgeräten in der Nähe des Schädels, Patienten mit mittlerer oder schwerer Aphasie, schweren kognitiven Schäden oder mit extraaxialen scharfrandigen Läsionen (z.B. Meningeomen, Metastasen oder Kavernen), wurden von der Studie ausgeschlossen.<sup>2</sup>

#### **3.3 Evaluation der Sprache**

Die Sprachevaluation aller Patienten wurde mit dem Demtect Score (DS) und mit einer 30-minütigen verkürzten Variante des Aachner Aphasie Tests (AAT) evaluiert.<sup>2,34,35</sup> Wir führten vom Aachener Aphasie Test folgende Untertests durch: den Token Test, verbale Wiederholung, Objektbenennung und Sprachverständnis.<sup>2,21,35</sup> Der Token Test unterscheidet zunächst zwischen aphasischen und nicht aphasischen Hirnschädigungen und evaluiert, ob Patienten für eine Fortführung des AATs geeignet sind. Kann die Hälfte der Aufgaben beim Token Test nicht bewältigt werden, wird der AAT nicht fortgeführt.<sup>35</sup>

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Aphasie im AAT oder einer schweren kognitiven Beeinträchtigung, demnach mit einem Demtect-Score von unter neun Punkten wurden von der Studie ausgeschlossen.<sup>2</sup>

Vor der rTMS Kartierung erfolgte eine Baseline-Testung mit drei Durchgängen in denen 80 schwarzweiß Alltagsobjekte von allen Patienten benannt werden mussten.<sup>2,21</sup> Der

Datensatz der Bilder wurde zuvor mit Hilfe eines Linguisten in einer internen Studie mit 28 altersgemischten gesunden Probanden festgelegt.<sup>2,21</sup>

Bilder, die Schwierigkeiten verursachten oder während der Durchläufe nicht fehlerfrei benannt werden konnten, wurden ausgeschlossen, um patientenindividuelle Basissätze generieren zu können.<sup>36</sup> Die verbliebenen Objekte der drei Basisdurchläufe wurden später auch für die intraoperative Baseline und das Mapping während der DCS verwendet.<sup>2,33</sup>

### **3.4 MRT Bildgebung**

Alle Patienten erhielten eine Magnetresonanztomografie (MRT) Untersuchung mit einem 1,5 oder 3,5 Tesla Gerät von Siemens. Folgende Sequenzen gehören für Tumore in der Neurochirurgie zum Standard und wurden bei jedem Patienten veranlasst: Eine „Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo“ (MP Rage Sequenz) von 1 mm Schichtdicke mit Kontrastmittel diente als Basis für die Schädelnavigation und rnTMS Untersuchung.<sup>2,37</sup>

Folgende Sequenzen wurden im Allgemeinen hinzugefügt: T1 Wichtung MP Rage ohne Kontrastmittel, T2 Wichtung, die Fluid attenuated inversion recovery Sequenz (Flair), diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und eine Diffusionstensor-Bildgebung (DTI). Die DWI misst die räumlichen Auflösungen von Wassermolekülen im Gehirn. Im zentralen Nervensystem werden bei einigen Erkrankungen die Richtungen der Wassermoleküle verändert, welche Rückschlüsse auf den Verlauf von großen Nervenfaserbündel erlaubt.<sup>2,38</sup> Die T2 Sequenz wird vor allem für die Darstellung von perifokalem Ödem bei beispielsweise niedriggradigen hirneigenen Tumoren oder Entzündungen genutzt. Die Flair Sequenz wird als sog. Fast Spin Echo bezeichnet und ermöglicht das Abgrenzen von intrazerebralen Läsionen. Die DTI ist eine Variante der DWI und bestimmt die Richtungsabhängigkeit der Wassermoleküle. In der Neuroradiologie wird das dreidimensionale Diffusionsverhalten für die Darstellung der eloquenten Masse im Gehirn genutzt (z.B. die Darstellung der Pyramidenbahn oder von Sprachfaserbahnen).

### **3.5 rnTMS**

Für die rnTMS Untersuchung wurde folgendes Gerät von der Firma Nextim genutzt: eXimia Navigated Brain Stimulation (NBS) - System Version 3.2.2 und Nexstim NBS 4.3 mit einem NEXSPEECH-Modul (Nexstim Oy, Helsinki, Finnland).<sup>2,30</sup>

Zur Darstellung des Gehirns in einem 3D Modell wurde zur Registrierung der Landmarken eine MRT mit der oben beschriebenen T1 MP RAGE Sequenz in die Nexstim TMS-Software importiert.<sup>2</sup> Um die Spulenposition in Bezug auf den Patientenkopf zu lokalisieren wurde mit Hilfe der Verfolgungskamera das induzierte elektrische Feld innerhalb der Projektion des Kortex sichtbar gemacht.<sup>2,19,27</sup>

Zunächst wurden bei allen 25 Patienten für das präoperative kortikale Mapping der Resting Motor Threshold (RMT) zu deutsch die Ruhemotorschwelle bestimmt. Die ermittelte Stimulationsintensität des Sprachmappings soll zur Hemmung der Sprachfunktion dienen.<sup>2</sup> Zur Bestimmung des RMTs wird ein Punkt stimuliert, der sich senkrecht zum Sulcus im motorischen Areal befindet, dabei muss in 5 von 10 Fällen ein motorisch evoziertes Potential in der Testung über 50  $\mu$ V betragen (Hotspot).<sup>2</sup> Danach erfolgte ein rTMS Motormapping nach Protokoll.<sup>2</sup> Für das rTMS Sprachmapping wurde die Stimulationsintensität auf 110% des RMTs erhöht.<sup>2</sup> Die Intensität wurde auf 90% oder 80% des RMTs reduziert, wenn sich die Patienten während der Stimulation unwohl fühlten und einen Schmerz von über 5 von 10 auf der numerische Rating-Skala (NRS) angaben.<sup>1,2</sup> Um eine optimale Feldinduktion zu erzielen war die Spule senkrecht zum angrenzenden Sulcus ausgerichtet.<sup>2,22</sup> Der Impuls wurde mit fünf einzelnen Bursts und einer Frequenz von 5 Hz angewendet.<sup>4,5</sup> Mit dem ersten Impuls startete gleichzeitig die Objektpräsentation, so dass die Verzögerung zwischen Impulszeit und Bildpräsentation 0 Millisekunden (ms) betrug.<sup>2,4,5</sup> Die Zeit zwischen beiden Bildern (Interpicture-Intervall (IPI)) wurde mit 2500 ms gemessen.<sup>2,4,5</sup> Die Spule wurde während des IPI willkürlich innerhalb des perisylvischen Bereichs zum nächsten Stimulationsort bewegt.<sup>2,4,5</sup> Jeder Punkt wurde in einem Abstand von 1 cm gemessen um den gesamten perisylvischen Bereich abzudecken und zusätzlich mindestens dreimal mit rTMS angesprochen. Für die Sprachanalyse wurden alle Patienten nach schriftlicher Einwilligung per Video aufgezeichnet.<sup>2,4,5,39</sup> Für den postoperativen Vergleich mit den positiven DCS Spots, wurde jeder rTMS positive Punkt als Dicom-Datei mit einer Tiefe von 25 mm in die Navigationssoftware (Brainlab Elements®, München, Deutschland) exportiert und nach seiner jeweiligen Fehlerqualität farbkodiert.<sup>2,4,5</sup>

### **3.6 Chirurgischer Arbeitsablauf**

Alle 25 Patienten wurden in Analgosedierung während der Schädelöffnung und bei Wundverschluss operiert.<sup>2</sup> Verwendet wurden 2,5 mg / kg / h Propofol und 2,5 mg / kg / h Remifentanyl.<sup>2</sup> Bupivacain und Adrenalin im Verhältnis 250000:1 wurde für die lokale

Anästhesie der Kopfhaut verwendet, anschließend wurde der Patient mit einer Kopfposition von 60° in die Mayfield Klemme eingespannt.<sup>2</sup> Die Mayfield Klemme ist notwendig, um den Kopf des Patienten zu fixieren und der Neurochirurg im Gehirn sehr filigran, sowie exakt arbeiten kann.<sup>2</sup> Jeder Schritt wurde dem Patienten genauestens erklärt.<sup>2</sup> Um den Arbeitsablauf ohne Komplikationen durchführen zu können, bestand das Team während der Wachoperation immer aus denselben Personen (Abb. 1).<sup>2</sup> In der Neurochirurgie werden Tumore der Großhirn-Hemisphäre in eloquenten Bereichen mit Hilfe der Neuronavigation operiert. Daher wird die Schädeloberfläche in der Navigationssoftware (Brainlab elements®) registriert.<sup>2</sup> Navigierte Kraniotomien wurden entsprechend der Größe und Position vom jeweiligen Tumor durchgeführt, um das Tumorbett ausreichend zu kartieren (Abb. 2).<sup>2</sup> 15 Minuten vor der Sprachtestung wurde die intravenöse Analgosedierung gestoppt.<sup>2</sup> Die kortikale Kartierung wurde in jedem Fall vor der Kortikotomie abgeschlossen.<sup>2</sup> Die weitere Tumorresektion wurde dann von einer subkortikalen Kartierung begleitet.<sup>2</sup>

### **3.7 Direkte kortikale Stimulation**

Für die Sprachtestung wurde eine klinische Bewertung zur Tiefe der Sedierung aller Patienten durchgeführt. In der Intensivmedizin und Anästhesie wird dazu die Ramsay Sedation Skala (RSS) verwendet. Der Patient musste für die Sprachtestung kooperativ, orientiert und ruhig sein (RSS 2).<sup>2,40</sup> Anfangs führten alle Patienten drei aufeinanderfolgende Basisdurchläufe der Bildbenennungsaufgabe ohne Stimulation durch.<sup>2</sup> Hier mussten die Patienten dieselben Objekte benennen, die während der TMS Untersuchung fehlerfrei benannt wurden.<sup>2</sup> Nach drei erfolgreichen Basisdurchläufen und wenn der Patient sich sicher genug fühlte, wurde die DCS initiiert (Abb. 1).<sup>2</sup>

Die DCS wurde unter Verwendung einer bipolaren Einweg-Stimulationssonde (Inomed® bipolare Stimulationssonde) durchgeführt, die an der ISIS dem intraoperatives Neuromonitoring-System (inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Deutschland) angeschlossen war.<sup>2,36</sup> Die Stimulationsparameter waren wie folgt: Gleichstrom, 0.2 ms Impulsbreite, 50 Hz Frequenz, 6-8 Milliampere (mA) Stimulationsintensität, der Polabstand zwischen der Stimulationsgabel betrug 10 mm. Durch die Stimulation im zentralen Operculum, welches im untersten suprasylvischen Teil vom Motorcortex (M1), im Homunculus für Pharynx und Zunge kodiert, wurde die Funktion der Stimulationssonde getestet.<sup>2</sup> Das zentrale Operculum wurde in allen Fällen freigelegt, da es leicht zu

identifizieren ist, basierend auf anatomischen Orientierungspunkten und der Lokalisierung von M1 durch das präoperative verwendete nTMS Motormapping.<sup>2</sup>

Eine Dysarthrie während der Objektbenennung konnte in allen Fällen mit einer Stimulationsintensität von maximal 8 mA hervorgerufen werden.<sup>2</sup> Anschließend wurde die gleiche Stimulationsintensität verwendet, die zur Induktion von einer Dysarthrie erforderlich ist.<sup>2</sup> Das Sprachmapping erfolgte bei jedem Patienten mit 6 bis 8 mA.<sup>2</sup> In jedem Fall wurde der gesamte Bereich der Duraeröffnung vollständig ohne Lücke abgebildet, entsprechend einem Raster von 1 cm Abstand zwischen den Stimulationen.<sup>2</sup>

Die 2 von 3 Regel wurde verwendet (Berger 1990).<sup>2,21,30</sup> Wenn mindestens zwei der drei Stimulationen zur gleichen Fehlerqualität führte, wurde der Stimulationspunkt als positiver Punkt gewertet. (Abb. 2).<sup>2</sup>

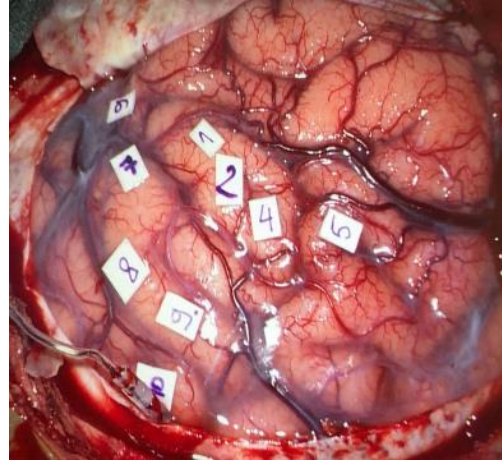
Jeder positiv stimulierte Punkt (= Sprachfehler) wurde sofort auf unserem Neuronavigationssystem (Brainlab® Curve) mit der Iplan®-Funktion „Acquire-Point“ übertragen und auf dem Kortex zusätzlich mit einem resorbierbaren Plättchen mit einem „A“ für Aphasie gekennzeichnet.<sup>2</sup> Negativ stimulierte Punkte wurden mit einer „0“ für „keine Aphasie“ gekennzeichnet. Im Beispiel (Abb. 2) wurden die sprachpositiven Punkte auf dem Kortex in der zeitlichen Stimulationsabfolge der Reihe nach als Ziffern simultan mit den „Acquire-Points“ in der Neuronavigation gekennzeichnet. Alle Fehler der DCS wurden in fünf Sprachkategorien unterteilt und jedem Fehlerpunkt in unserem Navigationsgerät zugeordnet.<sup>2</sup> Eine Gefahr während der DCS sind epileptische Anfälle, die mit einer 6-Kontakt-Streifenelektrode über das EEG überwacht wurden und antizipiert werden konnten.<sup>2</sup> Patienten die während der DCS einen epileptischen Anfall erlitten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.<sup>2</sup> Epileptische Anfälle werden mit der topischen Verabreichung von Eiswasser gestoppt. Nach der DCS-Kartierung der gesamten exponierten kortikalen Oberfläche wurde eine Kortikotomie durchgeführt und im stimulationsnegativen Bereich die Tumorresektion eingeleitet (Abb. 2).<sup>2</sup> Die Sprachtestung wurde kontinuierlich während der Tumorresektion und der subkortikalen Stimulation (unter Verwendung der Mapping-Saugsonde von inomed ®) fortgesetzt.<sup>2</sup>



**Abb. 1.**

Chirurgischer Arbeitsablauf: Objektbenennung während der DCS

auf dem Foto (mit Einverständnis):  
v.l. Dr.med. Katharina Faust, Ina Moritz,  
Dr. med. Rabih Moshourab



**Abb. 2.**

Sprachpositive DCS Punkte auf dem Kortex gekennzeichnet

Die Fotos stammen aus dem Archiv der Neurochirurgischen Klinik der Charité von Dr. med. Katharina Faust und Ina Moritz (geb. Bährend). Alle Patienten haben dem Filmen und Fotografieren während der Wachoperation zu gestimmt. Es wurden keine Patientennamen oder zu identifizierenden Gesichter von Patienten für die Veröffentlichung verwendet.

