

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer)

**Kartierung der menschlichen Sprache im Gehirn
mittels navigierter transkranieller Magnetstimulation**

Nico Sollmann

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S. M. Krieg
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
3. apl. Prof. Dr. B. Haslinger

Die Dissertation wurde am 18.06.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.03.2015 angenommen.

***für
meine Eltern
und
meine Oma***

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Gründe für die Sprachkartierung	1
1.2. Bisherige Modalitäten der Sprachkartierung	1
1.3. Verteilung der menschlichen Sprache im Gehirn	3
1.3.1. Klassisches Modell der Sprachorganisation	3
1.3.1.1. Broca-Zentrum	3
1.3.1.2. Wernicke-Zentrum	4
1.3.2. Sprachdominanz und Sprachlateralisation	5
1.3.3. Moderne Modelle der Sprachorganisation	6
1.3.4. Geschlechtsbedingte Unterschiede der Sprachorganisation.....	9
1.4. Transkranielle Magnetstimulation	11
1.4.1. Definition und Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation	11
1.4.2. Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation	12
1.4.3. Vor- und Nachteile der transkraniellen Magnetstimulation	13
1.5. Rolle der Objektbenennung	15
1.6. Fragestellung und Ziel der Studie	16
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1. Ethische Rechtfertigung	17
2.2. Studiendesign	17
2.3. Probandenauswahl.....	17
2.4. Bildgebung	18
2.5. Sprachkartierung	18
2.5.1. Experimenteller Aufbau	18
2.5.2. Ablauf der Kartierung	21
2.5.2.1. Bestimmung der Ausgangsleistung und Objektbenennung	21
2.5.2.2. Durchführung der Kartierung.....	23
2.5.2.3. Schmerzklassifikation	27
2.6. Datenauswertung	27
2.6.1. Filterung von Stimulationspunkten.....	27
2.6.2. Fehlerkategorisierung.....	28
2.6.3. Anatomische Häufigkeitsverteilung der Fehler	29
2.7. Statistische Auswertung	34
3. ERGEBNISSE	35
3.1. Kohortenassoziierte Merkmale	35

3.1.1.	Probandenkollektiv	35
3.1.2.	Altersstruktur	35
3.1.3.	Intraprozedurale Schmerzklassifikation	36
3.2.	Stimulationsparameter	37
3.3.	Fehlerverteilung linke Hemisphäre	38
3.3.1.	Kategorie „alle Fehler“	39
3.3.2.	Kategorie „alle Fehler ohne Verzögerungen“	46
3.3.3.	Kategorie „Sprachausfall“	47
3.3.4.	Kategorie „Sprachleistung“	48
3.3.5.	Kategorie „Verzögerung“	50
3.3.6.	Kategorie „Neologismus“	51
3.3.7.	Kategorie „semantischer Fehler“	53
3.3.8.	Kategorie „phonologischer Fehler“	54
3.3.9.	Hauptkomponentenanalyse sprachpositiver CPS-Regionen.....	55
3.3.9.1.	Übersicht und Grundlagen der Analyse.....	55
3.3.9.2.	Auswertung und Interpretation der Hauptkomponenten	57
3.4.	Fehlerverteilung rechte Hemisphäre.....	58
3.4.1.	Kategorie „alle Fehler“	58
3.4.2.	Kategorie „alle Fehler ohne Verzögerungen“	66
3.4.3.	Kategorie „Sprachausfall“	67
3.4.4.	Kategorie „Sprachleistung“	68
3.4.5.	Kategorie „Verzögerung“	70
3.4.6.	Kategorie „Neologismus“	71
3.4.7.	Kategorie „semantischer Fehler“	73
3.4.8.	Kategorie „phonologischer Fehler“	74
3.4.9.	Hauptkomponentenanalyse sprachpositiver CPS-Regionen.....	75
3.4.9.1.	Übersicht und Grundlagen der Analyse.....	75
3.4.9.2.	Auswertung und Interpretation der Hauptkomponenten	77
4.	DISKUSSION.....	78
4.1.	Überblick	78
4.2.	Kategorie „Sprachausfall“	79
4.3.	Kategorie „Sprachleistung“	82
4.4.	Kategorie „Verzögerung“	84
4.5.	Kategorie „Neologismus“	85
4.6.	Kategorie „semantischer Fehler“	86
4.7.	Kategorie „phonologischer Fehler“	88
4.8.	Sprachorganisation der linken Hemisphäre	88

4.9. Sprachorganisation der rechten Hemisphäre.....	90
4.10. Limitationen der Studie.....	93
4.11. Ausblick und Perspektiven	96
5. ZUSAMMENFASSUNG	98
6. REFERENZEN	100
7. ABKÜRZUNGEN	111
8. DANKSAGUNG.....	113
9. VERÖFFENTLICHUNGEN.....	114

1. EINLEITUNG

1.1. Gründe für die Sprachkartierung

Die Kartierung der Sprache im menschlichen Gehirn ist für viele Bereiche der Medizin und anderer Wissenschaften von nicht zu vernachlässigender Relevanz. Neue Erkenntnisse in Bezug auf die Verteilung von Arealen, die eine Rolle für die menschliche Sprachfunktion spielen, sind zum einen wichtig für ein besseres Verständnis des Aufbaus als auch der Organisation des menschlichen Gehirns und damit für die Neurowissenschaft. Zum anderen haben neue Erkenntnisse direkte Auswirkungen auf Fragestellungen des klinischen Alltags einiger medizinischer Fachbereiche, jedoch vor allem auf neurochirurgische Fragestellungen. Da die neurochirurgische Entfernung von zerebralen Läsionen, wie zum Beispiel niedrig- oder hochgradigen Gliomen, in für die Sprachfunktion relevanten Gehirnregionen prinzipiell das Risiko eines nur vorübergehenden oder auch permanenten Sprachdefizits birgt, sollten die räumlichen sowie funktionellen Verhältnisse im Gehirn bereits vor der Operation so klar wie möglich sein. Eine Resektion solcher Gliome ist generell anzustreben, da bereits bekannt ist, dass eine makroskopisch vollständige Tumorsektion das Überleben des Patienten wesentlich verlängert (Ammirati et al., 1987; Laws et al., 1984; Stummer et al., 2008). Da viele Gliome in für die Sprache relevanten Arealen lokalisiert sind und die genaue Lokalisation von Spracharealen von Person zu Person unterschiedlich ist (Sanai et al., 2008), profitiert ein nicht unerheblicher Anteil von Hirntumorpatienten von einer individuellen Sprachkartierung. Darüber hinaus minimiert die Kartierung von Spracharealen das Risiko, nach einer Gliomresektion dauerhaft an Sprachstörungen zu leiden (Sanai et al., 2008).

1.2. Bisherige Modalitäten der Sprachkartierung

Die kortikale Verteilung der menschlichen Sprache wird seit über 100 Jahren untersucht. Jedoch basiert das heutige Verständnis der Sprachorganisation im menschlichen Gehirn vorwiegend auf Studien, in denen die Kartierung entsprechender Regionen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) innerhalb einer Patientenkohorte erfolgte (Griffiths et al., 2013; Hund-Georgiadis et al., 2001; McGraw et al., 2001; Tomczak et al., 2000; Vigneau et al., 2006). Ein großer Vorteil dieser Modalität ist sicherlich ihr nichtinvasiver Charakter, der einen sicheren, risikoarmen Einsatz am Patienten oder auch am gesunden Probanden erlaubt (Fellner et al., 2009). Des Weiteren ist die zu untersuchende Person keinerlei Strahlung ausgesetzt, wie es bei anderen bildgebenden Verfahren, wie zum

Beispiel der Computertomographie (CT), der Fall wäre. Auch ist die Liste möglicher Kontraindikationen relativ kurz, so dass der Untersuchung eines breiten Patientenbeziehungsweise Probandenspektrums nichts im Wege steht (Fellner et al., 2009).

Während die einzelne fMRT-Untersuchung vergleichsweise billig ist, fallen jedoch bei der Anschaffung eines Magnetresonanztomographen erhebliche Kosten an. Aus diesem Grund ist diese Modalität meist großen, profitablen Einrichtungen vorbehalten. Auch wenn zahlreiche neue Erkenntnisse in Bezug auf die Organisation der Sprache im menschlichen Gehirn auf fMRT-Untersuchungen basieren, ist die begrenzte räumliche Auflösung ein nicht zu vernachlässigender Nachteil dieser Modalität (Fellner et al., 2009; Ugurbil et al., 2003). Die niedrige Ortsauflösung ist unter anderem dadurch bedingt, dass eine fMRT-Untersuchung auf der Messung sekundär stattfindender metabolischer sowie hämodynamischer Prozesse beruht und nicht auf der direkten Messung neuronaler elektrischer Aktivität (Ugurbil et al., 2003). Außerdem ist die Beziehung zwischen dem gemessenen fMRT-Signal und seinen neurophysiologischen Grundlagen im menschlichen Gehirn nach wie vor nicht vollkommen verstanden, was die präzise Auswertung von fMRT-Untersuchungen erschwert (Arthurs and Boniface, 2002; Ugurbil et al., 2003).

Neben der fMRT wurde auch die Elektroenzephalographie (EEG) bereits zur Identifikation von Spracharealen im menschlichen Gehirn herangezogen (Helmstaedter et al., 1997; Roehm et al., 2004; Weiss and Mueller, 2003; Weiss and Rappelsberger, 1998). Dieser ebenfalls nichtinvasiven Modalität konnte wiederholt eine gute zeitliche Auflösung bescheinigt werden (Michel et al., 2004). Weitere Vorteile dieser Modalität liegen in der kostengünstigen Untersuchung und in der Tatsache, dass im Gegensatz zur fMRT prinzipiell auch klaustrophobische Personen untersucht werden können. Demgegenüber limitiert die verhältnismäßig schlechte räumliche Auflösung die Einsatzmöglichkeiten der EEG in Sachen Sprachkartierung deutlich (Edlinger et al., 1998; Michel et al., 2004).

Auch die Magnetenzephalographie (MEG) wurde als vielversprechende Methode herangezogen, um der Verteilung von Spracharealen im gesunden als auch läsionsveränderten Gehirn auf den Grund zu gehen. Genauso wie beim fMRT als auch EEG handelt es sich hierbei um eine nichtinvasive Untersuchungsmodalität. Die MEG zeichnet sich durch eine im Vergleich mit anderen Verfahren zur Messung der Gehirnaktivität gute räumliche und vor allem sehr hohe zeitliche Auflösung aus (Braun, 2007; Keil et al., 2009). Trotzdem konnte in bisherigen Studien keine hinreichende Genauigkeit bei der Sprachkartierung erzielt werden, wenngleich relativ präzise Aussagen über die Hemisphärendominanz der Sprachfunktion und deren funktionelle Konnektivität getroffen werden konnten (Findlay et al., 2012; Guggisberg et al., 2008; Makela et al., 2007; Martino et al., 2011; Tarapore et al., 2012a; Van Poppel et al., 2012). Des Weiteren ist diese vergleichsweise teure Modalität aktuell nicht weit verbreitet und kommt nur in einzelnen

Einrichtungen zur Anwendung, was die Untersuchung einer breiten Kohorte, zum Beispiel im Rahmen von großen Multi-Center-Studien, erschwert.

Zudem befassten sich auf der direkten kortikalen Stimulation (DCS) während einer Wachoperation basierende Patientenstudien mit der Identifikation von links- sowie rechtshemisphärischen Spracharealen (Chang et al., 2011; Corina et al., 2010; Duffau et al., 2008; Haglund et al., 1994; Ojemann et al., 1989; Sacko et al., 2011; Sanai et al., 2008). Vor allem im Vergleich mit fMRT-basierten Arbeiten konnte die DCS bei der Sprachkartierung wiederholt eine deutlich höhere Genauigkeit erzielen (FitzGerald et al., 1997; Giussani et al., 2010; Roux et al., 2003; Yetkin et al., 1997). Trotz einem hohen Maß an Reliabilität und ihrem Status als Goldstandard bei der Identifikation von funktionell relevanten Gehirnregionen bleibt die DCS aufgrund der Invasivität in ihren Anwendungsmöglichkeiten beschränkt und ist nicht in der Lage, Daten von hirngesunden Kohorten zu liefern. Des Weiteren ist das Ausmaß der DCS-Sprachkartierung an Patienten während einer Wachkraniotomie limitiert, da aufgrund der Kraniotomiegrenzen stets nur die Stimulation einzelner kortikaler Regionen möglich ist (Corina et al., 2010; Roux et al., 2004).

Will man die Organisation der menschlichen Sprache im gesunden Gehirn verstehen, kann man sich nicht ausschließlich auf diese durch Patientenstudien gewonnenen DCS-Daten berufen. Dies wird vor allem unter dem Aspekt der Plastizität und Verschieblichkeit von Gehirnarealen, die unter funktionellen Gesichtspunkten für die Sprachbildung verantwortlich sind, bei Patienten mit Tumoren mit spracheloquenter Lokalisation deutlich (Cousin et al., 2008; Duffau, 2006; Ius et al., 2011; Robles et al., 2008; Rosenberg et al., 2008).

1.3. Verteilung der menschlichen Sprache im Gehirn

1.3.1. Klassisches Modell der Sprachorganisation

1.3.1.1. Broca-Zentrum

Abbildung 1 stellt das Broca-Areal im sogenannten „cortical parcellation system“ (CPS) dar. Dieses unterteilt sowohl die linke als auch die rechte Hemisphärenoberfläche in jeweils 37 anatomische Regionen und basiert im Wesentlichen auf der bereits durch die Autoren Corina et al. (2005, 2010) verwendeten, systematischen Kortexkarte (Corina et al., 2005; Corina et al., 2010).

Klassischerweise bezeichnet das Broca-Zentrum (Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior (trIFG) und Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior (opIFG)) das funktionelle Gehirnareal, welches für die motorische Sprachbildung hauptverantwortlich ist (Broca, 1861; Brodmann, 1925). Die Aktivierung von sprachrelevanten Muskelgruppen wird jedoch nicht

direkt vom motorischen Sprachzentrum verursacht. Diese Aktivierung wird erst initiiert, nachdem die Sprache in ihrem Satzbau und Wortlaut geformt wurde, was somit die primäre Aufgabe des Broca-Zentrums zu sein scheint.

Afferente Fasern erhält das Broca-Areal vor allem aus der primären sowie sekundären Hörrinde und zahlreichen Assoziationsfeldern. Efferenzen sendet es direkt und indirekt zum Gyrus präzentralis (PrG), welcher den Motorkortex formt.

1.3.1.2. Wernicke-Zentrum

Das Wernicke-Zentrum (posteriorer Gyrus temporalis superior (pSTG)) liegt im hinteren Teil des Gyrus temporalis superior (STG), genauer gesagt ist es Teil der sekundären Hörrinde. Es hat eine enge Lagebeziehung zur primären Hörrinde in den Heschl-Querwindungen und gilt als sensorisches Sprachzentrum (Brodmann, 1925; Wernicke, 1874). Abbildung 1 stellt das Wernicke-Areal im CPS der linken Hemisphäre dar.

Das Wernicke-Zentrum ist für die interpretative Weiterverarbeitung von Impulsen der primären Hörrinde verantwortlich, indem die unterschiedlichsten Laute beispielsweise als Melodien oder Wörter erkannt werden. Es ist also für das Sprachverständnis zuständig.

Afferenzen erhält das Wernicke-Sprachzentrum überwiegend aus der primären Hörrinde und aus dem Gyrus angularis (anG), welchem eine wichtige Bedeutung bei der Verknüpfung von Visuellem und Sprachlichem zukommt. Demnach ist der anG wiederum eng mit dem sekundären visuellen Kortex verschaltet, von dem er einen Großteil seiner afferenten Impulse erhält.

Efferent ist das Wernicke-Areal mit zahlreichen kortikalen Assoziationsfeldern verknüpft, wodurch eine weiterführende integrative Verarbeitung des Gehörten erfolgt. Mit der motorischen Sprachregion ist das Wernicke-Zentrum über den Fasciculus arcuatus und Fasciculus longitudinalis superior efferent verbunden. Dies ermöglicht eine enge Zusammenarbeit beider Sprachzentren, welche für eine sinnvolle Sprachbildung und das Sprachverständnis unabdingbar ist.

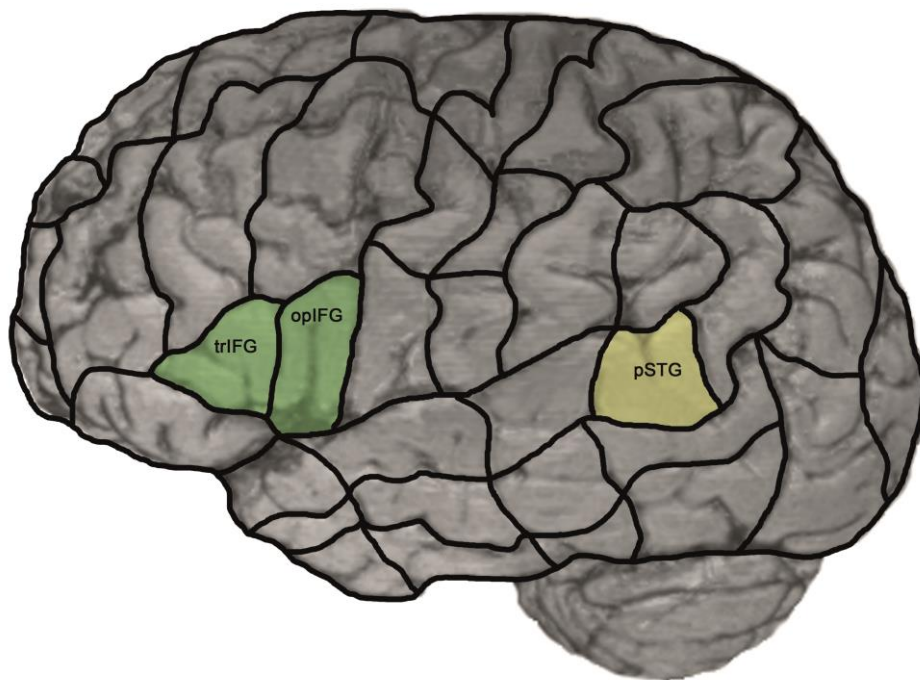


Abbildung 1: Darstellung des Broca-Areals (grün) sowie Wernicke-Areals (gelb) im CPS der linken Hemisphäre. Die Areale der rechten Hemisphäre sind in analoger Weise lokalisiert.

1.3.2. Sprachdominanz und Sprachlateralisation

Initial wurde auf der Basis von Beobachtungen an aphasischen Patienten postuliert, dass die Sprachfunktion lediglich in der linken Hemisphäre lokalisiert sei (Broca, 1861; Wernicke, 1874). Demzufolge ging man davon aus, dass die rechte Hemisphäre kein intrinsisches Sprachpotential besitze und stets die linke Gehirnhälfte alleinig sprachdominant sei. Genau so wie die klassischen Theorien zum Broca- sowie Wernicke-Zentrum konnten auch diese Vorstellungen in der jüngeren Vergangenheit widerlegt werden, als mit dem Aufkommen des Wada-Tests im Jahre 1960 die essentielle Rolle der rechten Hemisphäre für die Sprachbildung innerhalb einer großen Patientengruppe nachgewiesen werden konnte (Wada and Rasmussen, 1960). Mithilfe dieses Tests wurde 1977 erstmals in einer Kohorte von Epileptikern ein prozentualer Anteil genannt, welcher das Muster der Sprachverteilung zwischen beiden Hemisphären abbilden sollte, wonach 4% der rechtshändischen und 15% der links- oder bihändischen Patienten rechtshemisphärische Sprachbeteiligung aufwiesen (Rasmussen and Milner, 1977). Obwohl in den folgenden Jahren fest davon ausgegangen wurde, dass einerseits diese in einer Patientenstudie ermittelten Prozentwerte nicht auf eine gesunde Population übertragbar seien und andererseits die tatsächliche Rolle der rechten

Gehirnhälfte durch diese Werte generell überschätzt würde, konnten jüngste fMRT-basierte Studien belegen, dass diese Zahlen glaubwürdige Einschätzungen abgaben. Gemäß dieser Arbeiten beläuft sich die Prävalenz komplett rechtshemisphärischer Sprachdominanz bei gesunden Linkshändern auf bis zu 22% und bei Rechtshändern auf bis zu 7,5% (Knecht et al., 2000; Szaflarski et al., 2002). Des Weiteren weist ein Anteil von rund 14% der Linkshänder inkomplette Sprachlateralisation und damit beidseitige Sprachdominanz auf (Szaflarski et al., 2002).

Inzwischen ist bekannt, dass das Ausmaß an links- oder rechtshemisphärischer Sprachlateralisation mit dem Grad der jeweiligen Händigkeit in Zusammenhang steht und beidhändig begabte Individuen im Unterschied zu einhändig begabten Vergleichspersonen häufiger auch beidseitige Sprachdominanz aufweisen (Knecht et al., 2000; Medina et al., 2007). Allgemein ist festzustellen, dass Individuen mit links-, rechts- oder beidseitiger Sprachdominanz in Bezug auf Sprachflüssigkeit, Intelligenz und andere in Zusammenhang mit der Sprachbildung relevante Merkmale durch keine signifikanten Unterschiede auffallen (Knecht et al., 2001).

1.3.3. Moderne Modelle der Sprachorganisation

Entsprechend aktueller Erkenntnisse sind Gehirnareale, die sich nicht innerhalb der klassischen Broca- beziehungsweise Wernicke-Region befinden, weit mehr an der Sprachfunktion in ihren unterschiedlichen Facetten beteiligt als ursprünglich angenommen (Chang et al., 2011; Indefrey, 2011; Sanai et al., 2008). Demzufolge hält die reine Beschränkung der Sprache auf diese beiden Funktionsareale einem Vergleich mit jüngeren publizierten Arbeiten nicht mehr stand. Durch den Einsatz moderner Untersuchungsverfahren konnte es darüber hinaus möglich gemacht werden, auch die Verschaltung einzelner kortikaler Regionen, die eine Rolle bei der Sprachbildung spielen, genauer unter die Lupe zu nehmen. Während in den Studien von Broca und Wernicke (Broca, 1861; Wernicke, 1874) nahezu ausschließlich zwei relativ große kortikale Regionen mit der Sprachbildung in Verbindung gebracht wurden, sind dank moderner Verfahren wesentlich kleinere Areale und vor allem ihre Rolle in übergeordneten Netzwerken der Sprachorganisation Gegenstand der Forschung. Im Folgenden sollen einzelne Netzwerke und Regionen, die gemäß aktuellen Studien an der Sprachfunktion Anteil haben, in knappem Umfang vorgestellt werden.

Ein solches Netzwerk der Sprachorganisation stellt der Zusammenschluss von frontotemporalen Regionen dar, welche unter dem Verdacht stehen, wesentlich an der Wortbildung in einem frühen Stadium beteiligt zu sein (Binder et al., 2009; Price, 2012). Der Vorgang der Wortbildung beginnt wahrscheinlich im Bereich des posterioren Gyrus

temporalis medius (pMTG) sowie mittleren Gyrus temporalis medius (mMTG), um sich im weiteren Verlauf auf die Regionen des anterioren Gyrus temporalis medius (aMTG), anterioren Gyrus temporalis superior (aSTG), polaren Gyrus temporalis medius (poIMTG) und polaren Gyrus temporalis superior (poISTG) zu erstrecken, um schließlich trIFG sowie den mittleren Gyrus frontalis medius (mMFG) zu erreichen, welche für die Auswahl eines Wortes verantwortlich zu sein scheinen (Binder et al., 2009; Indefrey, 2011; Price, 2012). Des Weiteren wurde bereits ein im posterioren Frontallappen gelegenes Netzwerk beschrieben, welches im Wesentlichen aus den Regionen des ventralen Gyrus präzentralis (vPrG) sowie pSTG und opIFG besteht (Edwards et al., 2010). Während opIFG vornehmlich mit der phonologischen Kodierung und vPrG mit der motorischen Sprachvorbereitung in Verbindung gebracht wird, besteht die Rolle von pSTG wahrscheinlich im Empfangen und Weiterverarbeiten einer efferenten Kopie des motorischen Sprachbefehls mit dem Zweck, das bevorstehende auditorische Feedback vorauszuberechnen (Edwards et al., 2010; Hickok, 2012; Houde and Nagarajan, 2011; Price et al., 2011).

Ein weiteres, perirolandisch gelegenes Netzwerk beinhaltet im Wesentlichen die Regionen des posterioren Gyrus frontalis medius (pMFG), mittleren Gyrus präzentralis (mPrG), mittleren Gyrus postzentralis (mPoG) sowie des ventralen Gyrus postzentralis (vPoG), welche im Zusammenschluss für die motorische Sprachprozessierung wichtig zu sein scheinen (Bohland et al., 2010; Rauschecker, 2012). Jedoch sind diese kortikalen Regionen nicht ausschließlich sprachspezifisch, da sich beispielsweise in der fMRT-basierten Studie von Price et al. (2011), in der unter anderem das sogenannte „Fingertapping“ als motorischer Test zum Einsatz kam, Aktivierungen in Teilregionen dieses Netzwerks zeigten (Price et al., 2011).

Was das verbale Arbeitsgedächtnis im Sinne eines eigenständigen Netzwerks anbelangt, so kommen aktuelle Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen, was die beteiligten Regionen und die Verschaltung untereinander angeht. Während gemäß der Studie von Jacquemot und Scott (2006) dieses Arbeitsgedächtnis im Wesentlichen auf der Interaktion von opIFG und dem Gyrus supramarginalis (SMG) basiert (Jacquemot and Scott, 2006), kommt eine jüngere Arbeit von Makuuchi und Friederici (2013) zu dem Schluss, dass dieses auf der Aufgabenverteilung zwischen anderen kortikalen Strukturen beruht (Makuuchi and Friederici, 2013). Demnach ist der Sulcus frontalis inferior mit einem hierarchischen syntaktischen Arbeitsgedächtnis assoziiert, während demgegenüber der Sulcus intraparietalis eher mit einem nichthierarchischen in Verbindung gebracht wird und SMG die Rolle des linearen phonologischen Arbeitsgedächtnisses zukommt (Makuuchi and Friederici, 2013).

Die bisher beschriebenen Netzwerke konnten anatomisch relativ klar umrissen werden und ihre Funktionen waren zumindest im Grunde unstrittig. Wesentlich komplexer stellt sich die Situation bei Betrachtung des Lobus parietalis inferior dar. Während der Lobus parietalis

inferior klassischer Weise in lediglich zwei verschiedene Regionen (SMG und anG) unterteilt wurde, kommen Lee et al. (2007) zu dem Schluss, dass dieser vielmehr einer anatomisch-funktionellen Dreiteilung unterzogen werden sollte (Lee et al., 2007). Diese Forderung wird durch die Tatsache begründet, dass den drei Teilen deutlich unterschiedliche Funktionen zukommen, die in der Vergangenheit durch eine reine Zweiteilung nicht präzise genug abgebildet werden konnten. So wird phonologische Information im anterioren Gyrus supramarginalis (aSMG) und Wortbedeutung im anG verarbeitet, während Geräusche sowie Bedeutungen innerhalb des posterioren Gyrus supramarginalis (pSMG) vereint repräsentiert werden (Lee et al., 2007). Was den aSMG angeht, so war vor allem der ventrale, perisylvische Teil in bisherigen Studien anfällig für Sprachstörungen (Sliwinska et al., 2012; Tarapore et al., 2013).

Aufgrund der Komplexität der Sprachorganisation im Lobus parietalis inferior wurde jedoch nicht nur eine weitere Untergliederung des SMG angeregt, sondern auch eine des anG. So konnten Seghier et al. (2010) zeigen, dass der mittlere Abschnitt des anG durch eine verminderte Aktivierung unter anderem während der Bildung von Wörtern gekennzeichnet war, während dorsomesiale sowie ventrolaterale Anteile dieser Region bei unterschiedlichen Sprachfunktionen Aktivierungen aufwiesen (Seghier et al., 2010). In der Metaanalyse von Binder et al. (2009) wird aSMG als entferntes semantisches Untersystem eingestuft, während anG zu den Hauptkomponenten des semantischen Netzwerks gezählt wird (Binder et al., 2009). Die funktionelle Kopplung von aSMG und anG findet sich auch in der jüngeren Studie von Bonner et al. (2013) wieder, wobei angenommen wird, dass somatosensorische Informationen von aSMG in die semantische Repräsentation des anG integriert werden (Bonner et al., 2013).

Eine für die vorliegende Studie besonders relevante Theorie bezüglich der linkshemisphärischen Sprachorganisation wurde durch die Autoren Catani et al. (2005) aufgestellt, in dem sie eine zusätzliche, für die Sprachfunktion relevante und örtlich umschriebene Region postulierten (Catani et al., 2005). Bei dieser Region, die große Teile des Lobus parietalis umfasst (aSMG, pSMG und anG), handelt es sich um das sogenannte Geschwind-Areal, welches im Wesentlichen das Broca-Areal indirekt über Leitungsbahnen mit dem Wernicke-Areal verbindet, wobei die über das Geschwind-Areal verlaufenden Leitungsbahnen zusätzlich zum Fasciculus arcuatus bestehen (Catani et al., 2005). Laut Catani et al. (2005) besteht die Hauptaufgabe des neu definierten Geschwind-Areals in der begrifflich-semantischen Entwicklung von Sprache (Catani et al., 2005).

Neue Erkenntnisse bezüglich der Verschaltung dieser drei Sprachareale lieferten die Autoren Matsumoto et al. (2004), die eine starke, von anterior nach posterior verlaufende Verbindung der Sprachareale nachweisen konnten (Matsumoto et al., 2004). Demgegenüber steht eine

schwache, entgegengesetzt gerichtete Verbindung von posterioren mit weiter anterior lokalisierten Spracharealen (Matsumoto et al., 2004).

Zu Beginn der vorliegenden Studie wurde von der Existenz des Geschwind-Areals ausgegangen. Die statistische Auswertung der Ergebnisse machte es möglich, das tatsächliche Bestehen dieser Region zu prüfen. Somit zeigt sich anhand des Modells von Catani et al. (2005) (Catani et al., 2005), dass mittels der in dieser Studie verwendeten Modalität nicht nur eine Beeinflussung der klassischen Sprachzentren möglich ist, sondern vielmehr moderne Theorien zur kortikalen Sprachorganisation genauer untersucht werden können.

1.3.4. Geschlechtsbedingte Unterschiede der Sprachorganisation

Einige Studien der jüngeren Vergangenheit zeigten, dass in Bezug auf die zerebrale Organisation der Sprachfunktion teilweise deutliche Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern bestehen (Hirnstein et al., 2013; Kansaku and Kitazawa, 2001; Kansaku et al., 2000). In diesem Zusammenhang geht die Literatur davon aus, dass Gehirnareale, die eine wichtige Rolle für die Sprachfunktion spielen, bei Männern häufiger innerhalb der linken Hemisphäre vorzufinden sind als bei Frauen. Dieser Unterschied in der Sprachlateralisierung konnte am deutlichsten an männlichen Patienten mit linkshemisphärisch lokalisierten Läsionen beobachtet werden, welche im Vergleich zu weiblichen Patienten häufiger durch Aphasie auffielen (Inglis and Lawson, 1981; McGlone, 1977).

Der beschriebene, zunächst rein funktionelle Unterschied in Bezug auf die Sprachorganisation zwischen beiden Geschlechtern konnte mit anatomischen Unterschieden in Korrelation gebracht werden. Beispielsweise wurde eine deutlichere Asymmetrie des Lobus temporalis bei Männern im Vergleich zu Frauen vorgefunden (Kulynych et al., 1994). Dieser anatomische Befund steht im Verdacht, Auswirkungen auf die Sprachfunktion zu haben, da Teile des Lobus temporalis an der phonologischen Verarbeitung von Höreindrücken beteiligt sind (Binder et al., 2009; Binder et al., 1996). Des Weiteren wurde mehrfach berichtet, dass der Isthmus des Corpus callosum bei Frauen wesentlich deutlicher ausgeprägt ist als bei männlichen Vergleichspersonen (Jancke et al., 1997; Steinmetz et al., 1992). Der Corpus callosum enthält Kommissurenfasern, die unter anderem posterior gelegene Sprachareale beider Hemisphären miteinander verbinden (de Lacoste et al., 1985), weshalb Auswirkungen der unterschiedlichen Ausprägung des Corpus callosum auf die Sprachfunktion naheliegen. Unter anderem wurde die Ansicht vertreten, dass die weniger deutlich ausgeprägte Sprachlateralisation und damit symmetrischere Verteilung von zerebralen Sprachregionen unter Frauen auf der stärkeren Ausprägung des weiblichen Corpus callosum beruht (Witelson, 1989).

Neben der klinischen Beobachtung von Patienten mit Hirnläsionen und anatomischen Befunden basieren neue Erkenntnisse in Bezug auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Sprachorganisation zunehmend auf der funktionellen Neurobildgebung mittels fMRT. Shaywitz et al. (1995) sowie Pugh et al. (1996) kamen in ihren fMRT-basierten Studien beispielsweise zu dem Ergebnis, dass weibliche Probanden, während ihnen zwei Wortreihen gezeigt wurden und sie entscheiden sollten, ob diese sich reimen, eine bilaterale Aktivierung im Bereich des Gyrus frontalis inferior (IFG) aufwiesen, während in erster Linie eine Aktivierung des linken IFG innerhalb der männlichen Kontrollgruppe auffiel (Pugh et al., 1996; Shaywitz et al., 1995). Auch Jaeger et al. (1998) konnten mittels fMRT-Bildgebung aufzeigen, dass geschlechtsbedingte Unterschiede der Sprachorganisation bestehen, in dem sie in ihrer Studie eine bilaterale Aktivierung anterior gelegener perisylvischer Regionen bei weiblichen und vorwiegend linksdominante Aktivierungen unter männlichen Probanden beschrieben haben, während die Probanden die Aufgabe hatten, ihnen gezeigte Verben in die jeweilige Vergangenheitsform umzuwandeln (Jaeger et al., 1998). Die Autoren Kansaku et al. (2000) folgerten aus den Ergebnissen ihrer Studie, dass Frauen den posterioren Temporallappen beider Hemisphären zur Verarbeitung von gehörten Texten in etwa gleichem Ausmaß verwenden, während bei Männern auch in dieser Studie eine deutliche Linkslateralisation zu beobachten war (Kansaku et al., 2000).

Die bisher angeführten Arbeiten kamen im Wesentlichen alle zu dem Ergebnis, dass ein Unterschied in der Verteilung von sprachinvolvierten Gehirnregionen zwischen beiden Geschlechtern besteht, zumindest für einzelne Sprachfunktionen. Es muss jedoch festgestellt werden, dass einige Studien, deren Ziel es unter anderem war, ebenfalls einen derartigen Unterschied nachzuweisen, keinen finden konnten (Buckner et al., 1995; Frost et al., 1999). Des Weiteren kam eine aktuelle Studie zu dem Ergebnis, dass dieser Unterschied prinzipiell besteht, jedoch nicht zwingend durch fMRT-Bildgebung abgebildet wird (Hirnstein et al., 2013). Folglich ist nicht zweifelsfrei geklärt, ob und in welchem Ausmaß geschlechtsspezifische Unterschiede in der zerebralen Sprachorganisation existieren. Aus diesem Grund erfolgte die Auswertung der Sprachkartierungsergebnisse der vorliegenden Studie einerseits für beide Geschlechter zusammen und andererseits für beide Geschlechter getrennt.

1.4. Transkranielle Magnetstimulation

1.4.1. Definition und Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) handelt es sich um eine nichtinvasive Modalität, die zu verschiedenen Zwecken und mit stetig wachsender Häufigkeit sowohl in klinischen Bereichen als auch in der Forschung eingesetzt wird. Als erste erfolgreiche kortikale Stimulation unter Verwendung der TMS-Technik kann das Experiment von Anthony Barker aus dem Jahre 1985 erachtet werden, das eine Stimulation des Motorkortex zum Ziel hatte (Barker et al., 1985). Seither gilt die TMS-basierte Stimulation des menschlichen Kortex als technisch möglich und als für den Patienten beziehungsweise Probanden sicher und tolerierbar.

Während der Stimulation macht sich die TMS das Prinzip der elektromagnetischen Induktion zunutze, indem eine tangential am Schädel angelegte Magnetspule ein Magnetfeld von kurzer Dauer erzeugt, welches wiederum die Ausbildung eines elektrischen Felds verursacht (Barker et al., 1985; Hallett, 2000; Ravazzani et al., 1996; Ruohonen and Ilmoniemi, 1999; Ruohonen and Karhu, 2010). Die Form, Eindringtiefe und Stärke des induzierten Felds sind dabei maßgeblich von zahlreichen Faktoren abhängig, wie zum Beispiel der gewählten Stimulationsintensität oder der Form der Magnetspule (Ravazzani et al., 1996; Ruohonen and Ilmoniemi, 1999; Ruohonen and Karhu, 2010). Die durch Induktion ausgelöste elektrische Potentialänderung in stimulierten Kortexarealen führt zu einer neuronalen Depolarisation, was die Auslösung von Aktionspotentialen zur Folge haben kann, falls ein bestimmter Schwellenwert der Feldstärke überschritten wurde (Ruohonen and Karhu, 2010). Über diesen Weg lassen sich schließlich räumlich begrenzte Kortexareale vorübergehend in ihrer Aktivität modulieren (Hallett, 2000; Horvath et al., 2011; Ruohonen and Karhu, 2010).

Prinzipiell können verschiedene Spulenformen für die TMS verwendet werden, jedoch hat sich der Gebrauch einer Doppelspule, auch Achter- oder Schmetterlingsspule genannt, bewährt. Diese stellt eine Kombination von zwei runden Einzelspulen dar, welche sich an ihren Rändern berühren oder auch teilweise überlagern. Im Vergleich zu einer Einzelspule induziert eine Achterspule ein räumlich begrenzteres, fokaleres Feld (Hallett, 2000). Das Maximum des elektrischen Feldes liegt dabei im Berührungs- beziehungsweise Überlappungsbereich der beiden Einzelspulen (Hallett, 2000). Eine solche Achterspule kam auch in der vorliegenden Studie zur Anwendung.

Weil sich einzelne Individuen in Bezug auf zahlreiche Faktoren, die einen entscheidenden Einfluss auf das induzierte Feld und damit auf die Wirkung der TMS haben, naturgemäß voneinander unterscheiden, wurde im Verlauf der TMS-Entwicklung eine Kombination aus Neuronavigation und TMS-Gerät etabliert, was zur Einführung der sogenannten navigierten TMS (nTMS) führte (Ruohonen and Karhu, 2010). Solche sich individuell voneinander

unterscheidenden Faktoren sind zum Beispiel die Kopfform, die Kopfgröße oder auch die exakte Lokalisation beziehungsweise Orientierung zerebraler Strukturen (Ruohonen and Karhu, 2010). Da eine gezielte, örtlich so scharf wie möglich begrenzte und genau lokalisierbare Stimulation einzelner kortikaler Zielregionen mittels TMS erwünscht ist, macht die Verwendung einer Neuronavigation Sinn. Die einfache Orientierung an anatomischen Landmarken auf der Schädeloberfläche zur Platzierung der Magnetspule, wie sie vor Zusammenbringen von Neuronavigation und TMS-Technik stattfand, war vor dem Hintergrund der bekannten interindividuellen Variabilität anatomischer Strukturen langfristig zu ungenau (Cykowski et al., 2008; Ruohonen and Karhu, 2010; Steinmetz et al., 1990). Mittels nTMS, wie sie in der vorliegenden Studie zur Anwendung kam, ist eine simultane, dreidimensionale Verfolgung und Visualisierung der Stimulationspunkte in Echtzeit möglich, so dass TMS-Impulse zielgenau auf der individuellen Kortexoberfläche des Probanden beziehungsweise Patienten platziert werden können (Lioumis et al., 2012; Ruohonen and Karhu, 2010).

1.4.2. Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation

Klinisch wird die TMS aktuell zu therapeutischen sowie diagnostischen Zwecken eingesetzt. Die therapeutischen Möglichkeiten dieser Technik macht man sich in erster Linie bei der Behandlung von Depressionen zunutze (Berlim et al., 2013; Chen et al., 2013; Fox et al., 2012). Jedoch konnten auch an einem chronischen Schmerzsyndrom erkrankte Personen in Studien von der Anwendung der TMS profitieren (Cheng, 2013; Fricova et al., 2013; Lefaucheur, 2006). Des Weiteren finden sich zahlreiche Studien über den TMS-Therapieeffekt bei chronischem Tinnitus in der derzeitigen Literatur (Folmer, 2011; Frank et al., 2010; Kim et al., 2013). Die vorliegende Studie bedient sich jedoch ausschließlich der diagnostischen Möglichkeiten der TMS, weshalb diese im Folgenden genauer dargestellt werden.

Im Allgemeinen sind die diagnostischen Optionen der TMS vorwiegend für den neurochirurgischen Fachbereich von Belang. In diesem Zusammenhang kommt der TMS erhebliche Bedeutung bei der präoperativen Identifikation des primären motorischen Kortex einerseits und Spracharealen andererseits zu. Da die chirurgische Entfernung von zerebralen Läsionen in funktionell relevanten Gehirnarealen prinzipiell das Risiko eines vorübergehenden oder permanenten postoperativen Defizits birgt, werden vor allem Patienten mit Tumoren in solchen Regionen häufig einer präoperativen TMS-Untersuchung unterzogen. Während die TMS zur Kartierung motorischer Areale zumindest in einigen neurochirurgischen Zentren bereits routinemäßig angewendet wird, hat sich die Verwendung dieser Technik zur Sprachkartierung noch nicht in gleichem Maße etablieren können. Auch

wenn die Mehrzahl bisher veröffentlichter diagnostischer Studien die Rolle der TMS beim Aufsuchen kortikaler Motorikareale untersuchte, haben bereits einige Arbeiten das Potential dieser Technik für die Sprachkartierung aufgezeigt. Dementsprechend wurde sowohl die repetitive nichtnavigierte TMS als auch die repetitive navigierte transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wiederholt erfolgreich zur Störung der Sprachfunktion eingesetzt (Epstein, 1998; Epstein et al., 1996; Lioumis et al., 2012; Pascual-Leone et al., 1991; Sparing et al., 2001; Tarapore et al., 2013; Wassermann et al., 1999). Diese Funktionsstörung beruht auf der Vorstellung, dass es durch gezielte TMS zu einer kurzfristigen Ausbildung einer sogenannten „virtuellen Läsion“ im Bereich der Kortexoberfläche kommt (Devlin and Watkins, 2007; Pascual-Leone et al., 2000; Siebner and Rothwell, 2003). Auch die Wirkungsweise der DCS-Sprachkartierung basiert auf diesem virtuellen Läsionsmodell.

Die TMS-gestützte Sprachkartierung nahm deutlich zu, nachdem gezeigt werden konnte, dass vor allem die niedrigfrequente (4 – 8 Hz) repetitive TMS sicher und gut zu tolerieren war, während sie zugleich sehr effektiv reproduzierbare Sprachstörungen hervorrufen konnte (Epstein, 1998; Epstein et al., 1996; Wassermann et al., 1999). Durch rTMS ist jedoch nicht nur das reine Provozieren von Sprachfehlern durch Stimulation bestimmter Kortexareale möglich. Vielmehr ermöglicht die rTMS eine spezifische Kartierung von Gehirnarealen, die mutmaßlich in die Sprachproduktion involviert sind (Lioumis et al., 2012; Schuhmann et al., 2012). Folglich können bei der rTMS-Sprachkartierung kortikale Regionen, die im Hinblick auf verschiedene Aspekte der Sprachfunktion nicht nur wagen zusammenhängen, sondern vielmehr kausal fest miteinander verbunden sind, Punkt für Punkt auf Funktion geprüft werden (Lioumis et al., 2012; Pascual-Leone et al., 1991; Wassermann et al., 1999). Diesem Potential der rTMS bedient man sich in der vorliegenden Studie, um eine Karte sprachpositiver beziehungsweise sprachnegativer Kortexregionen zu erstellen, welche wiederum Rückschlüsse auf die kortikale Sprachorganisation zulässt.

1.4.3. Vor- und Nachteile der transkraniellen Magnetstimulation

Nachdem die Anwendbarkeit der TMS auf die Sprachkartierung ausgedehnt wurde, stand mit ihr eine neue Methode zur Verfügung, die zur Untersuchung von Patienten als auch gesunden Probanden herangezogen werden konnte und gleichzeitig eine ähnliche Technik wie die DCS als Methode des Goldstandards verwendete (Epstein, 1998; Epstein et al., 1996). Wie bereits beschrieben, basiert sowohl das Prinzip der TMS als auch das der DCS auf dem virtuellen Läsionsmodell. Da wiederholt eine gute Korrelation der Stimulationsergebnisse von präoperativer TMS und intraoperativer DCS gezeigt wurde (Forster et al., 2011; Krieg et al., 2012; Krieg et al., 2013; Picht et al., 2009; Picht et al.,

2011; Tarapore et al., 2012b), ergeben sich Vor- und Nachteile der TMS vor allem aus dem direkten Vergleich dieser beiden Modalitäten.

Gegenüber der DCS hat die präoperative TMS den entscheidenden Vorteil, dass gewonnene Ergebnisse bereits in die Operationsplanung miteinbezogen werden können und die Untersuchung vollkommen nichtinvasiv erfolgt (Devlin and Watkins, 2007). Obwohl sich die DCS als Methode des Goldstandards durch eine hohe Reliabilität auszeichnet, bleibt ihre Anwendung aufgrund der bereits beschriebenen Invasivität der intraoperativen Durchführung an Patienten vorbehalten. Prinzipiell kann die intraoperative DCS durch eine präoperative TMS-Untersuchung ergänzt und damit in ihrem Ablauf wiederum vereinfacht werden, da relevante Funktionsareale bereits vor der Operation dargestellt wurden und somit die intraoperative DCS zielgerichteter und schneller durchgeführt werden kann. Des Weiteren erlaubt das präoperative Aufspüren funktionell relevanter Gehirnregionen mittels TMS eine ausgedehntere, aggressivere Tumorsektion bei Patienten, die aus verschiedensten Gründen nicht wach operiert werden können, da gesundes, aber randständig am Tumor gelegenes Gewebe auf seine Funktion und damit potentielle Resektabilität geprüft werden kann. Im klinischen Kontext besteht demzufolge die Rolle der präoperativen TMS-Untersuchung nicht nur in der Eingrenzung von möglichen sprachpositiven Arealen bei Patienten, die sich einer Wachkraniotomie mit DCS unterziehen werden, sondern auch im Auffinden möglicher sprachpositiver Punkte für Patienten, die keine Wachkraniotomie vor sich haben. Außerdem können die Ergebnisse der präoperativen TMS-Untersuchung auch bei der Einschätzung eines möglichen postoperativen Funktionsdefizits helfen, was bereits das präoperative Aufklärungsgespräch zwischen Arzt und Patient positiv beeinflussen kann. Der entscheidende Nachteil der rTMS-basierten Sprachkartierung gegenüber der DCS-Sprachtestung als Methode des Goldstandards besteht in ihrer hohen Sensitivität und geringen Spezifität (Picht et al., 2013). Beispielsweise konnten die Autoren Picht et al. (2013) zeigen, dass bei ihrer präoperativen rTMS-Kartierung von kortikalen Spracharealen bei Hirntumorpatienten eine Sensitivität von 90,2% bestand, während sich die Spezifität demgegenüber lediglich auf 23,8% im Vergleich zur DCS belief (Picht et al., 2013). Diese Konstellation legt nahe, dass die rTMS-Sprachkartierung keine für die Sprache essentiellen (=spracheloquenten) Kortexregionen wie die DCS identifiziert, sondern lediglich eine Kartierung sprachinvolvierter Areale vornimmt. Aus diesem Nachteil ergibt sich eine der wesentlichen Limitationen der vorliegenden Studie.

1.5. Rolle der Objektbenennung

Für die rTMS-basierte Sprachkartierung wird standardmäßig die Objektbenennung verwendet, welche kortikale Funktionen abrufen, die für die Generierung der meisten einzelnen Wörter verantwortlich sind (Indefrey, 2011). Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch die Verknüpfung von rTMS und Objektbenennung zahlreiche Sprachfehler verschiedener Kategorien hervorgerufen werden können (Lioumis et al., 2012). Diese Beobachtung legt die Interpretation nahe, dass spezifische Aspekte der Sprachfunktion, die jeweils mit den einzelnen Fehlerkategorien zusammenhängen, durch gezielte rTMS gehemmt werden können. Das Ergebnis besteht entweder in einer hörbaren Antwort (Sprachleistungsfehler, Neologismus, semantischer Fehler, phonologischer Fehler), welche einen Versuch des Netzwerks der Sprachproduktion darstellt, eine begonnene Artikulation zu Ende zu führen, oder in einem nicht hörbaren Sprachfehler (Sprachausfall, Verzögerung), welcher darauf hinweist, dass die Bildung eines Wortes vollständig unterbrochen wurde.

Um jedoch eine Unterbrechung der Sprachfunktion mittels rTMS zu verursachen, müssen nicht nur sprachrelevante kortikale Stimulationspunkte präzise getroffen werden. Vielmehr muss auch die Latenz zwischen elektromagnetischem Impuls und Beginn der Objektbenennung so gewählt sein, dass der Impuls überhaupt erst zu einer funktionellen Störung führen kann. Gemäß dem derzeitigen Wissen ist ein Zeitabstand von 200 – 500 ms zwischen dem Erscheinen eines zu benennenden Objekts und dem rTMS-Impuls als optimales Zeitfenster anzusehen, da innerhalb dieser Zeitspanne die stufenweise ablaufende semantische Integration mit vornehmlicher Lokalisation im Temporallappen vonstatten geht (Brennan and Pylkkanen, 2012). Darüber hinaus kommt es in diesen 200 – 500 ms zu einer signifikanten Aktivierung der temporalen Regionen aSTG, pSTG, aMTG und pMTG innerhalb der linken als auch rechten Hemisphäre (Brennan and Pylkkanen, 2012).

Gemäß zweier Meta-Analysen zahlreicher zeitkorrelierter Aktivierungsstudien von Indefrey (2004, 2011) entspricht der durchschnittliche Zeitabstand von Stimulationsbeginn zum stärksten Grad der regionalen kortikalen Aktivierung 300 ms für aSMG, pSMG und anG beziehungsweise 320 ms sowie 360 ms für pSTG (Indefrey, 2011; Indefrey and Levelt, 2004). Abbildung 2 visualisiert die Zeitabstände gemäß der Studie von Indefrey aus dem Jahre 2011 innerhalb des CPS (Indefrey, 2011). Die angegebenen Zeitwerte decken sich mit dem breiter festgesetzten Zeitfenster, welches aus den Untersuchungen von Brennan und Pylkkanen (2012) hervorgegangen ist (Brennan and Pylkkanen, 2012).

Für die vorliegende Studie wurde ein Zeitabstand von 300 ms zwischen dem Erscheinen eines zu benennenden Objekts und dem Beginn des Stimulationsimpulses gewählt.

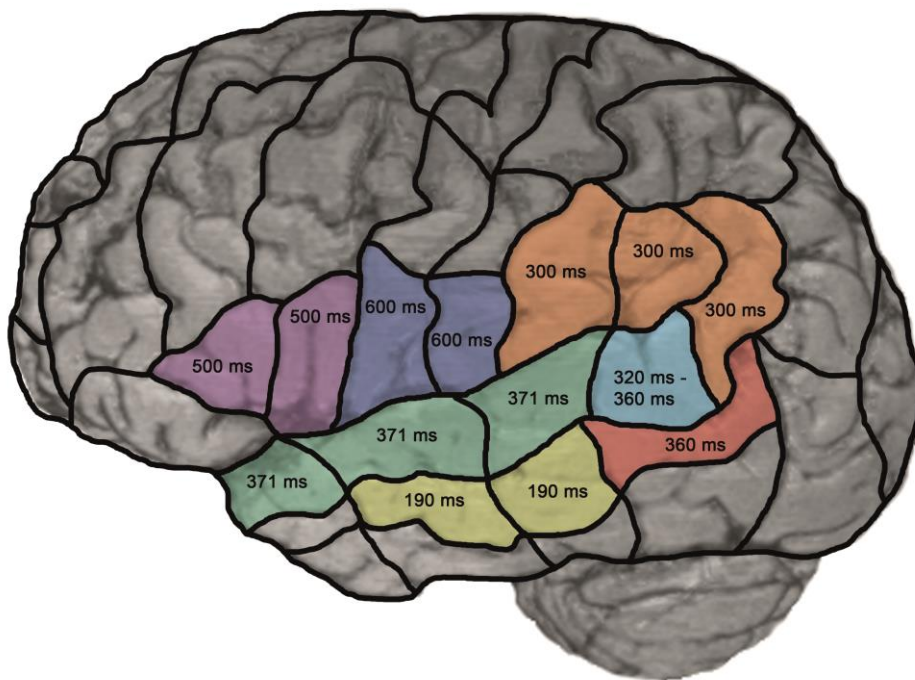


Abbildung 2: Visualisierung der durchschnittlichen Zeitabstände zwischen Beginn einer kortikalen Stimulation und dem stärksten Grad der kortikalen Aktivierung für verschiedene Regionen des CPS (in Anlehnung an Indefrey, 2011).

1.6. Fragestellung und Ziel der Studie

In Zusammenschau der geschilderten komplexen und teils widersprüchlichen Evidenz in Bezug auf die Sprachorganisation des menschlichen Gehirns wurde die vorliegende Studie konzipiert, um zum ersten Mal mit Hilfe einer läsionsbasierten Methode die Verteilung der kortikalen Sprachfunktion am gesunden Gehirn zu untersuchen. Dazu unterzog sich eine nennenswert große Kohorte von insgesamt 50 gesunden Probanden einer Sprachkartierung mittels rTMS der linken als auch rechten Hemisphäre. Durch einen Vergleich der Studienergebnisse mit der bisherigen Literatur zur strukturellen Konnektivität der Sprachfunktion (Catani et al., 2005; Matsumoto et al., 2004) wurde deutlich, dass die vorliegende Studie nicht nur eine reine Sprachkartierung mittels Einteilung in rTMS-sprachpositive beziehungsweise rTMS-sprachnegative Regionen darstellt. Vielmehr konnten durch diesen Vergleich Gruppen bestehend aus mehreren Regionen mit vergleichbarem Funktionsprofil ausgemacht werden, die sich über ein Muster von verschiedenen, durch rTMS hervorgerufenen Sprachstörungen charakterisierten. Dadurch war es möglich, Muster der Sprachorganisation sowie kortikale Sprachnetzwerke zu identifizieren.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Ethische Rechtfertigung

Es ist die Aufgabe der Ethikkommission, Forschungsvorhaben mit Menschen beziehungsweise Vorhaben epidemiologischer Forschung mit personenbezogenen Daten rechtlich und ethisch zu beurteilen. Dementsprechend wurde auch das Protokoll dieser Studie von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar geprüft und für ethisch unbedenklich befunden (Zulassungsnummer: 2793/10). Dies geschah in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964, welche die ethischen Grundsätze der medizinischen Forschung am Menschen festlegt. Alle 50 Probanden wurden vor der kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) vom Prüfarzt ausführlich über das Studienprotokoll informiert. Dies konnte durch einen standardisierten Aufklärungsbogen und ein individuelles Gespräch garantiert werden. Mit der Unterzeichnung des Aufklärungsbogens willigten die Probanden in die Durchführung von Untersuchungen zu Studienzwecken ein.

2.2. Studiendesign

Gemäß dem Protokoll wurde die Studie als prospektiv und nicht-randomisiert angelegt.

2.3. Probandenauswahl

Die Studie wurde für 25 weibliche und 25 männliche Probanden konzipiert. Die insgesamt 50 Probanden konnten nach einer allgemeinen Ausschreibung überwiegend aus den laufenden Semestern der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München rekrutiert werden.

Folgende Aspekte wurden als Einschlusskriterien für die Studie bestimmt:

- Rechtshändigkeit
- Deutsch als Muttersprache
- Alter ab 18 Jahre
- Einwilligung durch Unterzeichnung des Aufklärungsbogens

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Linkshändigkeit
- Mehrere Muttersprachen
- Bekannte Epilepsie
- Pathologische Befunde im cMRT
- Kontraindikationen für cMRT- beziehungsweise TMS-Untersuchungen (Herzschrittmacher, Cochleaimplantat, tiefe Hirnstimulation)

2.4. Bildgebung

Im Anschluss an die Aufklärung unterzogen sich alle Probanden einer cMRT-Bildgebung. Jede dieser Bildgebungen wurde am selben 3-Tesla-Magnetresonanztomographen durchgeführt (Achieva 3T, Philips Medical Systems, Niederlande) unter Verwendung einer phasengesteuerten Feldspule mit acht Kanälen. Das cMRT-Protokoll beinhaltete eine dreidimensionale Echosequenz des ganzen Kopfes (TR/TE 9/4 ms, 1 mm² Isovoxel, Messzeit: 6 Minuten und 58 Sekunden) ohne intravenöse Verabreichung eines Kontrastmittels. Anschließend wurden die dreidimensionalen cMRT-Daten der Probanden im DICOM-Standard auf das rTMS-System übertragen.

2.5. Sprachkartierung

2.5.1. Experimenteller Aufbau

Nach der Bildgebung konnte die rTMS-Untersuchung zur kortikalen Sprachkartierung durchgeführt werden. Hierzu wurde das System „Nexstim eXimia NBS“ der Version 4.3 mit integriertem NexSpeech-Modul verwendet (Nexstim Oy, Helsinki, Finnland) (Abbildung 3). Der dreidimensionale, T1-gewichtete cMRT-Datensatz eines jeden Probanden wurde als anatomische Referenz verwendet, um eine Korrelation zwischen der Kopfoberfläche des Probanden und der bildmorphologischen Oberflächenstruktur des Gehirns zu erstellen (Ruohonen and Ilmoniemi, 1999; Ruohonen and Karhu, 2010). Diese Korrelation erfolgt über die sogenannte Registrierung, die die Markierung von insgesamt zwölf anatomischen Landmarken (Nasenzwurzel, linkes und rechtes Ohr, neun Punkte auf der Kopfoberfläche) mittels Infrarot-Zeigestift direkt am Probanden beinhaltet (Abbildung 4).

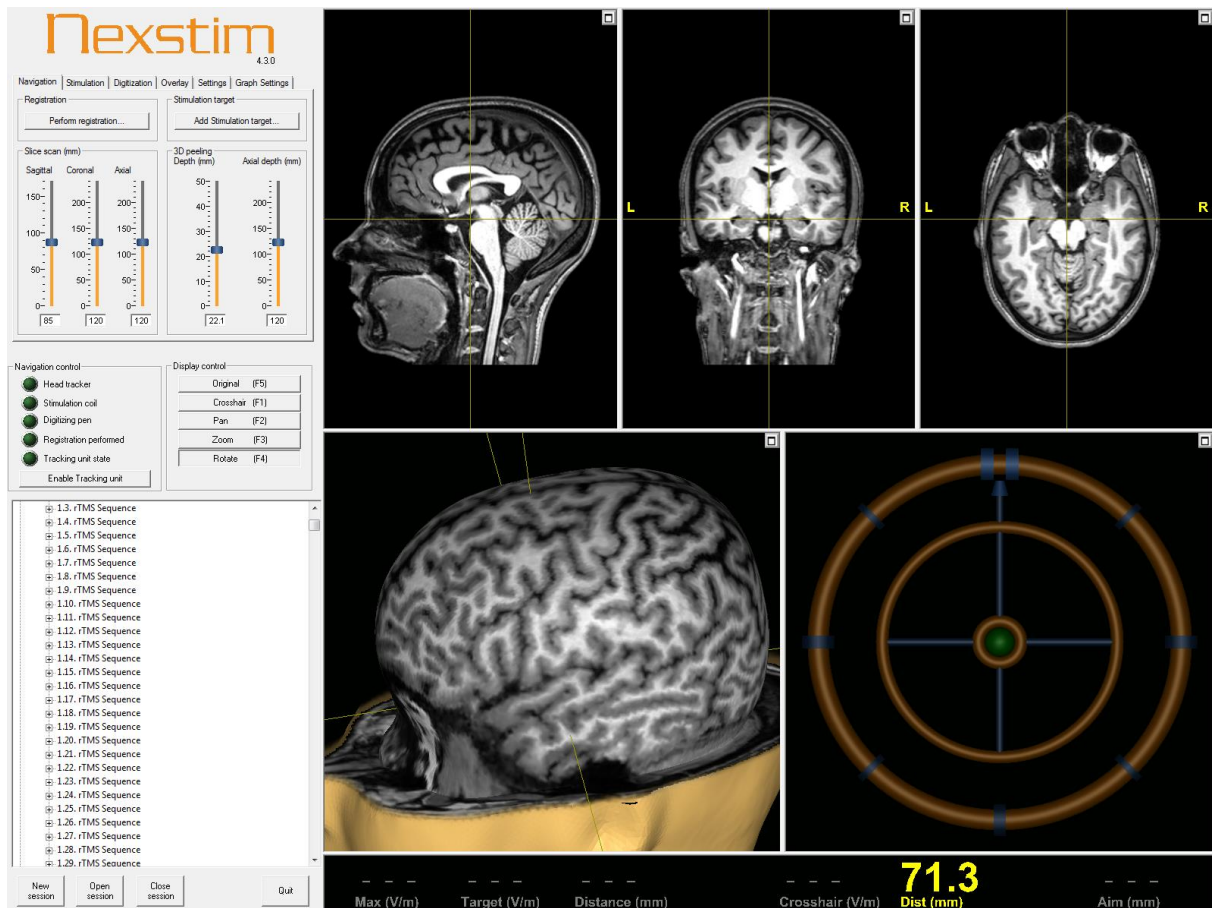


Abbildung 3: Benutzeroberfläche des rTMS-Systems. Die drei oberen cMRT-Aufnahmen zeigen sagittale, koronale sowie transversale Schnittbilder des Probanden. Der linke untere Bildausschnitt vereinigt diese drei Aufnahmen zu einer dreidimensionalen Rekonstruktion. Rechts daneben findet sich ein Anzeigefeld, welches die Angulation der Magnetspule relativ zu einer vorab bestimmten Referenz visualisieren kann.

Links neben den bereits beschriebenen Feldern befinden sich im Wesentlichen die Eingabefelder des rTMS-Systems, über welche zum Beispiel die Stimulationsparameter oder auch Schnittebenen der cMRT-Aufnahmen manuell verändert werden können.

Unter den Eingabefeldern befindet sich ein Stimulationsverlauf, über den unter anderem alle bisherigen Stimulationspunkte einzeln ausgewählt werden können.



Abbildung 4: Benutzeroberfläche des rTMS-Systems während der Registrierung. Die roten Kreuze in den drei oberen cMRT-Aufnahmen markieren die Nasenwurzel sowie das linke und rechte Ohr, welche im Rahmen der Registrierung mittels Infrarot-Zeigestift gefunden werden müssen. Der linke untere Bildausschnitt zeigt die Kopfoberfläche des Probanden mit den verbleibenden neun Markierungsflächen sowie die Position des Infrarot-Zeigestifts relativ dazu.

Zur Korrelation der beschriebenen Daten macht das rTMS-System Gebrauch von einer stereotaktischen Kamera. Die Kopfposition wird mittels Reflektoren übermittelt, die über ein elastisches Band an der Stirn des Probanden befestigt werden können (Abbildung 6). Da die Reflektoren so allen Kopfbewegungen des Probanden direkt folgen, kommt es bei der rTMS-Untersuchung nicht zu Problemen der lokalisationsgebundenen Datenerfassung, wie sie zum Beispiel bei der cMRT- oder MEG-Bildgebung bei Bewegung des Probanden die Regel wären. Während die stereotaktische Kamera zunächst zur Koregistrierung von Kopfoberfläche und entsprechendem cMRT-Datensatz dient, verfolgt sie im Verlauf der Kartierung auch die Position der Magnetspule und bringt diese zugleich in Relation mit der Kopfoberfläche und den cMRT-Aufnahmen des Probanden (Ruuhonen and Ilmoniemi, 1999;

Ruohonen and Karhu, 2010). Dadurch wird es dem Untersucher möglich gemacht, einzelne Punkte auf der Kortexoberfläche des Probanden gezielt auszuwählen und zu stimulieren. Alle intrakraniellen Stimulationspunkte werden für die spätere Auswertung gespeichert (Ruohonen and Ilmoniemi, 1999; Ruohonen and Karhu, 2010). Da die Informationsübertragung zwischen stereotaktischer Kamera und rTMS-System in Echtzeit erfolgt, kann die Magnetspule problemlos zwischen verschiedenen Stimulationspunkten hin- und herbewegt werden, ohne dass Unklarheit über die Lokalisation dieser im Verhältnis zu den anatomischen Strukturen des Probanden bestünde.

2.5.2. Ablauf der Kartierung

2.5.2.1. Bestimmung der Ausgangsleistung und Objektbenennung

Wie bereits beschrieben, wurde zur Sprachkartierung die Objektbenennung als Aufgabe für die Probanden herangezogen. Diese wird routinemäßig zur rTMS- als auch zur DCS-Untersuchung während Wachkraniotomien verwendet, da sie die drei Hauptfunktionen der Sprachbildung (Bedeutung, Form, Artikulation) abrufft. Vor Beginn der Sprachkartierung mittels rTMS erfolgte jedoch zunächst die Bestimmung der sogenannten Ausgangsleistung. Dabei wurden jedem Probanden insgesamt 131 Objekte ohne gleichzeitige Stimulation auf einem Monitor präsentiert. Die zu benennenden Objekte stellten sich als 131 farbige Photographien dar. Diese Photos zeigten Lebewesen als auch gewöhnliche Alltagsgegenstände, Abbildungen von abstrakten Dingen fanden keine Verwendung (Abbildung 5). Die Auswahl der in dieser Studie gezeigten Objekte orientierte sich an der von Snodgrass und Vanderwart (1996) getroffenen (Snodgrass and Yuditsky, 1996). Jedes dieser Objekte erschien für einen Zeitraum von 700 ms auf dem Monitor, bevor nach einer kurzen Pause von 2,5 s („inter-picture-interval“, IPI) das nächste gezeigt wurde.



Abbildung 5: Beispiele für Objekte, die während der Bestimmung der Ausgangsleistung sowie während der rTMS-Sprachkartierung gezeigt wurden.

Während der Bestimmung der Ausgangsleistung war es die Aufgabe eines jeden Probanden, alle Objekte so unmittelbar und präzise wie möglich in deutscher Sprache laut zu benennen. Jede fehlerhafte Aussage oder Verzögerung führte zum Ausschluss des jeweiligen Objekts. In einem anschließenden, zweiten Durchgang wurden alle verbliebenen, folglich im ersten Durchgang korrekt und ohne Verzögerung benannten Objekte erneut ohne Stimulation gezeigt. Fehlbenennungen oder Verzögerungen führten analog zum Procedere im ersten Durchgang zum Aussortieren des entsprechenden Objekts. Als Referenzdatenbank für die Entscheidung, ob ein Objekt korrekt benannt wurde, diente die deutsche Version des „International Picture Naming Project“ (IPNP) (Szekely et al., 2004). Die Anzahl der Fehler wurde festgehalten. Durch die Bestimmung der individuellen Ausgangsleistung eines jeden Probanden konnte garantiert werden, dass die spätere Kartierung lediglich unter Berücksichtigung der korrekt benannten und klar erkannten Objekte erfolgte. Demzufolge ist die Ausgangsleistung definiert als die für jeden Probanden individuelle Anzahl von Objekten, die sich nach Ausschluss falsch erkannter Bilder unter Berücksichtigung zweier Testdurchläufe ergab. Somit konnte es ermöglicht werden, die spätere Kartierung an den individuellen Wortschatz eines jeden Probanden anzupassen.

2.5.2.2. Durchführung der Kartierung



Abbildung 6: Das Photo zeigt einen Ausschnitt aus der rTMS-Sprachkartierung eines Probanden. Als relevante rTMS-Komponenten sind die vom Untersucher geführte Magnetspule, das Infrarot-Stirnband am Kopf des Probanden sowie das rTMS-System mit zwei Bildschirmen im Hintergrund zu sehen. Des Weiteren ist der Monitor für die Objektbenennung im Gesichtsfeld des Probanden zu erkennen, auf welchem eine Videokamera mit Mikrofon zur Aufzeichnung der Sprachleistung montiert ist. Auch die stereotaktische Kamera ist auf dem Photo abgebildet.

An die Bestimmung der Ausgangsleistung schloss sich die eigentliche Kartierung kortikaler Sprachareale an (Abbildung 6). Begonnen wurde mit der linken Hemisphäre, unmittelbar danach erfolgte die Untersuchung der rechten Hemisphäre in analoger Weise.

Zu Beginn der Sprachkartierung muss der individuelle „resting motor threshold“ (RMT) bestimmt werden, welcher die Erregbarkeit des Motorkortex widerspiegelt (=motorische Erregungsschwelle). Dies geschieht via Kartierung der Bewegungsfunktion des ipsilateralen

Gyrus präzentralis im Bereich der kortikalen Repräsentation der Hand (M. abductor pollicis brevis). Dieser für jeden Probanden individuelle RMT, welcher die Erregbarkeit des Motorkortex widerzuspiegeln vermag, wurde im weiteren Verlauf für die genaue Bestimmung der erforderlichen Stimulationsintensität und -frequenz verwendet. Sowohl Frequenz als auch Intensität der rTMS wurden auf der Basis des folgenden Protokolls für jeden Probanden individualisiert:

- 1.) Bestimmung des linkshemisphärischen RMT
- 2.) Stimulation von vPrG und opIFG durch 5 – 7 rTMS-Impulse
 - a) 5 Hz, 5 Impulse, 100% des RMT
 - b) 7 Hz, 5 Impulse, 100% des RMT
 - c) 7 Hz, 7 Impulse, 100% des RMT
- 3.) Auswahl der Einstellung mit dem größten Einfluss auf die Sprache aus a), b) und c) Berücksichtigt wurden dabei sowohl der Eindruck des Probanden als auch der Eindruck des Untersuchers in Bezug auf Sprachstörungen. In einzelnen Fällen wurde die Entscheidungsfindung durch Videoanalyse der bisherigen Sprachleistung unterstützt.
- 4.) Falls zwischen a), b) und c) kein klarer Unterschied bestand, wurde die für den Probanden angenehmste Einstellung gewählt.
- 5.) Falls kein evidentes Ansprechen auf die Stimulation im Sinne von gestörter Sprachleistung erfolgte, wurde die Intensität auf 110 – 120% des RMT erhöht und Schritt 1 wiederholt.
- 6.) Falls die Stimulation für den Probanden zu schmerzhaft war, wurde die Intensität der Stimulation auf 80 – 90% des RMT gesenkt (Epstein et al., 1996).

Während der Sprachkartierung war es die Aufgabe eines jeden Probanden, die auf dem Bildschirm gezeigten Objekte im Gegensatz zur Bestimmung der Ausgangsleistung auch während Stimulation richtig zu benennen, um für die Sprache verantwortliche Gehirnareale zu identifizieren. Es wurden natürlich nur diejenigen Objekte gezeigt, die nach der Bestimmung der Ausgangsleistung von den ursprünglich 131 Objekten übrig geblieben waren. Diese individuelle Objektauswahl wurde dem jeweiligen Probanden in einer randomisierten Endlosschleife unter repetitiver Stimulation gezeigt. Durch die Randomisierung konnte das Risiko möglicher Lerneffekte minimiert werden.

Jedes Objekt wurde 700 ms auf dem Display gezeigt, bevor nach 2,5 s (IPI) das nächste erschien. Zeitkorreliert jeweils 300 ms nach dem Erscheinen eines Objekts auf dem Monitor setzte der rTMS-Impuls ein. Diese Zeitabstände sind im Einklang mit dem derzeitigen Wissen über die Aktivierungslatenz in Zusammenhang mit allgemeiner Objektbenennung

(Brennan and Pylkkanen, 2012; Indefrey, 2011; Indefrey and Levelt, 2004; Salmelin et al., 2000; Wheat et al., 2013).

Die Einstellung von Stimulationsintensität und Stimulationsfrequenz erfolgte gemäß den Vorgaben des Stimulationsprotokolls für jeden Probanden individuell. Pro Hemisphäre wurde mit der Stimulation so weit wie möglich anterior im Bereich des Broca-Areals begonnen. Von diesem Startpunkt aus wurde die Spule in posteriorer Richtung wellenförmig über die Kopfoberfläche des Probanden geführt. Bei zu starkem Schmerzerleben des Probanden bereits während der vorherigen RMT-Bestimmung wurde der erste Stimulationspunkt an anderer Stelle gesetzt. Die Stimulationsspule wurde manuell jeweils in der Zeit zwischen der Präsentation zweier Bilder von Stimulationspunkt zu Stimulationspunkt bewegt. Jeder ausgewählte Punkt wurde insgesamt drei Mal in Folge stimuliert, der Abstand zwischen zwei Stimulationspunkten sollte nach Möglichkeit weniger als 10 mm betragen (Abbildung 7).

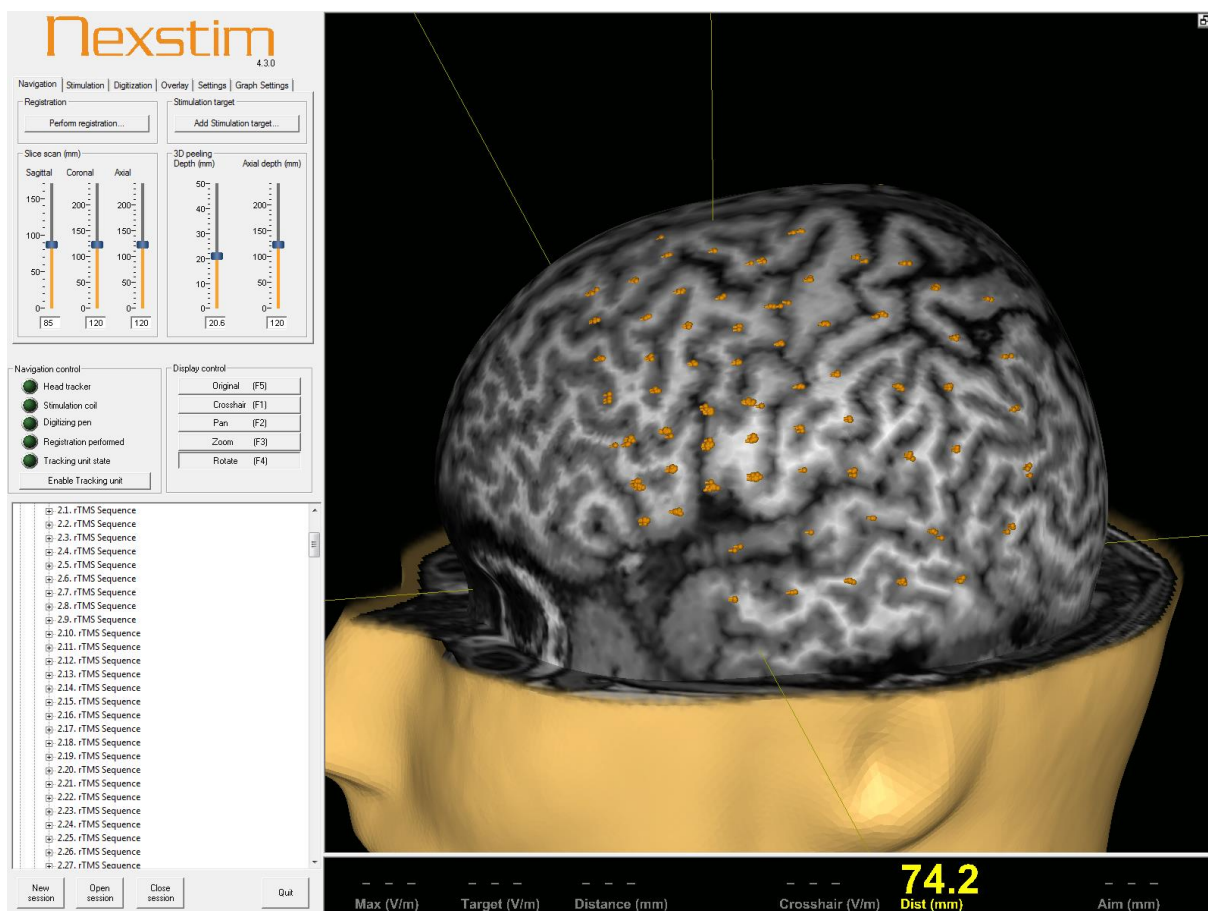


Abbildung 7: Benutzeroberfläche mit Darstellung der Stimulationspunkte (orangene Punkte) über der cMRT-Aufnahme des Probanden.

Platziert wurde die Spule stets tangential zur Kopfoberfläche des Probanden. Um ein Maximum an elektrischer Induktion zu erzielen, wurde die Spule und damit das elektrische Feld streng anterior-posterior ausgerichtet (Epstein et al., 1996; Lioumis et al., 2012; Wassermann et al., 1999) (Abbildung 8). Während der gesamten Kartierung variierte die elektrische Feldstärke über der Gehirnoberfläche zwischen minimal 55 V/m und maximal 80 V/m (Abbildung 8). Kam es während der rTMS-Untersuchung zu Sprachstörungen jedweder Art, so standen diese prinzipiell im Verdacht, durch die Stimulation verursacht worden zu sein (Candidi et al., 2008; Knops et al., 2006; Orosz et al., 2012). Zum Zweck der objektiven Analyse der Sprachleistung des einzelnen Probanden und zur Herausfilterung derartiger Sprachstörungen wurde jede Untersuchung auf Video aufgenommen (Lioumis et al., 2012). Die Kartierung beider Hemisphären nahm pro Studienteilnehmer 60 – 90 min. in Anspruch.

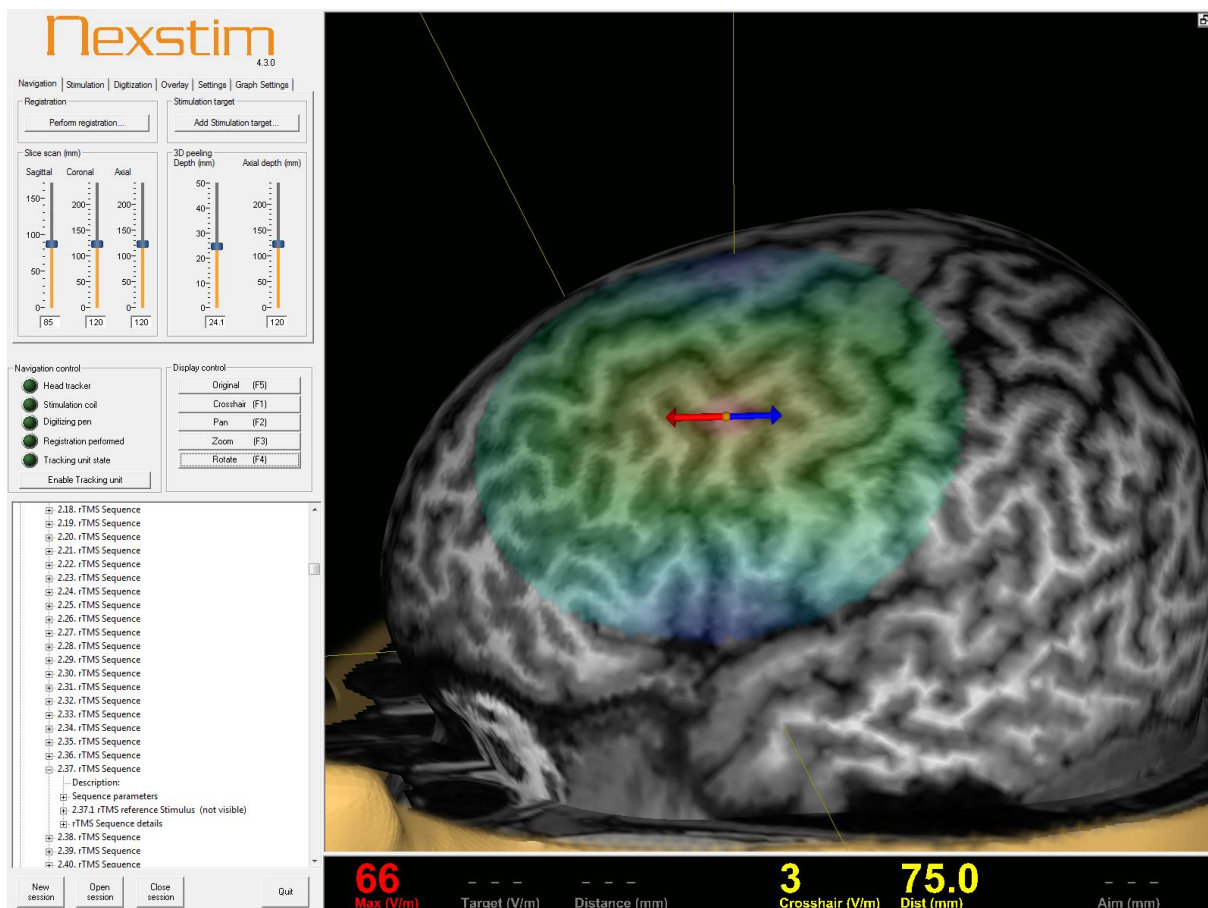


Abbildung 8: Benutzeroberfläche mit Darstellung der anterior-posterioren Spulenorientierung (rot-blauer Pfeil) an einem bestimmten Stimulationspunkt (orangener Punkt) über der cMRT-Aufnahme des Probanden. Die Feldstärke (rote Zahl im linken unteren Bildbereich) des elektrischen Feldes für diesen Stimulationspunkt wird durch das rTMS-System automatisch berechnet.

2.5.2.3.Schmerzklassifikation

Im Anschluss an die Sprachkartierung beider Hemisphären wurde jeder Proband nach seiner Einschätzung des intraprozedural erfahrenen Schmerzes gefragt. Zur Objektivierung und besseren Vergleichbarkeit der Probandenaussagen wurde die visuelle Analogskala (VAS) herangezogen. Die Aussage „kein Schmerz“ wurde mit 0 Punkten bewertet, während der Aussage „stärkster vorstellbarer Schmerz“ 10 Punkte als Maximalwert der Skala zugeschrieben wurden. Zunächst sollte der subjektiv empfundene Schmerz während Stimulation über der linken und rechten Temporalregion zu einem Punktwert im Sinne der VAS zusammengefasst werden. Im Anschluss daran erfolgte die Schmerzklassifikation aller restlichen links- und rechtsseitigen Areale zusammen. Die Befragung des einzelnen Probanden ergab folglich zwei Punktwerte (VAS_{temporal} & VAS_{Konvexität}).