### 3.8 Linguistische Fehlerqualitäten

Unsere Auswertung unterscheidet zwischen folgenden fünf Fehlerqualitäten: 1. semantische, 2. phonologische-, 3. dysarthrische-, 4. anomische und 5. Verzögerungsfehler, sowie nicht klassifizierte Fehler. (Bei zwei Patienten war aufgrund fehlerhafter Bild und Tonaufnahmen eine Fehlerqualitätszuordnung nicht möglich).<sup>2</sup>

- 1.) Semantische Fehler repräsentieren Wortverwechslungen innerhalb einer Wortverwandtschaft: z.B. wird die Katze als Löwe oder der Hocker als Stuhl bezeichnet.
- 2.) Phonologische Fehler beschreiben die Phomenverwechslung innerhalb des Zielwortes (Phoneme sind die kleinsten Lauteinheiten eines Wortes): der Tisch wird z.B. als Tosch bezeichnet.
- 3.) Dysarthrische Fehler geben Hinweise auf eine fehlerhafte Artikulation, z.B. B-B-B-Birne.



- 4.) Die Fehlerkategorie „Anomie“ wurde als das völlige Fehlen eines Wortes während der Stimulation definiert.
- 5.) Bei Verzögerungsfehlern zeigten die Patienten eine deutliche Pause vor ihrer Antwort, welche auch durch ein Füllwort angeführt werden konnte, z.B.: Äh....., Flugzeug.
- 6.) Bei zwei Patienten konnten aufgrund unzureichender Fehlerdokumentation während der DCS und Mängel bei der Ton-Video-Aufnahme, die Fehlerqualitäten nicht zuverlässig verfolgt werden. Ihre DCS positiven Punkte wurden daher als „nicht klassifiziert“ markiert.<sup>2</sup>

### **3.9 Vergleich von rnTMS- und DCS-positiven Punkten**

Für den Vergleich von rnTMS und DCS positiven Punkten wurde zwischen zwei Algorithmen unterschieden.<sup>2</sup> Die erste Methode basierte auf der Überlappung der elektrischen Felder der präoperativen rnTMS und der intraoperativen DCS.<sup>2</sup> Hier wurden Stimulationspunkte als ko-positiv angesehen, wenn der Abstand zwischen ihnen <10 mm war.<sup>2</sup> Diese Annäherung wurde bereits in ähnlichen Experimenten verwendet.<sup>2,41</sup> Beim intraoperativen Sprachmapping mit der bipolaren Stimulationssonde wird der Durchmesser des effektiven elektrischen Feldes mit 10 mm angenommen.<sup>2,41</sup> Die Kortexfläche pro Stimulationsstelle wurde daher auf die Kreisfläche von circa  $\pi r^2 = 0,785 \text{ cm}^2$  geschätzt.<sup>2</sup> Der aktivierte Bereich nach rnTMS mit den angegebenen Parametern wurden gemäß früheren Studien als ähnlich groß eingeschätzt (Tarapore et al. 2013).<sup>2,3</sup>

Postoperativ wurden navigierte positiv stimulierte rnTMS - und DCS - Punkte farbcodiert und in dieselbe MP-RAGE-Sequenz fusioniert.<sup>2</sup> Sie wurden jeweils auf Kugeln mit einem 10 mm Durchmesser vergrößert. Die Analyse der relativen positiven rnTMS Sprachpunkte wurde in eine sagittale 3D-Projektion in Hinblick auf die Kortexstimulation in 25 mm Tiefe von der Hautoberfläche zusammen mit den positiven DCS Punkten ins Brainlab Elements exportiert.<sup>2</sup> Überschneidungen mit rnTMS-positiven Punkten, die eine Überlappung mit positiven DCS Punkten zeigten, wurden als echte positive Punkte gezählt.<sup>2</sup> Bei der zweiten Methode wurde für die Evaluation des Vergleichs der sprachpositiven Punkte ein Parzellierungssystem verwendet, welches vor allem auf die Anatomie der Gyri basiert und von Corina stammt (Corina et al.).<sup>1,2,5,33</sup> Corina teilte den Kortex in 37 verschiedene

Regionen ein, von denen angenommen wird, dass diese funktionell zusammenhängend sind (siehe Abb. 3 und Abb. 4).<sup>2</sup> Da dieses Parzellierungssystem in der rTMS Auswertung bevorzugt wird, wurden basierend auf einem 3D-MRT-Scan die individuellen kortikalen Konturen eines jeden Patienten ausgerichtet und dann in die Nexstim-Visualisierungssoftware integriert.<sup>2</sup> DCS und rTMS positive Sprachpunkte, die in dasselbe anatomische Segment fielen, wurden als ko-positiv registriert und anschließend nach der spezifischen Sprachqualität untersucht.<sup>2</sup> Die Analyse erfolgte ausschließlich innerhalb der Kraniotomie.<sup>2</sup> RnTMS positive Punkte, die außerhalb der Kraniotomie lagen, wurden nicht berücksichtigt.<sup>2</sup>

### **3.10 Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung verwendeten wir die „Vier Felder Tafel“, um den positiven und negativen prädiktiven Wert zu ermitteln.<sup>2</sup> Um die Durchführung eines diagnostischen Tests zu bewerten untersuchten wir unsere Ergebnisse mit den likelihood ratios.<sup>2,17</sup> Er verwendet die Sensitivität und Spezifität des Tests.<sup>2,17</sup> Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis wird für positive und für negative Testergebnisse ausgewertet (LR +, positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis für positive Ergebnisse und LR -, negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis für negative Ergebnisse).<sup>2</sup>

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patienten**

Alle 25 Patienten wurden präoperativ mit der rTMS evaluiert.<sup>2</sup> Die untersuchten Patienten hatten alle einen Verdacht auf einen hirneigenen Tumor im spracheloquenten Areal der linksdominanten Hemisphäre. Zwölf der Tumore befanden sich innerhalb des Lobus frontales, fünf im supramarginalen Gyrus, zwei im Gyrus angularis, drei im oberen temporalen und drei im mittleren temporalen Gyrus.<sup>2</sup> Nach den präoperativen Vorbereitungen erfolgte anschließend die Wachoperation mit Hilfe der DCS.<sup>2</sup> In der Studie wurden 11 weibliche und 14 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahre  $\pm$  14,5 Jahre mit einer Spannweite von 28 bis 78 Jahren eingeschlossen.<sup>2</sup> Das Gehirn wird von der harten Hirnhaut (der Dura) umschlossen und muss für die Tumorresektion eröffnet werden.<sup>2</sup> Dabei wird die Größe nach dem jeweiligen Tumor

gewählt. Hier konnte eine durchschnittliche Fläche der Duraeröffnung zwischen 26 cm<sup>2</sup> und 112 cm<sup>2</sup> (Mittelwert 54,7 ± 22,3 cm<sup>2</sup>) eruiert werden.<sup>2</sup> Alle resezierten Tumore wurden für die histopathologische Beurteilung in die Neuropathologie der Charité eingesandt. Nach Erhalt lagen folgende Tumorentitäten vor: 13 Glioblastome (GBM), fünf anaplastische Astrozytome (WHO ° III), zwei diffuse Astrozytome (WHO ° II), ein niedriggradiges Gliom (WHO ° I), zwei Oligodendrogliome (WHO ° II), ein anaplastisches Ependymom (WHO ° III) und ein Lymphom.<sup>2</sup>

#### 4.2 Räumliche Überlappung von DCS / rnTMS-positiven Punkten

Die gesamte kartierte Fläche innerhalb der Duraeröffnung zeigte mehr als zwei Mal so viele sprachpositive Punkte in der rnTMS Untersuchung als in der DCS (157 (12%) vs. 74 (5,5%)).<sup>2</sup>

Von den 157 positiven rnTMS Punkten überlappten 26 (16,6%) mit den positiven DCS Punkten.<sup>2</sup> Dies führt zu einem positiven Vorhersagewert (PPV) von 16,5% und einer hohen falsch-positiven Rate von 83% (siehe Tabelle 1).<sup>2</sup> Die Sensitivität von rnTMS für die Sprache betrug 35%; während die Spezifität bei 90% lag. Der negative Vorhersagewert (NPV) wurde mit 96% errechnet.<sup>2</sup>

Da die statistische Wahrscheinlichkeit, zufällig auf einen sprachnegativen Punkt zu stoßen, 94,5% (-5,5% DCS-positiver Bereich) betrug, änderte rnTMS diese Chancen nicht relevant.<sup>2</sup> Die positive likelihood Ratio (LR +) präsentierte 3,5 und die negative likelihood Ratio (LR -) 0,72.<sup>2,17</sup> In 2 (8%) der 26 DCS / rnTMS-Fehlerüberlappungen war die jeweilige Qualität des Sprachfehlers kongruent.<sup>2,17</sup> Der Fehler war in beiden Fällen semantisch und beide befanden sich im frontalen Operculum.<sup>2,17</sup>

**TABELLE 1. Verteilung von Zuordnungen zum Vergleich von rnTMS-Sprachpunkten mit den DCS-Sprachpunkten<sup>2</sup>**

	DCS+	DCS-
rnTMS+	26	131
rnTMS-	48	1138

Die Sensitivität von rnTMS für Sprache betrug 35%, für Spezifität 90%, der NPV 96% und der PPV 17%.<sup>2</sup>

### **4.3 Zugehörigkeit zu den Corina-Arealen**

Bei der Zugehörigkeit der rnTMS und DCS Punkte verwendeten wir Corina Areale (Abb.3).<sup>2,33</sup> In den gleichen Corina Arealen konnten 16 von 25 Patienten mit rnTMS- und DCS-positiven Sprachpunkten evaluiert werden. Insgesamt zeigten sich 37 von 157 rnTMS- positive Punkte zusammen mit DCS-positiven Punkten in den gleichen Corina-Arealen.<sup>2</sup> Zu Gunsten der präoperativen rnTMS zeigten sich mehr Übereinstimmungen (Picht et al. und Ille et al.).<sup>1,31</sup> In unserer Studie wurden 37 richtig Positive, 120 falsch Positive, 37 falsch Negative und 1148 richtig Negative registriert.<sup>2</sup> Diese Ergebnisse führten mit der Vierfeldertafel zu einem PPV von 24%, einer Sensitivität von 50%, einem NPV von 97%, einer Spezifität von 91%. Bei der Likelihood Ratio kam es zu einem LR + von 5,6 und einem LR - von 0,55. In 6 (16%) der 37 Ko-Lokalisierungspunkte war die Qualität der Fehlerkategorien kongruent; 5 (83%) der 6 befanden sich im frontalen Operculum.<sup>2,17</sup> Die Fehlerqualität der richtig positiven Punkte zeigten die Fehlerqualität semantisch.<sup>2,17</sup>

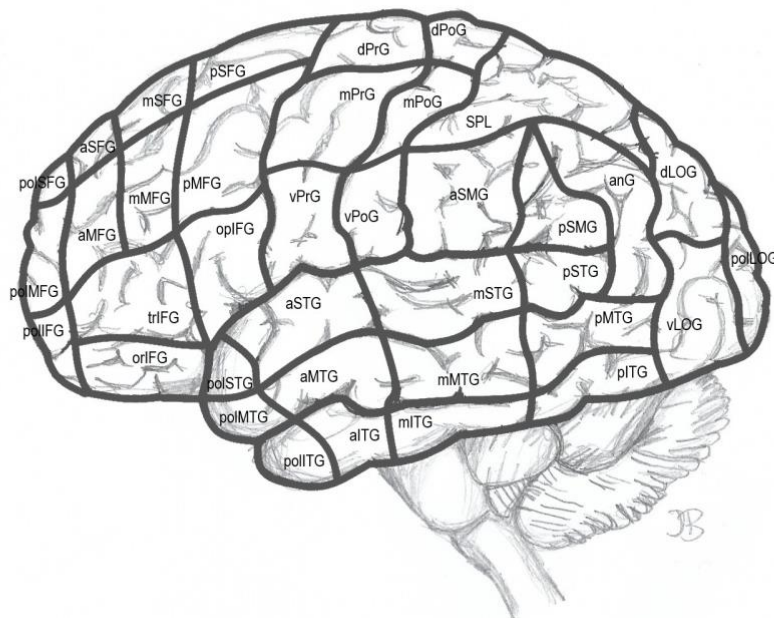
### **4.4 Anatomische Verteilung von DCS- und TMS- positiven Spots**