2.6. Datenauswertung

2.6.1. Filterung von Stimulationspunkten

Während der Sprachkartierung mittels rTMS wurde jeder gewählte Stimulationspunkt genau drei Mal hintereinander stimuliert. Um festzulegen, welche kortikale Region dabei tatsächlich aufgrund von rTMS fehleranfällig wurde, stellten sich folgende Definitionen für positive beziehungsweise negative Stimulationspunkte als sinnvoll heraus:

Positiver Stimulationspunkt: Ein Stimulationspunkt wurde als positiv angesehen, falls mindestens einer der Stimulationsimpulse einen Sprachfehler gleich welcher Kategorie provozieren konnte.

Negativer Stimulationspunkt: Ein Stimulationspunkt wurde als negativ angesehen, falls keiner der Stimulationsimpulse einen Sprachfehler einer beliebigen Kategorie hervorrufen konnte.

2.6.2. Fehlerkategorisierung

Die Auswertung der Sprachkartierung bezüglich provozierter Sprachfehler erfolgte durch Analyse der Untersuchungsvideos (Lioumis et al., 2012). Zunächst wurde die aufgezeichnete Ausgangsleistung analysiert, um sich einen Eindruck von der individuellen Aussprache und Antwortlatenz eines jeden Probanden zu machen. Es folgte der parallele Vergleich von rTMS-Untersuchungsvideo und Ausgangsleistungs-Video zur Herausfilterung von Sprachstörungen. Die so erhaltenen Fehler wurden unmittelbar im Anschluss an ihre Registrierung wie folgt eingeteilt (Corina et al., 2010):

Sprachausfall: Kompletter Ausfall der Sprache während der Stimulation (keine verbale Reaktion auf ein gezeigtes Objekt).

Sprachleistung: Veränderung der Sprache durch z. B. Stottern, verwaschene Aussprache oder ungewöhnliche Betonung (z. B. „A... A... Auto“ anstelle von „Auto“). Sowohl Dysarthrie als auch Apraxie fallen unter diese Kategorie.

Verzögerung: Verspätete Antwort im Vergleich zur Ausgangsleistung (z. B. „Mh... Auto“ anstelle von „Auto“).

Neologismus: Neubildung eines nicht existenten Wortes (z. B. „Ansche“ anstelle von „Auto“).

Semantischer Fehler: Verwechslung des eigentlichen Objektes mit einem semantisch ähnlichen Objekt (z. B. „Bus“ anstelle von „Auto“).

Phonologischer Fehler: Unspezifische phonetische Veränderung des eigentlich richtigen Wortes (z. B. „Auso“ anstelle von „Auto“).

Unspezifische Fehler, die nicht aufgrund kortikaler Stimulation, sondern in Folge von Muskelstimulation, Non-Compliance oder zu starkem Schmerz entstanden waren, wurden nicht genauer kategorisiert und auch nicht in die weitere Fehleranalyse miteinbezogen.

2.6.3. Anatomische Häufigkeitsverteilung der Fehler

Die Lokalisation der Spule auf der Kopfoberfläche wurde während der Impulsabgabe mit dem dreidimensionalen, anatomischen Datensatz der cMRT-Bildgebung korreliert (Abbildung 8). Ein Modellierungsprogramm übernahm die notwendigen Berechnungen in Echtzeit. Dieses Programm fusionierte die Koordinaten der oberflächlichen Stimulation mit den entsprechenden intrakraniellen Stimulationspunkten und bildete das Ergebnis anschließend auf der dreidimensionalen cMRT-Aufnahme ab. Wann immer eine Bewegung der Stimulationsspule erfolgte, konnte diese örtliche Veränderung gleichzeitig zur Bewegung exakt auf der kortikalen cMRT-Aufnahme des jeweiligen Probanden nachverfolgt werden. Die tatsächliche Stimulation wurde durch dieses System räumlich präzise auf dem Kortex visualisiert. Somit wurde ein Zusammenhang zwischen der oberflächlichen Position der Stimulationsspule und der entsprechenden neuroanatomischen Lage hergestellt.

In Bezug auf deskriptive Auswertungen folgt diese Studie der bisher gültigen Konvention für Sprachkartierungen mittels DCS. In DCS-basierten Studien war es bislang gängig, zur Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse zunächst den Quotienten aus der Fehleranzahl und Stimulationsanzahl pro kortikaler Region für alle Individuen einer Gruppe abzubilden, um im Anschluss daran das Verhältnis von Individuen mit Sprachfehlern zur Gesamtzahl aller Individuen pro kortikaler Region zu berechnen (Corina et al., 2010; Ius et al., 2011; Sanai et al., 2008). Daraus lassen sich folgenden Definitionen ableiten:

$$\textbf{Fehlerrate} = \frac{\text{Anzahl der Fehler}}{\text{Anzahl der Stimulationen}}$$

Der Quotient aus der Fehleranzahl einer Fehlerkategorie oder Gesamtfehlerzahl und der Stimulationsanzahl einer CPS-Region ergibt die entsprechende Fehlerrate für diese CPS-Region. Diese Rate kann als Prozentwert angegeben werden.

$$\textbf{Fehlerratio} = \frac{\text{Anzahl der Fehler}}{\text{Gesamtfehlerzahl}}$$

Der Quotient aus der Fehleranzahl einer Fehlerkategorie und der Gesamtfehlerzahl einer CPS-Region ergibt die entsprechende Fehlerratio für diese CPS-Region. Für diesen Wert ist eine Angabe in Prozent möglich.

$$\textbf{Probandenanteil mit Sprachfehlern} = \frac{\text{Anzahl der Probanden mit Fehlern}}{\text{Anzahl der Probanden}}$$

Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Gesamtanzahl an Probanden einer CPS-Region ergibt den Probandenanteil mit Sprachfehlern für diese CPS-Region. Dieser Wert kann in Prozent angegeben werden.

Für die weitere Datenanalyse, das Zusammenbringen von Fehlern mit den korrespondierenden anatomischen Strukturen und die Visualisierung fehleranfälliger kortikaler Strukturen wurde das CPS (Corina et al., 2005; Corina et al., 2010) in Kombination mit einer spezifischen Farbkodierung verwendet (Abbildungen 9 und 10, Tabellen 1, 2 und 3). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, unterteilt das CPS sowohl die linke als auch die rechte Hemisphärenoberfläche in jeweils 37 anatomische Regionen (Abbildungen 9 und 10). Die kortikalen Gyri eines jeden Probanden, die durch die entsprechenden CPS-Felder abgebildet werden sollten, wurden über die dreidimensionalen cMRT-Aufnahmen identifiziert (Corina et al., 2005; Corina et al., 2010). Ziel der Kartierung ist letztendlich die Projektion der gewonnenen rTMS-Daten auf einem in 37 Parzellen unterteilten Abbild des Gehirns. Diese Übertragung erlaubt die statistische Analyse von Fehlerfrequenz und Fehlerverteilung, was für einen Vergleich der einzelnen Probanden untereinander und mit dem kompletten Studienkollektiv unerlässlich ist.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, existieren in der aktuellen Literatur zahlreiche Hinweise für einen geschlechtsbedingten Unterschied in der Verteilung von für die Sprachfunktion relevanten Gehirnarealen (Hirnstein et al., 2013; Jaeger et al., 1998; Kansaku and Kitazawa, 2001; Kansaku et al., 2000; Pugh et al., 1996; Shaywitz et al., 1995). Daher erfolgte die Auswertung, weitergehende Analyse sowie Darstellung der Stimulationsergebnisse prinzipiell für beide Geschlechter zusammen als auch geschlechtergetrennt.



Abbildung 9: CPS der linken Hemisphäre (in Anlehnung an Corina et al., 2010).

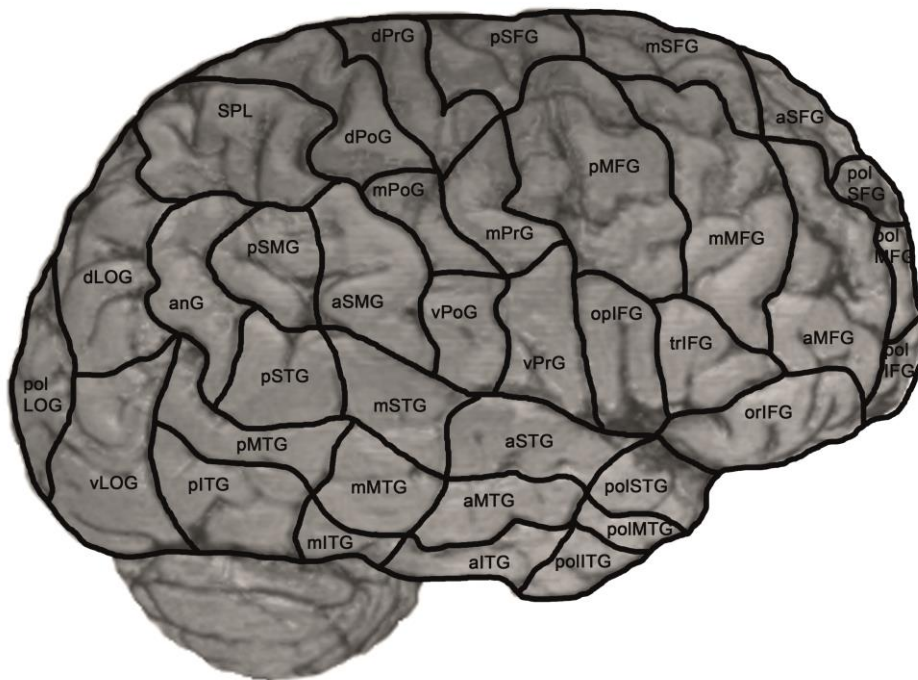


Abbildung 10: CPS der rechten Hemisphäre (in Anlehnung an Corina et al., 2010).

Abkürzung	Anatomische Bezeichnung
aITG	anteriorer Gyrus temporalis inferior
aMFG	anteriorer Gyrus frontalis medius
aMTG	anteriorer Gyrus temporalis medius
anG	Gyrus angularis
aSFG	anteriorer Gyrus frontalis superior
aSMG	anteriorer Gyrus supramarginalis
aSTG	anteriorer Gyrus temporalis superior
dLOG	dorsaler Gyrus occipitalis lateralis
dPoG	dorsaler Gyrus postcentralis
dPrG	dorsaler Gyrus praecentralis
mITG	mittlerer Gyrus temporalis inferior
mMFG	mittlerer Gyrus frontalis medius
mMTG	mittlerer Gyrus temporalis medius
mPoG	mittlerer Gyrus postcentralis
mPrG	mittlerer Gyrus praecentralis
mSFG	mittlerer Gyrus frontalis superior
mSTG	mittlerer Gyrus temporalis superior
opIFG	Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis
orIFG	Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis
pITG	posteriorer Gyrus temporalis inferior
pMFG	posteriorer Gyrus frontalis medius
pMTG	posteriorer Gyrus temporalis medius
polIFG	polarer Gyrus frontalis inferior
polITG	polarer Gyrus temporalis inferior
polLOG	polarer Gyrus occipitalis lateralis
polMFG	polarer Gyrus frontalis medius
polMTG	polarer Gyrus temporalis medius
polSFG	polarer Gyrus frontalis superior
polSTG	polarer Gyrus temporalis superior
pSFG	posteriorer Gyrus frontalis superior,
pSMG	posteriorer Gyrus supramarginalis,
pSTG	posteriorer Gyrus temporalis superior
SPL	Lobus parietalis superior
trIFG	Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis
vLOG	ventraler Gyrus occipitalis lateralis
vPoG	ventraler Gyrus postcentralis
vPrG	ventraler Gyrus praecentralis

Tabelle 1: Anatomische Bezeichnungen und Abkürzungen des CPS.

Fehlerkategorie	Alle Fehler, alle Fehler ohne Verzögerungen	Sprachausfall, Leistungsfehler, Verzögerung	Neologismus, phonologischer & semantischer Fehler
grau	0 – 4%	0 + 1%	0%
hellgelb	5 – 10%	2 + 3%	1%
gelb	11 – 15%	4 + 5%	2%
orange	16 – 20%	6 + 7%	3%
karminrot	21 – 25%	8 + 9%	4%
bordeauxrot	> 25%	> 9%	> 4%

Tabelle 2: Farbkodierung für CPS-Abbildungen zur Darstellung des Fehleranteils.

Die angegebenen Prozentwerte ergeben sich aus folgendem Quotienten: Fehleranzahl pro CPS-Region / Anzahl Stimulationen in dieser Region.

Fehlerkategorie	Alle Fehler, alle Fehler ohne Verzögerungen, Sprachausfall, Leistungsfehler, Verzögerung	Neologismus, phonologischer & semantischer Fehler
grau	0 – 14%	0 – 4%
hellgelb	15 – 29%	5 – 9%
gelb	30 – 49%	10 – 14%
orange	50 – 69%	15 – 19%
karminrot	70 – 89%	20 – 24%
bordeauxrot	90 – 100%	25 – 100%

Tabelle 3: Farbkodierung für CPS-Abbildungen zur Darstellung des Probandenanteils mit Fehlern.

Die angegebenen Prozentwerte ergeben sich aus folgendem Quotienten: Probandenanzahl mit Fehlern pro CPS-Region / Gesamtanzahl der Probanden.

2.7. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Verteilung von probandenassoziierten Merkmalen sowie Stimulationsparametern wurde jeweils ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für die Analyse von Unterschieden zwischen den beiden nach Geschlechtern aufgeteilten Gruppen wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte jeweils als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD). Des Weiteren wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant angesehen.

Um zusätzlich zur rein deskriptiven Darstellung der Stimulationsergebnisse einer jeden CPS-Region auch Gruppen kortikaler Regionen mit ähnlichen Fehlerverteilungsprofilen, welche für ähnliche funktionelle Eigenschaften der Regionen stehen, bilden zu können, wurde eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) auf Basis der ermittelten Fehlerraten durchgeführt. Im Gegensatz zu manch anderem statistischen Verfahren hat die PCA den Vorteil, dass sie alle Fehlerraten berücksichtigt und damit eine umfassende Gruppierung aller fehleranfälligen kortikalen Regionen in einem gut verständlichen, zweidimensionalen Graphen erlaubt. Durch die entstandene graphische Darstellung des PCA-Ergebnisses können auch anatomisch-funktionelle Zusammenhänge einzelner CPS-Regionen leicht erfasst werden. Zur Charakterisierung der Fehleranfälligkeit verschiedener CPS-Regionen in Bezug auf die einzelnen Fehlerkategorien wurde die PCA zudem auf jede einzelne Kategorie angewendet. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme der `prcomp` function in R (R 3.0.0; R Development Core Team, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

3. ERGEBNISSE

3.1. Kohortenassoziierte Merkmale

3.1.1. Probandenkollektiv

Gemäß den Einschlusskriterien für Probanden konnte die Studie an insgesamt 50 Probanden erfolgreich zum Abschluss gebracht werden. Die rTMS-Untersuchung erfolgte an den 25 weiblichen und 25 männlichen Probanden im Anschluss an Aufklärung und Bildgebung zwischen Mai 2011 und Januar 2012. Dabei wurde bei allen Probanden sowohl die linke als auch die rechte Gehirnhälfte kartiert.

Die 50 Probanden, an denen die rTMS-Kartierung durchgeführt wurde, waren alle rechtshändig, gesund und gaben die deutsche Sprache als einzige Primärsprache an.

3.1.2. Altersstruktur

Da die Probanden in erster Linie aus laufenden Semestern der medizinischen Fakultät der TU München rekrutiert wurden, konnte eine relativ homogene Altersverteilung erzielt werden. Ein p-Wert von 0,5095 belegt, dass keine signifikanten Altersunterschiede zu verzeichnen waren. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Altersstruktur des Probandenkollektivs.

Geschlecht	weiblich	männlich	p
Alter (MW ± SD)	25,0 ± 2,0	26,8 ± 7,4	0,5095
Median	24,6	24,8	-
Minimalwert	22,3	22,5	-
Maximalwert	30,3	60,2	-

Tabelle 4: Altersstruktur des Probandenkollektivs.

3.1.3. Intraprozedurale Schmerzklassifikation

Unmittelbar im Anschluss an die rTMS wurden alle Probanden aufgefordert, sich bezüglich der Schmerzhaftigkeit der Untersuchung zu äußern. Aufgrund der möglichen, direkten Stimulation von temporalen Muskelfasern durch rTMS-Impulse kann es je nach Lokalisation der Magnetspule auf der Schädeloberfläche zu einer individuell unterschiedlichen Schmerzwahrnehmung kommen.

Insgesamt tolerierten alle Probanden die Magnetstimulation gut, es musste keine Sitzung aufgrund von für den Probanden unerträglichem Schmerz vorzeitig beendet werden. Darüber hinaus reklamierte kein Proband eine Absenkung der Stimulationsintensität zur Linderung des intraprozeduralen Schmerzerlebens. Trotzdem wurden die Regionen orIFG, poSTG, poIMTG, aMTG zusammen mit weiteren frontal liegenden Gehirnarealen von der Stimulation ausgenommen, um dem jeweiligen Probanden zu starke Schmerzereignisse zu ersparen. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es zu keinen signifikanten Unterschieden in Bezug auf die Schmerzwahrnehmung kam (Tabelle 5).

Geschlecht		weiblich	männlich	p
Schmerz (VAS) (MW ± SD)	temporale Regionen	5,6 ± 2,0	5,1 ± 1,4	0,2073
	Konvexität	2,2 ± 1,5	1,9 ± 1,2	0,5411
Median	temporale Regionen	6	5	-
	Konvexität	2	2	-
Minimalwert	temporale Regionen	2	2	-
	Konvexität	0	0	-
Maximalwert	temporale Regionen	9	7	-
	Konvexität	6	4	-

Tabelle 5: Angaben der Probanden zum intraprozeduralen Schmerzempfinden. Zur Auswertung wurde die VAS herangezogen.

3.2. Stimulationsparameter

Betrachtet man den RMT, welcher als Prozentwert der maximalen Leistung des rTMS-Geräts angegeben werden kann (% Output), so wurde die Kartierung innerhalb der weiblichen Probandengruppe mit durchschnittlich 36,0% und innerhalb der männlichen Probandengruppe mit im Mittel 36,5% der Maximalintensität durchgeführt (Tabelle 6).

Die Intensität bezieht sich auf den prozentualen Anteil des RMT, mit dem die Stimulation tatsächlich erfolgte. Eine Intensität von 100% entspricht demzufolge einer Stimulation mit dem exakten Wert des ermittelten RMT. Der Maximalwert lag bei 111% für das weibliche und 121% für das männliche Probandenkollektiv, während der Minimalwert für beide Geschlechter 100% betrug (Tabelle 7).

Auch in Bezug auf die verschiedenen Stimulationsparameter kam es zu keinen signifikanten Unterschieden, was sich anhand der p-Werte für den RMT, die Intensität sowie die Frequenz feststellen lässt (Tabellen 6, 7, 8).

Geschlecht	weiblich	männlich	p
RMT (% Output) (MW ± SD)	36,0 ± 6,9	36,5 ± 6,4	0,6405
Median	36	35	-
Minimalwert	25	25	-
Maximalwert	55	49	-

Tabelle 6: Überblick über den jeweils individuell bestimmten RMT.

Geschlecht	weiblich	männlich	p
Intensität (% RMT) (MW ± SD)	100,4 ± 2,1	102,4 ± 6,8	0,2836
Median	100	100	-
Minimalwert	100	100	-
Maximalwert	110	120	-

Tabelle 7: Überblick über die Stimulationsintensitäten.

Geschlecht		weiblich	männlich	p
Frequenz	5 Hz / 5 Impulse	10	7	0,2985
	7 Hz / 5 Impulse	10	8	
	7 Hz / 7 Impulse	5	10	

Tabelle 8: Überblick über die Stimulationsfrequenzen.

3.3. Fehlerverteilung linke Hemisphäre

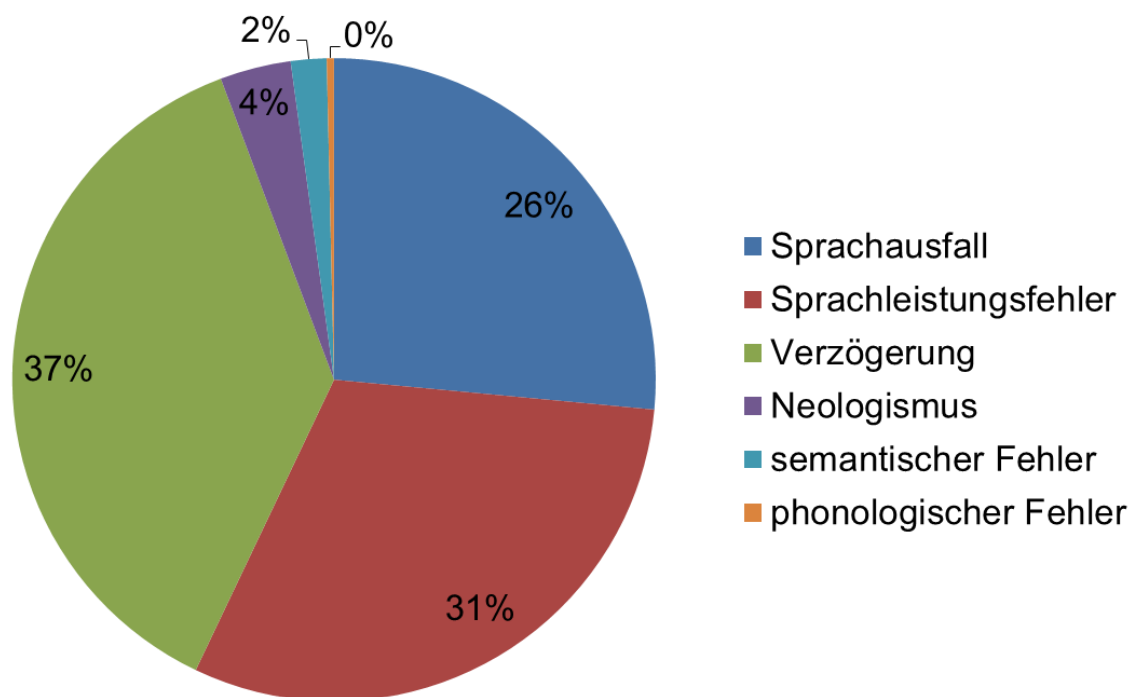


Abbildung 11: Darstellung des prozentualen Anteils jeder Fehlerkategorie an der Gesamtzahl aller Fehler pro Stimulation.

3.3.1. Kategorie „alle Fehler“

Diese Kategorie stellt einen Überblick über die Gesamtzahl aller Fehler dar, die während der Sprachkartierung der linken Hemisphäre aufgetreten sind. Die insgesamt 19.817 linkshemisphärischen Stimulationen provozierten 4.123 Fehler von unterschiedlicher Kategorie, was einer Fehlerrate von 20,8% entspricht (Abbildung 11, Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Betrachtet man nur die Gruppe der 25 weiblichen Probanden, so verursachten 10.238 Stimulationen 2.032 Sprachfehler, was einer Fehlerrate von 19,8% gleichkommt. Ein Großteil dieser Fehler ließ sich durch Stimulation des typischen Broca-Areals provozieren. Allein dort konnten durch 1.218 Stimulationen 293 Sprachstörungen hervorgerufen werden bei einer Fehlerrate von 24%. Darüber hinaus provozierte die Stimulation von das Broca-Areal umgebenden Strukturen zahlreiche Fehler: Die Region des pMFG stellt sich mit einer Fehlerrate von 23% dar, die Region des aMFG mit 20%. Auch die Regionen des vPrG (Fehlerrate: 28%) und des mPrG (Fehlerrate: 20%) fallen durch einen hohen Anteil an Fehlern pro Stimationsanzahl auf (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 12, 13a, 14 und 15a).

In der Gruppe der 25 männlichen Studienteilnehmer konnten die insgesamt 9.579 linkshemisphärischen Stimulationen 2.091 Sprachfehler hervorrufen. Dies entspricht einer Fehlerrate von 21,8%. Ähnlich wie bei den weiblichen Probanden wurden die meisten Fehler im Bereich des Broca-Areals beobachtet, wobei hier 1.011 Stimulationen zu 275 Fehlern führten, was einer Fehlerrate von 27% gleichkommt. Auch die benachbarten Regionen förderten unter Stimulation bei einer Rate von 25% in der Region des pMFG ähnlich viele Fehler zu Tage. Ebenfalls vergleichbar mit den Ergebnissen der weiblichen Probandengruppe sind die hohen Fehlerraten in den Bereichen des vPrG (35%) und des mPrG (27%) (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 12, 13b, 14 und 15b).

Während die Stimulation eher anterior gelegener Gehirnstrukturen (vPrG, opIFG, trIFG, pMFG, mMFG) bei beiden Geschlechtern vergleichbare Gesamtfehlerzahlen hervorrufen konnte, kann dies von weiter posterior lokalisierten Regionen (aSMG, pSMG, anG, pSTG) nicht behauptet werden: Hier traten innerhalb der Gruppe männlicher Probanden gleich an mehreren Stellen deutlich höhere Fehlerraten auf als bei den weiblichen. Vor allem in den Regionen des aSMG (Fehlerrate: 24%) und mSTG (Fehlerrate: 23%) fällt beim männlichen Probandenkollektiv eine höhere Fehlerzahl auf. Bei den weiblichen Probanden stellte sich aSMG lediglich mit 17% dar, mSTG weist eine Rate von 20% auf (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 12, 13a und b, 14, 15a und b).

Region	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
aITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aMFG	1	0,33	0	0,00	2	0,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	15	0,20
aMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
anG	35	0,42	12	0,14	34	0,41	0	0,00	0	0,00	2	0,02	83	741	0,11
aSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aSMG	61	0,43	29	0,21	47	0,33	2	0,01	0	0,00	2	0,01	141	834	0,17
aSTG	6	0,55	2	0,18	3	0,27	0	0,00	0	0,00	0	0,00	11	72	0,15
dLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
dPoG	8	0,57	2	0,14	4	0,29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	14	201	0,07
dPrG	8	0,32	6	0,24	11	0,44	0	0,00	0	0,00	0	0,00	25	249	0,10
mITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
mMFG	22	0,23	23	0,24	39	0,41	7	0,07	0	0,00	4	0,04	95	405	0,23
mMTG	0	0,00	1	0,33	1	0,33	1	0,33	0	0,00	0	0,00	3	57	0,05
mPoG	21	0,32	9	0,14	36	0,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	66	411	0,16
mPrG	37	0,30	24	0,20	57	0,47	2	0,02	0	0,00	2	0,02	122	615	0,20
mSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
mSTG	20	0,32	15	0,24	25	0,40	2	0,03	0	0,00	0	0,00	62	315	0,20
opIFG	81	0,28	88	0,30	112	0,38	9	0,03	1	0,00	2	0,01	293	1218	0,24
orIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
piTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pMFG	90	0,24	94	0,25	147	0,39	25	0,07	5	0,01	17	0,04	378	1629	0,23
pMTG	0	0,00	1	0,20	4	0,80	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5	27	0,19
polIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pSFG	4	0,44	0	0,00	4	0,44	0	0,00	0	0,00	1	0,11	9	300	0,03
pSMG	25	0,31	9	0,11	43	0,53	3	0,04	0	0,00	1	0,01	81	417	0,19
pSTG	10	0,45	3	0,14	8	0,36	1	0,05	0	0,00	0	0,00	22	156	0,14
SPL	5	0,71	1	0,14	1	0,14	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7	108	0,06
trIFG	15	0,34	9	0,20	19	0,43	1	0,02	0	0,00	0	0,00	44	405	0,11
vLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
vPoG	63	0,31	69	0,34	66	0,32	2	0,01	0	0,00	5	0,02	205	753	0,27
vPrG	85	0,23	135	0,37	132	0,36	5	0,01	1	0,00	5	0,01	363	1310	0,28
MIN	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
MAX	90	0,71	135	0,37	147	0,80	25	0,33	5	0,01	17	0,11	378	1629	0,28
MW	16,14	0,19	14,38	0,11	21,49	0,24	1,62	0,02	0,19	0,00	1,11	0,01	54,92	276,7	0,09

Tabelle 9: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

Region	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
aITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aMFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
anG	19	0,61	3	0,10	9	0,29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	31	705	0,04
aSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aSMG	46	0,26	42	0,24	77	0,44	5	0,03	0	0,00	7	0,04	177	732	0,24
aSTG	7	0,26	13	0,48	6	0,22	0	0,00	0	0,00	1	0,04	27	87	0,31
dLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
dPoG	10	0,53	2	0,11	6	0,32	1	0,05	0	0,00	0	0,00	19	195	0,10
dPrG	9	0,35	5	0,19	9	0,35	1	0,04	1	0,04	1	0,04	26	318	0,08
mITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
mMFG	18	0,23	25	0,32	31	0,40	2	0,03	0	0,00	2	0,03	78	459	0,17
mMTG	4	0,44	3	0,33	2	0,22	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9	48	0,19
mPoG	16	0,20	30	0,37	24	0,29	11	0,13	0	0,00	1	0,01	82	444	0,18
mPrG	39	0,27	52	0,37	37	0,26	11	0,08	2	0,01	1	0,01	142	534	0,27
mSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	18	0,00
mSTG	34	0,40	17	0,20	31	0,36	2	0,02	0	0,00	2	0,02	86	366	0,23
opIFG	49	0,18	108	0,39	104	0,38	8	0,03	1	0,00	5	0,02	275	1011	0,27
orIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
piTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pMFG	78	0,20	122	0,31	157	0,40	28	0,07	3	0,01	7	0,02	395	1575	0,25
pMTG	2	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	6	0,33
polIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pSFG	0	0,00	0	0,00	2	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	195	0,01
pSMG	27	0,45	9	0,15	22	0,37	1	0,02	0	0,00	1	0,02	60	405	0,15
pSTG	5	0,33	4	0,27	6	0,40	0	0,00	0	0,00	0	0,00	15	135	0,11
SPL	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	51	0,00
trIFG	11	0,32	10	0,29	9	0,26	2	0,06	0	0,00	2	0,06	34	330	0,10
vLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
vPoG	36	0,24	57	0,39	48	0,32	5	0,03	0	0,00	2	0,01	148	591	0,25
vPrG	85	0,18	227	0,47	159	0,33	10	0,02	1	0,00	1	0,00	483	1374	0,35
MIN	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
MAX	85	1,00	227	0,48	159	1,00	28	0,13	3	0,04	7	0,06	483	1575	0,35
MW	13,38	0,17	19,70	0,13	19,97	0,18	2,35	0,02	0,22	0,00	0,89	0,01	56,51	258,9	0,10

Tabelle 10: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des männlichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

P	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
1	26	0,36	12	0,16	33	0,45	1	0,01	0	0,00	1	0,01	73	357	0,20
2	10	0,13	33	0,43	29	0,38	4	0,05	0	0,00	1	0,01	77	489	0,16
3	4	0,24	1	0,06	11	0,65	1	0,06	0	0,00	0	0,00	17	402	0,04
4	5	0,10	11	0,22	33	0,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	49	423	0,12
5	10	0,20	9	0,18	25	0,51	1	0,02	1	0,02	3	0,06	49	414	0,12
6	75	0,61	41	0,34	6	0,05	0	0,00	0	0,00	0	0,00	122	318	0,38
7	12	0,10	60	0,50	23	0,19	19	0,16	5	0,04	0	0,00	119	459	0,26
8	20	0,24	31	0,36	34	0,40	0	0,00	0	0,00	0	0,00	85	366	0,23
9	2	0,04	8	0,15	41	0,79	1	0,02	0	0,00	0	0,00	52	492	0,11
10	24	0,29	13	0,15	38	0,45	7	0,08	0	0,00	2	0,02	84	366	0,23
11	0	0,00	42	0,71	11	0,19	3	0,05	0	0,00	3	0,05	59	336	0,18
12	107	0,54	22	0,11	67	0,34	0	0,00	0	0,00	2	0,01	198	585	0,34
13	28	0,40	15	0,21	26	0,37	0	0,00	0	0,00	1	0,01	70	321	0,22
14	44	0,35	12	0,09	71	0,56	0	0,00	0	0,00	0	0,00	127	704	0,18
15	42	0,42	14	0,14	45	0,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	101	432	0,23
16	16	0,21	35	0,47	21	0,28	0	0,00	1	0,01	2	0,03	75	450	0,17
17	9	0,14	19	0,30	35	0,55	1	0,02	0	0,00	0	0,00	64	483	0,13
18	10	0,16	19	0,30	32	0,51	1	0,02	0	0,00	1	0,02	63	354	0,18
19	21	0,22	22	0,23	52	0,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	95	519	0,18
20	17	0,21	37	0,46	22	0,28	2	0,03	0	0,00	2	0,03	80	291	0,27
21	47	0,30	34	0,22	44	0,28	13	0,08	0	0,00	18	0,12	156	540	0,29
22	20	0,29	13	0,19	35	0,50	1	0,01	0	0,00	1	0,01	70	294	0,24
23	42	0,41	11	0,11	47	0,46	0	0,00	0	0,00	2	0,02	102	297	0,34
24	2	0,17	6	0,50	3	0,25	0	0,00	0	0,00	1	0,08	12	258	0,05
25	4	0,12	12	0,36	11	0,33	5	0,15	0	0,00	1	0,03	33	276	0,12
MIN	0	0,00	1	0,06	3	0,05	0	0,00	0	0,00	0	0,00	12	258	0,04
MAX	107	0,61	60	0,71	71	0,79	19	0,16	5	0,04	18	0,12	198	704	0,38
MW	23,88	0,25	21,28	0,28	31,80	0,42	2,40	0,03	0,28	0,00	1,64	0,02	81,28	409,0	0,20

Tabelle 11: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro Proband (P) innerhalb des weiblichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

P	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
1	51	0,55	18	0,20	21	0,23	0	0,00	0	0,00	2	0,02	92	279	0,33
2	5	0,08	32	0,51	20	0,32	3	0,05	1	0,02	2	0,03	63	300	0,21
3	28	0,21	41	0,31	58	0,44	4	0,03	1	0,01	0	0,00	132	597	0,22
4	30	0,41	22	0,30	20	0,27	1	0,01	0	0,00	1	0,01	74	378	0,20
5	65	0,34	30	0,16	84	0,44	6	0,03	1	0,01	3	0,02	189	789	0,24
6	14	0,31	11	0,24	19	0,42	0	0,00	0	0,00	1	0,02	45	378	0,12
7	22	0,38	22	0,38	14	0,24	0	0,00	0	0,00	0	0,00	58	360	0,16
8	15	0,21	11	0,16	41	0,59	1	0,01	0	0,00	2	0,03	70	426	0,16
9	9	0,22	14	0,34	13	0,32	4	0,10	0	0,00	1	0,02	41	447	0,09
10	13	0,24	10	0,18	30	0,55	2	0,04	0	0,00	0	0,00	55	342	0,16
11	14	0,33	2	0,05	26	0,60	0	0,00	0	0,00	1	0,02	43	387	0,11
12	7	0,11	16	0,25	34	0,53	1	0,02	0	0,00	6	0,09	64	366	0,17
13	2	0,03	51	0,71	14	0,19	3	0,04	2	0,03	0	0,00	72	300	0,24
14	0	0,00	99	0,83	16	0,13	2	0,02	0	0,00	2	0,02	119	354	0,34
15	28	0,12	124	0,51	40	0,17	48	0,20	0	0,00	1	0,00	241	591	0,41
16	1	0,02	23	0,40	32	0,56	0	0,00	1	0,02	0	0,00	57	312	0,18
17	22	0,21	42	0,41	32	0,31	5	0,05	0	0,00	2	0,02	103	363	0,28
18	24	0,51	4	0,09	18	0,38	0	0,00	0	0,00	1	0,02	47	348	0,14
19	2	0,03	48	0,61	23	0,29	2	0,03	2	0,03	2	0,03	79	339	0,23
20	48	0,42	15	0,13	47	0,41	0	0,00	0	0,00	4	0,04	114	333	0,34
21	17	0,22	28	0,36	32	0,42	0	0,00	0	0,00	0	0,00	77	294	0,26
22	1	0,03	17	0,45	19	0,50	1	0,03	0	0,00	0	0,00	38	321	0,12
23	2	0,04	18	0,39	25	0,54	1	0,02	0	0,00	0	0,00	46	294	0,16
24	28	0,47	3	0,05	26	0,44	0	0,00	0	0,00	2	0,03	59	321	0,18
25	47	0,42	28	0,25	35	0,31	3	0,03	0	0,00	0	0,00	113	360	0,31
MIN	0	0,00	2	0,05	13	0,13	0	0,00	0	0,00	0	0,00	38	279	0,09
MAX	65	0,55	124	0,83	84	0,60	48	0,20	2	0,03	6	0,09	241	789	0,41
MW	19,80	0,24	29,16	0,33	29,56	0,38	3,48	0,03	0,32	0,00	1,32	0,02	83,64	383,2	0,21

Tabelle 12: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro Proband (P) innerhalb des männlichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

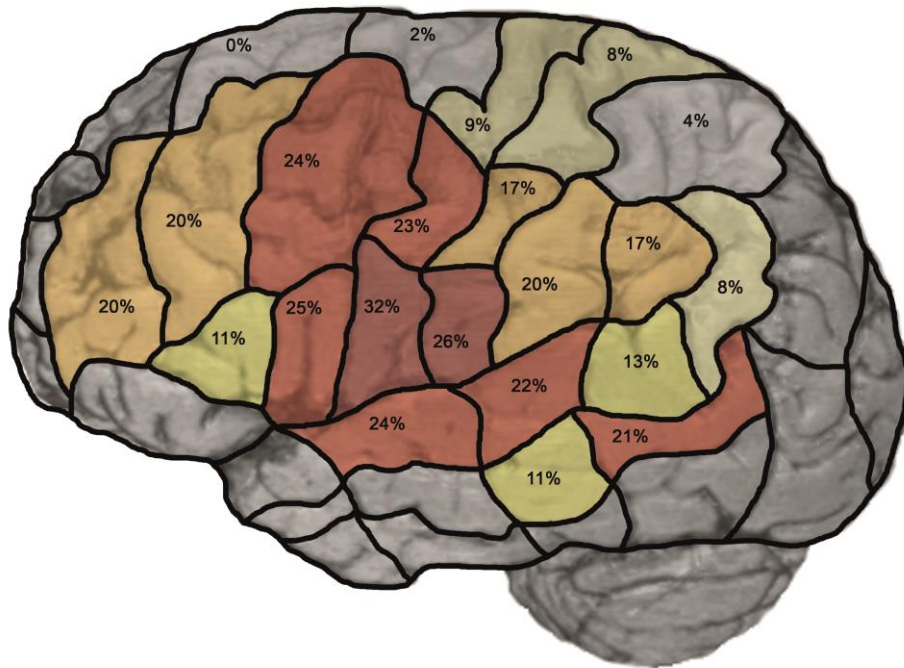


Abbildung 12: Darstellung der Fehlerrate aller durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des gesamten Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

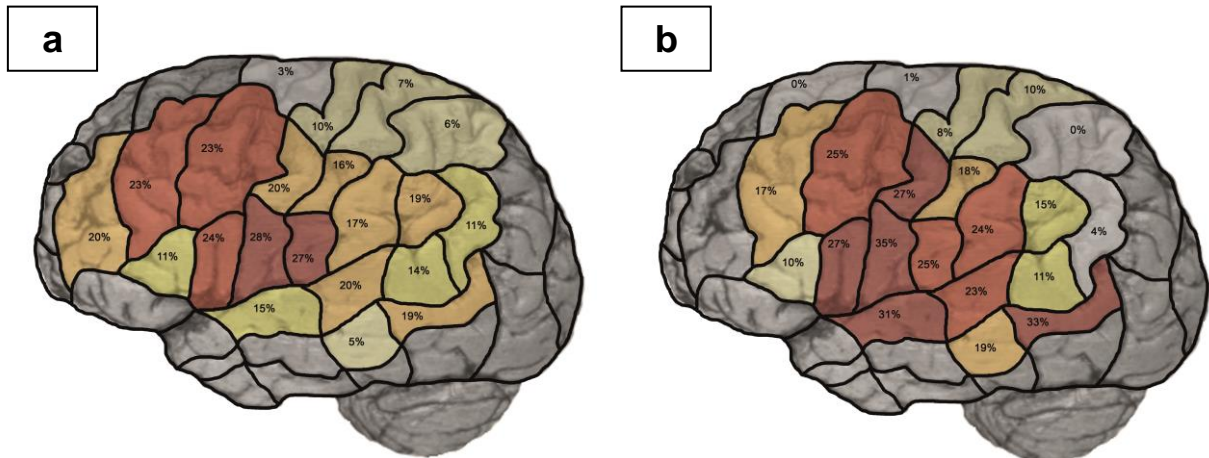


Abbildung 13: Darstellung der Fehlerrate aller durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

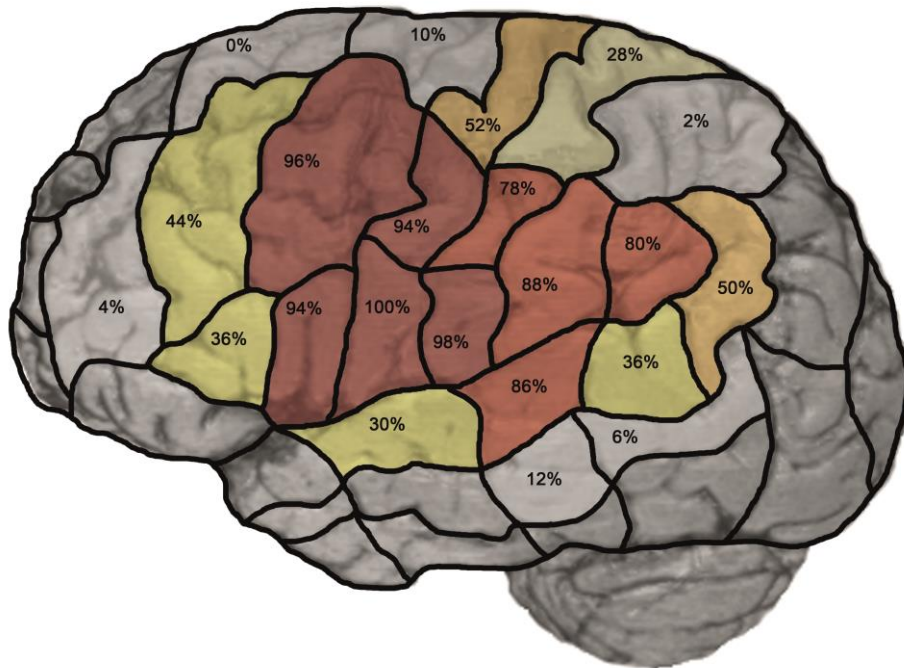


Abbildung 14: Darstellung des Anteils aller weiblichen und männlichen Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachfehlern pro Gesamtkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Gesamtanzahl an Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

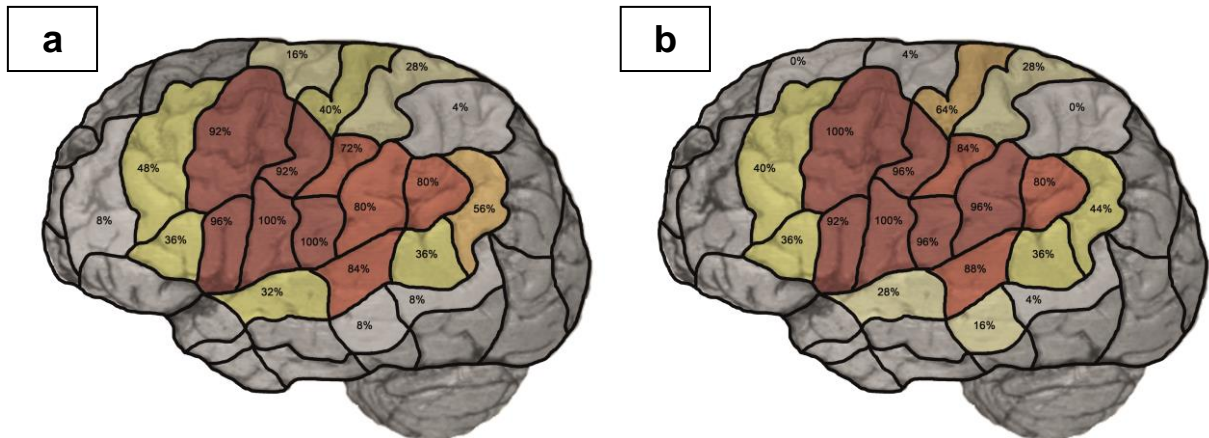


Abbildung 15: Darstellung des Anteils aller weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachfehlern pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.3.2. Kategorie „alle Fehler ohne Verzögerungen“

Betrachtet man lediglich die Gesamtfehlerzahl unter Ausschluss der Kategorie „Verzögerungen“, so lösten 19.817 Stimulationen der linken Hemisphäre insgesamt 2.589 Sprachstörungen aus. Dies führt zu einer Fehlerrate von 13,1% (Tabellen 9, 10, 11 und 12). Innerhalb der Gruppe der weiblichen Probanden riefen 10.238 Stimulationen 1.237 Fehler jedweder Art unter Ausschluss von Verzögerungen hervor, was einer Fehlerrate von 12,1% entspricht. In erster Linie konnten diese Sprachstörungen im klassischen Broca-Areal des opIFG mit einer Fehlerrate von 15% sowie benachbarten Strukturen beobachtet werden, wie zum Beispiel bei dem vPrG (Fehlerrate: 18%) oder dem vPoG (Fehlerrate: 18%) (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildung 16a).

Was die männlichen Probanden angeht, so wurden insgesamt 1.352 Fehler unter Ausschluss der Verzögerungen durch 9.579 Stimulationen provoziert, was einer Fehlerrate von 14,1% entspricht. Dabei konnten diese Sprachstörungen in erster Linie in den Regionen des vPrG (Fehlerrate: 24%), des aSTG (Fehlerrate: 24%) und des pMFG (Fehlerrate: 15%) verzeichnet werden. Im Gegensatz zu den weiblichen zeigten die männlichen Probanden vor allem eine temporale Häufung dieser Fehlerkategorie (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildung 16b).

Generell konnten Fehler aller Art ohne Miteinbezug von Verzögerungen bei 100% der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer aufgefunden werden (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

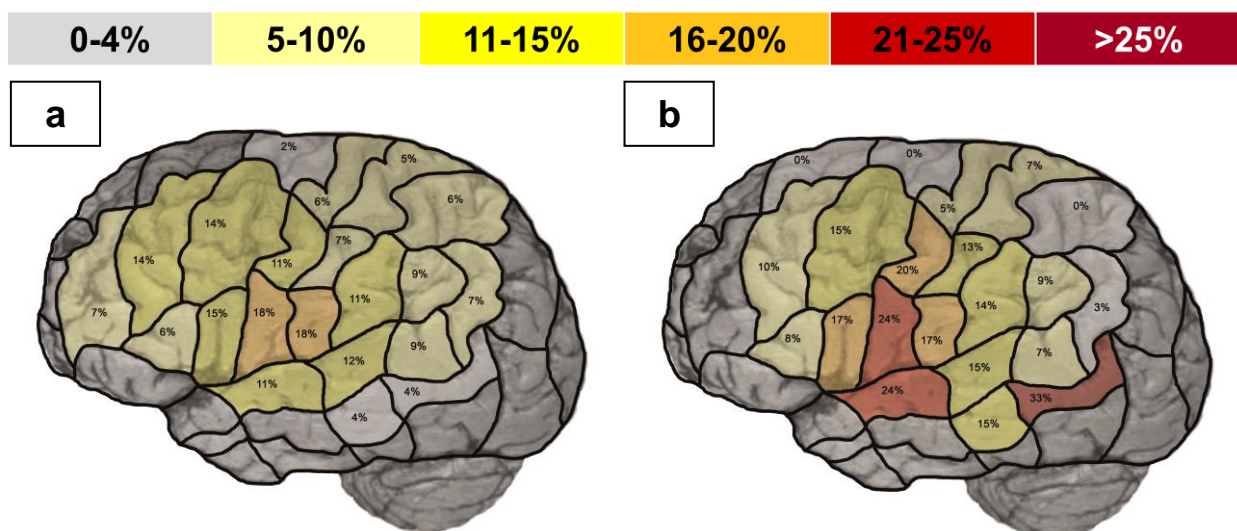


Abbildung 16: Darstellung der Fehlerrate aller durch rTMS provozierten Sprachfehler ohne Verzögerungen pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

3.3.3. Kategorie „Sprachausfall“

Die 1.092 linkshemisphärisch beobachteten Fehler der Kategorie „Sprachausfall“ machen eine Rate von 5,5% bei 19.817 Stimulationen aus (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Die weibliche Probandengruppe zeigte 597 Sprachstörungen dieser Art bei 10.238 Stimulationen, was eine Fehlerrate von 5,8% gleichkommt. Die Regionen des vPoG (Fehlerrate: 8%), aSTG (Fehlerrate: 8%), aSMG (Fehlerrate: 7%) und opIFG (Fehlerrate: 7%) wiesen im Verhältnis zu den Stimulationseignissen die meisten Sprachausfälle auf (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 17a und 18a).

Durch die 9.579 Stimulationen konnten innerhalb des männlichen Probandenkollektivs 495 Fehler der Kategorie „Sprachausfall“ provoziert werden. Dies entspricht einer Fehlerrate von 5,2%. Die höchste Rate konnte im pMTG beobachtet werden mit 33%. Darüber hinaus zeigten sowohl aSTG (Fehlerrate: 8%), mSTG (Fehlerrate: 9%) als auch mMTG (Fehlerrate: 8%) zahlreiche Fehler dieser Kategorie. Diese Verteilung stimmt in Teilen mit der der weiblichen Probandengruppe überein (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 17b und 18b). Insgesamt machten 96% der Probandinnen und 96% der Probanden Fehler dieser Kategorie während der Stimulation (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

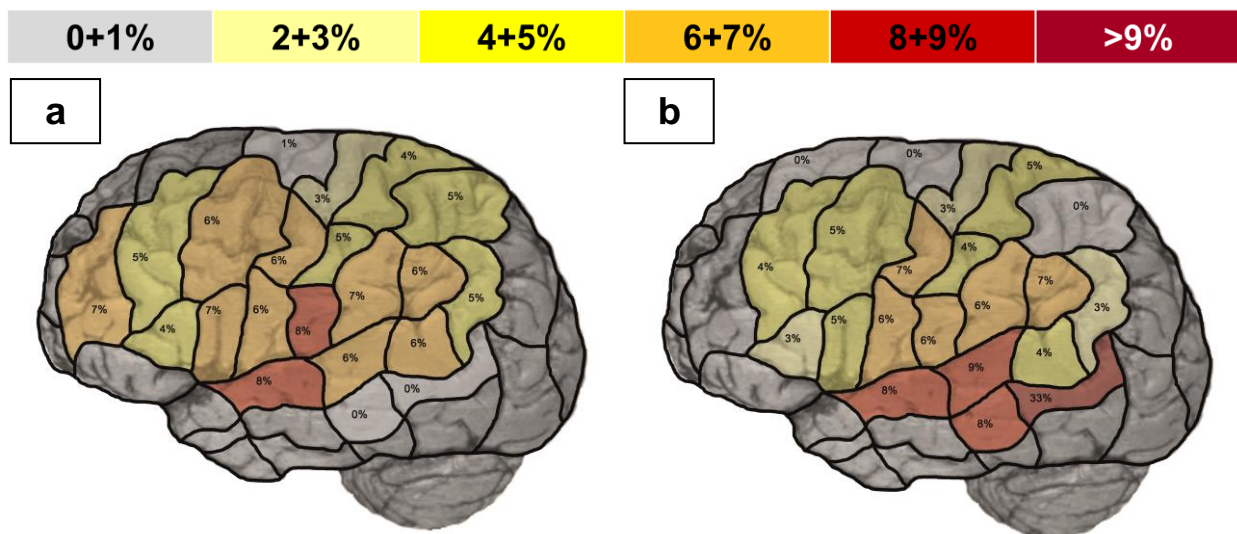


Abbildung 17: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Sprachausfälle pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

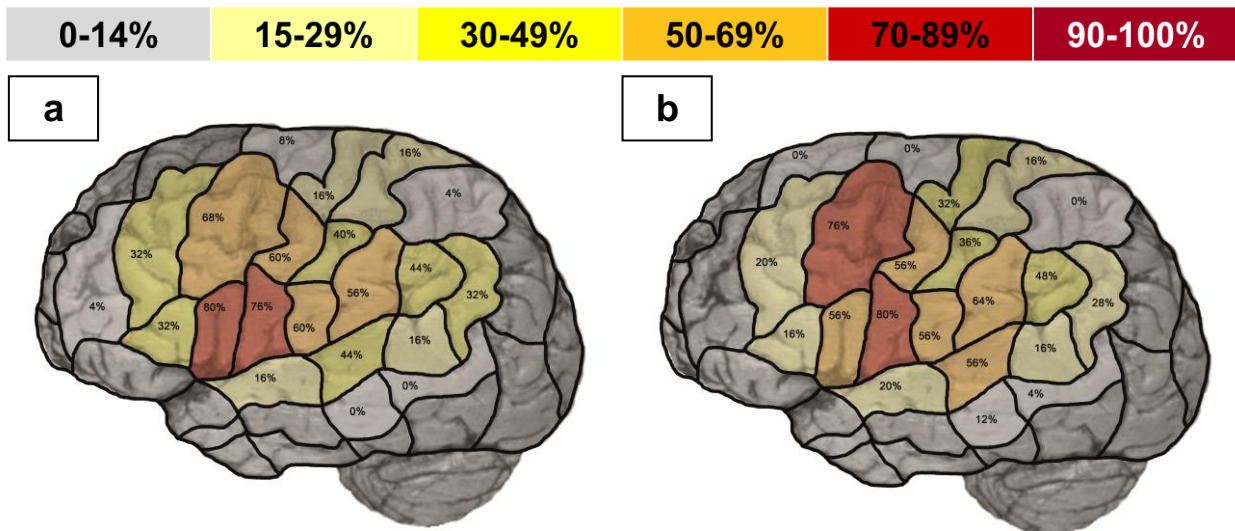


Abbildung 18: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachausfällen pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.3.4. Kategorie „Sprachleistung“

Von den 19.817 Stimulationen führten 1.261 zu Fehlern der Kategorie „Leistungsfehler“. Dieses Verhältnis entspricht einer Fehlerrate von 6,4% (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Bezieht man sich nur auf die 25 weiblichen Probanden, so riefen hier 10.238 Stimulationen 532 Sprachfehler dieser Kategorie hervor. Daraus ergibt sich eine Fehlerrate von 5,2%. Die Fehler der Sprachleistung konnten in erster Linie im Bereich von vPrG (Fehlerrate: 10%), vPoG (Fehlerrate: 9%) und opIFG (Fehlerrate: 7%) hervorgerufen werden (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 19a und 20a).

Innerhalb der männlichen Probandengruppe wurden 9.579 Stimulationen durchgeführt, die letztendlich zu 729 Leistungsfehlern führten. Dies entspricht einem im Vergleich zur weiblichen Teilnehmergruppe höheren Fehlerrate von 7,6%. Die höchste Fehlerdichte dieser Kategorie wurde im Bereich von vPrG (Fehlerrate: 17%) und aSTG (Fehlerrate: 15%) beobachtet. Zudem stellten sich der opIFG (Fehlerrate: 11%), vPoG (Fehlerrate: 10%) und mPrG (Fehlerrate: 10%) im Gegensatz zu anderen Regionen mit Fehlerraten von mindestens 10% dar (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 19b und 20b).

Diese Art von Sprachstörungen konnte bei 100% der weiblichen und 100% der männlichen Probanden durch Stimulation hervorgerufen werden (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

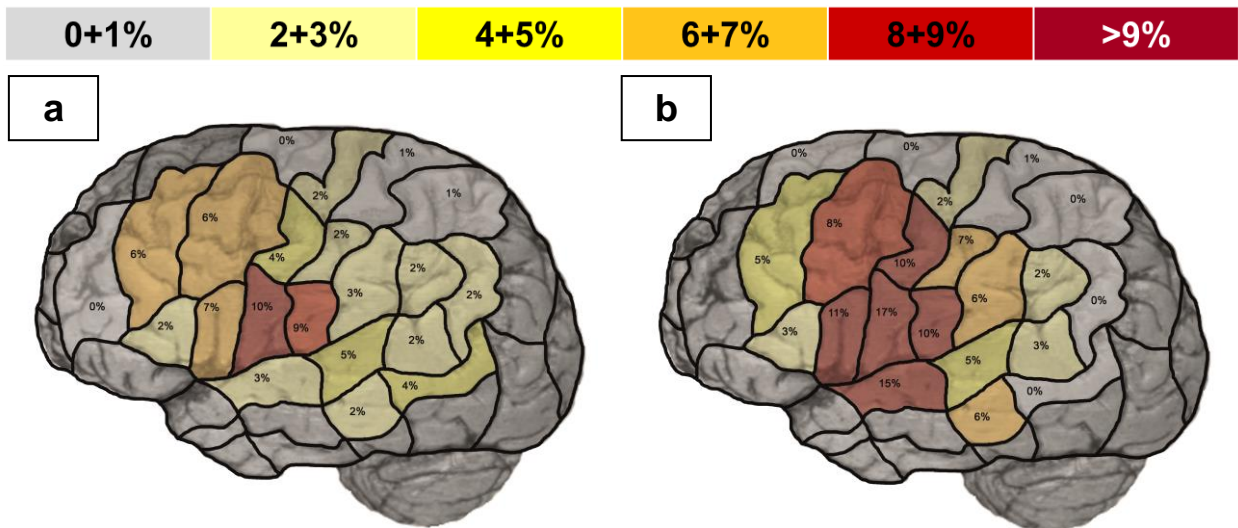


Abbildung 19: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Sprachleistungsfehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

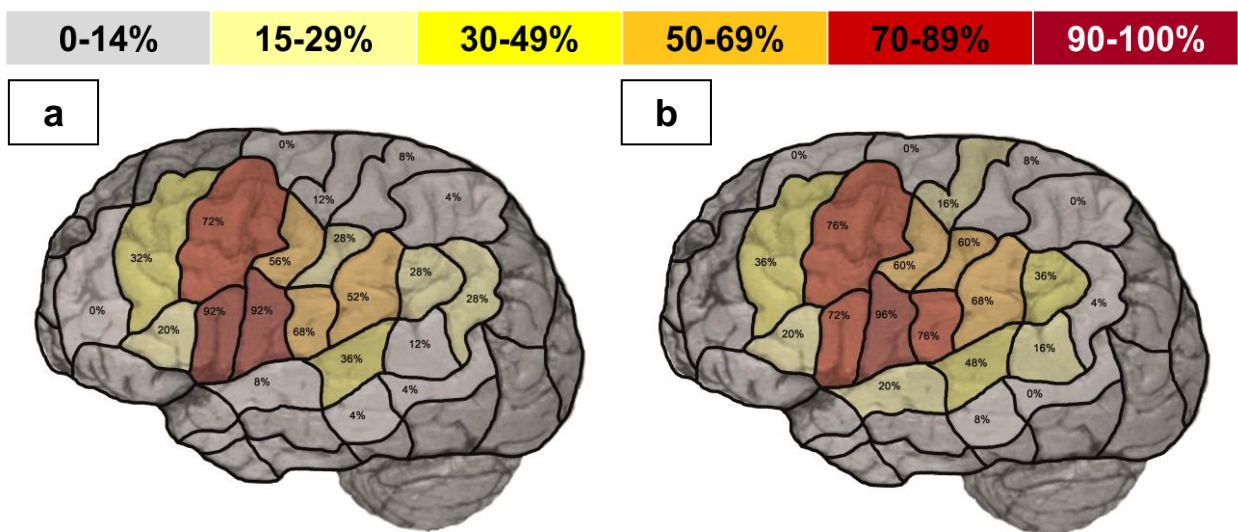


Abbildung 20: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachleistungsfehlern pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.3.5. Kategorie „Verzögerung“

Mit 1.534 Fehlern bei 19.817 Stimulationen stellt die Gruppe der Verzögerungen die größte Fehlerkategorie dar. Bei einer Fehlerrate von 7,7% liegt sie noch deutlich vor den Kategorien der Fehler der Sprachleistung und den Sprachausfällen (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

10.238 Stimulationen provozierten bei den 25 weiblichen Probanden 795 Sprachstörungen, was einer Fehlerrate von 7,8% entspricht. Dieser Fehlertypus wurde über vielen linkshemisphärischen Regionen beobachtet. Besonders hohe Fehlerraten erreichten die Regionen des pMTG (Fehlerrate: 15%), aMFG (Fehlerrate: 13%), vPrG (Fehlerrate: 10%), mMFG (Fehlerrate: 10%) und pSMG (Fehlerrate: 10%) (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 21a und 22a).

Betrachtet man die Gruppe der männlichen Studienteilnehmer, so lösten die 9.579 Stimulationen insgesamt 739 Verzögerungen aus, was zu einer im Vergleich mit der weiblichen Gruppe ähnlichen Fehlerrate von 7,7% führte. Die höchsten Quotienten von Fehleranzahl und Stimulationszahl konnten im vPrG (Fehlerrate: 12%), aSMG (Fehlerrate: 11%), pMFG (Fehlerrate: 10%) und opIFG (Fehlerrate: 10%) verzeichnet werden (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 21b und 22b).

Generell wurde auch diese Fehlerkategorie bei jeweils 100% der weiblichen beziehungsweise männlichen Probanden erzielt (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

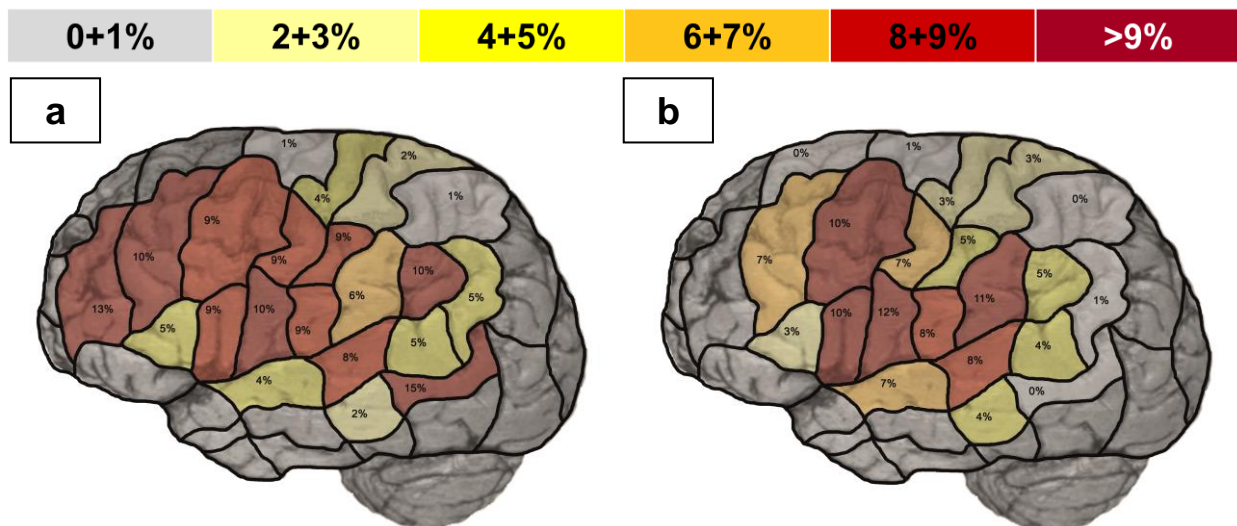


Abbildung 21: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Verzögerungen pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

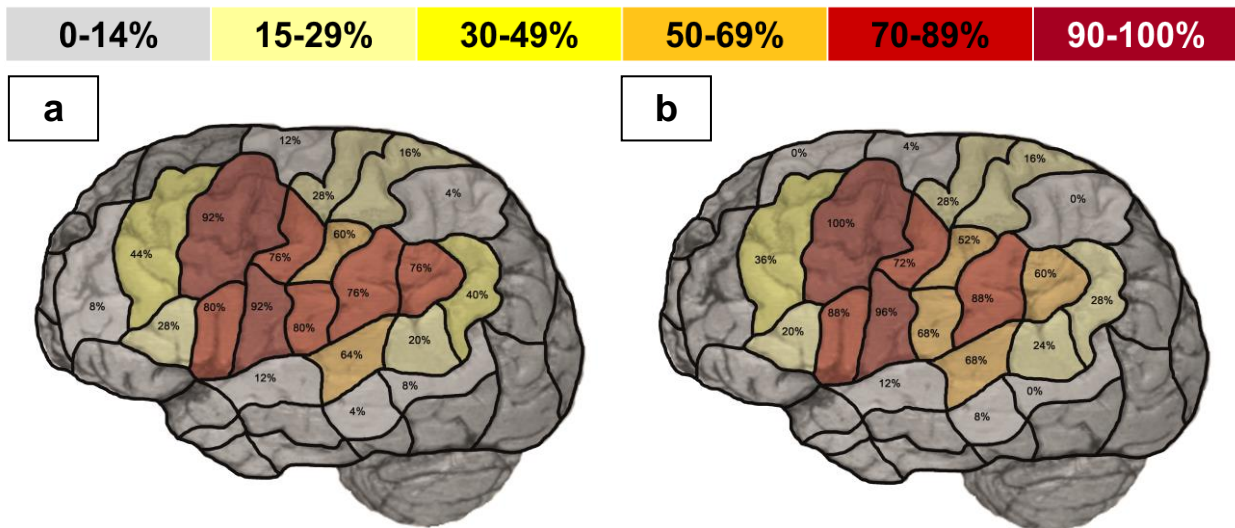


Abbildung 22: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Verzögerungen pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.3.6. Kategorie „Neologismus“

In der Kategorie der Neologismen kommen 147 Fehler auf 19.817 Stimulationen, was einer Fehlerrate von 0,7% entspricht (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Bei den weiblichen Probanden kam es durch 10.238 Stimulationen zu 60 Sprachstörungen dieser Kategorie. Das Resultat ist eine Fehlerrate von 0,6%. Diese Fehler konnten vor allem im Bereich von mMTG sowie mMFG und pMFG verzeichnet werden, jeweils mit einer Fehlerrate von 2% (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 23a und 24a).

Demgegenüber führten in der Gruppe der männlichen Teilnehmer 9.579 Stimulationen zu 87 Fehlern. Dies kommt einer Fehlerrate von 0,9% gleich. Es stellten sich die Regionen des mPoG, mPrG und pMFG mit den meisten Ereignissen dieser Kategorie dar. Pro Region betrug die Fehlerrate 2%. Zwar wurden unter den männlichen Probanden mehr Fehler dieser Art provoziert, jedoch waren Neologismen insgesamt vergleichsweise selten zu beobachten (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 23b und 24b).

Trotzdem wiesen 56% der weiblichen und 64% der männlichen Testpersonen Fehler dieser Kategorie auf (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

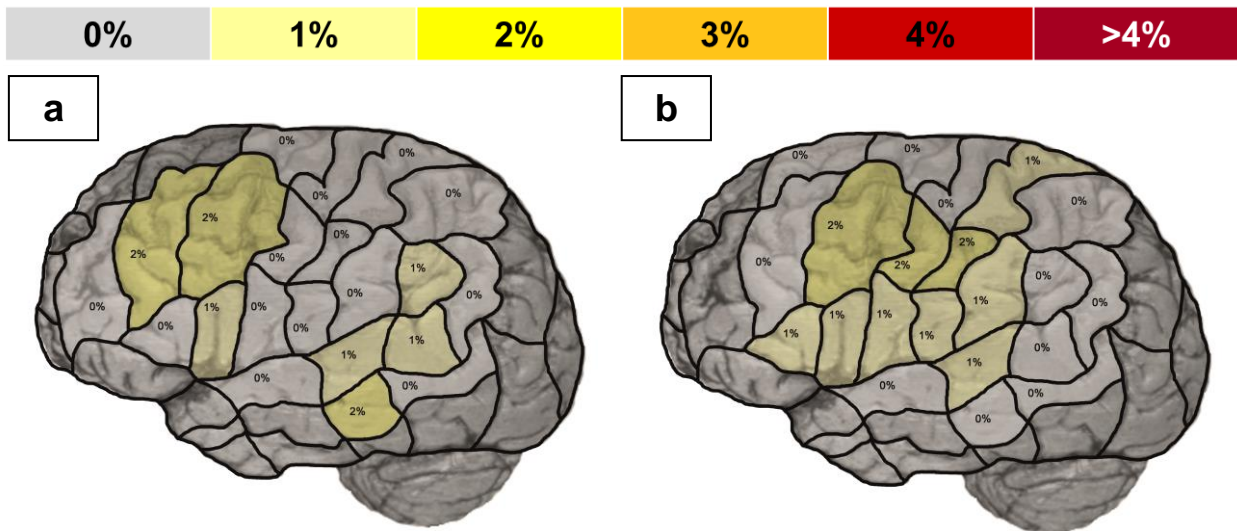


Abbildung 23: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Neologismen pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

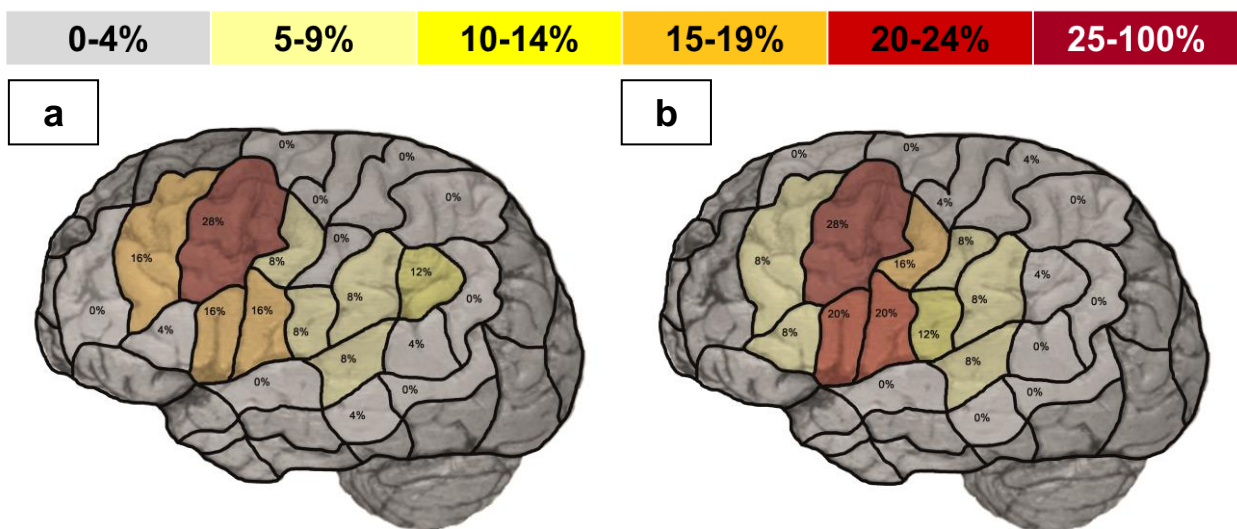


Abbildung 24: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Neologismen pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.3.7. Kategorie „semantischer Fehler“

Die 19.817 linkshemisphärischen Stimulationen riefen 74 semantische Fehler hervor. Dies entspricht einer Fehlerrate von 0,4% (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Das weibliche Probandenkollektiv steuerte 41 Fehler bei, welche das Resultat der 10.238 Stimulationen waren. Eine Fehlerrate von 0,4% bildet diesen Umstand ab. Die höchste Fehlerrate bezüglich semantischer Sprachstörungen wies mMFG auf, wenngleich der Wert hier allenfalls bei 1% lag (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 25a und 26a).

Betrachtet man die Gruppe der männlichen Probanden, so führten 9.579 Stimulationen zu 33 semantischen Fehlern. Dies kommt einer Fehlerrate von 0,3% gleich. Im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht stellten sich vier Regionen mit einer Fehlerrate von 1% dar, nämlich trIFG, aSTG, mSTG und aSMG. Zusammenfassend führten vergleichsweise nur wenige Stimulationereignisse zu semantischen Fehlern, was die geringe absolute Fehleranzahl erklärt (Tabellen 9, 10, 11 und 12, Abbildungen 25b und 26b).

Insgesamt fielen 60% der weiblichen beziehungsweise 64% der männlichen Probanden mit semantischen Fehlern auf (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

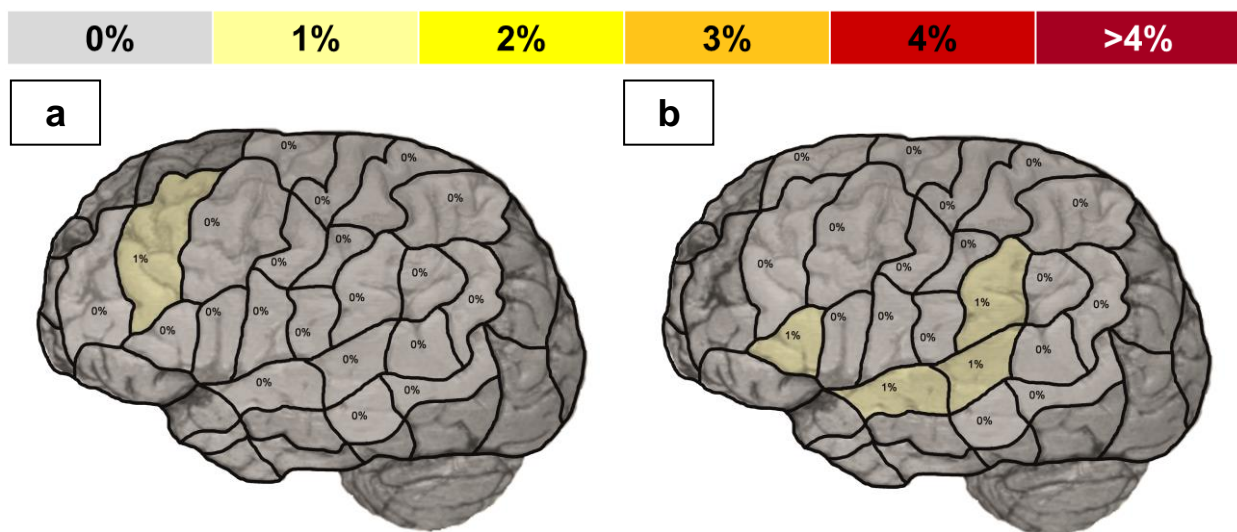


Abbildung 25: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten semantischen Fehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

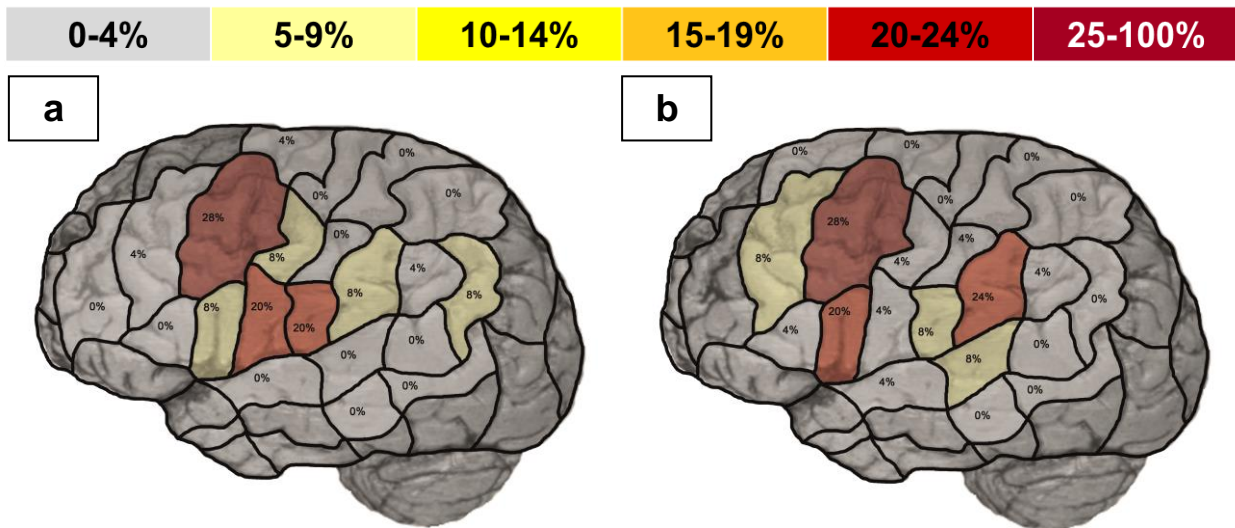


Abbildung 26: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten semantischen Fehlern pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.3.8. Kategorie „phonologischer Fehler“

Phonologische Fehler traten unter allen 50 Probanden insgesamt 15-mal auf. Bei einer Anzahl von 19.817 entspricht dies einer Fehlerrate von 0,1% (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Unter den 25 weiblichen Probanden traten bei 10.238 Stimulationen sieben Fehler dieser Kategorie auf, eine Fehlerrate von 0,1% war das Resultat. Diese ließen sich prinzipiell in den Regionen von pMFG, opIFG und vPrG finden, wobei jeweils eine Rate von gerundeten 0% auf die geringe Häufigkeit dieser Kategorie hinzuweisen vermag (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Bei den 25 männlichen Probanden konnten 9.579 Stimulationen acht phonologische Sprachfehler hervorrufen, was einer Fehlerrate von 0,1% gleichkommt. Auch hier steht eine Fehlerrate pro Region von jeweils 0% für das nur seltene Auftreten. Phonologische Fehler konnten überhaupt nur in den Arealen von pMFG, mPrG, opIFG, dPrG sowie vPrG provoziert werden. Damit zeichnen sich beide Probandengruppen durch eine ähnlich geringe Zahl von Fehlern der phonologischen Kategorie aus (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

Es zeigten 12% der weiblichen und 24% der männlichen Probanden Fehler dieser Kategorie (Tabellen 9, 10, 11 und 12).

3.3.9. Hauptkomponentenanalyse sprachpositiver CPS-Regionen

3.3.9.1. Übersicht und Grundlagen der Analyse

Von den insgesamt 22 stimulierten CPS-Regionen der linken Hemisphäre erwiesen sich 21 als sprachpositiv, d. h. diese 21 Regionen reagierten mit mindestens einem Sprachfehler auf gezielte Stimulation. Die einzige sprachnegative Region war mSFG, d. h. trotz Stimulation konnte kein einziger Fehler hervorgerufen werden. Jede der 21 sprachpositiven Regionen zeigte einen im Vergleich zu den anderen Regionen unterschiedlichen Anteil der einzelnen Fehlerkategorien an der Gesamtfehlerzahl, was einer jeweils unterschiedlichen Fehlerratio der Kategorien entspricht. Mittels Durchführung einer PCA auf Basis der Fehlerratios der 21 sprachpositiven Regionen konnten zwei Hauptkomponenten (PC1 und PC2) identifiziert werden (Abbildung 27). Diese beiden Hauptkomponenten gliederten sich wiederum in insgesamt vier Quadranten, welche jeweils unterschiedliche CPS-Regionen mit verschiedenen dominierenden Fehlerkategorien beinhalteten (Abbildung 27). Für jeden Quadranten mit den enthaltenen CPS-Regionen konnte mindestens eine vorherrschende Fehlerkategorie identifiziert werden (Abbildung 27).

Die erste Hauptkomponente (PC1) betrug 51,87% der Varianz, die zweite Hauptkomponente (PC2) hingegen 45,39%. Lediglich diese beiden Hauptkomponenten wiesen einen für die weitere Analyse erforderlichen Wert von mindestens 5% der Varianz auf (Baayen, 2008). Die Summe beider Hauptkomponenten betrug 97,26% der Varianz, was darauf hindeutete, dass die Variationen innerhalb der Fehlerratios der 21 sprachpositiven CPS-Regionen mit der Kombination beider Hauptkomponenten gut beschrieben werden konnte.

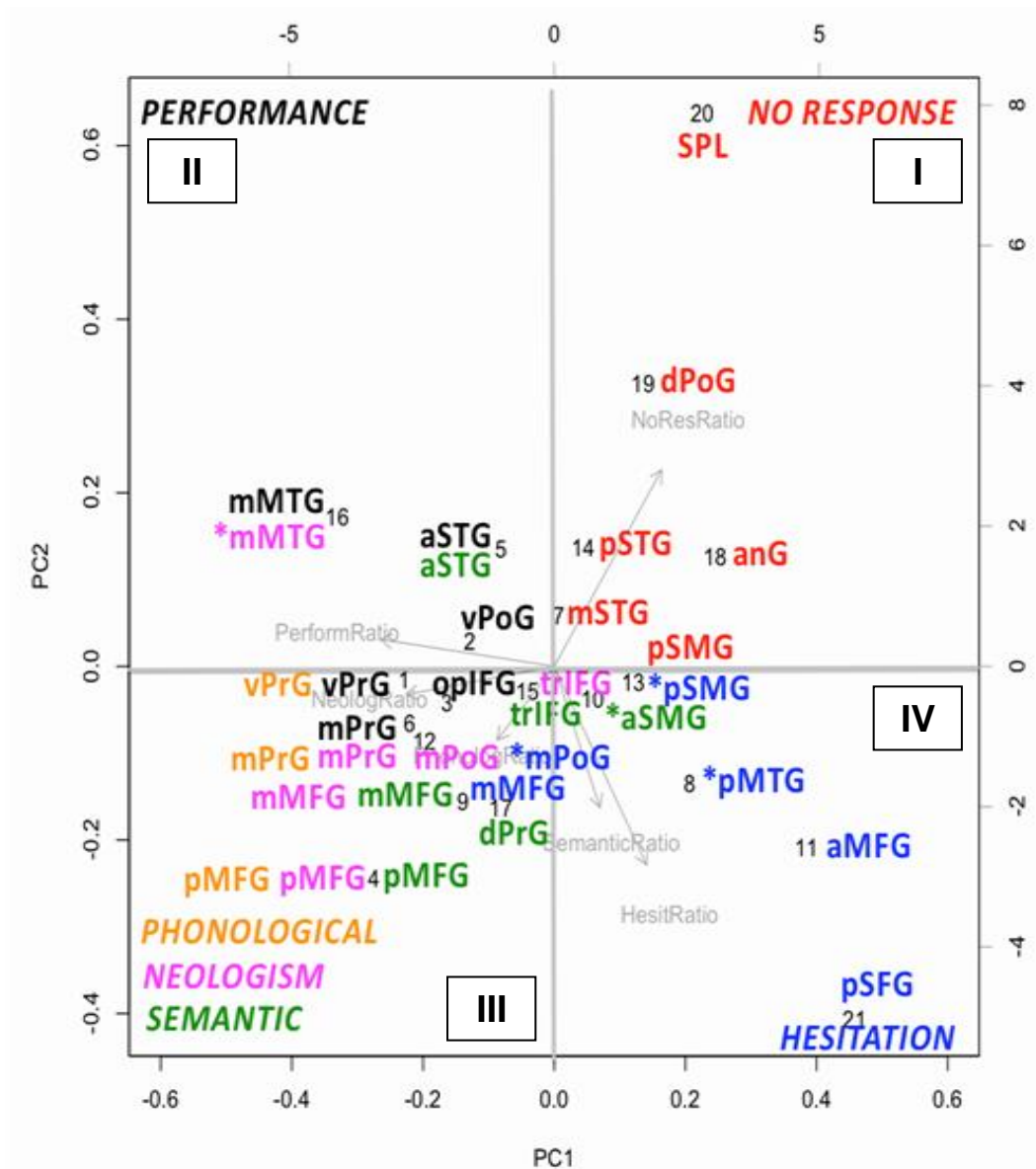


Abbildung 27: PCA auf Basis der Fehlerratio der 21 sprachpositiven CPS-Regionen. Der Graph visualisiert zwei Hauptkomponenten (PC1 und PC2) und deren Aufteilung in vier Quadranten (I, II, III, IV). Jeder Quadrant enthält eine unterschiedliche Kombination von CPS-Regionen, die sich jeweils durch mindestens eine bestimmte, vorherrschende Fehlerkategorie auszeichnen.