Die DCS positiven Punkte (siehe Abb. 4 und Tabelle 2) konzentrierten sich vor allem in der pars opercularis des Gyrus frontales (OpIFG: 40 Punkte = 54%), gefolgt von der pars trigangularis (trIFG: 14 Punkte = 19%).<sup>2</sup> Die pars opercularis und trinangularis des frontalen Operculum werden im klassischen Sprachzentrum als Broca – Areal verstanden. Somit fielen 73% der DCS positiven Punkte in dieses klassische Broca Areal.<sup>2</sup> 18 DCS-Spots (24%) wurden dem Gyrus supramarginalis und dem dorsalen Teil des Gyrus temporalis superior (aSMG, mSTG, pSTG und pSMG) zugeordnet, das als klassisches Wernicke-Areal gilt.<sup>2</sup>

Die rnTMS sprachpositiven Punkte waren über eine größere Anzahl von Corina-Arealen verteilt.<sup>2</sup> Die meisten traten vor allem im vPrG auf (19 positive Punkte, 12%).<sup>2</sup> VPrG ist ein Teil der Zentralregion und der am kaudalsten gelegene Punkt des Gyrus precentralis, der Teil des Motorcortex ist.<sup>2</sup> Während der Stimulation mit der DCS wurden in diesem Areal nur Dysarthrien erzeugt.<sup>2</sup> Den Patienten fiel es schwer sich während der Stimulation zu artikulieren, d.h. durch die Stimulation von vPrG wurde in allen Fällen motorische Störungen verursacht, welche wir als Beweis für die ordnungsgemäße Funktion der elektrischen Leitfähigkeit (siehe Methoden) nutzten.<sup>2</sup> Während der rnTMS führte die Stimulation von vPrG jedoch zu verschiedenen Formen von Sprachfehlern, einschließlich semantischer Fehler.<sup>2</sup>

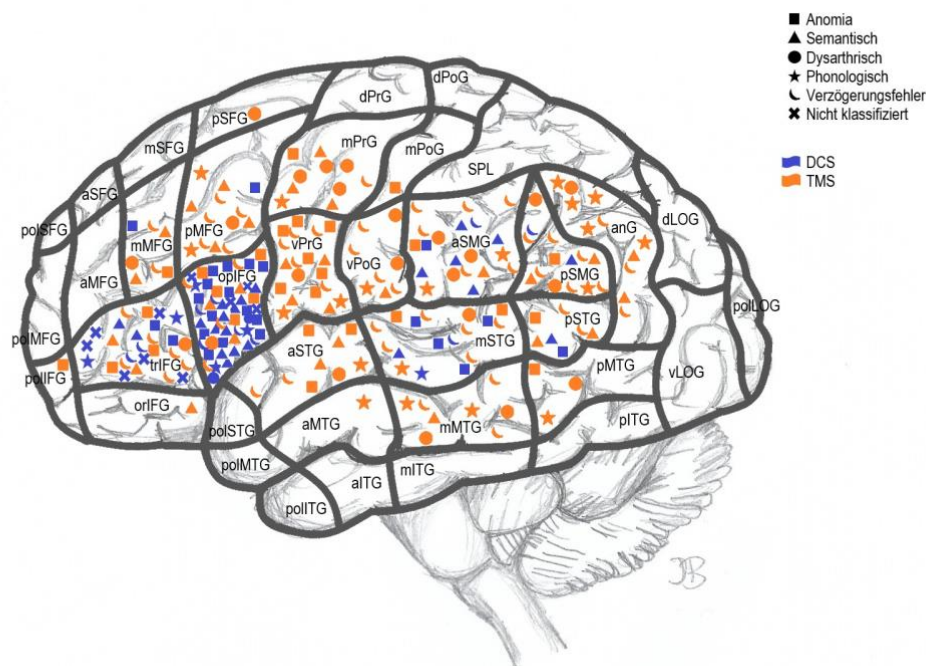
RnTMS produzierte die meisten Fehler im Corina Areal aSMG (14 Punkte = 9%), gefolgt von trIFG (12 Punkte = 8%).<sup>2</sup>

In der rnTMS Untersuchung zeigten sich im vPrG die meisten Anomien, gefolgt vom opIFG.<sup>2</sup> Die meisten semantischen Fehler befanden sich im vPrG, die meisten phonologischen Fehler im anG (im Gyrus angularis) und die meisten Verzögerungsfehler im aSMG.<sup>2</sup> Insgesamt war die häufigste Sprachqualität der DCS Anomie (32%), bei der rnTMS Untersuchung waren es Verzögerungsfehler (36%).<sup>2</sup> Leider ist während der DCS Untersuchung bei zwei Patienten die Qualität der Sprachfehlerzuordnung aufgrund von Problemen während der Tonaufzeichnungen nicht ausreichend dokumentiert worden.<sup>2</sup> Wir haben diese Fehler als „nicht klassifiziert“ dokumentiert.<sup>2</sup>



**Abb. 3.** Corina-Areale: Parzellierung des menschlichen Kortex in anatomische Areale, von Corina et al. übernommen.<sup>2,42</sup>

(Idee der Zeichnung von Dr. med. Katharina Faust, original im ausgewiesenen Paper, hier: neu gezeichnet von Ina Moritz)<sup>2</sup>



**Abb. 4.** Zuordnung von TMS- und DCS-positiven Sprachpunkten hinsichtlich ihrer Fehlerqualität und Verteilung in den Corina-Arealen.<sup>2,23</sup>

aMTG = anteriorer mittlerer temporaler Gyrus; anG = angularer Gyrus; aSMG = anteriorer supramarginaler Gyrus; aSTG = anteriorer superiorer temporaler Gyrus; mMFG = medialer mittlerer frontaler Gyrus; mMTG = medialer mittlerer temporaler Gyrus; mPoG = medialer postzentraler Gyrus; mPrG = medialer prezentraler Gyrus; mSTG = medialer superiorer temporaler Gyrus; opIFG = opercularer inferiorer frontaler Gyrus; orIFG = orbitaler inferiorer frontaler Gyrus; pMFG = posteriorer mittlerer frontaler Gyrus; pMTG = posteriorer mittlerer temporaler Gyrus; polIFG = polarer inferiorer frontaler Gyrus; pSFG = posteriorer superiorer frontaler Gyrus; pSMG = posteriorer supramarginaler Gyrus; pSTG = posteriorer superiorer temporaler Gyrus; triFG = triangularer inferiorer frontaler Gyrus; vPoG = ventraler postzentraler Gyrus; vPrG = ventraler prezentraler Gyrus

(Idee der Zeichnung von Dr. med. Katharina Faust, original im ausgewiesenen Paper, hier: neu gezeichnet von Ina Moritz)<sup>2</sup>

**TABELLE 2. Verteilung der DCS- und rTMS- positiven Punkte hinsichtlich ihrer sprachlichen Fehlerqualitäten und Zuordnung zu den Corina Arealen<sup>2</sup>**

Area	Anomia		Semantisch		Phonologisch		Dysarthrisch		Verzögerung		nicht klassifizierbar		Gesamtergebnis	
	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS
aMTG					1									1
anG			2		5		1		3					11
aSMG	1	1	1	5	2		3		7	1				14 7
aSTG	3		2		1		1		2					9
mMFG	1	1	2				1		2					6 1
mMTG			1		2		2		3					8
mPoG	1													1
mPrG	1		3		1		4		1					10
mSTG	2	4		1	1	1	1		6	1				10 7
opIFG	5	14	3	12		3	1	2	4	5		4		13 40
orIFG			1											1
pMFG		1	4		2		1		5					12 1
pMTG	1				1		1							3
polIFG	1													1
pSFG							1							1
pSMG	1		2	1	1		2		6	1				12 2
pSTG	1	1	2	1					2					5 2
triFG	3	2	2	2		2	1		6	2		6		12 14
vPoG			1		1		2		4					8
vPrG	7		4		2		1		5					19
Total	28	24	30	22	20	6	23	2	56	10		10		157 74

aMTG = anteriorer mittlerer temporaler Gyrus; anG = angularer Gyrus; aSMG = anteriorer supramarginaler Gyrus; aSTG = anteriorer superiorer temporaler Gyrus; mMFG = medialer mittlerer frontaler Gyrus; mMTG = medialer mittlerer temporaler Gyrus; mPoG = medialer postzentraler Gyrus; mPrG = medialer prezentraler Gyrus; mSTG = medialer superiorer temporaler Gyrus; opIFG = opercularer inferiorer frontaler Gyrus; orIFG = orbitaler inferiorer frontaler Gyrus; pMFG = posteriorer mittlerer frontaler Gyrus; pMTG = posteriorer mittlerer temporaler Gyrus; polIFG = polarer inferiorer frontaler Gyrus; pSFG = posteriorer superiorer frontaler Gyrus; pSMG = posteriorer supramarginaler Gyrus; pSTG = posteriorer superiorer temporaler Gyrus; triFG = triangularer inferiorer frontaler Gyrus; vPoG = ventraler postzentraler Gyrus; vPrG = ventraler prezentraler Gyrus

## 5. Diskussion

### 5.1 Hauptergebnisse

Wir evaluierten diverse Studien, die bereits die Sprachkartierung via rTMS und DCS mit einander verglichen haben. Die Ergebnisse dieser Veröffentlichungen präsentierten eine hohe Sensitivität von 90% und daraus resultierend eine höhere Korrelation zwischen der rTMS und DCS.<sup>1,2,3,4,5,8</sup> Unsere Studie zeigte hingegen eine hohe Spezifität, jedoch eine niedrige Sensitivität.<sup>2</sup> Die Unterschiede lassen sich wie folgt erklären: In der aktuellen Studie war die Anzahl der Stimulationspunkte wesentlich höher. Wir zählten in unserer

gegenwärtigen Studie insgesamt 1342 (positive, sowie negative rTMS und DCS Punkte), während in den Veröffentlichungen von Tarapore et al. 183 und Picht et al. 160 Punkte evaluiert wurden.<sup>2</sup> Diese Unterschiede lassen sich zum einen auf vergleichsweise größere Kraniotomien, also eine größere stimulierte Fläche, wie in unserer Studie, zurückführen, zum anderen haben wir eine höhere Patientenzahl, die wir insgesamt über 5 Jahre eruiert haben. Darüber hinaus kann ein dichteres Stimulationsmuster ausschlaggebend sein. Tarapore et al. und Picht et al. nutzen einen Stimulationsabstand von 0,5 cm bis 1 cm. Nach unserer Methode haben wir die Anzahl der stimulierten Punkte in unserer Kohorte pro Fläche zwischen rTMS und DCS auf ein 1 cm angepasst und festgelegt, weil eine Nichtübereinstimmung der Stimulationspunkte pro Bereich zu einer systematischen Verzerrung der Grundbasis führen kann.<sup>2</sup>

Da unsere kartierte Fläche verhältnismäßig größer war, kommt es dabei überwiegend zu negativ überlappenden Stimulationsbereichen.

Vergleichen wir die Stimulationsintensitäten, zeigen sich in früheren Studien hohe Stimulationsintensitäten für DCS, die benachbarten Gyri oder sogar subkortikale Fasernetzwerke ko-stimulieren und somit kortikale Sprachstellen überrepräsentieren können.<sup>2,12</sup> Wir benutzten nie mehr als 8 mA.<sup>2</sup>

Die rTMS hat eine integrierte Kamera, die die Patienten während der Baseline und Stimulation aufzeichnet, um im Verlauf die linguistischen Fehlerqualitäten präzise auswerten zu können.<sup>2</sup> Aus früheren Postulationen ist bekannt, dass ausschließlich während des rTMS Verfahrens eine Videoaufzeichnung erfolgte, während in der aktuellen Studie zur genaueren Analyse auch die DCS videodokumentiert wurde.<sup>2</sup>

Im Allgemeinen ist das Setting während der nicht invasiven rTMS weniger belastend im Vergleich zur einer Sprachtestung die intraoperativ unmittelbar nach einer Kraniotomie stattfindet mit erheblich mehr Hintergrundgeräuschen, mehr Ablenkung, sowie Zeitbeschränkungen.<sup>2</sup> Wir nehmen an, dass in einer stressigen Situation nur eindeutige Fehler aufgezeichnet werden, während subtilere übersehen werden, was möglicherweise zu einer systematischen Verzerrung von Fehleraufzeichnungen führen kann.<sup>2</sup>

Ein anderer wichtiger Punkt ist die Einteilung der Fehlerkategorien nach Corina Arealen. In früheren Studien wurde die Zugehörigkeit von Sprachfehlern innerhalb eines Corina Areals als Überlappung gewertet.<sup>2</sup> Solche Analysen führen zweifellos zu einer falsch höheren Anzahl positiver Übereinstimmungen, da Corina-Areale relativ groß sind.<sup>2</sup> Nach neuen Sprachmodellen wird jedoch von einer mosaikartigen und hodotopischen Verteilung



wesentlicher kortikaler Sprachpunkte aus gegangen.<sup>1,2,3,5,36,39,41,42</sup> In der gegenwärtigen Studie haben wir nach räumlichen Überlappungen ausgewertet, da eine bloße Ko-Registrierung in dasselbe Corina-Gebiet mit der funktionellen Überlappung nicht gleich zu setzen ist.<sup>2</sup>

Ein Hauptgrund für die abweichenden Ergebnisse kann die beobachterabhängige Subjektivität bei der rTMS-basierten Sprachbewertung sein, wie Sollmann et al. in ihrer Veröffentlichung berichten.<sup>2,23</sup> Insbesondere ist uns dieser Umstand bei der Fehleranalyse von Verzögerungsfehlern aufgefallen. Einige Untersucher deklarierten Verzögerungsfehler, wenn der Sprachfluss kurzzeitig unterbrochen wurde, während andere bei dieser Fehlerkategorie ausschließlich auf Füllwörter wie „ähm“ oder „hmm“ achteten. Wir führten die Analyse mit zwei unabhängigen Untersuchern durch. Einer von Ihnen war ein studierter Linguist der uns bei der gesamten Sprachauswertung Unterstützung leistete. Wir evaluierten eine große Anzahl von Verzögerungsfehlern in der rTMS.<sup>2</sup> Diese Fehler werden in der Literatur oft als „schwach“ oder „nicht vertrauenswürdig“ angesehen.<sup>2,22</sup> Die meisten Forscher betrachten Verzögerungsfehler jedoch als eine Störung in der Wortproduktion.<sup>2</sup> Wir führten unsere Fehleranalyse zusätzlich ohne Verzögerungsfehler durch, was jedoch nicht zu einer Verbesserung der Kongruenz führte.<sup>2</sup>