3.3.9.2. Auswertung und Interpretation der Hauptkomponenten

Insgesamt enthalten der I. und IV. Quadrant CPS-Regionen mit Sprachfehlern, die sich durch keine erfolgreiche Vokalisation (Fehlerkategorie: Sprachausfälle) beziehungsweise eine verzögerte Lautbildung (Fehlerkategorie: Verzögerungen) auszeichnen. Dementsprechend gruppieren sich CPS-Regionen mit Sprachausfällen als den dominierenden Fehlern im I. Quadrant (SPL, dPoG, pSTG, anG, mSTG, pSMG), während CPS-Regionen mit Verzögerungen als den vorherrschenden Sprachstörungen vor allem im IV. Quadrant (pSMG, pMTG, aMFG, pSFG) zu finden sind (Abbildung 27). Im Gegensatz dazu zeichnen sich der II. und III. Quadrant durch Sprachfehler aus, welche ihrem Charakter nach nicht verzögert sind und zumindest einen Vokalisationsbeginn voraussetzen (Fehlerkategorien: Sprachleistungsfehler, Neologismen, semantische und phonologische Fehler). Der II. Quadrant enthält vorwiegend CPS-Regionen mit Sprachleistungsfehlern, der III. Quadrant enthält wiederum CPS-Regionen mit Neologismen, phonologischen oder semantischen Fehlern als den dominierenden Fehlertypen (Abbildung 27).

Wesentliche Strukturen des Lobus parietalis inferior (aSMG, pSMG und anG) sind im I. und IV. Quadranten enthalten (Abbildung 27), was bedeutet, dass sich diese CPS-Regionen durch einen hohen Anteil von Sprachausfällen und Verzögerungen an der Gesamtfehlerzahl auszeichnen. Die Gruppe aus diesen drei CPS-Regionen deckt sich mit dem Ausmaß des sogenannten Geschwind-Areals, welches in der Studie von Catani et al. (2005) genauer definiert wurde (Catani et al., 2005). Es handelt sich beim Geschwind-Areal, wie bereits in der Einleitung bereits beschrieben, um eine funktionell für die Sprache relevante und räumlich umschriebene Region, welche das Broca-Zentrum mit dem Wernicke-Zentrum indirekt über Leitungsbahnen verbindet (Catani et al., 2005).

Die kombinierte Analyse von PC1+ und PC2- deckt die von Matsumoto et al. (2004) postulierte, starke und von anterior nach posterior gerichtete Verbindung von Broca- und Wernicke-Zentrum über das Geschwind-Areal auf (Matsumoto et al., 2004), da sich in die verbundenen Regionen hauptsächlich in den beiden genannten Quadranten gruppieren (Abbildung 27). Demgegenüber führt die Auswertung der Quadranten PC1+ und PC2+ zur Erkennung der von Matsumoto et al. (2004) beschriebenen, schwachen, von posterior nach anterior gerichteten Verknüpfung von Wernicke- und Geschwind-Areal (Matsumoto et al., 2004) (Abbildung 27).

3.4. Fehlerverteilung rechte Hemisphäre

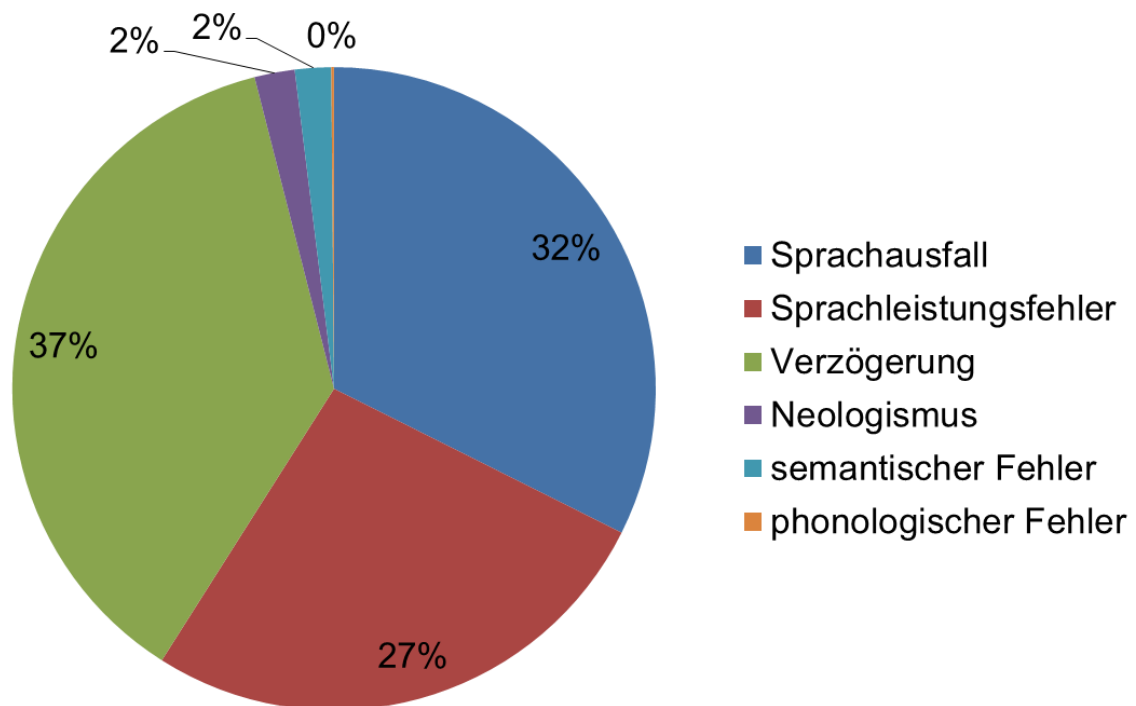


Abbildung 28: Darstellung des prozentualen Anteils jeder Fehlerkategorie an der Gesamtzahl aller Fehler pro Stimulation.

3.4.1. Kategorie „alle Fehler“

Analog zur linkshemisphärischen Kategorie soll dieser Abschnitt einen Überblick über Anzahl und Verteilung aller aufgetretenen Fehler der rechten Gehirnhälfte verschaffen. Unter Einbezug aller Sprachstörungen kommen auf insgesamt 9.839 rechtshemisphärische Stimulationen 1.485 Fehler. Dies entspricht einer Fehlerrate von 15,1% (Abbildung 28, Tabellen 13, 14, 15 und 16).

In der Gruppe der 25 weiblichen Probanden zeigten sich 763 Fehler, die durch 5.116 Stimulationen verursacht wurden. Eine Fehlerrate von 14,9% ist hier das Resultat. Lässt man die Region vom pMTG mit drei Fehlern aus nur 6 Stimulationen (Fehlerrate: 50%) außer Acht, so stellten sich vor allem mPrG mit 65 Fehlern bei 303 Stimulationen (Fehlerrate: 21%) sowie vPrG mit 76 Sprachstörungen bei 384 Stimulationen (Fehlerrate: 20%) als besonders fehleranfällig dar. Darüber hinaus präsentierten sich mSTG und vPoG mit vergleichsweise hohen Fehlerraten, nämlich mit 21% beziehungsweise 18%. Der rechtshemisphärische

opIFG liegt mit einer Fehlerrate von 18% ungefähr gleichauf (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 29, 30a, 31 und 32a).

Betrachtet man die Gruppe der 25 männlichen Probanden, so kamen auf 4.723 Stimulationen insgesamt 722 Fehler, was letztendlich einer Fehlerrate von 15,3% entspricht. Ähnlich wie beim weiblichen Geschlecht stellte sich auch hier der vPrG als Region mit einer der höchsten Fehlerraten dar. Demnach provozierten 321 Stimulationen 71 Fehler unterschiedlicher Kategorien, was einer Fehlerrate von 22% entspricht. Die gleiche Fehlerrate ergab sich für den mSTG, der 285 Stimulationen ausgesetzt war bei einer resultierenden Fehlerzahl von 63. Des Weiteren stellen sich aSMG (Fehlerrate: 21%) und mPrG (Fehlerrate: 20%) mit Fehlerraten von mindestens 20% dar. opIFG hingegen wies mit 16% eine deutlich geringere Fehlerrate auf (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 29, 30b, 31 und 32b).

Obwohl die Stimulation von vPrG bei beiden Geschlechtern eine nahezu identische Fehlerrate provozieren konnte, ergaben sich bei Betrachtung anderer Regionen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. So stellte sich beispielsweise der eher posterior gelegene aSMG bei den weiblichen Probanden mit einer Fehlerrate von 16% dar, während diese für die gleiche Region in der männlichen Probandengruppe 21% betrug (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 29, 30a und b, 31, 32a und b).

Auch an anderer Stelle trat bei den männlichen Probanden eine höhere Fehlerrate auf als bei den weiblichen. In diesem Zusammenhang kann die Region des trIFG mit 15% bei den männlichen und nur 8% bei den weiblichen Probanden genannt werden. Insgesamt erscheint das Verhältnis zwischen den Geschlechtern jedoch als relativ ausgeglichen. So provozierte demgegenüber zum Beispiel die Stimulation von pSTG bei den Studienteilnehmerinnen eine Fehlerrate von 15%, während die Rate bei den männlichen Probanden mit 10% geringer ausfiel (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 29, 30a und b, 31, 32a und b). Sicherlich ist auch in Bezug auf die Stimulation der rechten Gehirnhälfte davon auszugehen, dass ein gewisser Teil an Fehlern eher durch eine Sprech- statt Sprachinhibition bedingt ist.

Region	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
aITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aMFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
anG	18	0,41	9	0,20	15	0,34	1	0,02	0	0,00	1	0,02	44	498	0,09
aSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aSMG	23	0,24	27	0,28	40	0,42	2	0,02	1	0,01	2	0,02	95	603	0,16
aSTG	2	0,22	4	0,44	3	0,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9	102	0,09
dLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
dPoG	0	0,00	2	0,25	5	0,63	1	0,13	0	0,00	0	0,00	8	123	0,07
dPrG	4	0,44	0	0,00	5	0,56	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9	162	0,06
mITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
mMFG	14	0,40	3	0,09	17	0,49	0	0,00	0	0,00	1	0,03	35	270	0,13
mMTG	1	0,17	3	0,50	1	0,17	0	0,00	0	0,00	1	0,17	6	54	0,11
mPoG	9	0,17	14	0,27	28	0,54	0	0,00	0	0,00	1	0,02	52	291	0,18
mPrG	16	0,25	20	0,31	27	0,42	2	0,03	0	0,00	0	0,00	65	303	0,21
mSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
mSTG	20	0,33	19	0,31	18	0,30	3	0,05	0	0,00	1	0,02	61	285	0,21
opIFG	17	0,29	17	0,29	21	0,36	0	0,00	0	0,00	3	0,05	58	315	0,18
orIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
piTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pMFG	25	0,25	30	0,30	42	0,42	2	0,02	0	0,00	2	0,02	101	685	0,15
pMTG	1	0,33	0	0,00	1	0,33	0	0,00	0	0,00	1	0,33	3	6	0,50
polIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pSFG	1	0,25	0	0,00	3	0,75	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	39	0,10
pSMG	13	0,28	11	0,23	21	0,45	1	0,02	0	0,00	1	0,02	47	294	0,16
pSTG	5	0,29	6	0,35	3	0,18	2	0,12	0	0,00	1	0,06	17	114	0,15
SPL	2	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	90	0,02
trIFG	6	0,43	3	0,21	4	0,29	1	0,07	0	0,00	0	0,00	14	183	0,08
vLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
vPoG	25	0,44	15	0,26	17	0,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00	57	315	0,18
vPrG	20	0,26	26	0,34	26	0,34	2	0,03	0	0,00	2	0,03	76	384	0,20
MIN	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
MAX	25	1,00	30	0,50	42	0,75	3	0,13	1	0,01	3	0,33	101	685	0,50
MW	6,00	0,17	5,65	0,13	8,03	0,21	0,46	0,01	0,03	0,00	0,46	0,02	20,62	138,3	0,08

Tabelle 13: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

Region	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
aITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aMFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
anG	17	0,46	9	0,24	11	0,30	0	0,00	0	0,00	0	0,00	37	492	0,08
aSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
aSMG	41	0,38	21	0,19	44	0,41	0	0,00	0	0,00	2	0,02	108	510	0,21
aSTG	5	0,33	5	0,33	5	0,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00	15	108	0,14
dLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
dPoG	3	0,43	1	0,14	3	0,43	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7	120	0,06
dPrG	7	0,50	3	0,21	2	0,14	1	0,07	0	0,00	1	0,07	14	144	0,10
mITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
mMFG	4	0,22	4	0,22	8	0,44	2	0,11	0	0,00	0	0,00	18	237	0,08
mMTG	2	0,33	1	0,17	3	0,50	0	0,00	0	0,00	0	0,00	6	81	0,07
mPoG	16	0,47	6	0,18	12	0,35	0	0,00	0	0,00	0	0,00	34	240	0,14
mPrG	18	0,31	14	0,24	24	0,41	2	0,03	0	0,00	0	0,00	58	297	0,20
mSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
mSTG	24	0,38	18	0,29	16	0,25	2	0,03	0	0,00	3	0,05	63	285	0,22
opIFG	18	0,37	15	0,31	15	0,31	0	0,00	0	0,00	1	0,02	49	297	0,16
orIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
piTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pMFG	38	0,33	34	0,30	40	0,35	3	0,03	0	0,00	0	0,00	115	631	0,18
pMTG	2	0,67	0	0,00	1	0,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	24	0,13
polIFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polITG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polMTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSFG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
polSTG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
pSFG	1	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	93	0,01
pSMG	16	0,37	7	0,16	18	0,42	1	0,02	0	0,00	1	0,02	43	264	0,16
pSTG	1	0,10	2	0,20	6	0,60	0	0,00	0	0,00	1	0,10	10	99	0,10
SPL	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	75	0,00
trIFG	8	0,47	1	0,06	7	0,41	0	0,00	0	0,00	1	0,06	17	117	0,15
vLOG	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
vPoG	15	0,28	19	0,36	19	0,36	0	0,00	0	0,00	0	0,00	53	288	0,18
vPrG	23	0,32	26	0,37	19	0,27	2	0,03	1	0,01	0	0,00	71	321	0,22
MIN	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0	0,00
MAX	41	1,00	34	0,37	44	0,60	3	0,11	1	0,01	3	0,10	115	631	0,22
MW	7,00	0,21	5,03	0,11	6,84	0,18	0,35	0,01	0,03	0,00	0,27	0,01	19,51	127,6	0,07

Tabelle 14: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des männlichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

P	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
1	4	0,36	0	0,00	7	0,64	0	0,00	0	0,00	0	0,00	11	190	0,06
2	4	0,07	21	0,38	31	0,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	56	297	0,19
3	0	0,00	0	0,00	2	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	141	0,01
4	4	0,25	2	0,13	10	0,63	0	0,00	0	0,00	0	0,00	16	255	0,06
5	4	0,25	0	0,00	10	0,63	1	0,06	0	0,00	1	0,06	16	168	0,10
6	23	0,43	22	0,42	8	0,15	0	0,00	0	0,00	0	0,00	53	138	0,38
7	5	0,14	19	0,54	9	0,26	2	0,06	0	0,00	0	0,00	35	264	0,13
8	11	0,28	9	0,23	19	0,49	0	0,00	0	0,00	0	0,00	39	207	0,19
9	2	0,13	0	0,00	14	0,88	0	0,00	0	0,00	0	0,00	16	219	0,07
10	5	0,33	4	0,27	5	0,33	0	0,00	0	0,00	1	0,07	15	153	0,10
11	1	0,13	6	0,75	0	0,00	0	0,00	1	0,13	0	0,00	8	204	0,04
12	13	0,45	3	0,10	13	0,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	29	231	0,13
13	24	0,57	5	0,12	11	0,26	0	0,00	0	0,00	2	0,05	42	213	0,20
14	7	0,19	10	0,27	18	0,49	1	0,03	0	0,00	1	0,03	37	201	0,18
15	18	0,49	2	0,05	17	0,46	0	0,00	0	0,00	0	0,00	37	222	0,17
16	1	0,05	7	0,32	13	0,59	0	0,00	0	0,00	1	0,05	22	234	0,09
17	11	0,33	8	0,24	13	0,39	1	0,03	0	0,00	0	0,00	33	216	0,15
18	6	0,33	3	0,17	7	0,39	1	0,06	0	0,00	1	0,06	18	201	0,09
19	4	0,15	5	0,19	17	0,65	0	0,00	0	0,00	0	0,00	26	156	0,17
20	2	0,06	18	0,51	13	0,37	1	0,03	0	0,00	1	0,03	35	192	0,18
21	14	0,30	13	0,28	10	0,21	6	0,13	0	0,00	4	0,09	47	375	0,13
22	21	0,24	40	0,46	25	0,29	0	0,00	0	0,00	1	0,01	87	210	0,41
23	37	0,51	8	0,11	20	0,28	3	0,04	0	0,00	4	0,06	72	192	0,38
24	0	0,00	2	1,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	81	0,02
25	1	0,11	2	0,22	5	0,56	1	0,11	0	0,00	0	0,00	9	156	0,06
MIN	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	81	0,01
MAX	37	0,57	40	1,00	31	1,00	6	0,13	1	0,13	4	0,09	87	375	0,41
MW	8,88	0,25	8,36	0,27	11,88	0,44	0,68	0,02	0,04	0,01	0,68	0,02	30,52	204,6	0,15

Tabelle 15: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro Proband (P) innerhalb des weiblichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

P	Sprachausfall		Leistungsfehler		Verzögerung		Neologismus		Phon. Fehler		Sem. Fehler		Gesamt		
	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	Ratio	F	S	Rate
1	27	0,79	5	0,15	2	0,06	0	0,00	0	0,00	0	0,00	34	132	0,26
2	4	0,13	11	0,37	15	0,50	0	0,00	0	0,00	0	0,00	30	165	0,18
3	3	0,12	6	0,23	17	0,65	0	0,00	0	0,00	0	0,00	26	171	0,15
4	17	0,47	8	0,22	10	0,28	0	0,00	1	0,03	0	0,00	36	183	0,20
5	23	0,43	4	0,08	23	0,43	2	0,04	0	0,00	1	0,02	53	402	0,13
6	5	0,26	6	0,32	7	0,37	1	0,05	0	0,00	0	0,00	19	192	0,10
7	18	0,64	5	0,18	5	0,18	0	0,00	0	0,00	0	0,00	28	237	0,12
8	11	0,34	4	0,13	17	0,53	0	0,00	0	0,00	0	0,00	32	204	0,16
9	7	0,50	2	0,14	4	0,29	1	0,07	0	0,00	0	0,00	14	162	0,09
10	9	0,45	3	0,15	7	0,35	0	0,00	0	0,00	1	0,05	20	198	0,10
11	8	0,47	2	0,12	7	0,41	0	0,00	0	0,00	0	0,00	17	159	0,11
12	2	0,08	4	0,17	16	0,67	0	0,00	0	0,00	2	0,08	24	183	0,13
13	1	0,14	4	0,57	2	0,29	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7	120	0,06
14	1	0,03	20	0,63	8	0,25	2	0,06	0	0,00	1	0,03	32	204	0,16
15	13	0,52	6	0,24	6	0,24	0	0,00	0	0,00	0	0,00	25	174	0,14
16	0	0,00	13	0,50	11	0,42	2	0,08	0	0,00	0	0,00	26	154	0,17
17	11	0,27	14	0,34	11	0,27	3	0,07	0	0,00	2	0,05	41	168	0,24
18	16	0,84	1	0,05	1	0,05	0	0,00	0	0,00	1	0,05	19	204	0,09
19	2	0,14	4	0,29	6	0,43	2	0,14	0	0,00	0	0,00	14	183	0,08
20	24	0,53	3	0,07	18	0,40	0	0,00	0	0,00	0	0,00	45	201	0,22
21	3	0,06	28	0,58	17	0,35	0	0,00	0	0,00	0	0,00	48	207	0,23
22	0	0,00	18	0,67	9	0,33	0	0,00	0	0,00	0	0,00	27	174	0,16
23	2	0,15	3	0,23	7	0,54	0	0,00	0	0,00	1	0,08	13	177	0,07
24	21	0,72	2	0,07	6	0,21	0	0,00	0	0,00	0	0,00	29	159	0,18
25	31	0,49	10	0,16	21	0,33	0	0,00	0	0,00	1	0,02	63	210	0,30
MIN	0	0,00	1	0,05	1	0,05	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7	120	0,06
MAX	31	0,84	28	0,67	23	0,67	3	0,14	1	0,03	2	0,08	63	402	0,30
MW	10,36	0,34	7,44	0,27	10,12	0,35	0,52	0,02	0,04	0,00	0,40	0,02	28,88	188,9	0,15

Tabelle 16: Übersicht über alle durch rTMS provozierten Sprachfehler pro Proband (P) innerhalb des männlichen Probandenkollektivs. Zur Darstellung kommen Fehleranzahl (F), Ratio, Stimulationsanzahl (S) und Rate aller Fehlerkategorien.

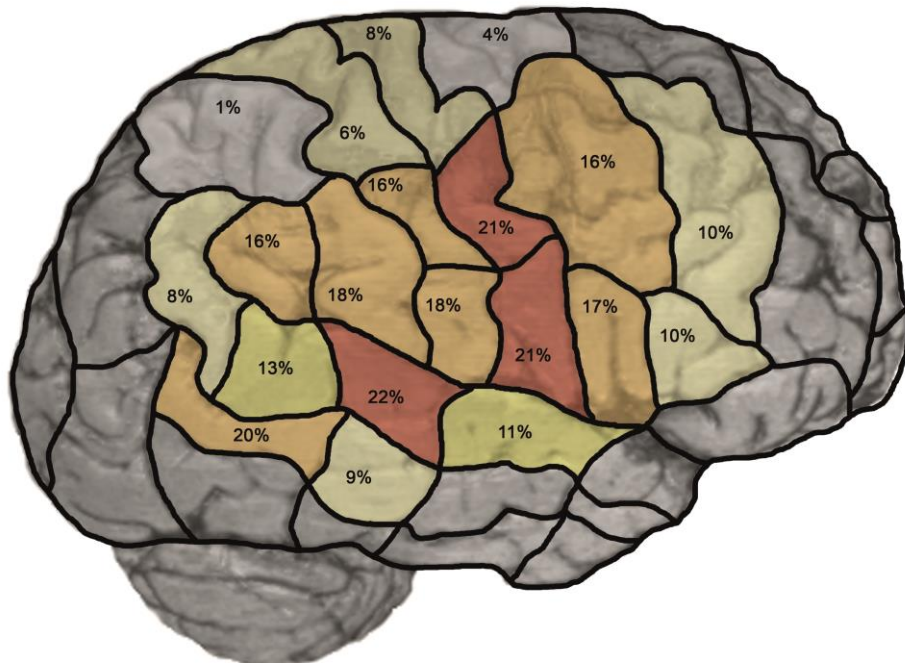
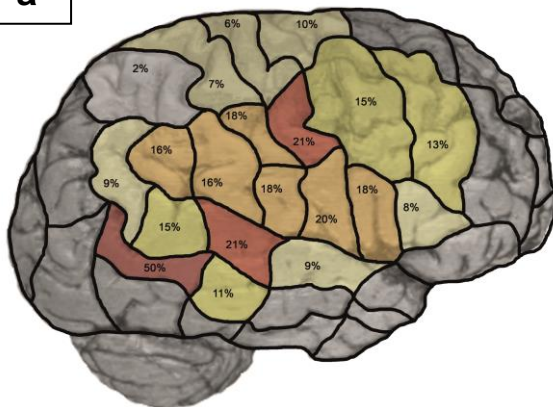


Abbildung 29: Darstellung der Fehlerrate aller durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des gesamten Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.



a



b

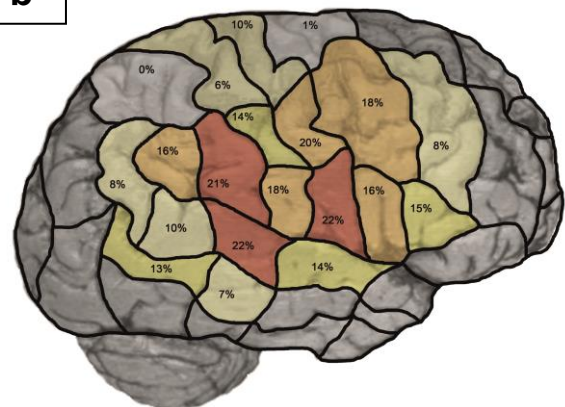


Abbildung 30: Darstellung der Fehlerrate aller durch rTMS provozierten Sprachfehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

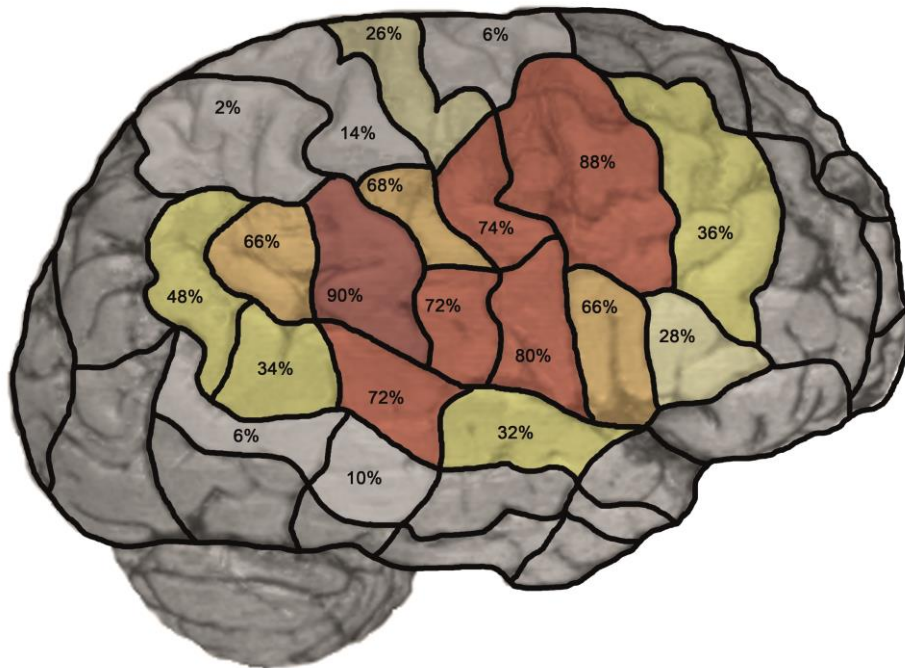


Abbildung 31: Darstellung des Anteils aller weiblichen und männlichen Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachfehlern pro Gesamtkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Gesamtanzahl an Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

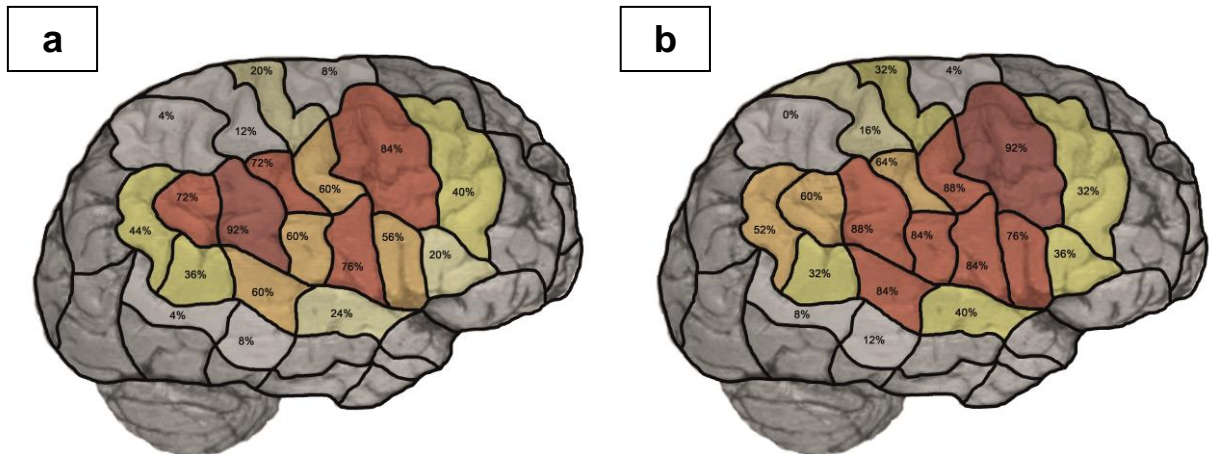


Abbildung 32: Darstellung des Anteils aller weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachfehlern pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.4.3. Kategorie „Sprachausfall“

Insgesamt wurden durch 9.839 rechtshemisphärische Stimulationen 481 Sprachausfälle erzeugt, was einer Fehlerrate von 4,9% entspricht (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

In der Gruppe der weiblichen Probanden provozierten 5.116 Stimulationen genau 222 Fehler dieser Kategorie bei einer entsprechenden Fehlerrate von 4,3%. Die Sprachausfälle waren bei den weiblichen Probanden wie folgt verteilt: Die höchste Fehlerrate konnte im Bereich von pMTG ausgemacht werden (Fehlerrate: 17%), wobei sich diese aus nur sechs Stimulationen und einem einzigen resultierenden Fehler berechnet. Die über vPoG provozierten Fehler führten zu einer Rate von 8%, während mSTG mit 7% die dritthöchste Fehlerrate dieser Kategorie verzeichnen konnte. Danach folgen vPrG, opIFG, mPrG sowie mMFG mit Fehlerraten von jeweils 5% (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 34a und 35a).

Demgegenüber entstanden in der männlichen Probandengruppe 259 Sprachausfälle als Folge von 4.723 Stimulationen, was einer Fehlerrate von 5,5% gleichkommt. Damit zeigten die männlichen Probanden im Verhältnis zu der Stimulationsanzahl mehr Sprachausfälle als die weiblichen. Eine jeweilige Fehlerrate von 8% verbuchten die Regionen von pMTG, mSTG und aSMG, dicht gefolgt von vPrG, trIFG sowie mPoG mit jeweils 7% (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 34b und 35b).

Generell wurden bei 92% der weiblichen und auch bei 92% der männlichen Probanden Sprachausfälle hervorgerufen (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

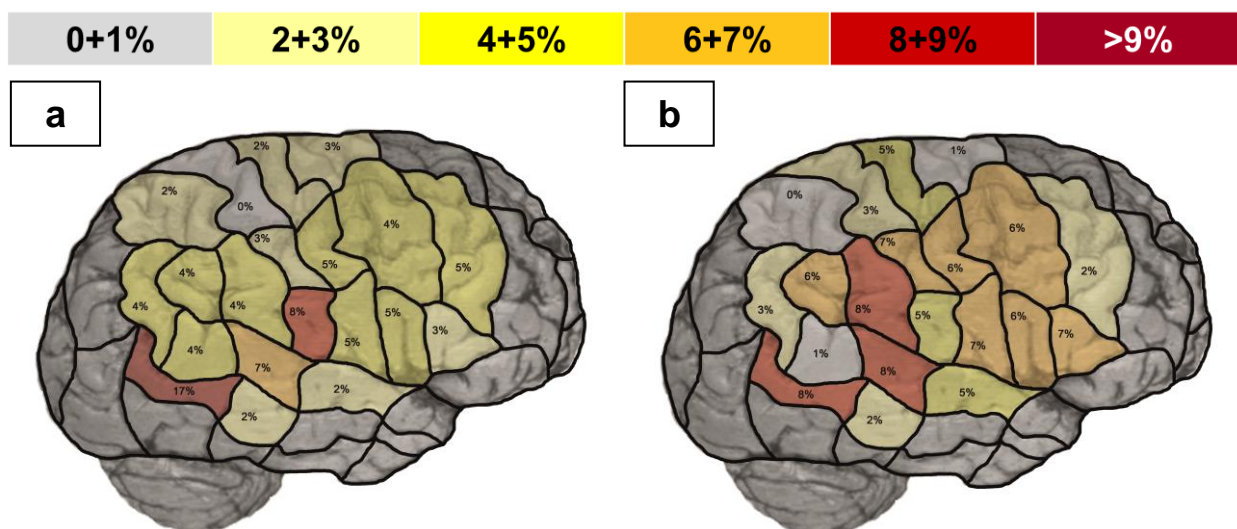


Abbildung 34: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Sprachausfälle pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

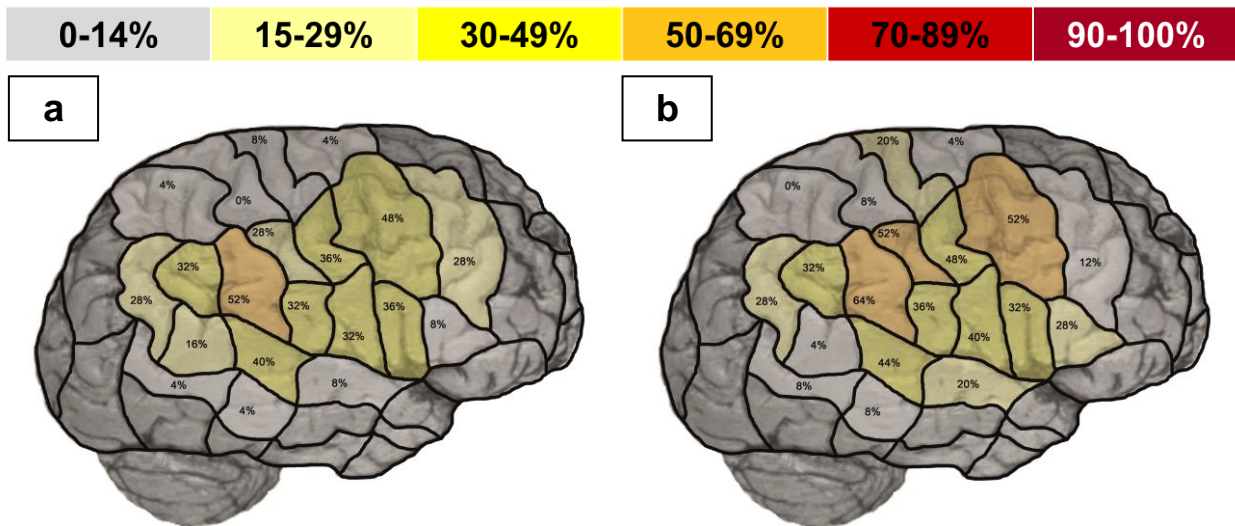


Abbildung 35: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachausfällen pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.4.4. Kategorie „Sprachleistung“

Durch 9.839 rechtshemisphärische Stimulationen kam es insgesamt zu 395 Fehlern der Kategorie „Sprachleistung“, was zu einer Fehlerrate von 4,0% führte (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

Die Gruppe der weiblichen Probanden wies 209 Fehler dieser Art bei 5.116 durchgeführten Stimulationen auf. Dieser Sachverhalt äußert sich in einer entsprechenden Fehlerrate von 4,1%. Mit jeweils 7% erwiesen sich vPrG, mSTG sowie mPrG als diejenigen Regionen mit den höchsten Fehlerraten. Darüber hinaus konnten Fehler der Sprachleistung vor allem in den Bereichen von mMTG (Fehlerrate: 6%), opIFG (Fehlerrate: 5%), vPoG (Fehlerrate: 5%), mPoG (Fehlerrate: 5%) sowie pSTG (Fehlerrate: 5%) provoziert werden (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 36a und 37a).

Die männlichen Probanden wiesen 186 Fehler der Sprachleistung auf, die durch 4.723 Stimmulationsereignisse provoziert wurden. Daraus lässt sich eine Fehlerrate von 3,9% berechnen. Die meisten Fehler dieser Art rief die Stimulation über vPrG (Fehlerrate: 8%) hervor. Aber auch vPoG (Fehlerrate: 7%) und mSTG (Fehlerrate: 6%) wiesen vergleichsweise häufig derartige Sprachstörungen auf. Insgesamt traten Fehler dieser Kategorie bei beiden Geschlechtern relativ zahlreich auf (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 36b und 37b).

Es zeigten 84% der weiblichen und 100% der männlichen Probanden Sprachfehler dieser Kategorie (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

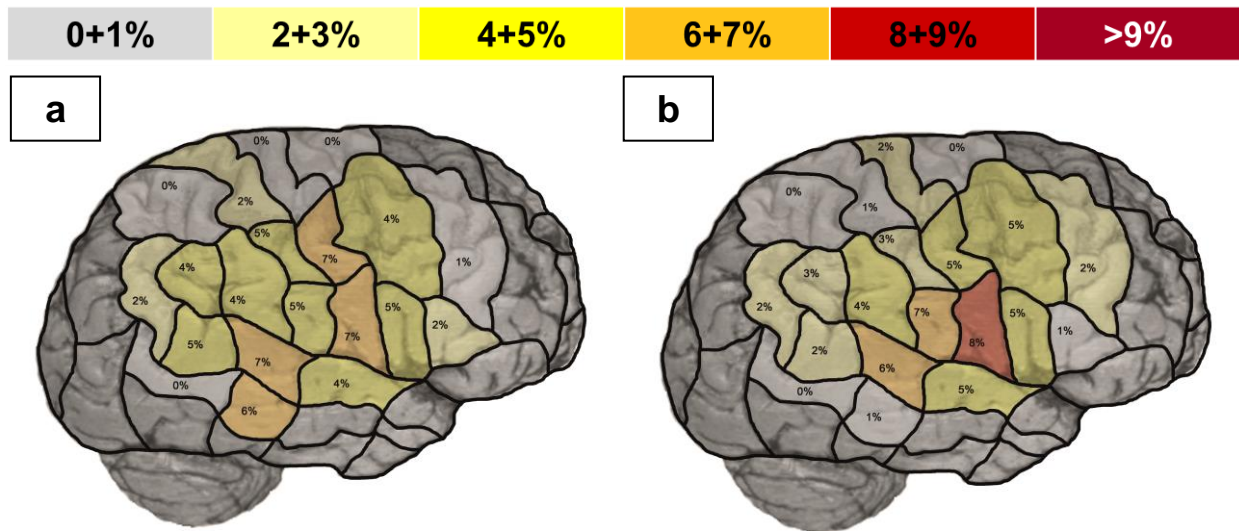


Abbildung 36: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Sprachleistungsfehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

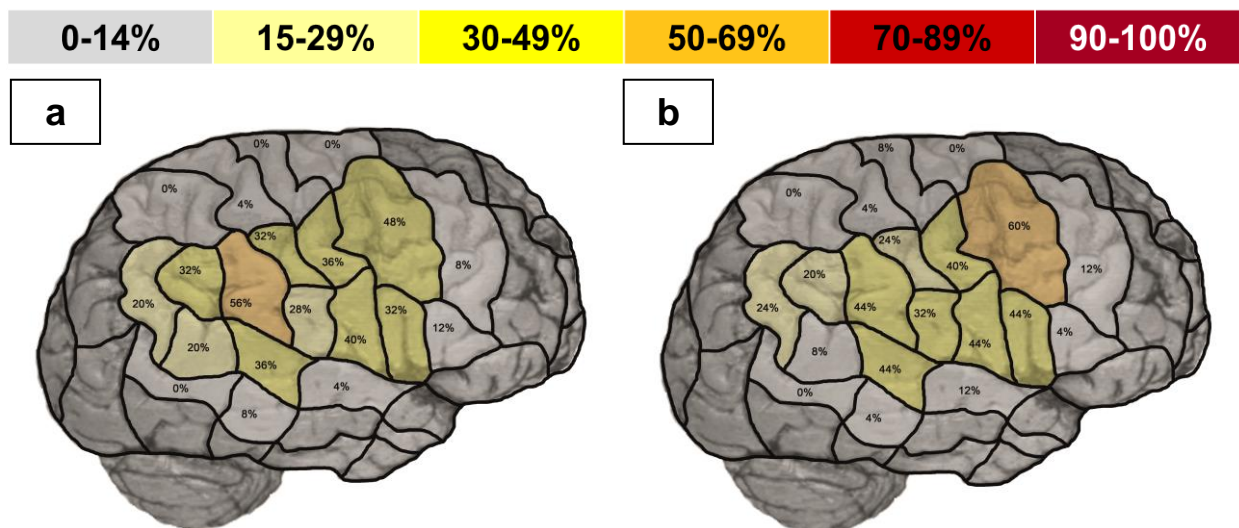


Abbildung 37: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Sprachleistungsfehlern pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.4.5. Kategorie „Verzögerung“

Von 9.839 Stimulationen führten 550 zu Verzögerungen der Sprache. Eine Fehlerrate von 5,6% bildet dieses Verhältnis ab. Insgesamt stellen Verzögerungen die Fehlerkategorie der rechten Hemisphäre mit den meisten Ereignissen dar (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

Die weiblichen Probanden zeigten bei 5.116 Stimulationen 297 Fehler dieser Kategorie, was einer Fehlerrate von 5,8% entspricht. Lässt man pMTG bei nur sechs Stimulationen und einer Verzögerung (Fehlerrate: 17%) außer Acht, so stellten sich mPoG (Fehlerrate: 10%) und mPrG (Fehlerrate: 9%) mit den höchsten Fehlerraten dar. Da Verzögerungen relativ häufige Fehler waren, weisen zahlreiche weitere Regionen verhältnismäßig hohe prozentuale Fehlerraten auf. Demnach wurde in den Regionen von vPrG, aSMG, pSMG und auch opIFG eine Fehlerrate von jeweils 7% bestimmt (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 38a und 39a).