Mehrere Faktoren könnten erklären, warum unser aktuelles rTMS-Protokoll nicht erlaubt, sprachrelevante Bereiche zuverlässig zu bestimmen.<sup>2</sup> Das neuronale Netzwerk für Sprache ist weitaus komplexer als das für motorische Funktionen, so dass eine Eins-zu-Eins-Übertragung von Stimulationsprotokollen nicht möglich ist.<sup>2</sup> Während der Bewegung werden Informationen unidirektional über lange Fasertrakte weitergegeben, die aus der M1 Region stammen und in spinalen  $\alpha$ -Motoneuronen enden, wobei eine gewisse Modulation des supplementär motorischen Bereichs, des Thalamus, der Basalganglien und des Kleinhirns erfolgt.<sup>2</sup> Bei der Sprachproduktion sind Informationen jedoch nicht unidirektional.<sup>2,43</sup> Kortikale Verteilung von Sender- und Empfängerneuronen können mosaikartig und eng benachbart sein, was eine gleichförmige Reaktion auf elektrischen Strom unwahrscheinlich macht.<sup>2,42</sup> Für die Motorik gibt es als Faserbahn die s.g. Pyramidenbahn, die über die Pyramide verläuft und auch dort an selber Stelle auf die Gegenseite kreuzt. Für die Sprache werden mehrere Faserbahnen in Studien beschrieben. Unsere Arbeitsgruppe verwendet auf Basis verschiedener Postulationen fünf Sprachtrakte, die präoperativ visualisiert werden: 1.) Fasciculus Arcuatus (AF), 2.) Inferiorer frontooccipitaler Fasciculus (IFOF), 3.) Inferiorer longitudinaler Fasciculus (ILF), 4.)

Fasciculus Uncinatus (UF) und 5.) Frontal Aslant Trakt (FAT). Die präoperative Stimulation erfolgt über eine Magnetspule. Die Angulation der Stimulationsspule beträgt beim nTMS Motormapping 90° zu den absteigenden Fasern.<sup>2</sup> Über eine Justierung während der „Rotation“ nach dem nTMS Protokoll wird die Spule optimal tangential zum Gyrus ausgerichtet, da eine maximale elektrische Feldstärke im primär motorischen Kortex über eine optimale Spulenposition von 90° erreicht werden kann.<sup>9,44</sup> Beim rnTMS Sprachmapping wiederum ist die Spule in verschiedenen Winkeln zu den o.g. Sprachfasern positioniert, manchmal sogar parallel.<sup>2</sup> Wenn die Faser-Ko-Stimulation eine Rolle bei der Wirkung von rnTMS spielt, können die verschiedenen Winkel Unterschiede im Hinblick auf die linguistische Fehlerqualität bedingen.<sup>2</sup>

Des Weiteren ist die Stimulation zum Lokalisieren von Sprache in der rnTMS hemmend, während die Stimulation zum Lokalisieren der motorischen Funktion anregend ist und über ein Elektromyogramm (EMG) an bestimmten Muskeln der Extremitäten abgeleitet wird.<sup>2</sup> Zusammenfassend präsentiert unsere mit rnTMS evaluierte Kohorte eine relativ hohe Spezifität bei der Lokalisierung sprachnegativer Bereiche. Sprachpositive Areale konnten mit dem aktuellen rnTMS Protokoll nicht genau bestimmt werden.<sup>2</sup> Die Evaluation sprachnegativer Areale ist für die Klinik dennoch von entscheidender Relevanz, da die Kortikotomie in diesen negativen Bereichen risikoarm durchgeführt werden kann.<sup>2</sup> Unsere Kraniotomien waren relativ groß. Statistisch zeigte sich dementsprechend eine beträchtliche Anzahl sprachnegativer Areale. Zusammengefasst in Zahlen; lag die Wahrscheinlichkeit bei 94,5% zufällig auf ein sprachnegatives Areal zu treffen. Während 5,5% der DCS-stimulierten Punkte sprachpositiv waren. RnTMS erhöhte diese Wahrscheinlichkeit in unserer Kohorte um 1,5%.

## **5.2 Studieneinschränkungen**

Nach dem Öffnen des Schädels unterliegt das Gehirn einem Brainshift, der die Präzession der rnTMS verringern kann.<sup>2</sup> Die navigationsbasierten Ungenauigkeiten müssen berücksichtigt werden.<sup>2</sup> Die räumlichen Fehler können 2 bis 5 mm Unterschiede von der präoperativen rnTMS im Vergleich zur intraoperativen DCS betragen.<sup>2</sup>

### **5.3 Zukunftsvisionen**

Für die Verzögerungsfehler muss eine genaue Definition erfolgen, welche bereits in der präoperativen rTMS mit beispielsweise einem Audiofile oder einem Accelorometer erfolgen könnte, um die genaue Zeit der Verzögerung zu messen.<sup>2</sup> Eine postoperative rTMS-Kartierung auf Basis der intraoperativen DCS kann zur Optimierung der technischen Stimulationsparameter beitragen und die Validität der rTMS verbessern.<sup>2</sup> Mit der in dieser Studie vorgestellten Patientengruppe kann die zuverlässige Überprüfung der tatsächlichen positiven Ergebnisse in Bezug auf die Sprache erfolgen.<sup>2</sup>

### **5.4 Schlussfolgerung**

Die rTMS wird auch weiterhin für den routinemäßigen klinischen Einsatz für die präoperative Sprachzuordnung genutzt.<sup>2</sup> Momentan dient Sie als Ergänzung der DCS. Unser derzeitiges rTMS Protokoll auf Basis des Vergleichs der DCS präsentiert eine hohe Spezifität.<sup>2</sup> Wir können zu 90% zuverlässig sprachnegative Areale mit Hilfe der rTMS vorhersagen.<sup>2</sup> Um eine Sensitivität für die rTMS als zuverlässige Methode für die Sprachzuordnung zu generieren, muss die Genauigkeit mit Hilfe von reliabel und aussagekräftigen Stimulationsprotokollen verbessert werden.<sup>2</sup>

## 6. Literaturverzeichnis

1. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rösler J, Niraula B, Neuvonen T, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä JP, Deletis V, Meyer B, Vajkoczy P, Ringel F. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery*. 2013;72(5):808–819.
2. Bährend I, Muench MR, Schneider H, Moshourab R, Dreyer FR, Vajkoczy P, Picht T, Faust K. Incidence and linguistic quality of speech errors: a comparison of preoperative transcranial magnetic stimulation and intraoperative direct cortex stimulation. *J Neurosurg*. 2020; 29:1-10. doi: 10.3171/2020.3.
3. Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg*. 2012; 117:354–362.
4. Ille S, Sollmann N, Butenschoen VM, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Resection of highly language-eloquent brain lesions based purely on rTMS language mapping without awake surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(12):2265–2275.
5. Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, Negwer C, Droese D, Zimmer C, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. *J Neurosurg*. 2015;123(1):212–225.
6. Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery*. 2012;70(5):1248–1257.
7. Rosenstock T, Grittner U, Acker G, Schwarzer V, Kulchytska N, Vajkoczy P, Picht T. Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data. *J Neurosurg*. 2016; 126(4):1227-1237.
8. 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(3):581–588.
9. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106-7.
10. 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 (6 Suppl): 93–99.

11. Nantes JC, Zhong J, Holmes SA, Narayanan S, Lapierre Y, Koski L. Cortical damage and disability in multiple sclerosis: relation to intracortical inhibition and facilitation. *Brain Stimul.* 2016; 9 (4):566-573.
12. Perez MA, Cohen LG. The corticospinal system and transcranial magnetic stimulation in stroke. *The Stroke Rehabil.* 2009; 16(4):254-69.
13. Croarkin PE, MacMaster FP. Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2019; 28(1):33.
14. Somnez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Vande Voort JL, Kung S, Lewis CP, Croarkin PE. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019; 273:770-78.
15. Picht T, Frey D, Thieme S, Kliesch S, Vajkoczy P. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *J Neurooncol.* 2016 Feb;126(3):535-43.
16. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, Palermo A, Smania N, Fiaschi A. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(6):936–943.
17. Thornbury JR, Fryback DG, Edwards W. Likelihood ratios as a measure of the diagnostic usefulness of excretory urogram information". *Radiology.* 1975; 114 (3): 561–5.
18. Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Roesler J, Niraula B, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol.* 2014;16(10):1365–1372.
19. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, Könönen M. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage.* 2009 Feb 1; 44(3):790-5.
20. Zdunczyk A, Schwarzer V, Mikhailov M, Bagley B, Rosenstock T, Picht T, Vajkoczy P. The Corticospinal Reserve Capacity: Reorganization of Motor Area and Excitability as a Novel Pathophysiological Concept in Cervical Myelopathy. *Neurosurgery.* 2018; 83(4):818.
21. Schwarzer V, Bährend I, Rosenstock T, Dreyer FR, Vajkoczy P, Picht T. Aphasia and cognitive impairment decrease the reliability of rTMS language mapping. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(2):343–356.
22. Lioumis P, Zhdanov A, Mäkelä N, Lehtinen H, Wilenius J, Neuvonen T, Hannula H, Deletis V, Picht T, Mäkelä JP. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods.* 2012;204(2):349–354.

23. Sollmann N, Hauck T, Hapfelmeier A, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Intra- and interobserver variability of language mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation. *BMC Neurosci.* 2013; 14:150.
24. Miozzo M, Pulvermüller F, Hauk O. Early Parallel Activation of Semantics and Phonological in Picture Naming: Evidence from a Multiple Linear Regression MEG Study. *Cerebral Cortex.* 2015; 25(10), 3343-3355.
25. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 2008;358(1):18–27.
26. Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin.* 2007;37(6):373–382.
27. Spena G, Roca E, Guerrini F, Panciani PP, Stanzani L, Salmaggi A, Luzzi S, Fontanella M. Risk factors for intraoperative stimulation-related seizures during awake surgery: an analysis of 109 consecutive patients. *J Neurooncol.* 2019;145(2):295–300.
28. Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Miroslav G, Neuloh G, Signorelli F, Sala F. Workgroup for intraoperative Management in Low-Grade Glioma Surgery within the European Low-Grade Glioma Network, Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus.* 2010;28(2):E7.
29. Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1990;1(1):65–80.
30. Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, Lesser RP, Thakor NV. Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;86(3):183–192.
31. Parazzini M, Fiocchi S, Chiaramello E, Roth Y, Zangen A, Ravazzani P. Electric field estimation of deep transcranial magnetic stimulation clinically used for the treatment of neuropsychiatric disorders in anatomical head models. *Med Eng Phys.* 2017;43:30–38.
32. Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol.* 2014;16(9):1274–1282.
33. Corina DP, Gibson EK, Martin R, Brinkley J, Ojemann GA. Dissociation of action and object naming: evidence from cortical stimulation mapping. *Hum Brain Mapp.* 2005;24(1):1–10.

34. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(2):136–143.
35. Huber W, Poeck K, Willmes K. The Aachen aphasia test. *Adv Neurol*. 1984; 42:291–303.
36. Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang*. 2014; 131:1–10.
37. Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, Van de Moortele P-F, Gruetter R. MP2RAGE a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *NeuroImage* 2010; 56b:1271-1281.
38. Jones DK. *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press, 2011; 978-0-19-536977-9.
39. De Benedictis A, Duffau H. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1709–1723.
40. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ*. 1974;2(5920):656–659.
41. Kombos T, Süß O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg Focus*. 2009;27(4):E3.
42. Chang EF, Raygor KP, Berger MS. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *JNeurosurg*. 2015;122(2):250–261.
43. Ries SK, Piai V, Perry D, Griffin S, Jordan K, Henry R, Knight RT, Berger MS. Roles of ventral versus dorsal pathways in language production: an awake language mapping study. *Brain Lang*. 2019; 191:17–27.
44. Gomez-Tames J, Hamasaka A, Laakso I, Hirata A, Ugawa Y. Atlas of optimal coil orientation and position for TMS: A computational study. *Brain Stimul*. 2018; 11(4):839-848.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ina Moritz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Inzidenz und linguistische Qualität von Sprachfehlern: ein Vergleich der präoperativen repetitiven navigierten transkraniellen Magnetstimulation (rnTMS) und der intraoperativen direkten Kortexstimulation (DCS) während der Wachoperation von Hirntumoren in spracheloquenten Arealen“,

„Repetitive navigated transcranial magnetic simulation (rnTMS) for tumors in speech eloquent areas: a surrogate for intraoperative direct cortical stimulation (DCS) during awake surgery“ 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 Erstbetreuer und Ko-Betreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://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.“

Berlin, den 24.04.2021

Datum

Unterschrift

**Anteilerklärung an der erfolgten Publikation:**

Journal of Neurosurgery 2020 May 29;1-10. doi: 10.3171/2020.3.JNS193085.

<https://doi.org/10.3171/2020.3.JNS193085>

**Folgende Abschnitte wurden von mir verfasst:**

Aus dem Abschnitt Methoden: Patient Selection, Language Assessment, Magnetic Resonance Imaging, rnTMS Protocol, Linguistic Quality of Error, Comparison of rnTMS and DCS-Positive Sites; Results: General Patient Characteristics and Tumor Distribution.

Die Zusammenfassung wurde von mir gelesen und korrigiert.

Der Aachener Aphasie Test, sowie die intraoperative Sprachtestung wurde von mir durchgeführt. Anschließend wurden alle positiven präoperativen rnTMS, sowie intraoperativen DCS Punkte in unserer Planungssoftware von mir importiert und verglichen. So ist die Figur 1 als Beispiel des Vergleichs der rnTMS und DCS entstanden.

Zusätzlich wurde von mir eigenständig ein Wachoperationsprotokoll, wie es bis zum heutigen Zeitpunkt an der Charité in der Neurochirurgie praktiziert wird, entwickelt. Sie war Auf Basis meiner Arbeit fertigte ich den Erstentwurf des Manuskripts an.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"SURGERY"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 203 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Surgery	6,432	10.668	0.034070
2	ANNALS OF SURGERY	50,355	9.476	0.066690
3	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,436	8.578	0.027310
4	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,660	8.272	0.030730
5	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	24,285	7.163	0.050970
6	ENDOSCOPY	10,604	6.381	0.016780
7	AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY	21,132	6.155	0.023430
8	BRITISH JOURNAL OF SURGERY	23,178	5.586	0.028920
9	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	29,599	5.261	0.036950
10	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	46,190	4.716	0.042700
11	NEUROSURGERY	29,096	4.605	0.020730
12	TRANSPLANTATION	24,971	4.593	0.032780
13	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS	16,806	4.450	0.031030
14	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	17,057	4.433	0.021140
15	Bone & Joint Journal	5,865	4.301	0.024380
16	LIVER TRANSPLANTATION	10,513	4.159	0.013840
17	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	38,592	4.154	0.036010

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	JOURNAL OF NEUROSURGERY	36,001	4.130	0.027880
19	DISEASES OF THE COLON & RECTUM	13,467	4.087	0.012990
20	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	35,448	3.946	0.032890
21	Journal of NeuroInterventional Surgery	4,407	3.925	0.011860
22	ANNALS OF THORACIC SURGERY	36,145	3.919	0.040630
23	Hepatobiliary Surgery and Nutrition	719	3.911	0.002230
24	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	17,156	3.847	0.026410
25	World Journal of Emergency Surgery	1,217	3.798	0.002700
26	Surgery for Obesity and Related Diseases	6,229	3.758	0.014270
27	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	28,017	3.681	0.050930
28	EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY	9,293	3.642	0.012760
29	Digestive Endoscopy	2,548	3.640	0.006320
30	OBESITY SURGERY	12,860	3.603	0.019200
31	TRANSPLANT INTERNATIONAL	4,868	3.526	0.009180
32	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,855	3.502	0.012700
33	Aesthetic Surgery Journal	3,384	3.480	0.006110
34	SURGERY	19,969	3.476	0.027140
35	EJSO	8,540	3.379	0.016660
36	Journal of Trauma and Acute Care Surgery	8,770	3.377	0.028620
37	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,244	3.262	0.003720

## Incidence and linguistic quality of speech errors: a comparison of preoperative transcranial magnetic stimulation and intraoperative direct cortex stimulation

Ina Bährend, MD,<sup>1</sup> Max R. Muench,<sup>1</sup> Heike Schneider,<sup>1</sup> Rabih Moshourab, MD,<sup>2</sup> Felix R. Dreyer, MD,<sup>3</sup> Peter Vajkoczy, MD,<sup>1</sup> Thomas Picht, MD,<sup>1</sup> and Katharina Faust, MD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Neurosurgery and <sup>2</sup>Anesthesiology, Charité, Universitätsmedizin Berlin; and <sup>3</sup>Brain Language Laboratory, Freie Universität Berlin, Germany

**OBJECTIVE** Given the interindividual variance of functional language anatomy, risk prediction based merely on anatomical data is insufficient in language area–related brain tumor surgery, suggesting the need for direct cortical and subcortical mapping during awake surgery. Reliable, noninvasive preoperative methods of language localization hold the potential for reducing the necessity for awake procedures and may improve patient counseling and surgical planning. Repetitive navigated transcranial magnetic stimulation (rTMS) is an evolving tool for localizing language-eloquent areas. The aim of this study was to investigate the reliability of rTMS in locating cortical language sites.

**METHODS** Twenty-five patients with brain tumors in speech-related areas were prospectively evaluated with preoperative rTMS (5 Hz, train of five, average 105% resting motor threshold) and navigated direct cortical stimulation (DCS; bipolar, 50 Hz, 6–8 mA, 200- $\mu$ sec pulse width) during awake surgeries employing a picture-naming task. Positive and negative stimulation spots within the craniotomy were documented in the same MRI data set. TMS and DCS language-positive areas were compared with regard to their spatial overlap, their allocation in a cortical parcellation system, and their linguistic qualities.

**RESULTS** There were over twofold more positive language spots within the exposed area on rTMS than on DCS. The comparison of positive rTMS and DCS (ground truth) overlaps revealed low sensitivity (35%) and low positive predictive value (16%) but high specificity (90%) and high negative predictive value (96%). Within the overlaps, there was no correlation in error quality. On DCS, 73% of language-positive spots were located in the pars opercularis and pars triangularis of the frontal operculum and 24% within the supramarginal gyrus and dorsal portion of the superior temporal gyrus, while on rTMS language positivity was distributed more evenly over a large number of gyri.

**CONCLUSIONS** The current protocol for rTMS for language mapping identified language-negative sites with good dependability but was unable to reliably detect language-positive spots. Further refinements of the technique will be needed to establish rTMS language mapping as a useful clinical tool.

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2020.3.JNS193085>

**KEYWORDS** functional mapping; language; navigated transcranial magnetic stimulation; direct cortical stimulation; glioma surgery; oncology; surgical technique

**T**RANSCRANIAL magnetic stimulation (TMS) has evolved as a powerful tool for preoperative functional mapping. The application of TMS in the motor system has led to refined preoperative risk assessments and improved postoperative results.<sup>1–5</sup> Repetitive navigated TMS (rnTMS) combines conventional TMS technology with a navigation system that allows precise anatomical representation of functional areas within 3D brain reconstructions.<sup>6,7</sup>

The use of rnTMS has recently been extended to other neurological functions,<sup>8–10</sup> notably in preoperative speech mapping.<sup>11,12</sup> Some have even attempted to use rnTMS as the sole method of localizing language-eloquent areas prior to tumor resection, refraining from direct cortical stimulation (DCS) completely.<sup>13</sup> To evaluate and possibly improve current TMS protocols for speech mapping, the results of rnTMS use must be compared to those obtained with the current gold standard, which is DCS during awake sur-

**ABBREVIATIONS** aSMG = anterior supramarginal gyrus; DCS = direct cortical stimulation; IPI = interpicture interval; LR = likelihood ratio; MPRAGE = magnetization-prepared rapid gradient echo; NPV = negative predictive value; opIFG = opercular inferior frontal gyrus; PPV = positive predictive value; RMT = resting motor threshold; rTMS = repetitive navigated TMS; TMS = transcranial magnetic stimulation; triFG = triangular inferior frontal gyrus; vPrG = ventral precentral gyrus.

**SUBMITTED** December 27, 2019. **ACCEPTED** March 30, 2020.

**INCLUDE WHEN CITING** Published online May 29, 2020; DOI: 10.3171/2020.3.JNS193085.

gery.<sup>14,15</sup> Because awake brain surgery can be stressful for any patient and can be associated with certain procedure-related risks,<sup>16,17</sup> the reliability of methods of noninvasive preoperative speech allocation such as rTMS should be improved to possibly reduce the number of necessary awake procedures, to lower the risk profile in patients who are ineligible for awake procedures, and to refine risk assessments to enable better patient counseling. Reliable noninvasive mapping protocols for language would also be useful for basic and translational neuroscience.

TMS and DCS share a common electrophysiological basis<sup>18,19</sup> in which language inhibition is mediated by the induction of an electrical field that is assumed to be confined primarily to the cortical level. Both techniques are lesion based, with TMS offering the advantage of noninvasiveness. To date, the question of how far current density and electrical-field distribution can be compared between TMS and DCS remains unclear.<sup>20–22</sup>

Earlier feasibility reports by our group and by others<sup>11,12,23</sup> have produced varying results on rTMS's degree of reliability in speech mapping. Tarapore et al. have reported promising results for rTMS compared to the gold standard of DCS, specifying a sensitivity of 90% and a specificity of 98%.<sup>11</sup> An earlier two-center study, to which our group contributed,<sup>12</sup> found comparably high sensitivity (90%) but low specificity (24%). Ille et al.<sup>23</sup> have also reported high sensitivity (100%) and low specificity (5%). Overall, the rTMS-based allocation of speech-eloquent areas has not comprehensively entered everyday clinical practice. In our own clinical experience, we have continuously experienced difficulties in reliably localizing language-positive spots with rTMS when employing the protocols referenced above; indeed, we have failed to localize the language-dominant hemisphere with certainty. After gaining 8 years of experience in language rTMS mapping in order to standardize protocols, we reassessed the validity of the method, this time with the supervision of a designated linguist. Our aim in the present study was to compare the current rTMS protocol for language with a well-established DCS protocol during awake surgery. Preoperative TMS-positive spots were compared to intraoperative DCS-positive spots in terms of spatial overlaps and their affiliations within a cortical parcellation system, while also taking into account different qualities of speech errors.

## Methods

### Ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee (Landesamt fuer Gesundheit und Soziales [LAGeSo] Berlin), in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all study participants.

### Patients

#### Patient Selection

Twenty-five right-handed patients with infiltratively growing tumors near presumed cortical language areas were prospectively enrolled in this study. Inclusion criteria were a scheduled awake surgery and a tumor in the domi-

nant left perisylvian region. The exclusion criteria were 1) an age younger than 18 years, 2) an inability to provide informed consent, 3) a seizure frequency of > 1 per week, 4) a pacemaker or metal device near the cranial area, 5) preexisting moderate or severe aphasia, and 6) compromised cognitive function.

### Language Assessment

All patients were assessed with the DemTect (DS) test<sup>24</sup> and subtests for verbal repetition, object naming, language comprehension, and the Token test from the German-language Aachen Aphasia Test (AAT).<sup>25</sup> Patients who expressed moderate or severe aphasia according to their AAT results, as well as patients with a DS score < 9, were excluded from the study.

For TMS and DCS mapping, we used a picture-naming task that consisted of 80 black-and-white drawings of everyday objects. The picture data set was previously controlled for consistent naming of > 90% in an in-house study with 28 mixed-age healthy volunteers. Before mapping, all patients performed three baseline runs with 80 images from the picture-naming tasks, in which pictures that were inconsistently named between runs by a patient were excluded to generate individual patient baseline sets. The same remaining objects of the baseline set were also later used for intraoperative baseline and mapping during DCS. Patients who could not name more than 58 of the presented pictures were also excluded.<sup>26</sup>

### Magnetic Resonance Imaging

All patients underwent MRI in a 3-T (Siemens Vida) or 1.5-T (Siemens Magnetom Avanto) scanner. Contrast-enhanced, 1-mm slice thickness magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) images served as the basis for both cranial navigation and rTMS.

### rTMS Protocol

The eXimia NBS version 3.2.2 and Nexstim NBS 4.3 with a NexSpeech module (Nexstim Oy) were used for the rTMS mapping. The acquired MPRAGE sequence was imported into the TMS software to generate a 3D model of the brain and was then coregistered with the patient's skull anatomy.

A tracking camera was used to locate the coil position in relation to the patient's head; the induced electric field was then visualized within the local anatomy.<sup>6,12</sup> To estimate the stimulation intensity needed to inhibit speech function, the resting motor threshold (RMT) was determined, as described elsewhere.<sup>27</sup> Mapping commenced at 100% of each patient's individual RMT given that the induced electrical field was > 50 V/m. In field strengths < 50 V/m, the RMT was increased to 110% or 120%. If the patient felt discomfort, the intensity was reduced to 90% or 80% RMT.<sup>12</sup> The average intensity was 105% RMT. The coil was aligned perpendicular to the most adjacent sulcus to provide optimum field induction.<sup>28</sup> Impulses were applied as single bursts of five pulses at a frequency of 5 Hz. The rTMS burst initiation was time locked to the onset of object presentation, with a 0-msec delay. The default interpicture interval (IPI) was 2.5 seconds. If indicated, the IPI was adjusted in 200-msec steps to accommodate

individual performance. During the IPI, the stimulation coil was moved randomly to the next stimulation spot within a grid of a 1-cm interstimulus distance to cover the entire perisylvian area. Every spot was addressed at least three times. All rTMS investigations were performed by a TMS technician with over 8 years of experience in language TMS mapping and were video recorded for repeat offline language analysis. The first analysis was conducted by the TMS technician and the second by a board-certified linguist. In cases of disagreement, the linguist's judgment was decisive.

Each positive rTMS point was exported as a DICOM file with a depth of 25 mm into the navigation software (Brainlab Elements) and then color-coded according to the respective quality of error, for postoperative comparison with DCS spots.

### Surgical Workflow

All surgeries were performed with the patient under local anesthesia and with the aid of low-dose systemic analgesia and sedation (propofol and remifentanyl 2.5 mg/kg/hr) during skull opening and wound closure. A scalp block was applied using bupivacaine mixed with epinephrine (ratio 250,000:1). The awake patients situated themselves into a comfortable position on the operating room table in a manner that allowed them a sufficient view of the display screen for object naming while simultaneously providing optimum tumor access to the operating surgeon. This generally involved a 60° head tilt. Patients were fixed into a Mayfield head clamp. The skull surface was registered into navigation software (Brainlab Elements). Navigated craniotomies were performed in a manner corresponding to the size and location of each respective tumor, yet always large enough to provide an additional ample tumor-free cortical seam around the tumor bed for mapping. The size of each craniotomy was measured (area in cm<sup>2</sup>). Before awake testing, any intravenous analgesia and sedation had been stopped for a minimum of 15 minutes. Cortical mapping was completed before the corticotomy commenced.