Betrachtet man die Gruppe der männlichen Probanden, so wurden durch 4.723 Stimulationen 253 Verzögerungen provoziert, was einer Fehlerrate von 5,4% gleichkommt. Auch bei der männlichen Probandengruppe weisen gleich mehrere Regionen relativ hohe Fehlerraten auf. Die höchsten Werte wurden für aSMG (Fehlerrate: 9%) und mPrG (Fehlerrate: 8%) bestimmt. Es folgten die Regionen vPoG und pSMG mit jeweils 7% (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 38b und 39b).

Die Stimulation der rechten Hemisphäre konnte bei 92% der weiblichen sowie 100% der männlichen Probanden mindestens eine Verzögerung provozieren (Tabellen 13, 14, 15, 16).

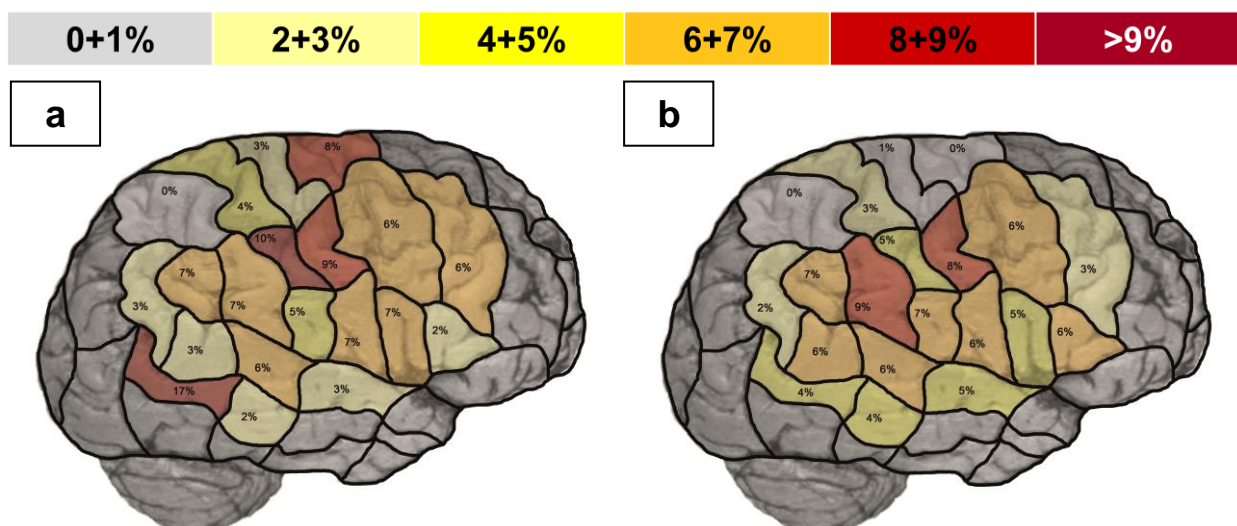


Abbildung 38: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Verzögerungen pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

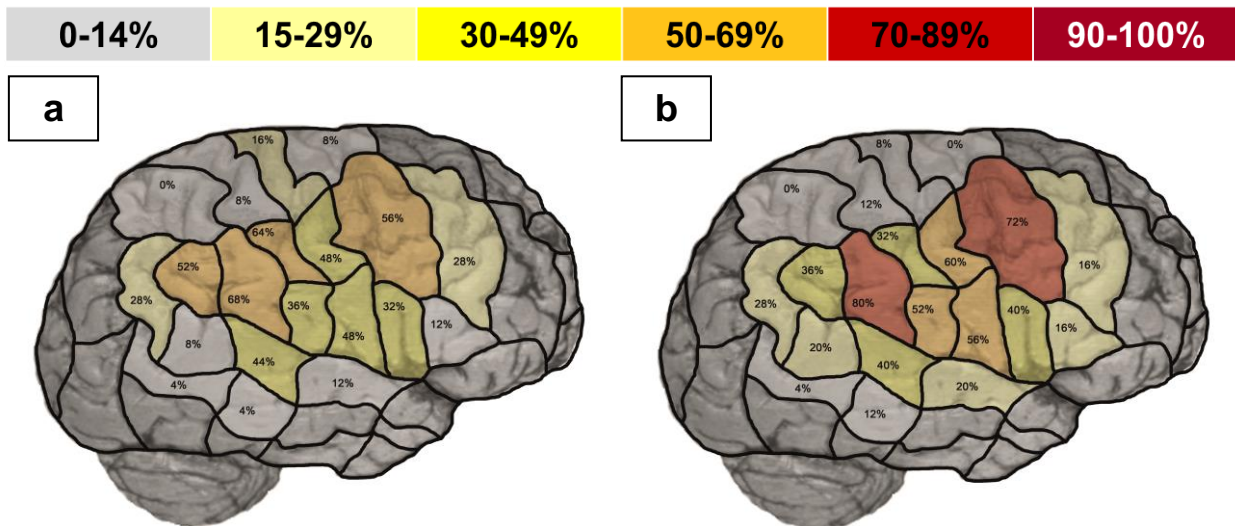


Abbildung 39: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Verzögerungen pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.4.6. Kategorie „Neologismus“

Es wurden 30 Neologismen durch die 9.839 Stimulationen hervorgerufen, was einer Fehlerrate von 0,3% entspricht (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

In der Gruppe der weiblichen Probanden führten 5.116 Stimulationen zu 17 Fehlern der Kategorie „Neologismus“. Dieses Verhältnis kommt einer Fehlerrate von 0,3% gleich. Die weiblichen Probanden wiesen die höchste Fehlerrate über pSTG mit 2% auf. Überdies zeigten vPrG, mSTG, trIFG, mPrG sowie dPoG eine jeweilige Fehlerrate von 1% (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 40a und 41a).

Bei den männlichen Probanden resultierten 13 Neologismen aus 4.723 Stimulationen, eine Fehlerrate von 0,3% wird dadurch abgebildet. Damit zeigten die weiblichen und männlichen Probanden ein identisches Verhältnis aus Neologismen und Stimationsanzahl. Bei den männlichen Probanden ergab die Stimulation der Regionen des vPrG, mSTG, mMFG, mPrG und dPrG jeweils eine Fehlerrate von 1% (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 40b und 41b).

Generell machten 36% der weiblichen und 28% der männlichen Probanden Sprachfehler der Kategorie „Neologismus“ (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

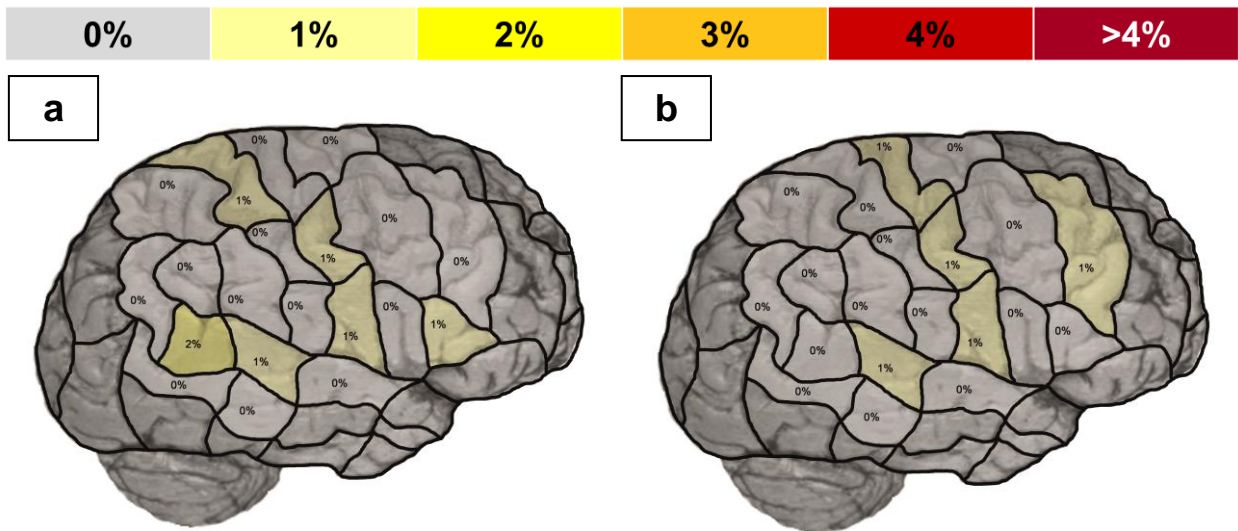


Abbildung 40: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten Neologismen pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

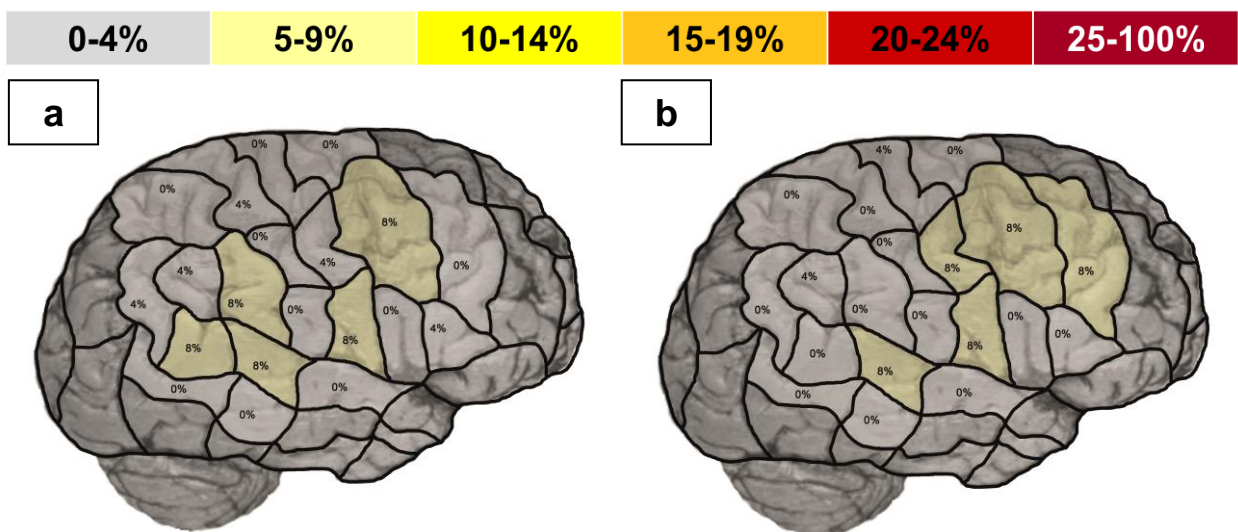


Abbildung 41: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten Neologismen pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.4.7. Kategorie „semantischer Fehler“

Die 27 unter dem Einfluss von 9.839 Stimulationen entstanden semantischen Fehler machen eine Fehlerrate von 0,3% aus (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

Insgesamt 17 dieser Fehler entstanden innerhalb des weiblichen Probandenkollektivs durch 5.116 Stimulationen. Dies entspricht einer Fehlerrate von 0,3%. Lässt man pMTG bei nur sechs Stimulationen und einer Verzögerung (Fehlerrate: 17%) außer Acht, so stellten sich außer mMTG (Fehlerrate: 2%) auch vPrG (Fehlerrate: 1%), opIFG (Fehlerrate: 1%) und pSTG (Fehlerrate: 1%) mit messbaren Fehlerraten über 0% dar (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 42a und 43a).

Die männlichen Probanden wiesen zehn Fehler dieser Kategorie auf, hervorgerufen durch 4.723 Stimulationen. Daraus resultiert eine Fehlerrate von 0,2%. Sowohl trIFG als auch mSTG, pSTG und dPrG wiesen jeweils eine Fehlerrate von 1% auf (Tabellen 13, 14, 15 und 16, Abbildungen 42b und 43b).

Generell konnten semantische Fehler bei 40% der weiblichen sowie 32% der männlichen Probanden durch Stimulation provoziert werden (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

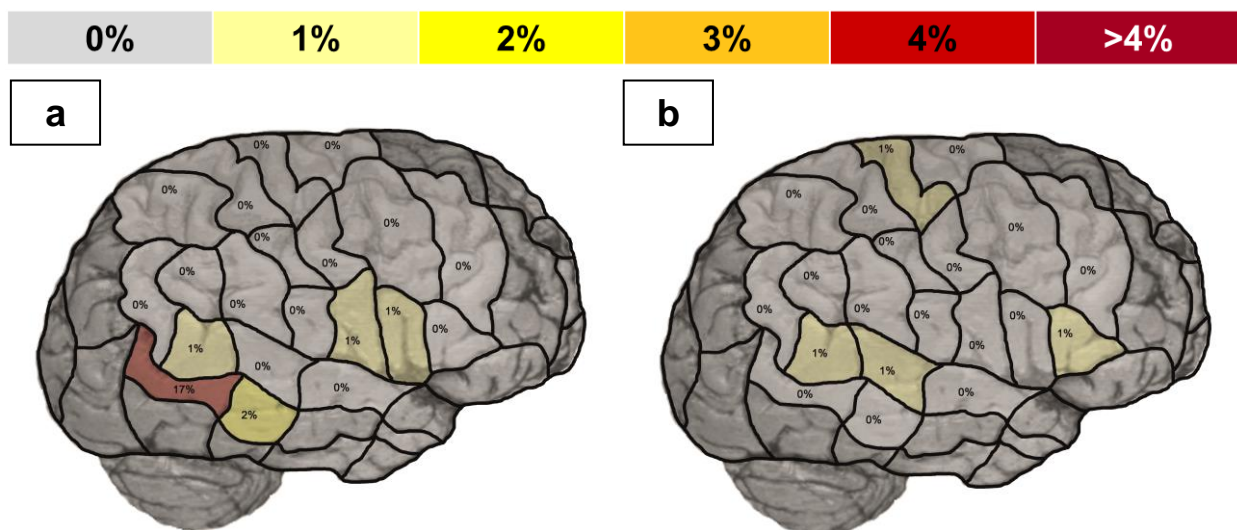


Abbildung 42: Darstellung der Fehlerrate der durch rTMS provozierten semantischen Fehler pro CPS-Region innerhalb des weiblichen (a) sowie männlichen (b) Probandenkollektivs. Der Quotient aus Fehleranzahl und Stimulationsanzahl ergibt die in Prozent angegebene Fehlerrate.

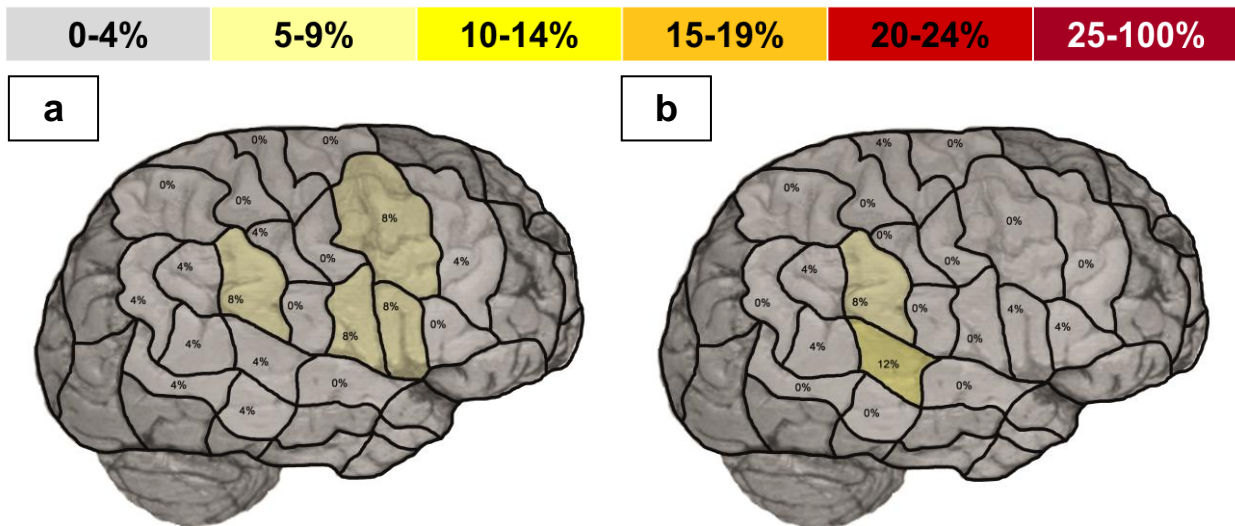


Abbildung 43: Darstellung des Anteils der weiblichen (a) und männlichen (b) Probanden mit durch rTMS provozierten semantischen Fehlern pro gleichgeschlechtlichem Probandenkollektiv sowie CPS-Region. Der Quotient aus der Anzahl an Probanden mit Sprachfehlern und der Anzahl an weiblichen bzw. männlichen Probanden ergibt den in Prozent angegebenen Probandenanteil.

3.4.8. Kategorie „phonologischer Fehler“

Die 9.839 rechtshemisphärischen Stimulationen provozierten zwei phonologische Fehler. Diese verhältnismäßig sehr geringe Fehlerzahl entspricht einer Rate von gerundeten 0,0%.

Von diesen zwei phonologischen Fehlern konnte jeweils einer bei den weiblichen und einer bei den männlichen Probanden verzeichnet werden (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

Bei den weiblichen Probanden war dieser einzelne Fehler im Bereich des aSMG lokalisiert. Die Stimulation des vPrG rief bei den männlichen Probanden diesen ebenfalls einzelnen Fehler hervor (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

Dementsprechend präsentierten sich lediglich 4% der weiblichen beziehungsweise 4% der männlichen Probanden einem phonologischen Fehler (Tabellen 13, 14, 15 und 16).

3.4.9. Hauptkomponentenanalyse sprachpositiver CPS-Regionen

3.4.9.1. Übersicht und Grundlagen der Analyse

Von den insgesamt 20 stimulierten CPS-Regionen der rechten Hemisphäre erwiesen sich alle 20 als sprachpositiv, d. h. diese 20 Regionen reagierten mit mindestens einem Sprachfehler auf gezielte Stimulation. Entsprechend konnte keine sprachnegative Region verzeichnet werden, welche laut Definition trotz gezielter Stimulation nicht mit mindestens einem Fehler hätte reagieren dürfen. Jede der 20 sprachpositiven Regionen zeigte einen im Vergleich zu den anderen Regionen unterschiedlichen Anteil der einzelnen Fehlerkategorien an der Gesamtfehlerzahl, was einer jeweils unterschiedlichen Fehlerratio der Kategorien entspricht. Mittels Durchführung einer PCA auf Basis der Fehlerratios der 20 sprachpositiven Regionen konnten zwei Hauptkomponenten (PC1 und PC2) identifiziert werden (Abbildung 44). Die beiden Hauptkomponenten gliederten sich in drei Quadranten, welche jeweils unterschiedliche CPS-Regionen mit verschiedenen dominierenden Fehlerkategorien beinhalteten (Abbildung 44). Für jeden Quadranten mit den enthaltenen CPS-Regionen konnte mindestens eine vorherrschende Fehlerkategorie identifiziert werden (Abbildung 44). Die erste Hauptkomponente (PC1) betrug 71,60% der Varianz, die zweite Hauptkomponente (PC2) hingegen 23,58%. Lediglich diese beiden Hauptkomponenten wiesen einen für die weitere Analyse erforderlichen Wert von mindestens 5% der Varianz auf (Baayen, 2008). Die Summe beider Hauptkomponenten betrug 95,15% der Varianz, was darauf hindeutete, dass die Variationen innerhalb der Fehlerratios der 20 sprachpositiven CPS-Regionen mit der Kombination beider Hauptkomponenten gut beschrieben werden konnte.

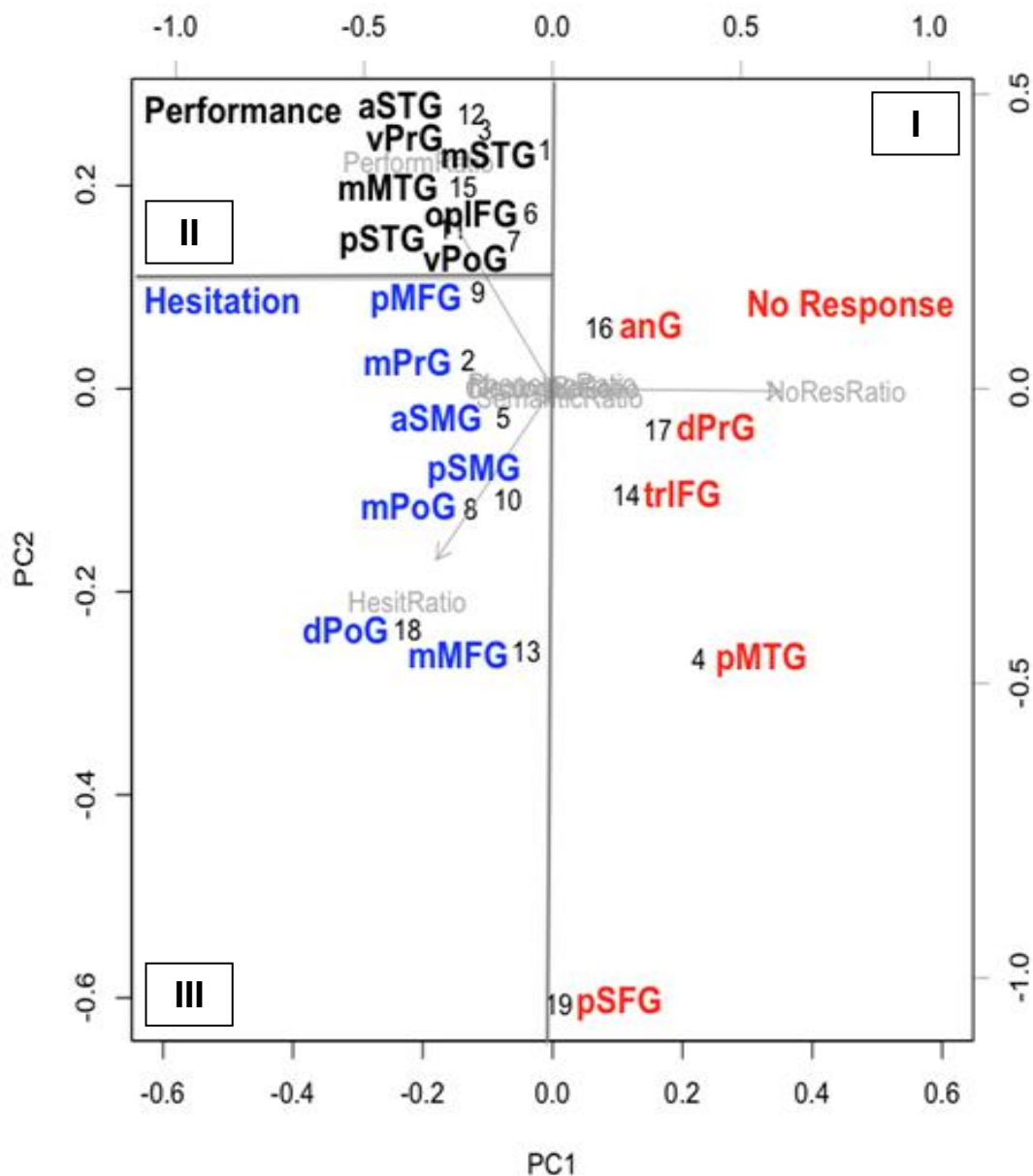


Abbildung 44: PCA auf Basis der Fehlerratos der 21 sprachpositiven CPS-Regionen. Der Graph visualisiert zwei Hauptkomponenten (PC1 und PC2) und deren Aufteilung in drei Quadranten (I, II, III). Jeder Quadrant enthält eine unterschiedliche Kombination von CPS-Regionen, die sich jeweils durch mindestens eine bestimmte, vorherrschende Fehlerkategorie auszeichnen.

3.4.9.2. Auswertung und Interpretation der Hauptkomponenten

Der I. Quadrant enthält CPS-Regionen, die sich durch Sprachausfälle als den vorherrschenden Fehlern auszeichnen, während die CPS-Regionen des II. Quadranten vorwiegend durch Sprachleistungsfehler und die des III. Quadranten durch Verzögerungen gekennzeichnet sind (Abbildung 44). In erster Linie durch Sprachausfälle betroffene CPS-Regionen waren anG, dPrG, trIFG, pMTG sowie pSFG (Abbildung 44). Die Regionen aSTG, vPrG, mSTG, mMTG, opIFG, pSTG und vPoG reagierten auf rTMS bevorzugt mit Sprachleistungsfehlern, die Regionen pMFG, mPrG, aSMG, pSMG, mPoG, dPoG sowie mMFG waren wiederum vor allem gegenüber Verzögerungen anfällig (Abbildung 44).

Der I. Quadrant repräsentiert Sprachfehler der Nichtvokalisation (Fehlerkategorie: Sprachausfälle) gegenüber Sprachfehlern der Vokalisation (Fehlerkategorien: Sprachleistungsfehler, Verzögerungen), welche im II. und III. Quadrant zu finden sind (Abbildung 44). Des Weiteren bildet der II. Quadrant nichtverzögerte Sprachfehler (Fehlerkategorie: Sprachleistungsfehler) gegenüber Verzögerungen des III. Quadranten ab (Abbildung 44).

4. DISKUSSION

4.1. Überblick

Die rTMS-basierte Sprachkartierung der linken als auch rechten Hemisphäre konnte deutliche Sprachfehler hervorrufen. Insgesamt reagierten ausnahmslos alle 50 Studienteilnehmer mit Sprachstörungen verschiedener Kategorien und einer entsprechend unterschiedlichen Fehlerverteilung auf links- und rechtshemisphärische Stimulation (Tabellen 9 – 16). Durch rTMS der linken Hemisphäre kam es am häufigsten zu Verzögerungen, direkt gefolgt von Sprachleistungsfehlern (Abbildung 11). In Bezug auf die Rate aller Fehlerkategorien zusammen konnten die höchsten Werte durch gezielte Stimulation von vPrG und vPoG erzielt werden, jedoch reagierten auch pMFG, mPrG, opIFG, aSTG, mSTG sowie pMTG mit im Vergleich zu anderen CPS-Regionen hohen Fehlerraten (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 12 – 15). Auch die Sprachkartierung der rechten Hemisphäre verursachte überwiegend Verzögerungen, jedoch unmittelbar gefolgt von Sprachausfällen (Abbildung 28). Die insgesamt fehleranfälligsten CPS-Regionen der rechten Hemisphäre waren vPrG, mPrG und mSTG (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 29 – 32). Beim Vergleich der links- und rechtshemisphärischen Stimulationsergebnisse fällt jedoch auf, dass der insgesamt deutlich größere Anteil an Sprachfehlern durch rTMS der linken Gehirnhälfte hervorgerufen wurde.

Die Sprachkartierung wurde ausnahmslos von allen Probandinnen und Probanden gut toleriert, auch wenn die Stimulation bei einzelnen Personen zumindest über vereinzelt Regionen als schmerzhaft beschrieben wurde. Einerseits war die rTMS-Untersuchung bei keinem Studienteilnehmer gänzlich schmerzfrei, andererseits war jedoch auch kein Abbruch der Kartierung aufgrund von zu starkem Schmerz oder zu langer Sitzungsdauer erforderlich. Auch kam es nur vereinzelt zu Muskelzuckungen im Gesichtsbereich aufgrund von direkter Stimulation vor allem temporaler Muskelfasern durch rTMS-Impulse. Vor diesem Hintergrund lassen sich die nach der Kartierung herausgefilterten Sprachfehler unterschiedlicher Kategorien als Resultat der rTMS verstehen und nicht als Ergebnis von stimulationsbedingtem Schmerz oder muskulär bedingter Einschränkung der Sprechfunktion. Die Diskussion der Studienergebnisse umfasst die Analyse jeder Fehlerkategorie, wobei besonderes Augenmerk auf den Sprachausfällen liegt, und erfolgt darüber hinaus in Relation zu aktuellen Modellen der Sprachorganisation, welche mithilfe von Untersuchungen an gesunden als auch pathologisch veränderten Gehirnen erstellt wurden. Da die zerebrale Organisation der menschlichen Sprachfunktion erst seit Kurzem auch mittels rTMS systematisch erforscht wird, wurden zahlreiche dieser Modelle unter Verwendung verschiedener anderer Modalitäten erarbeitet.

4.2. Kategorie „Sprachausfall“

Betrachtet man beide Hemisphären zusammen, so waren Fehler der Kategorie „Sprachausfall“ neben Verzögerungen und Fehlern der Sprachleistung unter den drei häufigsten Fehlergruppen, die durch rTMS hervorgerufen werden konnten (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 11 und 28). Bei der kortikalen Verteilung von Sprachfehlern dieser Kategorie sollte besonderes Augenmerk auf Abschnitte des STG der männlichen als auch der weiblichen Probandengruppe gelegt werden. Sowohl während der Stimulation der linken als auch der rechten Hemisphäre konnten jeweils über diesen Strukturen hohe Fehlerraten erzielt werden (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 17, 18, 34 und 35).

Berücksichtigt man den Quotienten aus allen Probandinnen mit Sprachausfällen und der Gesamtanzahl weiblicher Studienteilnehmer, so kamen vor allem die Regionen des vPrG und opIFG mit hohen prozentualen Anteilen durch Stimulation der linken beziehungsweise aSMG durch Stimulation der rechten Hemisphäre zur Darstellung (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 18a und 35a). Innerhalb des männlichen Probandenkollektivs zeigten bei dieser Auswertung vPrG und pMFG der linken beziehungsweise erneut aSMG sowie pMFG der rechten Hemisphäre eine gegenüber anderen kortikalen Regionen überdurchschnittliche Fehleranfälligkeit unter rTMS (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 18b und 35b).

Die beschriebenen kortikalen Areale erwiesen sich besonders fehleranfällig gerade in Bezug auf Fehler der Kategorie „Sprachausfall“, was sowohl durch die hohen Fehleranteile als auch durch die große Fraktion an Probandinnen und Probanden, die unter rTMS zahlreiche Sprachausfälle zeigten, deutlich wird. Generell basieren Sprachausfälle am ehesten auf der Blockierung der Sprachverarbeitung des Gehirns. Darüber hinaus ist die Beteiligung des PrG an einer Vielzahl von Sprachausfällen auf die nicht zu vernachlässigende Rolle des menschlichen Motorkortex bei der Produktion von Sprache zurückzuführen (Bookheimer et al., 2000; Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2010).

Sprachausfälle konnten bereits wiederholt in anderen TMS-basierten Studien hervorgerufen werden (Epstein et al., 1996; Epstein et al., 1999; Jennum et al., 1994; Pascual-Leone et al., 1991). Beispielsweise wurden in der Studie von Epstein et al. (1996) reproduzierbare Sprachausfälle in sechs von sechs Fällen durch nichtnavigierte repetitive TMS eines im posterioren Frontallappen gelegenen Stimulationspunkts provoziert (Epstein et al., 1996). In der vorliegenden Studie konnte linkshemisphärisch bei insgesamt 48 von 50 und rechtshemisphärisch bei 46 von 50 Studienteilnehmern mindestens ein Sprachausfall durch rTMS erzielt werden (Tabellen 9 – 16). Die herausragende Rolle dieser Fehlerkategorie beruht in erster Linie auf ihrer vergleichsweise eindeutigen Identifizierbarkeit während der Kategorisierung von Sprachfehlern. Während beispielsweise das Herausfiltern von Verzögerungen in nicht unerheblichem Maße vom subjektiven Eindruck des Untersuchers abhängt, da hierbei bereits geringfügige Latenzen, die meist nur für den Geübten zu

registrieren sind, über die Einordnung als Fehler entscheiden können, erscheinen vollständige Sprachausfälle als verhältnismäßig leicht abgrenzbare Fehler.

Auch in Studien, die auf DCS während Wachkraniotomien beruhen, konnten bereits regelmäßig reproduzierbare Sprachausfälle hervorgerufen werden (Corina et al., 2010). Die Autoren Corina et al. (2010) beschreiben beispielsweise, dass bei 30 von insgesamt 36 Patienten deutliche Sprachausfälle durch DCS von Teilen der linken Hemisphäre ausgelöst werden konnten (Corina et al., 2010). Laut den Autoren konnten die meisten Fehler dieser Kategorie unter anderem durch Stimulation der Regionen opIFG und vPrG provoziert werden, was sich mit den Stimulationsergebnissen der vorliegenden Studie deckt (Corina et al., 2010) (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 17 und 18). Des Weiteren reagierten auch weiter posterior gelegene Regionen, wie zum Beispiel anG und pSTG, mit vergleichsweise hohen Fehlerraten auf DCS (Corina et al., 2010). Diese beiden Regionen zeichneten sich in der vorliegenden Studie ebenfalls durch vergleichsweise hohe Ratios aus (Tabellen 9 – 12).

Vergleicht man die Fehlerverteilung von Sprachausfällen dieser Studie mit den Daten aus anderen DCS-basierten Studien, so kann erneut ein hoher Grad an Übereinstimmung festgestellt werden. Die Arbeit von Haglund et al. (1994) fasst die Ergebnisse der temporalen DCS-Sprachkartierungen an insgesamt 123 Patienten zusammen, die sich aufgrund einer Epilepsie oder eines Glioms einer Wachkraniotomie unterzogen, und kommt zu dem Ergebnis, dass innerhalb des Temporallappens in erster Linie durch Stimulation von STG Sprachfehler induziert werden konnten (Haglund et al., 1994). Demgegenüber führte die Stimulation des Gyrus temporalis medius (MTG) sowie des Gyrus temporalis inferior (ITG) zu signifikant weniger Sprachfehlern im Vergleich mit dem Stimulationsergebnis von STG (Haglund et al., 1994). Dieses Muster der temporalen Fehlerverteilung deckt sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 17 und 18).

Sanai et al. (2008) waren in der Lage, zahlreiche Sprachausfälle vor allem durch DCS der Regionen opIFG, vPrG sowie trIFG während Wachkraniotomien zu erzielen (Sanai et al., 2008). Insgesamt kamen Sprachausfälle unter den durch DCS provozierten Fehlern häufig vor und konnten überdies auch nach Stimulation anderer Regionen, wenn auch in geringerem Ausmaß, beobachtet werden (Sanai et al., 2008). Sowohl das Verteilungsmuster der Sprachausfälle mit Betonung von Strukturen des IFG und PrG als auch die Beobachtung, dass Sprachausfälle zu den häufigsten Fehlertypen gehören, stehen in Einklang mit dieser Studie (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 11, 17 und 18).

An dieser Stelle soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass auch die rTMS-Sprachkartierung der rechten Hemisphäre zum regelmäßigen Auftreten von Sprachausfällen führte und diese sogar die zweithäufigste Fehlerkategorie ausmachten (Tabellen 13 – 16, Abbildung 28). Auch mittels DCS konnten in der Vergangenheit reproduzierbare

Sprachausfälle durch Stimulation der rechten Hemisphäre ausgelöst werden (Chang et al., 2011), wenngleich Untersuchungen der rechten im Vergleich zur linken Hemisphäre in der aktuellen Literatur deutlich seltener zu finden sind. Was die Ursachen von durch Stimulation hervorgerufenen Sprachausfällen in anterior gelegenen Regionen angeht (zum Beispiel vPrG und opIFG), so sind diese am ehesten mit einer Störung der Artikulationsvorbereitung in Bezug auf opIFG beziehungsweise eine Blockade der motorischen Sprachbefehle des vPrG zurückzuführen. Darüber hinaus sind Sprachausfälle durch Stimulation des PrG auf eine Behinderung des Sprechens zurückzuführen und nicht auf eine Störung der Sprachbildung im engeren Sinne (Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2000). Die Beteiligung des PrG an einer Vielzahl von Sprachausfällen ist somit auf die essentielle Rolle des menschlichen Motorkortex bei der Produktion von Sprache zurückzuführen (Bookheimer et al., 2000; Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2010). Überdies wurde die Beteiligung der Regionen opIFG, vPrG, STG und MTG an der Wortbildung in nichtinvasiven Studien bestätigt (Indefrey, 2011; Salmelin et al., 1994; Vihla et al., 2006).

Im Hinblick auf die linkshemisphärische Fehlerverteilung lässt sich erkennen, dass posteriore CPS-Regionen nicht nur einen relativ hohen Anteil an Sprachausfällen zu verzeichnen hatten, sondern auch durch eine große Anzahl an semantischen Fehlern sowie Neologismen auffielen (Tabellen 9 – 10, Abbildungen 17, 18, 23, 24, 25 und 26). Obwohl einige fMRT-basierte Studien von einer essentiellen phonologischen Funktion des pSTG und pSMG ausgehen, sind die Ursachen von Sprachausfällen in diesen Regionen am wahrscheinlichsten mit der von Corina et al. (2010) und anderen Autoren aufgestellten Hypothese in Verbindung zu bringen, die posterioren Gehirnarealen eine Rolle bei der semantischen Aktivierung sowie Wortauswahl zuschreibt (Corina et al., 2010; Goodglass, 1980).

Betrachtet man die Auswertungen der linken und rechten Hemisphären der 50 Studienteilnehmer zusammen, so weisen posterior gelegene Sprachareale, wie zum Beispiel aSMG, pSMG, anG und pSTG insgesamt eine geringere Beteiligung an Sprachausfällen auf als weiter anterior lokalisierte Sprachregionen (zum Beispiel vPrG und opIFG) (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 17, 18, 34 und 35). Prinzipiell können Sprachausfälle dieser Regionen durch anomische Aphasie bedingt sein. Gestützt wird diese Interpretation durch die Erkenntnis, dass Patienten mit temporoparietal gelegenen Läsionen häufig aufgrund anomischer Aphasie auffallen (Raymer et al., 1997). Im Ergebnis ist das Vorhandensein einer entsprechend lokalisierten Läsion vergleichbar mit dem Zustand des Probanden während gezielter rTMS.

Da in der vorliegenden Studie kein Trägersatz vor der Benennung jedes Objekts, wie zum Beispiel „das ist ein/eine...“ verwendet wurde, ist die Unterscheidung zwischen einer Anomie und einem Sprachfehler der Kategorie „Sprachausfall“ prinzipiell schwierig. Daher kann nicht

mit letzter Sicherheit zwischen Fehlern aufgrund von Sprechhemmung und Fehlern aufgrund von Sprachhemmung differenziert werden. Aufgrund des unangenehmen und teilweise schmerzhaften Charakters der rTMS-Sprachkartierung sollte die mit 60 – 90 min. ohnehin schon lange Untersuchungszeit nicht noch durch das zusätzliche Verwenden eines Trägersatzes verlängert werden, was zu Lasten der beschriebenen Unterscheidbarkeit von Sprech- und Sprachstörung geht. Außerdem sah das Stimulationsprotokoll dieser Studie, welches ein Zeitintervall von genau 300 ms zwischen dem Erscheinen eines Objekts auf dem Bildschirm und dem Beginn des rTMS-Impulses voraussetzt, die Verwendung eines Trägersatzes nicht vor. Die Verwendung eines solchen hätte die Zeitkorrelation von Objektbenennung und rTMS-Impulsbeginn erheblich gestört.

4.3. Kategorie „Sprachleistung“

Insgesamt konnten Sprachleistungsfehler regelmäßig durch rTMS von verschiedenen kortikalen Regionen der linken als auch rechten Gehirnhälfte hervorgerufen werden (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 19, 20, 36 und 37). Linkshemisphärisch wurden Fehler der Sprachleistung bei beiden Geschlechtern in erster Linie durch Stimulation des PrG und der Regionen opIFG, vPoG sowie pMFG provoziert (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 19 und 20). Tendenziell lässt die rechte Hemisphäre nach rTMS ein vergleichbares Muster erkennen, denn auch hier fielen die beschriebenen Regionen durch eine im Vergleich zu anderen Regionen überdurchschnittliche Anzahl an Fehlern dieser Kategorie auf (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 36 und 37). Eine deutliche Beteiligung parietaler und temporoparietaler Strukturen konnte im Falle beider Hemisphären nur selten verzeichnet werden.