### DCS Protocol

Language mapping was initiated at least 15 minutes after propofol and remifentanyl use had been completely suspended. At this time, patients had a Ramsay sedation score of 2 (patient cooperative, oriented, and calm).<sup>29</sup> Only after three consecutive baseline runs of the patient's individual picture-naming task was DCS initiated.

A bipolar single-use stimulation probe connected to the navigation pointer and operated through the ISIS intraoperative neuromonitoring system (Inomed Medizintechnik GmbH) was used. The stimulation parameters were constant current, 0.2-msec pulse width, 50-Hz frequency, and 6- to 8-mA stimulation intensity, with a pole distance of 10 mm.

Effective functioning of the stimulation probe and adequate stimulation intensity were confirmed by evoking dysarthria in the central operculum, that is, the lowest suprasylvian part of M1 that encodes for the pharynx and tongue. The central operculum was exposed in all cases

and easily identified based on anatomical landmarks. Dysarthria could be evoked in all cases with a stimulation intensity maximum of 8 mA. The same stimulation intensity required to induce dysarthria was subsequently used for speech mapping in each respective patient (6–8 mA).

The entire area of the dural opening was mapped without gaps, corresponding to a map grid of a 1-cm interstimulation distance. The "two out of three" rule was used, as described in earlier research.<sup>30</sup> Each stimulation point was stimulated three times and was scored positively if at least two of the three stimulations resulted in the same error quality. As was the case with our DCS protocol, however, all positive DCS spots resulted in the same error quality during all three runs, suggesting a 100% reproducibility. Each stimulation-positive point, as localized by the navigation pointer, was immediately marked in the patient's MPRAGE sequence using the iPlan "acquire point" function.

During DCS, electroencephalography was recorded via a six-contact strip electrode to confirm that DCS was functional and to anticipate possible epileptic seizures.

TMS mapping data were not displayed in the navigation used during surgery. Thus, the surgeon who performed DCS stimulation, as well as all operating room personnel who participated in the generation and documentation of the DCS maps, was blinded to the TMS data. The quality of error for the acquired points was noted both by the electrophysiology technician and by a second auxiliary person. The DCS mappings were video recorded to enable retrospective analyses by the linguist to confirm the correct quality of error and to avoid confusion with possible speech disturbances attributable to other factors (e.g., temporary patient discomfort). In cases of inconsistencies, the linguist's post hoc analysis was decisive.

### Linguistic Quality of Error

Occurring speech deficits were assigned to six error categories: 1) anomia/no response, complete absence of a verbal response; 2) semantic, correctly uttered misnomers, often semantically related to the actual target word (e.g., an egg was called a chicken); 3) phonological, incorrect use or exchange of phonemes within the target word (e.g., "tible" rather than "table"); 4) performance, errors in articulation of the response (i.e., the patient showed a dysarthria, e.g., "a-a-a-apple") during stimulation; 5) hesitation, a notable delay in giving a response, which could also have been introduced by an expletive word (e.g., "hmmmm..., ah..., wheelchair"); and 6) nonclassified, for example, in 2 patients, the error qualities during DCS could not be tracked reliably because of insufficient error documentation during DCS and deficient video sound recording.

### Comparison of rTMS- and DCS-Positive Sites

Analyses of TMS and DCS copositive points were done in each subject separately by two independent investigators. Two different algorithms were used to assess copositivity. With the first method, sites were defined as copositive if their distance was < 10 mm. For counting, rTMS- and DCS-positive spots were increased to spheres of 10 mm in a strictly sagittal 3D projection of

the MPRAGE sequence to correct for deviations in depth. Those TMS spheres showing an overlap with DCS spheres were counted as true positives (Fig. 1). The rationale behind the 10-mm sphere size was based on electrophysiology: the effective electrical field in DCS was assumed to lie between the two poles of the bipolar probe,<sup>31</sup> the distance of which was 10 mm in our study. The cortical area activated by TMS was assumed to be of a similar size.<sup>11</sup>

In the second method, a gyral anatomy-based parcellation system was used, as described by Corina et al.<sup>32</sup> The system has been favored in many TMS studies.<sup>12,23</sup> The cortex was parcellated into 37 distinct regions believed to constitute functional and connectivity-based entities (Fig. 2). In practice, this universal parcellation matrix was aligned to each patient's individual cortical contours based on their 3D MRI scans. Any DCS- and rTMS-positive spots that fell into the same anatomical segment were registered as copositive. Analyses were again conducted on all spots, first regardless of the error type and then with respect to their specific speech quality.

Only TMS spots located within the area of dural opening were considered in the analysis. The area of dural opening was calculated as  $\pi ab$ , with the two semi-axes of durotomy corresponding to the semi-axes of craniotomy minus 1 cm. In cases of disparity between the investigators, the respective spot was jointly reevaluated a third time.

## Results

### General Patient Characteristics and Tumor Distribution

Twenty-five patients (11 female, 14 male) with glioma in speech-eloquent areas on the left hemisphere were operated on under awake craniotomy with DCS after preoperative rTMS speech mapping. The mean patient age was  $48 \pm 14.5$  years (range 28–78 years). The average area of the durotomy (total cortical area mapped) ranged from 26 to 112 cm<sup>2</sup> (mean  $54.7 \pm 22.3$  cm<sup>2</sup>), depending on tumor size. A composite representation of all mapped areas is depicted in Fig. 3.

The final pathologies were as follows: 13 glioblastomas, 5 anaplastic astrocytomas (WHO grade III), 2 diffuse astrocytomas (WHO grade II), 1 low-grade glioma (WHO grade I), 2 oligodendrogliomas (WHO grade II), 1 anaplastic ependymoma (WHO grade III), and 1 lymphoma. Twelve tumors were within the frontal operculum, 5 in the supramarginal gyrus, 2 in the angular gyrus, 3 in the superior temporal gyrus, and 3 in the middle temporal gyrus.

### Spatial Overlap of DCS- and TMS-Positive Spots

Within the respective dural openings, more than twice as many language-positive spots were found on TMS than on DCS (157 vs 74). On DCS, 5.5% of all stimulated spots were positive (74/1342); on TMS, 12% were positive. Of the 157 TMS-positive spots, 26 (16.6%) overlapped with DCS-positive spots (Fig. 1), resulting in a positive predictive value (PPV) of 16.5% and a high false-positive rate of 83% (Table 1). Of the 74 DCS-positive spots, 26 (35%) were TMS copositive. The sensitivity of rTMS for language was 35%, the specificity was 90%, and the nega-

tive predictive value (NPV) was 96%. Since the statistical probability of encountering a language-negative spot at random was 94.5% (–5.5% DCS-positive area), rTMS did not relevantly alter these odds. The positive likelihood ratio (LR+) was 3.5, and the negative likelihood ratio (LR–) was 0.72.

In 2 (8%) of the 26 DCS/TMS error overlaps, the respective quality of the speech error was congruent. The error was semantic in both cases, and both were in the frontal operculum.

### Affiliation to Corina Areas

In 16 of the 25 patients, TMS- and DCS-positive language spots were found within the same Corina area. In total, 37 of 157 TMS-positive spots were colocalized with DCS-positive spots to the same Corina area. Using this classification,<sup>12,23</sup> we produced 37 true positives, 120 false positives, 37 false negatives, and 1148 true negatives. These findings then resulted in a PPV of 24%, a sensitivity of 50%, an NPV of 97%, a specificity of 91%, an LR+ of 5.6, and an LR– of 0.55. In 6 (16%) of the 37 colocalizing spots, the quality of the error was congruent, however; 5 (83%) of the 6 were located in the frontal operculum. The error quality with the most true positives was again semantic.

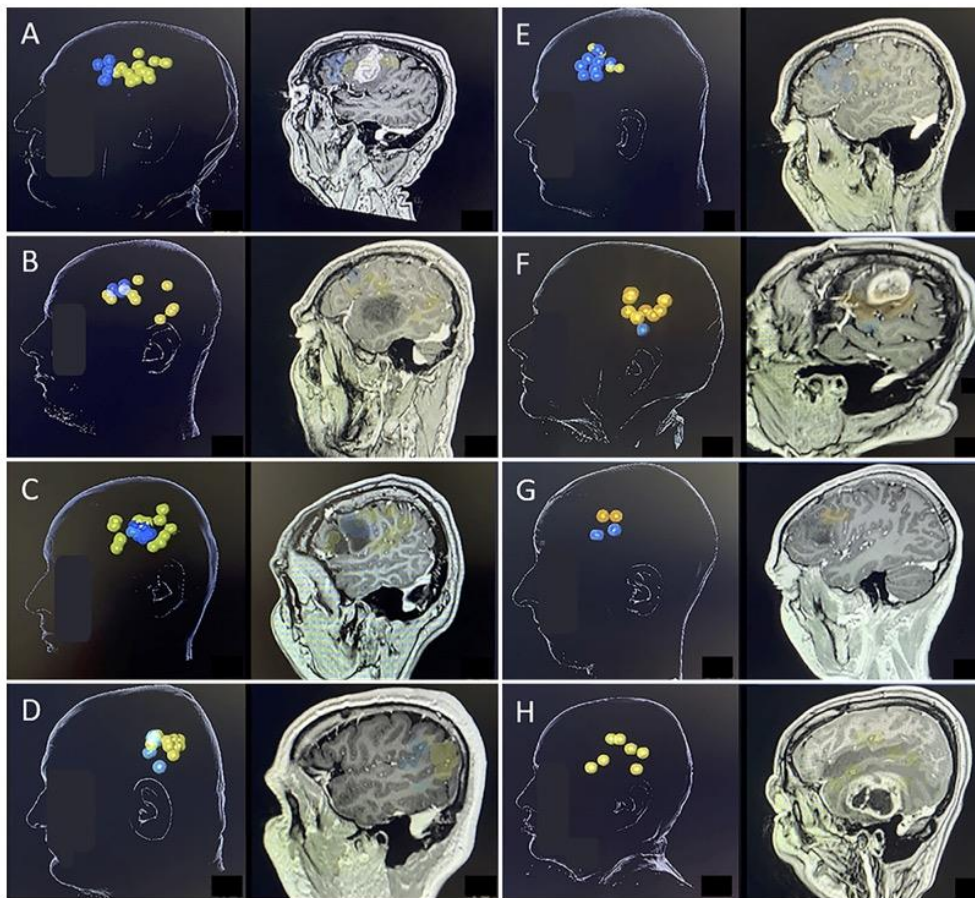
### Anatomical Distribution of DCS- and TMS-Positive Spots

The overall anatomical distribution of speech-positive spots is depicted in Table 2 and Figs. 2 and 3. The majority of DCS-positive spots could be allocated to the Corina area opercular inferior frontal gyrus (opIFG; 40 spots [54%]), followed by the triangular inferior frontal gyrus (trIFG; 14 spots [19%]). The opIFG (pars opercularis) and trIFG (pars triangularis) are part of the frontal operculum and are considered Broca's area in the classic model of language. Taken together, 73% of language-positive DCS spots were allocated to the classic Broca territory. Eighteen DCS spots (24%) were allocated to the supramarginal gyrus (anterior supramarginal gyrus [aSMG], posterior SMG [pSMG]) and the dorsal part of the superior temporal gyrus (middle superior temporal gyrus [mSTG], posterior STG [pSTG]), which is considered the classic Wernicke territory.

TMS-positive spots were more broadly distributed over a larger number of Corina areas. Most TMS-positive spots occurred in the Corina area ventral precentral gyrus (vPrG; 19 spots [12%]), which is part of the central operculum. On DCS, we produced only dysarthria here; on TMS, however, stimulation of the vPrG produced various forms of language errors, including semantic errors. If we assigned the TMS-triggered anomias/no responses to dysarthric inhibition (even though on TMS we did not observe the facial/perioral distortions seen on DCS), then TMS produced the most errors in Corina area aSMG (14 spots [9%]), followed again by the trIFG (12 spots [8%]).

When we analyzed speech distribution by quality of error, on DCS most anomias occurred in the Corina area opIFG, most semantic errors (by far) in the opIFG, most phonological problems in the opIFG, and most hesitations in the opIFG. On TMS, most anomias were found in the





**FIG. 1.** Coregistration of DCS- and TMS-positive speech spots in 8 patient examples. *Blue* indicates DCS-positive spots; *yellow*, TMS-positive spots. DCS and TMS spots were integrated into the same MPRAGE image used for both TMS and intraoperative navigation. Spots were enlarged to 10 mm, representing the assumed electrical field. Each example shows a 3D reconstruction (*left*) and a sagittal slice (*right*) through positive spots. Case 1, 1 overlap (A); case 2, 3 overlaps (B); case 3, 2 overlaps (C); case 4, 2 overlaps (D); case 5, 3 overlaps (E); case 6, no overlaps (F); case 7, no overlaps (G); case 8, no overlaps (no positive DCS spots within the dural opening, H). Copyright Katharina Faust. Published with permission. Figure is available in color online only.

vPrG (excluding the vPrG, most anomias occurred in the opIFG), most semantic errors were found in the vPrG and pMFG, most phonological errors occurred in the angular gyrus (anG), and most hesitations were in the aSMG. Overall, the speech quality that occurred most on DCS was no response (32%), while on TMS it was hesitation (36%).

Unfortunately, on DCS in 2 patients (resulting in 10 DCS-positive spots total), the quality of linguistic error was not reliably recorded because of a sound-recording problem in our videotape and insufficient paper documentation; therefore, we grouped these errors as “nonclassified” in our analysis.

## Discussion

Previous studies<sup>11,12</sup> have shown considerably high correlations between DCS- and rTMS-generated language maps. Our results cannot corroborate these initially promising data. The differences in results can most likely be explained through methodological differences. First, the number of stimulated sites was considerably higher in our cohort (1342 vs 183 in Tarapore et al.<sup>11</sup> and 160 in Picht et al.<sup>12</sup>). This difference may be traced to slightly higher subject numbers, to a potentially denser pattern of stimulation sites, and (probably primarily) to larger craniotomies.