Die linkshemisphärische Fehlerverteilung ist mit den Ergebnissen der DCS von Corina et al. (2010) an Patienten mit linksseitigen Hirntumoren beziehungsweise Epilepsie nur teilweise vereinbar (Corina et al., 2010). Zwar gehörten Sprachleistungsfehler auch in der Studie von Corina et al. (2010) zu den häufigsten Fehlertypen, jedoch war ihr Anteil an der Gesamtfehlerzahl in den CPS-Regionen pSMG, aSMG, mSTG sowie mMTG am größten (Corina et al., 2010). Im Gegensatz dazu konnten in der vorliegenden Studie die höchsten Ratios dieser Fehlerkategorie durch rTMS von Teilen des PrG sowie IFG und MFG erzielt werden (Tabellen 9 – 12). Mit den Stimulationsergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbare Häufigkeitsverteilungen von Sprachleistungsfehlern wurden jedoch in einer anderen, ebenfalls läsionsbasierten Studie beobachtet, welche Patienten mit Schlaganfällen in spracheloquenten Arealen untersuchte (DeLeon et al., 2007). Was die Diskrepanz zwischen der beschriebenen Hirntumorstudie von Corina et al. (2010) einerseits und der Schlaganfallstudie von DeLeon (2007) andererseits angeht, so steht diese womöglich mit der

kortikalen Reorganisation bei langsam wachsenden Tumoren in Zusammenhang, welche sich auch auf funktionell relevante Areale erstreckt und gegebenenfalls deren Lokalisation verändert (Bookheimer et al., 2000; Corina et al., 2010; DeLeon et al., 2007; Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2012). Die relativ geringe Fehlerrate von Sprachleistungsfehlern nach rTMS von aSMG und pSMG (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 19 und 20) legt wiederum die Vermutung nahe, dass diese Regionen nur in begrenztem Umfang für die Artikulation verantwortlich sind, was in Einklang mit der Studie von Indefrey und Levelt (2011) ist, in welcher parietale Strukturen für die Sprachfunktion weitgehend ausgespart wurden (Indefrey, 2011).

Sowohl links- als auch rechtshemisphärische Fehler der Sprachleistung äußerten sich vor allem durch Stottern oder eine verwaschene Sprache bei Stimulation über PrG, opIFG, vPoG und pMFG. Daher können Fehler der Sprachleistung vorrangig als Beeinträchtigung der motorischen Sprachproduktion angesehen werden, weil die genannten Regionen für ihre entscheidende Rolle bei der motorischen Umsetzung von Sprache bekannt sind (Bookheimer et al., 2000; Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2010).

In der überwiegenden Anzahl der Fälle war eher der Wortbeginn als das Wortende von Sprachleistungsfehlern betroffen. Gemäß Corina et al. (2010) ist beispielsweise Stottern am Wortbeginn mit einer Schwächung des phonologischen Puffersystems vergesellschaftet (Corina et al., 2010). Dieses System sitzt im Bereich von aSMG und pSMG und wird durch rTMS dahingehend beeinflusst, dass es den von opIFG hervorgebrachten Artikulationsentwurf nicht aufrechterhalten kann und als Folge dessen wiederholte Artikulationsversuche unternommen werden, was sich durch Stottern am Wortanfang äußert (Corina et al., 2010; Kohn and Goodglass, 1985). Darüber hinaus ist beim Stottern am Wortende davon auszugehen, dass endständige Wortsegmente früher verschwinden als sie produziert werden können, was letztendlich in wiederholten Reparaturversuchen mündet (Kohn and Goodglass, 1985).

Die hohe Anzahl an Sprachleistungsfehlern im Bereich von opIFG und PrG (9 – 12, Abbildungen 19 und 20) bescheinigen diesen anterioren Regionen ihre wichtige Rolle für die Entwicklung und Ausführung der Artikulation innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens. Sobald diese Mechanismen zum Beispiel durch rTMS gestört werden, kommt das beschriebene phonologische Puffersystem zum Tragen, um die anstehende Artikulation durch wiederholte Versuche zu retten, was, wie bereits beschrieben, zu Stottern am Wortanfang führt.

4.4. Kategorie „Verzögerung“

Die Verzögerungen machen die Kategorie mit der größten Anzahl an Sprachfehlern sowohl unter den weiblichen als auch männlichen Probanden aus (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 11 und 28). Verzögerungen wurden über der linken Hemisphäre vor allem durch Stimulation des PrG und durch Stimulation von opIFG, pMFG, pMTG und pSMG innerhalb des weiblichen Probandenkollektivs hervorgerufen (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 21a und 22a). Innerhalb der Gruppe männlicher Probanden kam es in erster Linie nach linkshemisphärischer Stimulation des PrG und der Regionen opIFG, pMFG und aSMG zu Verzögerungen (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 21b und 22b). Bereits bei den Fehlerkategorien „Sprachausfall“ und „Sprachleistung“ erwiesen sich anteriore Gehirnregionen als gegenüber anderen Arealen deutlich fehleranfälliger. Betrachtet man lediglich die Ergebnisse der rechten Gehirnhälften nach rTMS, so stellten sich mPoG und mPrG bei den weiblichen beziehungsweise mPrG und aSMG bei den männlichen Probanden mit vergleichsweise hohen Fehlerraten dar (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 38 und 39).

Allgemein muss festgehalten werden, dass die Bewertung von Verzögerungen während rTMS nicht so klar und eindeutig ist wie die der anderen Fehlerarten. Ein nicht unerheblicher Teil von Verzögerungen ist sicherlich einer zu strengen Bewertung durch den Untersucher geschuldet als einer tatsächlich hohen Fehleranfälligkeit des Probanden gegenüber dieser Fehlerkategorie. Wie bereits erwähnt, ist das Herausfiltern von Verzögerungen aus der Gesamtheit aller Fehler in nicht unerheblichem Maße vom subjektiven Eindruck des Untersuchers abhängig, da hierbei bereits geringfügige Latenzen, die meist nur für den Geübten zu registrieren sind, über die Einordnung als Fehler entscheiden können. Vor allem die exakte Unterscheidung von Sprachausfällen und Verzögerungen gestaltet sich in der Praxis als schwierig, weil sich eine nicht unbeträchtliche Anzahl an Fehlern in einem Graubereich zwischen beiden Kategorien bewegt. Bis zu einem gewissen Grad ist der Übergang zwischen Verzögerungen und Sprachausfällen fließend, da beispielsweise eine im Vergleich zur sonstigen Antwortlatenz des individuellen Probanden späte Objektbenennung selbsterklärend eine Verzögerung darstellt, jedoch bei entsprechend später Artikulation prinzipiell auch die Kriterien eines Sprachausfalls erfüllt. Um dieses Problem so weit wie möglich zu umgehen, wurde eine korrekte Objektbenennung erst nach dem Abklingen des vollständigen rTMS-Impulses kategorisch als Sprachausfall gewertet, während eine späte Antwort während noch stattfindender Stimulation als Verzögerung klassifiziert wurde. Trotzdem ist es durchaus denkbar, dass einige Verzögerungen im Grunde eher als milde Form des Sprachausfalls zu werten sind denn als eigenständige Kategorie. Aufgrund des beschriebenen zweifelhaften Charakters der in dieser Studie etablierten Fehlerkategorie „Verzögerung“ wird diese in anderen Studien nicht separat beschrieben, geschweige denn zur weiteren Analyse herangezogen (Corina et al., 2010; Lioumis et al., 2012). Das

vollständige Weglassen dieser Kategorie ist jedoch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Verzögerungen in der vorliegenden Studie den größten Anteil an der Gesamtheit aller Fehler ausmachten (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 11 und 28), nicht zu rechtfertigen. Allein aufgrund der Masse ihrer Ereignisse darf diese Kategorie nicht einfach unter den Tisch fallen, sondern sollte trotz der geschilderten Problematik bei der Herausfilterung einzelner Fehler genauso wie andere Fehlertypen systematisch analysiert werden.

Bei Betrachtung der kortikalen Verteilung von Verzögerungen fällt auf, dass ein großer Teil dieser Fehler durch Stimulation des PrG zustande kam (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 21, 22, 38 und 39). Erachtet man Verzögerungen nun als milde Form des Sprachausfalls, so liegt die Schlussfolgerung nahe, dass beide Fehlertypen eine ähnliche Ursache haben. Dementsprechend könnten Verzögerungen, welche durch rTMS des PrG hervorgerufen wurden, analog zu Sprachausfällen auf eine Behinderung des Sprechens zurückgeführt werden und nicht auf eine Störung der Sprachbildung im engeren Sinne (Bookheimer et al., 2000; Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2010).

Das hohe Aufkommen von Verzögerungen außerhalb des PrG, vor allem in parietalen und temporalen Regionen (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 21, 22, 38 und 39), kann aufgrund der kortikalen Lokalisation dieser Fehler als Indiz für eine tatsächlich stattgefundenene Störung der Sprache angesehen werden. Diese Interpretation impliziert wiederum, dass es sich bei Verzögerungen nach rTMS dieser Regionen nicht nur um eine schwache Unterform des Sprachausfalls handelt, sondern stattdessen umso mehr um eine eigene, separat abzugrenzende Kategorie.

4.5. Kategorie „Neologismus“

Die Kategorie der Neologismen beinhaltet lediglich eine geringe Anzahl von Fehlern (Tabellen 9 – 16). Dementsprechend reagierten lediglich einzelne CPS-Regionen mit Neologismen auf gezielte rTMS. Linkshemisphärisch konnten sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Geschlecht vor allem durch Stimulation von parietalen sowie temporalen Regionen entsprechende Sprachstörungen provoziert werden, während Fehler dieser Kategorie nach Stimulation der rechten Gehirnhälfte wesentlich seltener auftraten (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 23, 24, 40 und 41).

Die höchsten linkshemisphärischen Ratios dieser Fehlerkategorie konnten durch Stimulation von mMTG bei den männlichen beziehungsweise mPoG bei den weiblichen Studienteilnehmern ausgelöst werden (Tabellen 9 – 12). Entsprechend der Erwartung konnte eine hohe Ratio der Neologismen also bevorzugt durch Stimulation von parietalen und auch temporalen Regionen erzielt werden. Die Datenlage zur intraoperativen DCS bei Patienten

mit linkshemisphärisch lokalisiertem Tumor ließ eine ähnliche Fehlerverteilung erwarten, denn Neologismen konnten hier in erster Linie durch die Stimulation von mittleren und posterioren temporalen Regionen hervorgerufen werden (Corina et al., 2010; Ojemann et al., 1989). In der Arbeit von Corina et al. (2010) wiesen beispielsweise die temporalen CPS-Regionen mSTG und pMTG vergleichsweise hohe Ratios für diese Fehlerkategorie auf (Corina et al., 2010).

Das Auftreten von Neologismen unter rTMS vor allem temporalen kortikaler Regionen wird über die Pathologie der Wernicke-Aphasie nachvollziehbar. Patienten, die eine Läsion in temporalen Regionen aufweisen, fallen häufig durch diese Form der Aphasie auf. Patienten mit einer Wernicke-Aphasie können fließend sprechen, aber die Bedeutung der gesprochenen Worte nicht mehr erkennen. Bezeichnungen können meist nur schlecht abgerufen und in der korrekten Lautfolge realisiert werden, was letztendlich zum Auftreten von Neologismen führt. Neologismen, die durch eine Läsion temporalen Regionen bedingt sind, können folglich als Defizite der Wortauswahl aus dem „mentalen Lexikon“ erachtet werden (Christman, 1994; Hanlon and Edmondson, 1996). Durch rTMS temporalen Regionen wird eine derartige Läsion vorübergehend induziert.

Der insgesamt niedrige Fehleranteil von Neologismen an der Gesamtzahl aller Fehler erklärt sich am ehesten durch die im Vergleich zur DCS geringere Stimulationsintensität der rTMS, welche es womöglich nicht vermag, kortikale Areale in gleichem Ausmaß wie die DCS in ihrer Funktion einzuschränken (Corina et al., 2010; Sanai et al., 2008). Allerdings können Daten, die durch DCS an Patienten mit spracheloquenten Tumoren erhoben wurden, nicht prinzipiell auf das gesunde Gehirn von Probanden übertragen werden. Bei diesen Patienten kommt es im Rahmen der zerebralen Plastizität durch Tumordinfiltration zu einer Verschiebung kortikaler Sprachareale (Duffau, 2006; Ius et al., 2011; Robles et al., 2008). Aus diesem Grund können Daten, die aus Studien mit Verwendung von DCS stammen, nicht den Anspruch erheben, die Verteilung der Sprache im gesunden Gehirn korrekt abzubilden (Corina et al., 2010; Ojemann et al., 1989; Sanai et al., 2008).

4.6. Kategorie „semantischer Fehler“

Ähnlich wie die Kategorie „Neologismus“ präsentieren sich auch die semantischen Fehler mit relativ geringen Fehleranteilen über allen stimulierten Regionen (Tabellen 9 – 16). Während diese geringe Anzahl semantischer Fehler vor allem durch Stimulation von Teilen des links- als auch rechtshemisphärischen IFG und Gyrus frontalis medius (MFG) verursacht wurde (Tabellen 9 – 16, Abbildungen 25, 26, 42 und 43), beschreiben Corina et al. (2010) das Auftreten der meisten semantischen Fehler nach DCS von temporalen Regionen, vor allem

nach DCS von pMTG sowie mMTG (Corina et al., 2010). Zwar wiesen auch in der vorliegenden Studie temporale Regionen semantische Fehler nach rTMS auf, jedoch konnte eine im Vergleich mit temporalen Regionen höhere Fehlerratio durch Stimulation frontaler Strukturen erzielt werden (Tabellen 9 – 16). Des Weiteren stellten semantische Fehler in der Studie von Corina et al. (2010) die Kategorie mit der zweithöchsten Anzahl an Fehlern dar (Corina et al., 2010). Die im Gegensatz dazu insgesamt kleine Anzahl von semantischen Fehlern der vorliegenden Studie muss am ehesten erneut der im Vergleich zur DCS an Patienten niedrigen kortikalen Stimulationsintensität der rTMS zugeschrieben werden (Corina et al., 2010; Sanai et al., 2008).

Was semantische Gehirnleistungen im Allgemeinen anbelangt, so geht die aktuelle Literatur von einer im Vergleich zu anderen Arealen besonders wichtigen Rolle temporaler Regionen aus (Grabowski et al., 2001; Humphries et al., 2007; Martin and Chao, 2001; Vigneau et al., 2006). Diese entscheidende Rolle wird durch die Häufung semantischer Sprachfehler in temporalen Regionen nach DCS in der Studie von Corina et al. (2010) untermauert (Corina et al., 2010). Wenngleich die Beteiligung temporaler Regionen an verschiedenen semantischen Prozessen erwiesen ist, ist die genaue Lokalisation bestimmter semantischer Unterfunktionen noch nicht restlos geklärt. Die Autoren Indefrey und Levelt (2004) streichen beispielsweise die Schlüsselrolle des MTG für semantische Verarbeitungsprozesse heraus (Indefrey and Levelt, 2004), während Price (2000) diese in erster Linie dem aITG zuschreibt (Price, 2000). Da eine exakte Zuordnung semantischer Unterfunktionen zu bestimmten CPS-Regionen aufgrund der bisherigen, teils widersprüchlichen Literatur nicht möglich ist, kann die Ursache der in dieser Studie ohnehin kleinen Zahl an temporalen semantischen Fehler nicht geklärt werden.

Verschiedene Studien schreiben nach temporalen Regionen auch einigen Arealen des Frontallappens, die in der vorliegenden Studie noch vor temporalen Regionen gegenüber semantischen Fehlern anfällig waren, semantische Funktionen zu (Thompson-Schill et al., 1997; Thompson-Schill et al., 1999; Vigneau et al., 2006). Vor allem dem IFG wird eine wichtige Rolle bei der semantischen Abfrage und Auswahl von Wörtern zugesprochen (Thompson-Schill et al., 1997; Thompson-Schill et al., 1999). Folglich werden rTMS-induzierte semantische Fehler des IFG am ehesten durch eine vorübergehende Störung dieses semantischen Prozesses verursacht.

4.7. Kategorie „phonologischer Fehler“

Insgesamt weist die Kategorie „phonologischer Fehler“ die wenigsten durch rTMS provozierten Sprachfehler im Vergleich mit allen anderen Kategorien auf (Tabellen 9 – 16). Die im Gegensatz zur DCS-basierten Studie von Corina et al. (2010) geringe Zahl von induzierten phonologischen Fehlern liegt am ehesten erneut in der relativ zur DCS geringeren Stimulationsintensität der rTMS begründet (Corina et al., 2010; Sanai et al., 2008).

Die rTMS-Sprachkartierung induzierte einige dieser insgesamt wenigen Fehler in an die Sylvische Fissur angrenzenden Regionen (Tabellen 9 – 16). Die Autoren Ojemann und Mateer konnten bereits 1979 mittels kortikaler Stimulation den Nachweis erbringen, dass innerhalb des perisylvischen Kortex eine funktionelle Überlappung von Spracherfassung einerseits und motorischer Sprechfunktion andererseits vorliegt (Ojemann and Mateer, 1979). Gemäß der Fehlerhäufung phonologischer Fehler im perisylvischen Kortex kann von einer gemischten Störung dieser beiden Prozesse ausgegangen werden. Da allerdings nur sehr wenige Fehler dieser Kategorie unter rTMS beobachtet wurden, kann es sich bei der räumlichen Verteilung dieser Fehler prinzipiell auch um eine zufällige Verteilung handeln. Diese Vermutung liegt nahe, da phonologische Fehler fast ausschließlich in Regionen beobachtet werden konnten, die besonders vielen Stimulationsimpulsen ausgesetzt wurden (Tabellen 9 – 16).

4.8. Sprachorganisation der linken Hemisphäre

In verschiedenen Studien, die meist auf die Auswertung von Patientenkollektiven mit spracheloquenten Läsionen fokussiert waren, wurde bereits wiederholt versucht, die für das Benennen von Objekten und Bilden von Wörtern essentiellen kortikalen Regionen zu identifizieren (Corina et al., 2005; Corina et al., 2010; Duffau et al., 2008; Ojemann et al., 1989; Sanai et al., 2008). Im Vergleich zu diesen auf Läsionen basierenden Studien konnten hämodynamische Versuche, mit Sprachfunktionen assoziierte Kortexareale zu lokalisieren, keine Sprachareale im unteren parietalen Kortex ausmachen (Baum et al., 2012; FitzGerald et al., 1997; Giussani et al., 2010; Roux et al., 2003). Bereits erwiesen ist, dass sich in Zusammenschau verschiedener Studien stets die Regionen des opIFG, mSTG und pSTG genauso wie PrG und MTG der linken Hemisphäre als essentiell für die Produktion von Wörtern bei der Objektbenennung erwiesen haben (Bookheimer et al., 2000; Indefrey, 2011; Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2010; Salmelin et al., 1994; Vihla et al., 2006). Diese Regionen sind jedoch nur als ein Teil der kortikalen Areale zu begreifen, die tatsächlich an der begrifflichen Verarbeitung beteiligt sind (Binder et al., 2009; Schwartz et

al., 2009). In Bezug auf PrG steht fest, dass dieser vielmehr für die motorische Hervorbringung von Sprache (=Sprechen) verantwortlich ist als für die sensorische Komponente derselben (Bookheimer et al., 2000; Pouratian and Bookheimer, 2010; Price, 2010). Diese Unterscheidung ist notwendig, wenn es darum geht, den motorischen Sprachanteil von den begrifflichen, phonologischen oder semantischen Verarbeitungsmustern zu trennen (Vigneau et al., 2006). Stimulationsergebnisse der rTMS über PrG stehen daher stets unter Verdacht, auf einer Störung der motorischen Sprechproduktion zu beruhen und nicht primär von der Blockade sprachinvolvierter Regionen herzuführen.

Die Tatsache, dass eine virtuelle Läsion, wie sie durch rTMS verursacht wird, eine hohe Anzahl von Sprachausfällen und Fehlern der Sprachleistung im linkshemisphärischen SMG und STG hervorgebracht hat, ist beachtenswert (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 17, 18, 19 und 20). Diese provozierten Sprachstörungen wurden am ehesten durch eine Störung der Informationsverknüpfung zwischen phonologischen und motorischen Sprachkomponenten verursacht. Diese Beobachtung steht in Einklang mit den DCS-basierten Ergebnissen der Studie von Corina et al. (2010) an Patienten mit Hirntumoren in spracheloquenten Gehirnabschnitten (Corina et al., 2010). Allem Anschein nach ist also sowohl SMG als auch STG weitaus deutlicher in den Artikulationsprozess eingebunden als bisher vermutet.

Die PCA, welche zur anatomisch-funktionellen Analyse der linkshemisphärischen Fehlerverteilung durchgeführt wurde, konnte zum einen die Existenz des Geschwind-Areals gemäß der Theorie von Catani et al. (2005) als auch die Existenz der Leitungsbündel gemäß der Studienergebnisse von Matsumoto et al. (2004) bestätigen (Catani et al., 2005; Matsumoto et al., 2004) (Abbildung 27). Sprachausfälle konnten unter anderem durch rTMS des Wernicke-Areals und des Geschwind-Areals hervorgerufen werden (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 17 und 18). Daher stehen sie im Verdacht, am wahrscheinlichsten durch eine Blockade der posterioren semantischen Verarbeitung verursacht worden zu sein. Des Weiteren wurden Sprachverzögerungen vor allem in Teilen des Broca-Areals, Wernicke-Areals sowie Geschwind-Areals beobachtet (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 21 und 22). Aufgrund dieser Verteilung sind diese Fehler am ehesten durch die Hemmung der frontal gelegenen Ausführungsfunktion bedingt, welche wichtig für die Unterstützung der posterioren semantischen Verarbeitung ist. Da sowohl das Wernicke- als auch Geschwind-Areal herausragend wichtige Strukturen für die Objektbenennung sind, können durch rTMS dieser Bereiche im Allgemeinen zahlreiche Sprachfehler hervorgerufen werden. Obwohl MFG kein essentielles Sprachareal im strengeren Sinne ist, muss die Tatsache, dass dort im Allgemeinen besonders viele Sprachfehler verschiedenster Kategorie verursacht worden sind (Tabellen 9 – 12, Abbildungen 12, 13, 14 und 15), daran liegen, dass diese CPS-Region von entscheidender supportiver Bedeutung für eine erfolgreiche Objektbenennung ist.

Neben der Beschreibung von besonders fehleranfälligen Regionen muss jedoch auch betont werden, dass nicht alle kortikalen Areale mit zahlreichen Fehlern auf rTMS reagierten. Es stellten sich durchaus einige Regionen als gegenüber magnetischer Stimulation weitgehend resistent dar (Tabellen 9 – 12). Insbesondere Bereiche, die sich in Nachbarschaft oder räumlicher Nähe zu Regionen mit überdurchschnittlich hohem Fehleranteil befanden, reagierten mit nur wenigen Sprachstörungen auf gezielte Stimulation. Darunter fallen in erster Linie mMFG, pSFG, mMTG und pMTG der linken Hemisphäre (Tabellen 9 – 12). Auch perisylvische Gehirnregionen sind nur in Anteilen maßgeblich an der Objektbenennung beteiligt. Dieser Umstand verdeutlicht, dass bei Weitem nicht die komplette linke Gehirnhälfte in die Aufgabe der Sprachproduktion involviert ist, sondern nur selektiv gewisse Regionen miteinbezogen werden.

Zusammenfassend kann jedoch festgehalten werden, dass in dieser Studie linkshemisphärische Sprachareale mittels rTMS adäquat identifiziert werden konnten. Darüber hinaus korrelieren die Ergebnisse mit den gängigen Modellen zur kortikalen Sprachorganisation und es kommt eine weitverzweigte Verteilung von linkshemisphärischen Regionen, die am komplexen Netzwerk der menschlichen Sprachprozessierung beteiligt sind, zur Darstellung. Des Weiteren wurden Sprachfehler bei der Benennung von Objekten in erster Linie durch rTMS von perisylvischen Kortexregionen hervorgerufen.

4.9. Sprachorganisation der rechten Hemisphäre

In Hinblick auf die bestehenden Unklarheiten, was die Beteiligung von Teilen des rechtshemisphärischen IFG an der Objektbenennung angeht, konnte die vorliegende Studie durch Analyse von Fehlerraten zeigen, dass sowohl opIFG als auch trIFG in nicht unerheblichem Maße an dieser beteiligt sind (Tabellen 13 – 16). Da jedoch nur eine Aufgabe, nämlich die Objektbenennung zur Prüfung der Sprachfunktion während rTMS herangezogen wurde, kann nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden, in welcher genauen Form diese Beteiligung erfolgte (Bonelli et al., 2012). Die Stimulation von opIFG führte zu zahlreichen und reproduzierbaren Sprachausfällen, Sprachleistungsfehlern sowie Verzögerungen sowohl innerhalb der weiblichen als auch männlichen Probandenkohorte (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 34 – 39). Im Gegensatz zu den Stimulationsergebnissen von opIFG konnte die Beteiligung von trIFG nahezu ausschließlich durch Sprachausfälle innerhalb der männlichen Probandengruppe nachgewiesen werden (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 34 und 35). Um jedoch die genaue inhibitorische Wirkung der rTMS auf den rechtshemisphärischen trIFG besser zu verstehen, müssen in Anbetracht der bisher nicht

ausreichenden Datenlage die Faserbahnen und Verschaltungen dieser Gehirnregion in der Zukunft eingehender untersucht werden.

Der rechtshemisphärische MFG, der funktionell mit dem linken vorderen Temporallappen verbunden ist, erwies sich in einer Studie von Bonelli et al. (2012) als ebenfalls an der Objektbenennung beteiligt (Bonelli et al., 2012). Da der rechte MFG laut fMRT-basierten Studien jedoch auch mit der Ausführung von zielorientiertem Verhalten und der Motivation dazu in Verbindung gebracht wird, muss die Anfälligkeit von mMFG und pMFG gegenüber Sprachfehlern in dieser Studie nicht zwangsläufig als unmittelbare Störung der Sprachfunktion verstanden werden (Spielberg et al., 2011).

Mit Bezug auf die Fehlerverteilung innerhalb des rechtshemisphärischen SMG erwiesen sich aSMG und pSMG als für Verzögerungen anfällige Gehirnregionen (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 38 und 39). Während SMG nicht in dem Modell von Indefrey (2011) enthalten ist, konnte wiederum in einer nichtnavigierten TMS-Studie von Hartwigsen et al. (2010) gezeigt werden, dass SMG innerhalb beider Hemisphären für das Treffen phonologischer Entscheidungen verantwortlich ist (Hartwigsen et al., 2010; Indefrey, 2011). In Anbetracht der Ergebnisse von Hartwigsen et al. (2010) und der vorliegenden Studie ist der rechte SMG kausal an der Objektbenennung beteiligt (Hartwigsen et al., 2010). Des Weiteren konnten auf Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) basierende Studien eine strukturelle Konnektivität zwischen opIFG und dem ipsilateralen aSMG über den Fasciculus arcuatus zeigen, weshalb hohe Fehlerraten von aSMG am ehesten als Korrelat einer gestörten Wortbildung verstanden werden können (Catani et al., 2005; Kaplan et al., 2010).

Analysiert man die Fehlerverteilung innerhalb temporaler Regionen, so fällt vor allem mSTG mit hohen Fehlerraten unter den Sprachausfällen sowie Sprachleistungsfehlern auf (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 34, 35, 36 und 37). Im Gegensatz zu einer aktuellen, auf DCS basierenden Patientenstudie, die Sprachausfälle in erster Linie durch Stimulation von vPrG oder opIFG provozieren konnte, lieferte die gezielte rTMS von mSTG in der vorliegenden Studie eine der höchsten rechtshemisphärischen Fehlerraten für Sprachausfälle überhaupt (Chang et al., 2011). Es ist denkbar, dass die örtliche Begrenztheit einer Kraniotomie die Stimulation von mSTG mittels DCS in der Studie von Chang et al. (2011) unmöglich machte und daher mSTG nicht durch einen hohen Anteil von Sprachausfällen auffallen konnte (Chang et al., 2011). Unter Einbezug von Leuthardt et al. (2012) ist es jedoch wahrscheinlich, dass der rechte mSTG eine wesentliche Rolle für die Sprachfunktion spielt, wie es auch sein linkshemisphärisches Gegenstück tut (Leuthardt et al., 2012).

Innerhalb des weiblichen Probandenkollektivs zeigte pSTG unter Stimulation eine ähnliche Verteilung von Fehlern (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 34, 35, 36 und 37). Die Beeinträchtigungen des rechtshemisphärischen mSTG unter Stimulation können am ehesten als Störung der Sprachproduktion und semantischen Integration analog zu der

entsprechenden Funktion des linkshemisphärischen mSTG angesehen werden (Brennan and Pylkkanen, 2012). Demgegenüber ist bekannt, dass ein Unterschied in der Aktivierung des pSTG beim globalen Sprachverständnis zwischen weiblichem und männlichem Gehirn besteht (Kansaku and Kitazawa, 2001; Kansaku et al., 2000). Das weibliche Gehirn fällt hierbei durch bilaterale Aktivierung auf, während die Aktivierung im männlichen Gehirn eine deutliche Lateralisierung erkennen lässt (Kansaku et al., 2000). Daher stehen die Stimulationsergebnisse von pSTG der weiblichen Probandengruppe in Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen.

Betrachtet man die Ergebnisse des prä- und postzentralen Gyri, so fällt auf, dass vor allem die Regionen vPrG, mPrG, mPoG und vPoG im Vergleich zu anderen Arealen überdurchschnittlich fehleranfällig gegenüber rTMS waren, was sich in der hohen Anzahl von Sprachausfällen, Sprachleistungsfehlern und Verzögerungen niederschlägt (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 34 – 39). Aus DCS-basierten Studien ist bekannt, dass vPrG ein bevorzugter Manifestationsort von Sprechausfällen sowohl von links- als auch rechtsdominanten Patienten ist (Chang et al., 2011; Sanai et al., 2008). Die Stimulationsergebnisse dieser Studie legen daher die Vermutung nahe, dass die Funktion der motorischen Sprechkontrolle bilateral repräsentiert ist.

Bei der Auswertung der Studienergebnisse, die durch Sprachkartierung der rechten Hemisphäre mittels rTMS erzielt wurden, fielen zwei CPS-Regionen durch geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Bei diesen beiden Regionen handelte es sich um trIFG einerseits sowie pSTG andererseits, die sich jeweils durch eine deutlich unterschiedliche Fehlerverteilung im Vergleich beider Geschlechter auszeichneten (Tabellen 13 – 16). Im Rahmen der durchgeführten PCA zeigte sich jeweils für die weibliche als auch männliche Probandengruppe, dass trIFG zusammen mit MTG und anG den Hauptcluster für Sprachausfälle bildet (Abbildung 44). Im Abgleich mit der Studie von Binder et al. (2009) kann die Gruppierung von trIFG, MTG und anG am ehesten als semantisches Netzwerk interpretiert werden (Binder et al., 2009). Andererseits zeigte sich auch, dass STG zusammen mit opIFG den Hauptcluster für phonologische Fehler bilden (Abbildung 44), welcher sinngemäß das phonologische Netzwerk ausmacht. Des Weiteren formte die PCA einen Hauptcluster für Verzögerungen, indem sie aus Strukturen des MFG und SMG eine Gruppe bildete (Abbildung 44). Diese Gruppe kann als Gegenstück des linkshemisphärischen, frontoparietal gelegenen Arbeitsgedächtnisses gesehen werden (Vigneau et al., 2006).

Insgesamt konnte die rechtshemisphärische Kartierung mittels rTMS zahlreiche kortikale Regionen identifizieren, die entweder innerhalb beider Geschlechtergruppen (opIFG, aSMG, pSMG, mSTG) oder selektiv nur innerhalb der weiblichen Probandengruppe (pSTG) kausal mit der Sprachbildung in Zusammenhang stehen. Des Weiteren konnten Regionen kartiert werden, die für die motorische Sprachkontrolle (mPrG, vPrG, mPoG, vPoG) und die

Sprachleistung in Bezug auf Objektbenennung (mMFG, pMFG) innerhalb der rechten Gehirnhälfte von wichtiger Bedeutung sind.

Generell lässt die rechtshemisphärische Fehlerhäufigkeit erkennen, dass auch die nichtdominante Hemisphäre eine entscheidende Rolle für verschiedene Aspekte der menschlichen Sprache spielt. Dies konnte bereits in vorherigen Studien zum Ausdruck gebracht werden: Während die dominante Hemisphäre stark in die Sprachproduktion und das Sprachverständnis involviert ist, führt jegliche Beschädigung der nichtdominanten Hemisphäre zu deutlichen Einschränkungen des Integrierens und Herauslesens der Bedeutung von Sprache (Beeman et al., 2000; Chang et al., 2011; Marini et al., 2005).

Mit Hinblick auf die rechtshemisphärische Verteilung aller Sprachfehler zusammen lässt sich erkennen, dass das Muster der rechtshemisphärischen Sprachorganisation dem der linken Gehirnhälfte durchaus ähnlich ist (Duffau et al., 2003; Duffau et al., 2008; Ojemann et al., 1989; Ojemann, 1991; Sanai et al., 2008) (Tabellen 13 – 16, Abbildungen 29, 30, 31 und 32). Dies ist als Ausdruck der Tatsache zu verstehen, dass der rechtshemisphärischen Sprachorganisation der linken Gehirnhälfte ähnliche Konnektivitätsmuster zu Grunde liegen. Jedoch kam es unter rTMS teilweise zu deutlichen Unterschieden in Bezug auf die individuellen Fehlerraten einzelner Studienteilnehmer. Dies liegt am ehesten daran, dass trotz klarer und unangefochtener einseitiger Sprachdominanz eine Varianz in der Verteilung einzelner Unterfunktionen der Sprache zwischen beiden Hemisphären besteht (Chang et al., 2011). Prinzipiell steht diese Interpretation in Einklang mit den Stimulationsergebnissen anderer rTMS-Sprachkartierungen (Picht et al., 2013; Tarapore et al., 2013).

4.10. Limitationen der Studie

Trotz der beschriebenen Studienergebnisse dürfen mögliche Limitationen der rTMS im Allgemeinen und des Studienmodells im Speziellen nicht außer Acht gelassen werden. Eine entscheidende Limitation der vorliegenden Studie ergibt sich aus der bereits beschriebenen, sehr hohen Sensitivität der rTMS-basierten Sprachkartierung gegenüber der DCS-Sprachtestung als Methode des Goldstandards (Picht et al., 2013). Die Autoren Picht et al. (2013) konnten in ihrer Studie zeigen, dass die präoperative rTMS-Kartierung von kortikalen Spracharealen bei Hirntumorpatienten eine Sensitivität von 90,2% im Vergleich zur DCS besaß (Picht et al., 2013). Dies bedeutet, dass die rTMS-Sprachkartierung nicht nur für die Sprache essentielle (=spracheloquente) Kortexregionen identifiziert, sondern vielmehr eine Kartierung von in irgendeiner Form sprachinvolvierten Arealen vornimmt.

Im Allgemeinen werden kortikale Sprachareale, die mittels DCS im Rahmen einer Wachoperation identifiziert werden, als spracheloquent angesehen und aus diesem Grund

während der Operation geschont. Jedoch konnten einzelne Studien zeigen, dass die Resektion einer DCS-sprachpositiven Region kein permanentes postoperatives Sprachdefizit nach sich ziehen muss, so lange weitere DCS-sprachpositive Regionen ausgemacht und erhalten werden können (Duffau, 2006; Robles et al., 2008). Demzufolge wäre die Annahme, dass sprachinvolvierte und damit nicht essentielle Kortextareale prinzipiell von der Resektion ausgeschlossen werden müssten, nicht stichhaltig. Da die rTMS-basierte Sprachkartierung jedoch nur sprachinvolvierte und nicht spracheloquente Kortextareale identifiziert, ist eine Entscheidung über die Resektibilität einzelner kortikaler Regionen alleinig auf der Basis einer präoperativen rTMS-Sprachkartierung nicht möglich.

Das in dieser Studie angewendete Stimulationsprotokoll sah keine Verwendung des Trägersatzes „das ist ein/eine...“ vor der konkreten Benennung eines auf dem Bildschirm präsentierten Objekts vor. Das Weglassen dieses Trägersatzes erschwert jedoch eine Differenzierung zwischen einer Anomie und einem durch rTMS induzierten Sprachfehler, vor allem in Bezug auf die drei häufigsten Fehlerkategorien (Sprachausfall, Verzögerung, Sprachleistungsfehler). Aus diesem Grund kann nicht mit letzter Sicherheit zwischen Fehlern aufgrund von einer motorisch bedingten Sprechstörung und Fehlern aufgrund von einer tatsächlichen Sprachstörung unterschieden werden. Auf die Verwendung eines Trägersatzes wurde bewusst verzichtet, um eine zeitliche Synchronisierung zwischen rTMS-Impuls und Objektbenennung zu ermöglichen, wie bereits in Bezug auf die Fehlerkategorie „Sprachausfall“ diskutiert wurde. Jedoch kann dieser Umstand auch als Limitation der Studie angesehen werden.

Die Ergebnisse einer rTMS-basierten Sprachkartierung sind prinzipiell von dem zugrunde liegenden Stimulationsprotokoll abhängig. Es ist davon auszugehen, dass vor allem die Stimulationsintensität und die Stimulationsfrequenz wesentlichen Einfluss auf die Häufigkeit und Kategorie von Sprachfehlern haben. Der genaue Einfluss dieser Parameter auf die Sprachleistung während rTMS wurde jedoch seit der Kombination von TMS-System und Neuronavigation noch nicht systematisch untersucht, weshalb derzeit kein standardisiertes Stimulationsprotokoll existiert. Aus bisherigen Studien ist lediglich bekannt, dass eine höhere Stimulationsintensität und eine höhere Stimulationsfrequenz häufiger zu Sprachfehlern unterschiedlicher Kategorie führen als niedrigfrequente Stimulationen mit geringer Intensität, wobei die in diesen Studien erhobenen Daten lediglich auf den Stimulationsergebnissen einer kleinen Kohorte basieren (Jennum et al., 1994; Michelucci et al., 1994; Pascual-Leone et al., 1991). Die Autoren Sparing et al. (2001) begründen diesen Zusammenhang damit, dass höhere Stimulationsintensitäten einen länger andauernden Einfluss auf die Sprachfunktion haben als niedrige Intensitäten, was letztendlich zu einer stärkeren Sprachbeeinträchtigung führt (Sparing et al., 2001). In Bezug auf die genannten Parameter besteht die Limitation der vorliegenden Studie darin, dass für die Sprachkartierung von

kortikalen Regionen außerhalb des Broca-Areals lediglich eine Intensität beziehungsweise eine Frequenz zur Anwendung kam. Aufgrund der Kartierungszeit von 60 – 90 min. pro Proband scheint die großflächige Stimulation mit mehreren verschiedenen Intensitäten beziehungsweise Frequenzen jedoch nicht möglich zu sein. Durch Testung verschiedener Einstellungen dieser Parameter über dem Broca-Areal und Auswahl der Einstellungen, die zu den meisten Sprachfehlern zumindest in dieser umschriebenen Region führten, konnte ein in der Praxis umsetzbarer Kompromiss gefunden werden.

Neben den beschriebenen Parametern hat auch die Orientierung der Magnetspule einen Einfluss auf die rTMS-Sprachkartierung. Zum Beispiel haben die Autoren Tarapore et al. (2013) beschrieben, dass in ihrer Studie eine Veränderung der Spulenorientierung zu einem unterschiedlichen Stimulationsergebnis geführt hat (Tarapore et al., 2013). In der vorliegenden Studie erfolgte jede Sprachkartierung ausschließlich mit einer anterior-posterior ausgerichteten Spule. Diese Orientierung wurde gewählt, da die Autoren Epstein et al. (1996) zu dem Ergebnis kamen, dass eine streng anterior-posterior ausgerichtete Spule im Vergleich mit anderen Ausrichtungen zu den meisten Sprachausfällen führt (Epstein et al., 1996). Vor dem Hintergrund der beiden angegebenen Studien ist es denkbar, dass die Sprachkartierung mit einer anderen Orientierung als der anterior-posterioren zu deutlicheren Sprachfehlern und damit zu optimaleren Stimulationsergebnissen führt. Da die vorliegende Studie nur eine Spulenorientierung nutzte, bleibt diese Möglichkeit unberücksichtigt. Zukünftig sind demzufolge Studien erforderlich, die sich mit der Auswahl von optimalen Einstellungen für die Spulenorientierung, aber auch Stimulationsfrequenz und Stimulationsintensität befassen. Ergebnisse solcher Studien können dazu beitragen, zuverlässige Stimulationsprotokolle für rTMS-Sprachkartierungen zu etablieren, welche bislang nicht verfügbar sind.

Des Weiteren muss erneut erwähnt werden, dass durch rTMS keine hohen Fehlerraten an Neologismen, semantischen oder phonologischen Fehlern erzielt werden konnten. Es ist bekannt, dass die rTMS-Sprachkartierung im Vergleich zur DCS-basierten Kartierung häufiger falsch negative Ergebnisse liefert, vor allem bei der Kartierung posterior gelegener Gehirnareale (z. B. anG, aSMG, pSMG) (Picht et al., 2013). Daher sollte die rTMS zur präoperativen Sprachkartierung posteriorer Regionen nicht ohne Vorbehalte eingesetzt werden, zumindest nicht mit dem in der vorliegenden Studie verwendeten Stimulationsprotokoll.

Eine nicht zu vernachlässigende Limitation der vorliegenden Studie ist die Varianz der Anzahl an Stimulationen innerhalb des Gesamtkollektivs. Dies schränkt die Reliabilität der Sprachkartierung zumindest von CPS-Regionen ein, die relativ wenigen Stimulationen ausgesetzt wurden. Im Wesentlichen hängen die unterschiedlichen Stimulationsanzahlen von Proband zu Proband von zwei Parametern ab. Zum einen war die repetitive Stimulation

einiger Gehirnareale (z. B. orIFG, poSTG, poMTG, aMTG) für manche Probanden mit deutlichen Schmerzen verbunden, so dass einige dieser Regionen weitgehend von der Kartierung ausgeschlossen werden mussten oder lediglich rudimentär stimuliert wurden. Zum anderen gab es zum Teil deutliche Unterschiede in der Größe der kortikalen Oberflächen zwischen den einzelnen Probanden, weshalb auf manchem Kortex mehr Stimulationen Platz gefunden haben als auf einem anderen.