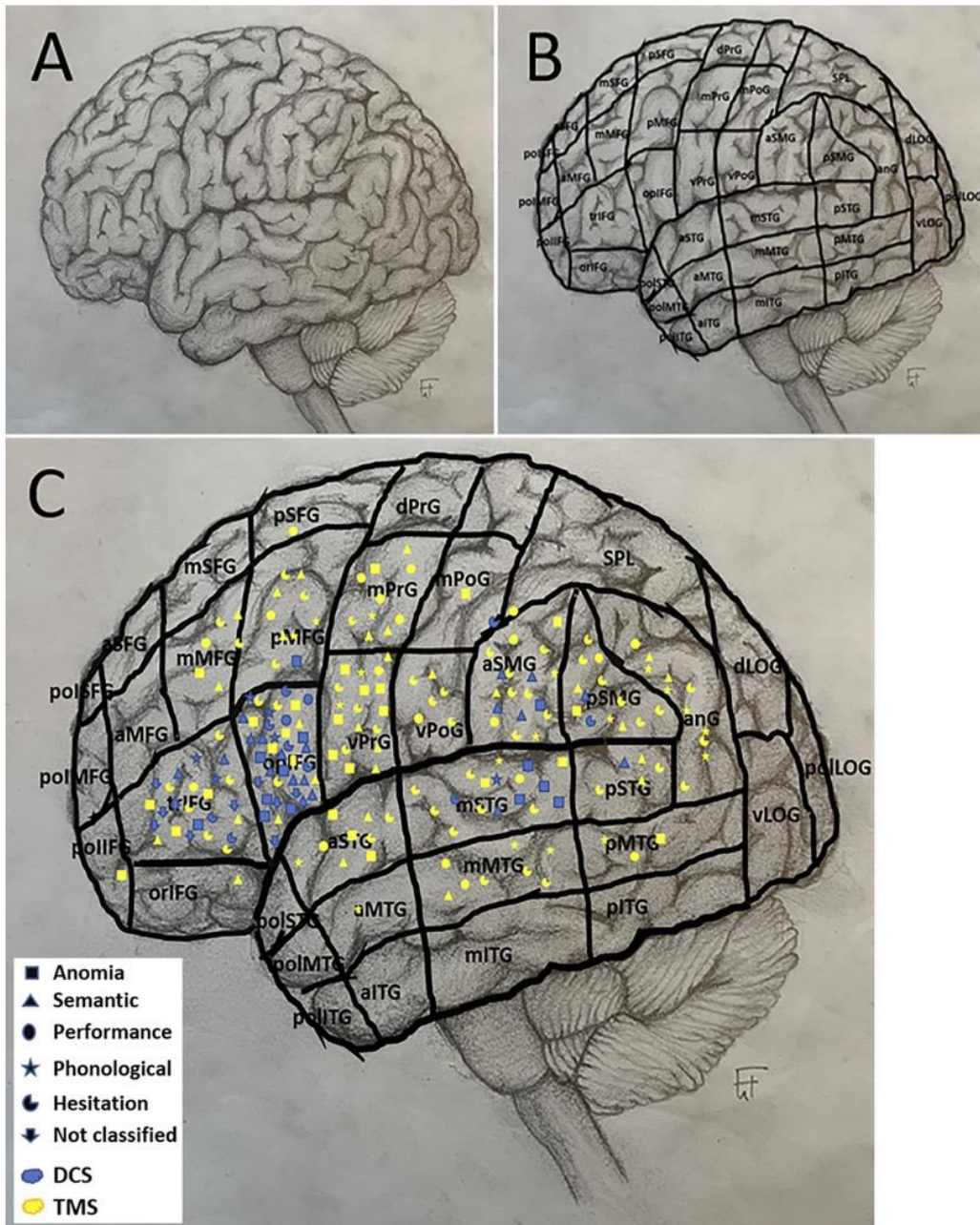


FIG. 2. Allocation of TMS- and DCS-positive language spots to Corina areas. **A and B:** Parcellation of the human cortex into anatomical areas, as adopted from Corina et al.<sup>32</sup> **C:** Cortical representation of all TMS- and DCS-positive language spots across all subjects with respect to their quality of error and distribution into Corina areas. FIG. 2. (continued)→

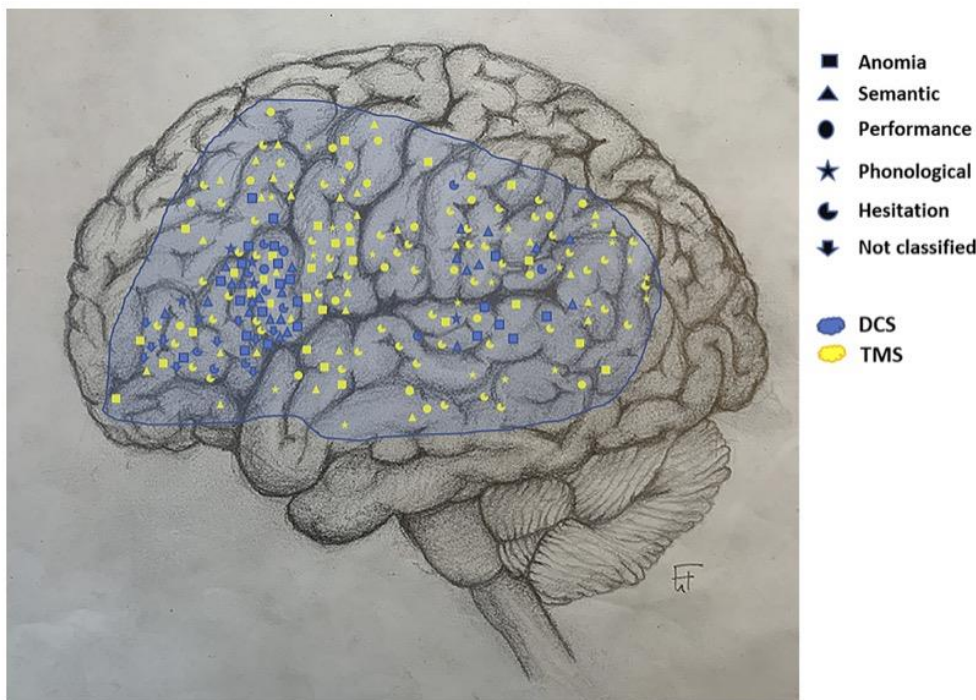
**FIG. 2.** aITG = anterior inferior temporal gyrus; aMFG = anterior middle frontal gyrus; aMTG = anterior middle temporal gyrus; aNG = angular gyrus; aSFG = anterior superior frontal gyrus; aSMG = anterior supramarginal gyrus; aSTG = anterior superior temporal gyrus; dLOG = dorsal lateral occipital gyrus; dPrG = dorsal precentral gyrus; mITG = middle inferior temporal gyrus; mMFG = middle middle frontal gyrus; mMTG = middle middle temporal gyrus; mPoG = middle postcentral gyrus; mPrG = middle precentral gyrus; mSFG = middle superior frontal gyrus; mSTG = middle superior temporal gyrus; opIFG = opercular inferior frontal gyrus; oriFG = orbital inferior frontal gyrus; pITG = posterior inferior temporal gyrus; pMFG = posterior middle frontal gyrus; pMTG = posterior middle temporal gyrus; poliFG = polar inferior frontal gyrus; poliTG = polar inferior temporal gyrus; poliLOG = polar lateral occipital gyrus; poliMFG = polar middle frontal gyrus; poliMTG = polar middle temporal gyrus; poliSFG = polar superior frontal gyrus; poliSTG = polar superior temporal gyrus; pSFG = posterior superior frontal gyrus; pSMG = posterior supramarginal gyrus; pSTG = posterior superior temporal gyrus; SPL = superior parietal lobe; triFG = triangular inferior frontal gyrus; vLOG = ventral lateral occipital gyrus; vPoG = ventral postcentral gyrus; vPrG = ventral precentral gyrus. Copyright Katharina Faust. Published with permission. Figure is available in color online only.

Both Picht et al.<sup>12</sup> and Tarapore et al.<sup>11</sup> specified their interstimulus distance to be 1 or even 0.5 cm, so the mapped areas were rather small: on average, less than 12 cm<sup>2</sup> in Tarapore et al.<sup>11</sup> and 8 cm<sup>2</sup> in Picht et al.<sup>12</sup> We performed considerably larger craniotomies of 54 cm<sup>2</sup> on average. Within those craniotomies, we mapped each square centimeter; mapping larger areas may have led to a preponderance of stimulation-negative sites. Also, in the present cohort we conscientiously aimed to match the number of stimulated sites per area between rTMS and DCS, with a 1-cm interstimulus distance in both. A mismatch in stimu-

lation sites per area may have resulted in systematic bias in the confusion matrix.

Relatively high stimulation intensities for DCS were also used in earlier work.<sup>12</sup> High stimulation currents may co-stimulate adjacent gyri or even subcortical fiber networks, thus potentially over-representing cortical language sites.

In our present cohort, the rTMS study and the DCS study were video recorded to allow for retroactive analyses in both modalities. Previous protocols may have had a systematic bias, in which the sensitivity of error record-



**FIG. 3.** Composite representation of TMS- and DCS-positive language spots on the cortical surface, a summary of all subjects. Blue-shaded area indicates the sum area of dural openings (mapped areas). Copyright Katharina Faust. Published with permission. Figure is available in color online only.

**TABLE 1. Confusion matrix: distribution of assignments comparing rTMS language spots with DCS language spots**

	DCS+	DCS-
rTMS+	26	131
rTMS-	48	1138

The sensitivity of rTMS for language was 35%, specificity was 90%, NPV was 96%, and PPV was 17%.

ing during DCS may have been potentially lower. More time and ease might have been taken during TMS analysis, while the operating room setting was associated with higher stress levels in all participants, higher levels of background noise and distractors, and time constraints. It is hypothesized that only clear mistakes are recorded in stressful situations, while more subtle mistakes are overlooked. We avoided this systematic bias by having two independent examiners perform ancillary post hoc analyses, for both DCS and TMS.

Previous studies<sup>11,12</sup> defined affiliation to the same Co-

rina area as a true positive, but current language-organization models assume a mosaic-like and hodotopical distribution of essential cortical language sites.<sup>33-35</sup> Mere coregistration into the same Corina area may not equal functional overlap. Since the Corina areas are relatively large, such analyses undoubtedly produce falsely higher numbers of positive matches. The use of nonuniform and rather discretionary methods of comparing rTMS to DCS complicated comparisons among previous publications. Finally, the main contributor to the divergent results may be the notable observer-dependent subjectivity in TMS-based language assessment, as reported by Sollman et al.<sup>36</sup> These shortcomings all indicate that the current TMS protocols used for language detection fall short in terms of reproducibility.

A large number of hesitation errors were recorded in rTMS in our study; these errors, which have been debated in the literature,<sup>28,37</sup> may be considered “weak” or “untrustworthy.”<sup>28</sup> Still, most researchers consider them a disruption in word production. If we omitted hesitation errors in our analyses, then the number of rTMS- and DCS-positive language spots decreased, although congruency did not improve.

**TABLE 2. Distribution of DCS- and rTMS-positive spots with regard to their respective linguistic qualities of error and allocation to Corina areas**

Area	No Response		Semantic		Phonological		Performance		Hesitation		Nonclassified		Total	
	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS	TMS	DCS
aMTG					1								1	
anG			2		5		1		3				11	
aSMG	1	1	1	5	2		3		7	1			14	7
aSTG	3		2		1		1		2				9	
mMFG	1	1	2				1		2				6	1
mMTG			1		2		2		3				8	
mPoG	1												1	
mPrG	1		3		1		4		1				10	
mSTG	2	4		1	1	1	1		6	1			10	7
opIFG	5	14	3	12		3	1	2	4	5		4	13	40
orIFG			1										1	
pMFG		1	4		2		1		5				12	1
pMTG	1				1		1						3	
polIFG	1												1	
pSFG							1						1	
pSMG	1		2	1	1		2		6	1			12	2
pSTG	1	1	2	1					2				5	2
triFG	3	2	2	2		2	1		6	2		6	12	14
vPoG			1		1		2		4				8	
vPrG	7		4		2		1		5				19	
Total	28	24	30	22	20	6	23	2	56	10		10	157	74

aMTG = anterior middle temporal gyrus; anG = angular gyrus; aSMG = anterior supramarginal gyrus; aSTG = anterior superior temporal gyrus; mMFG = middle middle frontal gyrus; mMTG = middle middle temporal gyrus; mPoG = middle postcentral gyrus; mPrG = middle precentral gyrus; mSTG = middle superior temporal gyrus; opIFG = opercular inferior frontal gyrus; orIFG = orbital inferior frontal gyrus; pMFG = posterior middle frontal gyrus; pMTG = posterior middle temporal gyrus; polIFG = polar inferior frontal gyrus; pSFG = posterior superior frontal gyrus; pSMG = posterior supramarginal gyrus; pSTG = posterior superior temporal gyrus; triFG = triangular inferior frontal gyrus; vPoG = ventral postcentral gyrus; vPrG = ventral precentral gyrus.

Several possible factors could explain why our current rTMS protocols were insufficient to reliably determine speech-essential areas. First, the neurological system for speech appears far more complex than that for motor functions, so a one-to-one transfer of stimulation protocols may not be feasible. In movement, information is passed on unidirectionally through long fiber tracts that originate in M1 and terminate in spinal  $\alpha$ -motoneurons, with some modulation from the supplementary motor area, thalamus, basal ganglia, and cerebellum. In speech production, however, information is likely not unidirectional.<sup>38</sup> The cortical distribution of sender and recipient neurons may be mosaic-like and closely adjacent,<sup>33</sup> making a uniform response to electrical current unlikely. In addition, in motor TMS, the stimulation coil is positioned 90° to the descending fibers. In language TMS, the coil is positioned at various angles to the fibers, at times even parallel. If fiber co-stimulation plays a role in TMS's effect, then the activated tissue may have different modes of transduction into the functional system between language and motor TMS.

Second, the stimulation to locate speech in rTMS is inhibitory, while the stimulation to locate motor function is excitatory. This disposition has been adopted from DCS, in which similar stimulation parameters can excite movement in M1 and inhibit speech production in language-essential cortices. This transfer may not work in rTMS, however.

Taken together, our results suggest a relatively high specificity of rTMS in localizing language-negative areas, yet it fails to pinpoint language-positive areas. One could argue that defining language-negative areas has clinical relevance, since corticotomy can be safely performed through those areas. In our study, however, the craniotomies were relatively large, so sizable numbers of language-negative sites are to be expected statistically. Indeed, only 5.5% of DCS-stimulated points were language positive, resulting in a 94.5% chance of encountering a language-negative site at random. rTMS increased this probability by only 1.5%. The LRs from our data suggest a moderate value for preoperative language rTMS at most.

#### Study Limitations and Future Directions

As with previous studies, our data are subject to the documented poor reproducibility of rTMS for language,<sup>36</sup> even though we strove to improve objectivity and validity to some extent by further standardization and employment of an independent linguist. Moreover, navigation-based inaccuracies must be considered: we combined two navigation-based methods, both of which produce an estimated spatial error of 2–3 mm on their own, 5 mm or more when combined. Any brain shift after skull opening may further decrease precision.

In order to further improve the validity of rTMS, repeat postoperative rTMS mapping in patients who have undergone DCS mapping may help refine technical stimulation parameters. Eventually, only this unique patient group offers verification of true positives. It may also be advisable to omit the vPrG in future analysis, to avoid confusion with dysarthric inhibition.

## Conclusions

The integration of rTMS for preoperative noninvasive language mapping is a desirable, yet challenging, concept. While our data revealed high specificities in identifying language-negative areas, the likelihood of detecting language-positive spots was low. When considering rTMS as a sole source to rely on for preoperative language mapping, our current results are discouraging. Meaningful and dependable stimulation protocols may still need to be established.

## References

1. Frey D, Schilt S, Strack V, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol.* 2014;16(10):1365–1372.
2. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg.* 2012;116(5):994–1001.
3. Krieg SM, Sabih J, Bulbasova L, et al. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol.* 2014;16(9):1274–1282.
4. Picht T, Schmidt S, Brandt S, et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery.* 2011;69(3):581–588.
5. Picht T, Schulz J, Hanna M, et al. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery.* 2012;70(5):1248–1257.
6. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin.* 2010;40(1):7–17.
7. Tarapore PE, Picht T, Bulbas L, et al. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(3):1895–1900.
8. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007946.
9. Taheri A, Lajevardi M, Arab S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for phantom limb pain: probably effective but understudied. *Neuromodulation.* 2017;20(1):88–89.
10. Manganotti P, Patuzzo S, Cortese F, et al. Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(6):936–943.
11. Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, et al. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage.* 2013;82:260–272.
12. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, et al. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery.* 2013;72(5):808–819.
13. Ille S, Sollmann N, Butenschoen VM, et al. Resection of highly language-eloquent brain lesions based purely on rTMS language mapping without awake surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(12):2265–2275.
14. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 2008;358(1):18–27.
15. Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin.* 2007;37(6):373–382.
16. Spina G, Roca E, Guerrini F, et al. Risk factors for intraop-

- erative stimulation-related seizures during awake surgery: an analysis of 109 consecutive patients. *J Neurooncol.* 2019;145(2):295–300.
17. Ho AL, Ali R, Connolly ID, et al. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(7):687–691.
  18. Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg.* 2015;123(2):325–339.
  19. Szelényi A, Bello L, Duffau H, et al. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus.* 2010;28(2):E7.
  20. Mikkonen M, Laakso I, Sumiya M, et al. TMS motor thresholds correlate with TDCS electric field strengths in hand motor area. *Front Neurosci.* 2018;12:426.
  21. Nathan SS, Sinha SR, Gordon B, et al. Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;86(3):183–192.
  22. Parazzini M, Fiocchi S, Chiaromello E, et al. Electric field estimation of deep transcranial magnetic stimulation clinically used for the treatment of neuropsychiatric disorders in anatomical head models. *Med Eng Phys.* 2017;43:30–38.
  23. Ille S, Sollmann N, Hauck T, et al. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. *J Neurosurg.* 2015;123(1):212–225.
  24. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(2):136–143.
  25. Huber W, Poeck K, Willmes K. The Aachen aphasia test. *Adv Neurol.* 1984;42:291–303.
  26. Schwarzer V, Bährend I, Rosenstock T, et al. Aphasia and cognitive impairment decrease the reliability of rTMS language mapping. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(2):343–356.
  27. Karabanov AN, Raffin E, Siebner HR. The resting motor threshold—restless or resting? A repeated threshold hunting technique to track dynamic changes in resting motor threshold. *Brain Stimul.* 2015;8(6):1191–1194.
  28. Lioumis P, Zhdanov A, Mäkelä N, et al. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods.* 2012;204(2):349–354.
  29. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ.* 1974;2(5920):656–659.
  30. Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1990;1(1):65–80.
  31. Kombos T, Stüss O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg Focus.* 2009;27(4):E3.
  32. Corina DP, Gibson EK, Martin R, et al. Dissociation of action and object naming: evidence from cortical stimulation mapping. *Hum Brain Mapp.* 2005;24(1):1–10.
  33. Chang EF, Raygor KP, Berger MS. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg.* 2015;122(2):250–261.
  34. De Benedictis A, Duffau H. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery.* 2011;68(6):1709–1723.
  35. Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang.* 2014;131:1–10.
  36. Sollmann N, Hauck T, Hapfelmeier A, et al. Intra- and interobserver variability of language mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation. *BMC Neurosci.* 2013;14:150.
  37. Schuhmann T, Schiller NO, Goebel R, Sack AT. Speaking of which: dissecting the neurocognitive network of language production in picture naming. *Cereb Cortex.* 2012;22(3):701–709.
  38. Ries SK, Piai V, Perry D, et al. Roles of ventral versus dorsal pathways in language production: an awake language mapping study. *Brain Lang.* 2019;191:17–27.

#### Disclosures

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

#### Author Contributions

Conception and design: Faust. Acquisition of data: Faust, Bährend, Muench, Schneider, Moshourab. Analysis and interpretation of data: Faust, Bährend, Dreyer. Drafting the article: Faust. Critically revising the article: Bährend, Moshourab, Dreyer, Vajkoczy, Picht. Reviewed submitted version of manuscript: Faust, Bährend, Schneider, Moshourab, Dreyer, Vajkoczy, Picht. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Faust. Statistical analysis: Faust. Study supervision: Faust, Picht.

#### Correspondence

Katharina Faust: Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany. katharina.faust@charite.de.

## **Curriculum Vitae**

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

## Publikationsliste

**Incidence and linguistic quality of speech errors: a comparison of preoperative transcranial magnetic stimulation and intraoperative direct cortex stimulation.**

Bährend I, Muench MR, Schneider H, Moshourab R, Dreyer FR, Vajkoczy P, Picht T, Faust K. J Neurosurg. 2020 May 29;134(5):1409-1418. doi: 10.3171/2020.3.JNS193085.PMID: 32470943

**Towards a tractography-based risk stratification model for language area associated gliomas**

Tuncer MS, Salvati LF, Grittner U, Hardt J, Schilling R, Bährend I, Silva LL, Fekonja LS, Faust K, Vajkoczy P, Rosenstock T, Picht T. NeuroImage Clinical. 2020 Dec 29; doi: 10.1016/j.nicl.2020.102541. 2020 Dec.

**Preoperative transcranial magnetic stimulation for picture naming is reliable in mapping segments of the arcuate fasciculus**

Giampiccolo D & Howells H, Bährend I, Schneider H, Raffa G, Rosenstock, Vergani F, Vajkoczy P, Picht T. Brain Communications. 2020 Jul.

**Manual for clinical language tractography.**

Fekonja L, Wang Z, Bährend I, Rosenstock T, Rösler J, Wallmeroth L, Vajkoczy P, Picht T. Acta Neurochir (Wien). 2019 Jun; 161(6):1125-1137. doi: 10.1007/s00701-019-03899-0. Epub 2019 Apr.

**Aphasia and cognitive impairment decrease the reliability of rTMS language mapping.**

Schwarzer V, Bährend I, Rosenstock T, Dreyer FR, Vajkoczy P, Picht T. Acta Neurochir (Wien). 2018 Feb;160(2):343-356. doi: 10.1007/s00701-017-3397-4. Epub 2017 Dec.

**Specific DTI seeding diffusivity-analysis improve the quality and prognostic value of TMS-based deterministic DTI of the pyramidal tract.**

Rosenstock T, Giampiccolo D, Schneider H, Runge SJ, Bährend I, Vajkoczy P, Picht T. Neuroimage Clin. 2017 Aug 12;16:276-285. doi: 10.1016/j.nicl.2017.08.010. eCollection 2017.

**Resection of Motor Eloquent Metastases Aided by Preoperative nTMS-Based Motor Maps-Comparison of Two Observational Cohorts.**

Krieg SM, Picht T, Sollmann N, Bährend I, Ringel F, Nagarajan SS, Meyer B, Tarapore PE. Front Oncol. 2016 Dec 21; 6:261. doi: 10.3389/fonc.2016.00261. eCollection 2016.



**A Novel Technique for Region and Linguistic Specific nTMS-based DTI Fiber Tracking of Language Pathways in Brain Tumor Patients.**

Raffa G, Bährend I, Schneider H, Faust K, Germanò A, Vajkoczy P, Picht T. Front Neurosci. 2016 Dec 2; 10:552. eCollection 2016.

**Under Review**

**TMS recruitment curve and cortical silent period analysis: a sensitive tool to detect imminent motor deficits in brain tumor patients.**

Moritz (Bährend) I, Engelhardt M, Rosenstock T, Grittner U, Schweizerhof O, Khakhar R, Schneider H, Mirbagheri A, Zdunczyk A, Faust K, Vajkoczy P, Picht T.

**Stand: eingereicht, Clinical Neurophysiological: major revisions**

**Improved reliability of intraoperative language testing through pre-operative baseline linguistic scores and baseline object naming.**

Faust K, Dreyer FR, Ohlert AK, Ntemou E, Koerber M, Chenitir C, Schneider H, Gebert P, Vajkoczy P, Picht T, Moritz (Bährend) I.

**Stand: eingereicht, JNS: major revisions**

## **Danksagung**

Die vorliegende Studie wurde im Mai 2015 von der Medizinischen Fakultät der Charité Universitätsmedizin als Dissertation angenommen.

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte diese Arbeit in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene großartige Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Picht, der meine Arbeit stets mit viel Verständnis und positiver Kritik unterstützt hat. Für konstruktive Anregungen danke ich ebenso Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy, der meine Doktorarbeit als zweiter Gutachter betreut hat. Er ist mein Vorbild. Durch ihn habe ich den Weg in die Neurochirurgie gefunden.

Für die inhaltliche Ausrichtung und die thematische Eingrenzung sei PD Dr. med. Katharina Faust gedankt, die meine Arbeit über den gesamten Zeitraum als Ko-Betreuerin begleitet hat. Durch ihr großes Engagement, fachliche Hinweise und ihr professionelles Lektorat hat PD Dr. med. Katharina Faust wesentlich zum erfolgreichen Abschluss meiner Arbeit beigetragen.

Für vielfältige Unterstützung bin ich besonders Heike Schneider unser Medizinisch-Technischen Assistenten von unserem Labor verbunden. Sie hat mir darüber hinaus wertvolle Hilfestellungen bei der Erlernung der Methodik der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) gegeben. Bis zum heutigen Tag führe ich das TMS Mapping zur Evaluation für Motorik und Sprache zur präoperativen Diagnostik erfolgreich im klinischen Alltag durch und leite weitere Untersucher zur Erlernung der Methodik an.

Für die Durchführung der Publikation gilt zusätzlich mein Dank Max Richard Münch, der Frau PD Dr. med. Katharina Faust und mich während aller Wach-Kraniotomien beim intraoperativen Monitoring, sowie der Elektrophysiologie unterstützt hat und Herr Felix Dreyer, der uns als Neurolinguist mit seiner fachlichen Kompetenz bei der Sprachauswertung der Patienten geholfen hat. Darüberhinaus möchte ich für die fachliche Kompetenz Dr. med. Rabih Moshourab danken, der uns als anästhesiologischer Kollege stets bei jeder Wachoperation begleitet hat.

Mein besonderer Dank gilt schließlich neben vielen Freunden, meinen Kommilitonen, die mich auch in schweren Zeiten begleitet und zur mir gestanden haben.

Der größte Dank gebührt meiner Mutter Elvira Bährend, selbst Ärztin, die mir viel seelischen als auch finanziellen Beistand geleistet hat. Sie ist mein großes Vorbild, die als alleinstehende Frau ohne Sprachkenntnisse nach Deutschland kam, um ihren ärztlichen Beruf auszuüben. Sie hat mir alle großartigen Werte und Normen für den ärztlichen Beruf mitgegeben. Zusätzlich möchte ich meinem Ehemann Johannes Moritz, sowie meinem Sohn David Moritz danken, ohne die das alles nicht möglich gewesen wäre. Mein Mann hat mir großen Beistand geleistet, ohne ihn hätte ich die zahlreichen Stunden für das Studium, die unendliche Zeit des Lernens für die Klausuren, meine Dissertation, meine Studentenjobs nicht in gleicher Form durchführen können. Danke ebenso an die Geduld meines Sohnes, der ab vier Jahren auf den Großteil seiner Mutter verzichten musste, mir dennoch immer seine bedingungslose Liebe geschenkt hat und heute über alle Maße stolz auf mich ist. Ihnen ist diese Studie gewidmet.