4.11. Ausblick und Perspektiven

Trotz der aufgezählten Limitationen wurde durch die vorliegende Studie deutlich gemacht, dass es mittels rTMS-Sprachkartierung möglich ist, klare und reproduzierbare Sprachfehler verschiedener Kategorien hervorzurufen. Darüber hinaus ermöglicht die rTMS auch eine systematische Erforschung der kortikalen Plastizität innerhalb von an Hirntumoren erkrankten Patientenkohorten, welche bisher nicht in dieser Form möglich war (Duffau, 2006; Ius et al., 2011; Robles et al., 2008; Sanai et al., 2008). Das Prinzip der rTMS beruht dabei auf dem virtuellen Läsionsmodell, welches zur Identifikation kortikaler Sprachareale bereits in mehreren Studien mit Erfolg herangezogen wurde und somit als etabliert gilt (Devlin and Watkins, 2007; Haglund et al., 1994; Ojemann et al., 1989; Pascual-Leone et al., 2000; Sanai et al., 2008; Siebner and Rothwell, 2003). Derzeit ist die rTMS die einzige Modalität, mit der eine Kartierung kortikaler Sprachareale nichtinvasiv und damit auch im gesunden Gehirn mittels einer der DCS als Methode des Goldstandards ähnlichen Technik durchgeführt werden kann. Ein hohes Maß an Validität konnte der rTMS-basierten Sprachkartierung im Vergleich zur DCS-Sprachtestung bereits mehrfach zuerkannt werden (Picht et al., 2013; Tarapore et al., 2013). Darüber hinaus gilt die TMS generell als für den Probanden beziehungsweise Patienten sicher und gut tolerierbar (Pascual-Leone et al., 1991; Picht et al., 2013; Rossi et al., 2009), weshalb diese in Zukunft verstärkt zu diagnostischen, aber auch therapeutischen Zwecken eingesetzt werden wird.

Diagnostische als auch therapeutische Stimulationsergebnisse sind stark von dem jeweils verwendeten Stimulationsprotokoll abhängig. Was die Sprachkartierung angeht, so wurde beispielsweise gezeigt, dass bereits eine geringe Veränderung der Spulenorientierung zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führt, was die Häufigkeit von Sprachfehlern angeht (Epstein et al., 1996; Tarapore et al., 2013). Bisher ist jedoch nicht abschließend geklärt, welche Orientierung zu den bestmöglichen Stimulationsergebnissen führt. Wie bereits als Limitation der TMS-Technik beschrieben, gilt Gleiches auch für andere Parameter, wie zum Beispiel die Stimulationsintensität oder auch Stimulationsfrequenz. Nicht nur für die Sprachkartierung ist ein verlässliches und zu bestmöglichen Ergebnissen

führendes Stimulationsprotokoll bisher nicht etabliert. Auch für therapeutische Fragestellungen existiert häufig kein standardisiertes Protokoll (Langguth et al., 2012; Theodoroff and Folmer, 2013). Dies kann dazu führen, dass Ergebnisse von TMS-Studien mit gleicher Zielsetzung letztendlich nicht vergleichbar sind, da jeweils unterschiedliche Stimulationsprotokolle verwendet wurden. Daher sind die Standardisierung und Optimierung dieser Protokolle für jede Fragestellung Kernaufgaben der zukünftigen TMS-Forschung.

Neben der klinischen Anwendung wird die TMS auch verstärkt im Bereich der neurowissenschaftlichen Forschung als vielversprechende, vergleichsweise billige und zuverlässige Untersuchungsmethode eingesetzt. Hämodynamische Studien in Kombination mit Objektbenennung, wie sie auch in dieser Studie verwendet wurde, haben beispielsweise wiederholt gezeigt, dass vor allem der linkshemisphärische PrG sowie die Regionen opIFG, mSTG und pSTG wichtig für die Wortbildung sind (Indefrey and Levelt, 2004). Die vorliegende Studie konnte das bestätigen und zugleich weitere Sprachareale identifizieren, die in hämodynamischen Studien noch nicht aufgefunden werden konnten (Baum et al., 2012; FitzGerald et al., 1997; Giussani et al., 2010; Roux et al., 2003). Dieser Umstand macht deutlich, dass die TMS nicht lediglich eine weitere Modalität unter vielen ist, sondern vielmehr dazu in der Lage ist, Schwächen anderer Methoden auszugleichen und darüber hinaus neue Erkenntnisse hervorzubringen, die für die neurowissenschaftliche Forschung und in deren Folge auch für klinische Fragestellungen von Interesse sind. Insofern ist davon auszugehen, dass der TMS in Zukunft eine immer wichtigere Rolle im Rahmen multimodaler Ansätze zukommen wird.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Kartierung der menschlichen Sprache im Gehirn ist für viele Bereiche der Medizin und anderer Wissenschaften von nicht zu vernachlässigender Bedeutung. Eine derartige Kartierung wird derzeit in erster Linie unter Zuhilfenahme der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) durchgeführt, jedoch kommt die repetitive navigierte transkranielle Magnetstimulation (rTMS) in der jüngeren Vergangenheit verstärkt zur nichtinvasiven Kartierung kortikaler Sprachareale von Patienten und gesunden Probanden zum Einsatz. Für die Sprachkartierung gilt bisweilen die direkte kortikale Stimulation (DCS) als Methode des Goldstandards, jedoch ist deren Anwendung aufgrund des invasiven Charakters auf die Untersuchung von Patienten während einer Wachoperation beschränkt. Das Prinzip beider Modalitäten beruht jedoch auf dem virtuellen Läsionsmodell. Daher wurde die vorliegende Studie konzipiert, um zum ersten Mal mit Hilfe einer läsionsbasierten Methode die Verteilung der kortikalen Sprachfunktion am gesunden Gehirn zu untersuchen. Zu diesem Zweck unterzogen sich insgesamt fünfzig gesunde Rechtshänder, wovon jeweils die Hälfte weiblich beziehungsweise männlich war, einer einmaligen Sprachkartierung beider Gehirnhälften mittels rTMS. Die durch Stimulation hervorgerufenen Sprachfehler wurden gezählt und systematisch in sechs verschiedene Kategorien eingeteilt (Sprachausfälle, Sprachleistungsfehler, Verzögerungen, Neologismen, semantische Fehler, phonologische Fehler). Darüber hinaus konnte unter Zuhilfenahme des „cortical parcellation system“ (CPS) die spezifische Häufigkeit eines jeden Fehlertyps pro Gehirnregion dargestellt werden. Zudem wurde eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) auf Basis der rTMS-sprachpositiven Gehirnregionen durchgeführt, um Organisationsmuster der Sprache innerhalb beider Hemisphären aufzudecken.

Insgesamt führte die rTMS-basierte Sprachkartierung der linken als auch rechten Hemisphäre zu deutlichen Sprachfehlern. Die 19.817 linkshemisphärischen Stimulationen provozierten 4.123 Sprachfehler von unterschiedlicher Kategorie, was einem Fehleranteil von 20,8% entspricht. Die am häufigsten hervorgerufenen Fehler waren Verzögerungen (37% aller Sprachfehler), zunächst gefolgt von Sprachleistungsfehlern (31% aller Sprachfehler). Die unter rTMS fehleranfälligsten kortikalen Regionen der linken Hemisphäre waren der ventrale Gyrus präzentralis (vPrG; Fehleranteil: 32%) und ventrale Gyrus postzentralis (vPoG; Fehleranteil: 26%). In Bezug auf die rechte Hemisphäre kamen unter Berücksichtigung aller Sprachstörungen 1.485 Sprachfehler auf insgesamt 9.839 Stimulationen. Dies entspricht einem Fehleranteil von 15,1%. Die am häufigsten hervorgerufenen Fehler waren Verzögerungen (37% aller Sprachfehler), gefolgt von Sprachausfällen (32% aller Sprachfehler). Durch Stimulation des mittleren Gyrus temporalis superior (mSTG; Fehleranteil: 22%), ventralen Gyrus präzentralis (vPrG; Fehleranteil: 21%)

und mittleren Gyrus präzentralis (mPrG; Fehleranteil: 21%) konnten die höchsten Fehleranteile der rechten Hemisphäre verursacht werden. Die PCA der linken Hemisphäre grenzte eine anatomisch-funktionelle Gruppe bestehend aus dem Gyrus angularis (anG) sowie dem anterioren und posterioren Gyrus supramarginalis (aSMG und pSMG) ab. Diese Gruppe umfasst dieselben kortikalen Regionen wie das für die menschliche Sprachfunktion wichtige Geschwind-Areal, so dass dessen Existenz erstmals mittels rTMS bestätigt werden konnte. Auch die PCA der rechten Hemisphäre konnte Gruppen, die entweder innerhalb beider Geschlechtergruppen (mSTG, aSMG, pSMG sowie Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior: opIFG) oder selektiv nur innerhalb der weiblichen Probandengruppe (posteriorer Gyrus temporalis superior: pSTG) kausal mit der Sprachbildung in Zusammenhang stehen, identifizieren. Darüber hinaus zeigte der Vergleich beider PCAs, dass eine deutliche Ähnlichkeit zwischen den Sprachorganisationsmustern beider Hemisphären besteht.

Abschließend kann festgestellt werden, dass diese Studie erstmalig exakte Daten zur Verteilung der menschlichen Sprache und deren Organisation im gesunden Gehirn mittels rTMS liefern und eine deutliche Beteiligung der rechten Hemisphäre an der Sprachbildung nachweisen konnte. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die gewonnenen Daten in Einklang mit den aktuellen Modellen der Sprachorganisation stehen und die rTMS zum Zweck der Sprachkartierung eine sichere, zuverlässige und für den Probanden prinzipiell gut zu tolerierende Methode darstellt.

6. REFERENZEN

Ammirati, M., Vick, N., Liao, Y.L., Ciric, I., Mikhael, M., 1987. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 21, 201-206.

Arthurs, O.J., Boniface, S., 2002. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci* 25, 27-31.

Baayen, R.H., 2008. *Analyzing linguistic data: a practical introduction to statistics using R*. UK: Cambridge University Press, Cambridge.

Barker, A.T., Jalinous, R., Freeston, I.L., 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107.

Baum, S.H., Martin, R.C., Hamilton, A.C., Beauchamp, M.S., 2012. Multisensory speech perception without the left superior temporal sulcus. *Neuroimage* 62, 1825-1832.

Beeman, M.J., Bowden, E.M., Gernsbacher, M.A., 2000. Right and left hemisphere cooperation for drawing predictive and coherence inferences during normal story comprehension. *Brain Lang* 71, 310-336.

Berlim, M.T., Van den Eynde, F., Daskalakis, Z.J., 2013. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med* 43, 2245-2254.

Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., Conant, L.L., 2009. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 19, 2767-2796.

Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Rao, S.M., Cox, R.W., 1996. Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain* 119 (Pt 4), 1239-1247.

Bohland, J.W., Bullock, D., Guenther, F.H., 2010. Neural representations and mechanisms for the performance of simple speech sequences. *J Cogn Neurosci* 22, 1504-1529.

Bonelli, S.B., Thompson, P.J., Yogarajah, M., Vollmar, C., Powell, R.H., Symms, M.R., McEvoy, A.W., Micallef, C., Koepp, M.J., Duncan, J.S., 2012. Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: results of a longitudinal fMRI study. *Epilepsia* 53, 639-650.

Bonner, M.F., Peelle, J.E., Cook, P.A., Grossman, M., 2013. Heteromodal conceptual processing in the angular gyrus. *Neuroimage* 71, 175-186.

Bookheimer, S.Y., Zeffiro, T.A., Blaxton, T.A., Gaillard, P.W., Theodore, W.H., 2000. Activation of language cortex with automatic speech tasks. *Neurology* 55, 1151-1157.

Braun, C., 2007. [Magnetoencephalography: a method for the study of brain function in neurosurgery]. *Z Med Phys* 17, 280-287.

Brennan, J., Pyllkanen, L., 2012. The time-course and spatial distribution of brain activity associated with sentence processing. *Neuroimage* 60, 1139-1148.

- Broca, P., 1861. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bull Soc Anat* 36, 330–357.
- Brodmann, K., 1925. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Johann Ambrosius Barth Verlag Leipzig.
- Buckner, R.L., Raichle, M.E., Petersen, S.E., 1995. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J Neurophysiol* 74, 2163-2173.
- Candidi, M., Urgesi, C., Ionta, S., Aglioti, S.M., 2008. Virtual lesion of ventral premotor cortex impairs visual perception of biomechanically possible but not impossible actions. *Soc Neurosci* 3, 388-400.
- Catani, M., Jones, D.K., ffytche, D.H., 2005. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 57, 8-16.
- Chang, E.F., Wang, D.D., Perry, D.W., Barbaro, N.M., Berger, M.S., 2011. Homotopic organization of essential language sites in right and bilateral cerebral hemispheric dominance. *J Neurosurg* 114, 893-902.
- Chen, J., Zhou, C., Wu, B., Wang, Y., Li, Q., Wei, Y., Yang, D., Mu, J., Zhu, D., Zou, D., Xie, P., 2013. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Psychiatry Res* 210, 1260-1264.
- Cheng, J.K., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation--an alternative treatment for chronic refractory pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 51, 51-52.
- Christman, S.S., 1994. Target-related neologism formation in jargonaphasia. *Brain Lang* 46, 109-128.
- Corina, D.P., Gibson, E.K., Martin, R., Poliakov, A., Brinkley, J., Ojemann, G.A., 2005. Dissociation of action and object naming: evidence from cortical stimulation mapping. *Hum Brain Mapp* 24, 1-10.
- Corina, D.P., Loudermilk, B.C., Detwiler, L., Martin, R.F., Brinkley, J.F., Ojemann, G., 2010. Analysis of naming errors during cortical stimulation mapping: implications for models of language representation. *Brain Lang* 115, 101-112.
- Cousin, E., Baciú, M., Pichat, C., Kahane, P., Le Bas, J.F., 2008. Functional MRI evidence for language plasticity in adult epileptic patients: Preliminary results. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4, 235-246.
- Cykowski, M.D., Coulon, O., Kochunov, P.V., Amunts, K., Lancaster, J.L., Laird, A.R., Glahn, D.C., Fox, P.T., 2008. The central sulcus: an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry. *Cereb Cortex* 18, 1999-2009.
- de Lacoste, M.C., Kirkpatrick, J.B., Ross, E.D., 1985. Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 44, 578-591.
- DeLeon, J., Gottesman, R.F., Kleinman, J.T., Newhart, M., Davis, C., Heidler-Gary, J., Lee, A., Hillis, A.E., 2007. Neural regions essential for distinct cognitive processes underlying picture naming. *Brain* 130, 1408-1422.
- Devlin, J.T., Watkins, K.E., 2007. Stimulating language: insights from TMS. *Brain* 130, 610-622.

- Duffau, H., 2006. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity--a review. *J Neurooncol* 79, 77-115.
- Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Taillandier, L., Lopes, M., Mitchell, M.C., Roche, S., Muller, J.C., Bitar, A., Sichez, J.P., van Effenterre, R., 2003. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg* 98, 764-778.
- Duffau, H., Leroy, M., Gatignol, P., 2008. Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia* 46, 3197-3209.
- Edlinger, G., Wach, P., Pfurtscheller, G., 1998. On the realization of an analytic high-resolution EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 45, 736-745.
- Edwards, E., Nagarajan, S.S., Dalal, S.S., Canolty, R.T., Kirsch, H.E., Barbaro, N.M., Knight, R.T., 2010. Spatiotemporal imaging of cortical activation during verb generation and picture naming. *Neuroimage* 50, 291-301.
- Epstein, C.M., 1998. Transcranial magnetic stimulation: language function. *J Clin Neurophysiol* 15, 325-332.
- Epstein, C.M., Lah, J.J., Meador, K., Weissman, J.D., Gaitan, L.E., Dihenia, B., 1996. Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation. *Neurology* 47, 1590-1593.
- Epstein, C.M., Meador, K.J., Loring, D.W., Wright, R.J., Weissman, J.D., Sheppard, S., Lah, J.J., Puhlovich, F., Gaitan, L., Davey, K.R., 1999. Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 110, 1073-1079.
- Fellner, C., Doenitz, C., Finkenzeller, T., Jung, E.M., Rennert, J., Schlaier, J., 2009. Improving the spatial accuracy in functional magnetic resonance imaging (fMRI) based on the blood oxygenation level dependent (BOLD) effect: benefits from parallel imaging and a 32-channel head array coil at 1.5 Tesla. *Clin Hemorheol Microcirc* 43, 71-82.
- Findlay, A.M., Ambrose, J.B., Cahn-Weiner, D.A., Houde, J.F., Honma, S., Hinkley, L.B., Berger, M.S., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., 2012. Dynamics of hemispheric dominance for language assessed by magnetoencephalographic imaging. *Ann Neurol* 71, 668-686.
- FitzGerald, D.B., Cosgrove, G.R., Ronner, S., Jiang, H., Buchbinder, B.R., Belliveau, J.W., Rosen, B.R., Benson, R.R., 1997. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 18, 1529-1539.
- Folmer, R.L., 2011. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137, 730; author reply 730-732.
- Forster, M.T., Hattingen, E., Senft, C., Gasser, T., Seifert, V., Szelenyi, A., 2011. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery* 68, 1317-1324; discussion 1324-1315.
- Fox, M.D., Buckner, R.L., White, M.P., Greicius, M.D., Pascual-Leone, A., 2012. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 72, 595-603.

Frank, E., Landgrebe, M., Kleinjung, T., Hajak, G., Langguth, B., 2010. Burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus. *CNS Spectr* 15, 536-537.

Fricova, J., Klírova, M., Masopust, V., Novak, T., Verebova, K., Rokyta, R., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol Res* 62 Suppl 1, S125-134.

Frost, J.A., Binder, J.R., Springer, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M., Cox, R.W., 1999. Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain* 122 (Pt 2), 199-208.

Giussani, C., Roux, F.E., Ojemann, J., Sganzerla, E.P., Pirillo, D., Papagno, C., 2010. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 66, 113-120.

Goodglass, H., 1980. Disorders of naming following brain injury. *Am Sci* 68, 647-655.

Grabowski, T.J., Damasio, H., Tranel, D., Ponto, L.L., Hichwa, R.D., Damasio, A.R., 2001. A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Hum Brain Mapp* 13, 199-212.

Griffiths, J.D., Marslen-Wilson, W.D., Stamatakis, E.A., Tyler, L.K., 2013. Functional organization of the neural language system: dorsal and ventral pathways are critical for syntax. *Cereb Cortex* 23, 139-147.

Guggisberg, A.G., Honma, S.M., Findlay, A.M., Dalal, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Nagarajan, S.S., 2008. Mapping functional connectivity in patients with brain lesions. *Ann Neurol* 63, 193-203.

Haglund, M.M., Berger, M.S., Shamseldin, M., Lettich, E., Ojemann, G.A., 1994. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 34, 567-576; discussion 576.

Hallett, M., 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147-150.

Hanlon, R.E., Edmondson, J.A., 1996. Disconnected phonology: a linguistic analysis of phonemic jargon aphasia. *Brain Lang* 55, 199-212.

Hartwigsen, G., Price, C.J., Baumgaertner, A., Geiss, G., Koehnke, M., Ulmer, S., Siebner, H.R., 2010. The right posterior inferior frontal gyrus contributes to phonological word decisions in the healthy brain: evidence from dual-site TMS. *Neuropsychologia* 48, 3155-3163.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D.B., Elger, C.E., 1997. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn* 33, 135-150.

Hickok, G., 2012. Computational neuroanatomy of speech production. *Nat Rev Neurosci* 13, 135-145.

Hirnstein, M., Westerhausen, R., Korsnes, M.S., Hugdahl, K., 2013. Sex differences in language asymmetry are age-dependent and small: a large-scale, consonant-vowel dichotic listening study with behavioral and fMRI data. *Cortex* 49, 1910-1921.

- Horvath, J.C., Perez, J.M., Forrow, L., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2011. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics* 37, 137-143.
- Houde, J.F., Nagarajan, S.S., 2011. Speech production as state feedback control. *Front Hum Neurosci* 5, 82.
- Humphries, C., Binder, J.R., Medler, D.A., Liebenthal, E., 2007. Time course of semantic processes during sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage* 36, 924-932.
- Hund-Georgiadis, M., Lex, U., von Cramon, D.Y., 2001. Language dominance assessment by means of fMRI: contributions from task design, performance, and stimulus modality. *J Magn Reson Imaging* 13, 668-675.
- Indefrey, P., 2011. The spatial and temporal signatures of word production components: a critical update. *Front Psychol* 2, 255.
- Indefrey, P., Levelt, W.J., 2004. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 92, 101-144.
- Inglis, J., Lawson, J.S., 1981. Sex differences in the effects of unilateral brain damage on intelligence. *Science* 212, 693-695.
- Ius, T., Angelini, E., Thiebaut de Schotten, M., Mandonnet, E., Duffau, H., 2011. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage* 56, 992-1000.
- Jacquemot, C., Scott, S.K., 2006. What is the relationship between phonological short-term memory and speech processing? *Trends Cogn Sci* 10, 480-486.
- Jaeger, J.J., Lockwood, A.H., Van Valin, R.D., Jr., Kemmerer, D.L., Murphy, B.W., Wack, D.S., 1998. Sex differences in brain regions activated by grammatical and reading tasks. *Neuroreport* 9, 2803-2807.
- Jancke, L., Staiger, J.F., Schlaug, G., Huang, Y., Steinmetz, H., 1997. The relationship between corpus callosum size and forebrain volume. *Cereb Cortex* 7, 48-56.
- Jennum, P., Friberg, L., Fuglsang-Frederiksen, A., Dam, M., 1994. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 44, 269-273.
- Kansaku, K., Kitazawa, S., 2001. Imaging studies on sex differences in the lateralization of language. *Neurosci Res* 41, 333-337.
- Kansaku, K., Yamaura, A., Kitazawa, S., 2000. Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cereb Cortex* 10, 866-872.
- Kaplan, E., Naeser, M.A., Martin, P.I., Ho, M., Wang, Y., Baker, E., Pascual-Leone, A., 2010. Horizontal portion of arcuate fasciculus fibers track to pars opercularis, not pars triangularis, in right and left hemispheres: a DTI study. *Neuroimage* 52, 436-444.
- Keil, J., Adenauer, H., Catani, C., Neuner, F., 2009. Imaging cortical activity following affective stimulation with a high temporal and spatial resolution. *BMC Neurosci* 10, 83.
- Kim, B.G., Kim, D.Y., Kim, S.K., Kim, J.M., Baek, S.H., Moon, I.S., 2013. Comparison of the outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation to the ipsilateral and contralateral auditory cortex in unilateral tinnitus. *Electromagn Biol Med*.

- Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., Ringelstein, E.B., Henningsen, H., 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 123 Pt 12, 2512-2518.
- Knecht, S., Drager, B., Floel, A., Lohmann, H., Breitenstein, C., Deppe, M., Henningsen, H., Ringelstein, E.B., 2001. Behavioural relevance of atypical language lateralization in healthy subjects. *Brain* 124, 1657-1665.
- Knops, A., Nuerk, H.C., Sparing, R., Foltys, H., Willmes, K., 2006. On the functional role of human parietal cortex in number processing: How gender mediates the impact of a 'virtual lesion' induced by rTMS. *Neuropsychologia* 44, 2270-2283.
- Kohn, S.E., Goodglass, H., 1985. Picture-naming in aphasia. *Brain Lang* 24, 266-283.
- Krieg, S.M., Shibani, E., Buchmann, N., Gempt, J., Foerschler, A., Meyer, B., Ringel, F., 2012. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg* 116, 994-1001.
- Krieg, S.M., Shibani, E., Buchmann, N., Meyer, B., Ringel, F., 2013. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol* 124, 522-527.
- Kulynych, J.J., Vladar, K., Jones, D.W., Weinberger, D.R., 1994. Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. *Cereb Cortex* 4, 107-118.
- Langguth, B., Landgrebe, M., Frank, E., Schecklmann, M., Sand, P.G., Vielsmeier, V., Hajak, G., Kleinjung, T., 2012. Efficacy of different protocols of transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: Pooled analysis of two randomized controlled studies. *World J Biol Psychiatry*.
- Laws, E.R., Jr., Taylor, W.F., Clifton, M.B., Okazaki, H., 1984. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61, 665-673.
- Lee, H., Devlin, J.T., Shakeshaft, C., Stewart, L.H., Brennan, A., Glensman, J., Pitcher, K., Crinion, J., Mechelli, A., Frackowiak, R.S., Green, D.W., Price, C.J., 2007. Anatomical traces of vocabulary acquisition in the adolescent brain. *J Neurosci* 27, 1184-1189.
- Lefaucheur, J.P., 2006. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin* 36, 117-124.
- Leuthardt, E.C., Pei, X.M., Breshears, J., Gaona, C., Sharma, M., Freudenberg, Z., Barbour, D., Schalk, G., 2012. Temporal evolution of gamma activity in human cortex during an overt and covert word repetition task. *Front Hum Neurosci* 6, 99.
- Lioumis, P., Zhdanov, A., Makela, N., Lehtinen, H., Wilenius, J., Neuvonen, T., Hannula, H., Deletis, V., Picht, T., Makela, J.P., 2012. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 204, 349-354.
- Makela, J.P., Forss, N., Jaaskelainen, J., Kirveskari, E., Korvenoja, A., Paetau, R., 2007. Magnetoencephalography in neurosurgery. *Neurosurgery* 61, 147-164; discussion 164-145.
- Makuuchi, M., Friederici, A.D., 2013. Hierarchical functional connectivity between the core language system and the working memory system. *Cortex* 49, 2416-2423.

- Marini, A., Carlomagno, S., Caltagirone, C., Nocentini, U., 2005. The role played by the right hemisphere in the organization of complex textual structures. *Brain Lang* 93, 46-54.
- Martin, A., Chao, L.L., 2001. Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr Opin Neurobiol* 11, 194-201.
- Martino, J., Honma, S.M., Findlay, A.M., Guggisberg, A.G., Owen, J.P., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Nagarajan, S.S., 2011. Resting functional connectivity in patients with brain tumors in eloquent areas. *Ann Neurol* 69, 521-532.
- Matsumoto, R., Nair, D.R., LaPresto, E., Najm, I., Bingaman, W., Shibasaki, H., Luders, H.O., 2004. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 127, 2316-2330.
- McGlone, J., 1977. Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain* 100, 775-793.
- McGraw, P., Mathews, V.P., Wang, Y., Phillips, M.D., 2001. Approach to functional magnetic resonance imaging of language based on models of language organization. *Neuroimaging Clin N Am* 11, 343-353, x.
- Medina, L.S., Bernal, B., Ruiz, J., 2007. Role of functional MR in determining language dominance in epilepsy and nonepilepsy populations: a Bayesian analysis. *Radiology* 242, 94-100.
- Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., Grave de Peralta, R., 2004. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 115, 2195-2222.
- Michelucci, R., Valzania, F., Passarelli, D., Santangelo, M., Rizzi, R., Buzzi, A.M., Tempestini, A., Tassinari, C.A., 1994. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology* 44, 1697-1700.
- Ojemann, G., Mateer, C., 1979. Human language cortex: localization of memory, syntax, and sequential motor-phoneme identification systems. *Science* 205, 1401-1403.
- Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E., Berger, M., 1989. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 71, 316-326.
- Ojemann, G.A., 1991. Cortical organization of language. *J Neurosci* 11, 2281-2287.
- Orosz, A., Jann, K., Wirth, M., Wiest, R., Dierks, T., Federspiel, A., 2012. Theta burst TMS increases cerebral blood flow in the primary motor cortex during motor performance as assessed by arterial spin labeling (ASL). *Neuroimage* 61, 599-605.
- Pascual-Leone, A., Gates, J.R., Dhuna, A., 1991. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41, 697-702.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., Rothwell, J., 2000. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 10, 232-237.

- Picht, T., Krieg, S.M., Sollmann, N., Rosler, J., Niraula, B., Neuvonen, T., Savolainen, P., Lioumis, P., Makela, J.P., Deletis, V., Meyer, B., Vajkoczy, P., Ringel, F., 2013. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery* 72, 808-819.
- Picht, T., Mularski, S., Kuehn, B., Vajkoczy, P., Kombos, T., Suess, O., 2009. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* 65, 93-98; discussion 98-99.
- Picht, T., Schmidt, S., Brandt, S., Frey, D., Hannula, H., Neuvonen, T., Karhu, J., Vajkoczy, P., Suess, O., 2011. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 69, 581-588; discussion 588.
- Pouratian, N., Bookheimer, S.Y., 2010. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. *Neurosurg Focus* 28, E3.
- Price, C.J., 2000. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 197 Pt 3, 335-359.
- Price, C.J., 2010. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci* 1191, 62-88.
- Price, C.J., 2012. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage* 62, 816-847.
- Price, C.J., Crinion, J.T., Macsweeney, M., 2011. A Generative Model of Speech Production in Broca's and Wernicke's Areas. *Front Psychol* 2, 237.
- Pugh, K.R., Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Constable, R.T., Skudlarski, P., Fulbright, R.K., Bronen, R.A., Shankweiler, D.P., Katz, L., Fletcher, J.M., Gore, J.C., 1996. Cerebral organization of component processes in reading. *Brain* 119 (Pt 4), 1221-1238.
- Rasmussen, T., Milner, B., 1977. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci* 299, 355-369.
- Rauschecker, J.P., 2012. Ventral and dorsal streams in the evolution of speech and language. *Front Evol Neurosci* 4, 7.
- Ravazzani, P., Ruohonen, J., Grandori, F., Tognola, G., 1996. Magnetic stimulation of the nervous system: induced electric field in unbounded, semi-infinite, spherical, and cylindrical media. *Ann Biomed Eng* 24, 606-616.
- Raymer, A.M., Foundas, A.L., Maher, L.M., Greenwald, M.L., Morris, M., Rothi, L.J., Heilman, K.M., 1997. Cognitive neuropsychological analysis and neuroanatomic correlates in a case of acute anomia. *Brain Lang* 58, 137-156.
- Robles, S.G., Gatignol, P., Lehericy, S., Duffau, H., 2008. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. *J Neurosurg* 109, 615-624.
- Roehm, D., Schlesewsky, M., Bornkessel, I., Frisch, S., Haider, H., 2004. Fractionating language comprehension via frequency characteristics of the human EEG. *Neuroreport* 15, 409-412.

- Rosenberg, K., Liebling, R., Avidan, G., Perry, D., Siman-Tov, T., Andelman, F., Ram, Z., Fried, I., Hendler, T., 2008. Language related reorganization in adult brain with slow growing glioma: fMRI prospective case-study. *Neurocase* 14, 465-473.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A., Safety of, T.M.S.C.G., 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120, 2008-2039.
- Roux, F.E., Boulanouar, K., Lotterie, J.A., Mejdoubi, M., LeSage, J.P., Berry, I., 2003. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 52, 1335-1345; discussion 1345-1337.
- Roux, F.E., Lubrano, V., Lauwers-Cances, V., Tremoulet, M., Mascott, C.R., Demonet, J.F., 2004. Intra-operative mapping of cortical areas involved in reading in mono- and bilingual patients. *Brain* 127, 1796-1810.
- Ruohonen, J., Ilmoniemi, R.J., 1999. Modeling of the stimulating field generation in TMS. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51, 30-40.
- Ruohonen, J., Karhu, J., 2010. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 40, 7-17.
- Sacko, O., Lauwers-Cances, V., Brauge, D., Sesay, M., Brenner, A., Roux, F.E., 2011. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery* 68, 1192-1198; discussion 1198-1199.
- Salmelin, R., Hari, R., Lounasmaa, O.V., Sams, M., 1994. Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature* 368, 463-465.
- Salmelin, R., Helenius, P., Service, E., 2000. Neurophysiology of fluent and impaired reading: a magnetoencephalographic approach. *J Clin Neurophysiol* 17, 163-174.
- Sanai, N., Mirzadeh, Z., Berger, M.S., 2008. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 358, 18-27.
- Schuhmann, T., Schiller, N.O., Goebel, R., Sack, A.T., 2012. Speaking of which: dissecting the neurocognitive network of language production in picture naming. *Cereb Cortex* 22, 701-709.
- Schwartz, M.F., Kimberg, D.Y., Walker, G.M., Faseyitan, O., Brecher, A., Dell, G.S., Coslett, H.B., 2009. Anterior temporal involvement in semantic word retrieval: voxel-based lesion-symptom mapping evidence from aphasia. *Brain* 132, 3411-3427.
- Seghier, M.L., Fagan, E., Price, C.J., 2010. Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system meets and diverges from the default network. *J Neurosci* 30, 16809-16817.
- Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Pugh, K.R., Constable, R.T., Skudlarski, P., Fulbright, R.K., Bronen, R.A., Fletcher, J.M., Shankweiler, D.P., Katz, L., et al., 1995. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 373, 607-609.
- Siebner, H.R., Rothwell, J., 2003. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148, 1-16.

- Sliwiska, M.W., Khadilkar, M., Campbell-Ratcliffe, J., Quevenco, F., Devlin, J.T., 2012. Early and sustained supramarginal gyrus contributions to phonological processing. *Front Psychol* 3, 161.
- Snodgrass, J., Yuditsky, T., 1996. Naming times for the Snodgrass and Vanderwart pictures. *Behaviour Research Methods, Instruments, & Computers* 28, 516-536.
- Sparing, R., Mottaghy, F.M., Hungs, M., Brugmann, M., Foltys, H., Huber, W., Topper, R., 2001. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on language function depend on the stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol* 18, 326-330.
- Spielberg, J.M., Miller, G.A., Engels, A.S., Herrington, J.D., Sutton, B.P., Banich, M.T., Heller, W., 2011. Trait approach and avoidance motivation: lateralized neural activity associated with executive function. *Neuroimage* 54, 661-670.
- Steinmetz, H., Furst, G., Freund, H.J., 1990. Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *AJNR Am J Neuroradiol* 11, 1123-1130.
- Steinmetz, H., Jancke, L., Kleinschmidt, A., Schlaug, G., Volkmann, J., Huang, Y., 1992. Sex but no hand difference in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology* 42, 749-752.
- Stummer, W., Reulen, H.J., Meinel, T., Pichlmeier, U., Schumacher, W., Tonn, J.C., Rohde, V., Oettel, F., Turowski, B., Woiciechowsky, C., Franz, K., Pietsch, T., Group, A.L.-G.S., 2008. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62, 564-576; discussion 564-576.
- Szaflarski, J.P., Binder, J.R., Possing, E.T., McKiernan, K.A., Ward, B.D., Hammeke, T.A., 2002. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology* 59, 238-244.
- Szekely, A., Jacobsen, T., D'Amico, S., Devescovi, A., Andonova, E., Herron, D., Lu, C.C., Pechmann, T., Pleh, C., Wicha, N., Federmeier, K., Gerdjikova, I., Gutierrez, G., Hung, D., Hsu, J., Iyer, G., Kohnert, K., Mehotcheva, T., Orozco-Figueroa, A., Tzeng, A., Tzeng, O., Arevalo, A., Vargha, A., Butler, A.C., Buffington, R., Bates, E., 2004. A new on-line resource for psycholinguistic studies. *J Mem Lang* 51, 247-250.
- Tarapore, P.E., Findlay, A.M., Honma, S.M., Mizuiri, D., Houde, J.F., Berger, M.S., Nagarajan, S.S., 2013. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage* 82, 260-272.
- Tarapore, P.E., Martino, J., Guggisberg, A.G., Owen, J., Honma, S.M., Findlay, A., Berger, M.S., Kirsch, H.E., Nagarajan, S.S., 2012a. Magnetoencephalographic imaging of resting-state functional connectivity predicts postsurgical neurological outcome in brain gliomas. *Neurosurgery* 71, 1012-1022.
- Tarapore, P.E., Tate, M.C., Findlay, A.M., Honma, S.M., Mizuiri, D., Berger, M.S., Nagarajan, S.S., 2012b. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 117, 354-362.
- Theodoroff, S.M., Folmer, R.L., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus: a critical review. *Otol Neurotol* 34, 199-208.

- Thompson-Schill, S.L., D'Esposito, M., Aguirre, G.K., Farah, M.J., 1997. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 14792-14797.
- Thompson-Schill, S.L., D'Esposito, M., Kan, I.P., 1999. Effects of repetition and competition on activity in left prefrontal cortex during word generation. *Neuron* 23, 513-522.
- Tomczak, R.J., Wunderlich, A.P., Wang, Y., Braun, V., Antoniadis, G., Gorich, J., Richter, H.P., Brambs, H.J., 2000. fMRI for preoperative neurosurgical mapping of motor cortex and language in a clinical setting. *J Comput Assist Tomogr* 24, 927-934.
- Ugurbil, K., Toth, L., Kim, D.S., 2003. How accurate is magnetic resonance imaging of brain function? *Trends Neurosci* 26, 108-114.
- Van Poppel, M., Wheless, J.W., Clarke, D.F., McGregor, A., McManis, M.H., Perkins, F.F., Jr., Van Poppel, K., Fulton, S., Boop, F.A., 2012. Passive language mapping with magnetoencephalography in pediatric patients with epilepsy. *J Neurosurg Pediatr* 10, 96-102.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2006. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* 30, 1414-1432.
- Vihla, M., Laine, M., Salmelin, R., 2006. Cortical dynamics of visual/semantic vs. phonological analysis in picture confrontation. *Neuroimage* 33, 732-738.
- Wada, J., Rasmussen, T., 1960. Intracarotid Injection of Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance. *J Neurosurg*, 266-282.
- Wassermann, E.M., Blaxton, T.A., Hoffman, E.A., Berry, C.D., Oletsky, H., Pascual-Leone, A., Theodore, W.H., 1999. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dominant hemisphere can disrupt visual naming in temporal lobe epilepsy patients. *Neuropsychologia* 37, 537-544.
- Weiss, S., Mueller, H.M., 2003. The contribution of EEG coherence to the investigation of language. *Brain Lang* 85, 325-343.
- Weiss, S., Rappelsberger, P., 1998. Left frontal EEG coherence reflects modality independent language processes. *Brain Topogr* 11, 33-42.
- Wernicke, C., 1874. *Der aphasische Symptomenkomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau: Max Cohn and Weigert.
- Wheat, K.L., Cornelissen, P.L., Sack, A.T., Schuhmann, T., Goebel, R., Blomert, L., 2013. Charting the functional relevance of Broca's area for visual word recognition and picture naming in Dutch using fMRI-guided TMS. *Brain Lang* 125, 223-230.
- Witelson, S.F., 1989. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 112 (Pt 3), 799-835.
- Yetkin, F.Z., Mueller, W.M., Morris, G.L., McAuliffe, T.L., Ulmer, J.L., Cox, R.W., Daniels, D.L., Houghton, V.M., 1997. Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping. *AJNR Am J Neuroradiol* 18, 1311-1315.

7. ABKÜRZUNGEN

aMTG	anteriöer Gyrus temporalis medius
anG	Gyrus angularis
aSMG	anteriöer Gyrus supramarginalis
aSTG	anteriöer Gyrus temporalis superior
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CPS	cortical parcellation system
CT	Computertomographie
DCS	direkte kortikale Stimulation
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalographie
F	Fehleranzahl
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IFG	Gyrus frontalis inferior
IPI	inter-picture-interval
IPNP	international picture naming project
ITG	Gyrus temporalis inferior
MEG	Magnetenzephalographie
MFG	Gyrus frontalis medius
mMFG	mittlerer Gyrus frontalis medius
mMTG	mittlerer Gyrus temporalis medius
mPoG	mittlerer Gyrus postzentralis
mPrG	mittlerer Gyrus präzentralis
MTG	Gyrus temporalis medius
MW	Mittelwert
nTMS	navigierte transkranielle Magnetstimulation
opIFG	Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior
P	Proband
PC	Hauptkomponente
PCA	Hauptkomponentenanalyse
pMFG	posteriöer Gyrus frontalis medius
pMTG	posteriöer Gyrus temporalis medius
poIMTG	polarer Gyrus temporalis medius
poISTG	polarer Gyrus temporalis superior
pSMG	posteriöer Gyrus supramarginalis
PrG	Gyrus praecentralis

pSTG	posteriorer Gyrus temporalis superior
RMT	resting motor threshold
rTMS	repetitive navigierte transkranielle Magnetstimulation
S	Stimulationsanzahl
SD	Standardabweichung
SMG	Gyrus supramarginalis
STG	Gyrus temporalis superior
TMS	transkranielle Magnetstimulation
trIFG	Pars triangularis des Gyrus frontalis inferior
VAS	visuelle Analogskala
vPoG	ventraler Gyrus postzentralis
vPrG	ventraler Gyrus präzentralis

8. DANKSAGUNG

Zuallererst möchte ich PD Dr. med. Sandro Manuel Krieg, der mir die Möglichkeit gab, diese Doktorarbeit auf die Beine zu stellen und in mittlerweile zahlreichen Studien der TMS-Gruppe mitzuwirken, meinen tiefsten Dank ausdrücken. Er begleitete mich als ein zuverlässiger und äußerst engagierter Betreuer und zuletzt auch Doktorvater in den letzten Jahren meines Medizinstudiums.

Des Weiteren richtet sich meine Dankbarkeit an alle Mitglieder der TMS-Gruppe (in alphabetischer Reihenfolge: Lucia Bulubasova, Theresa Hauck, Sebastian Ille, Stefanie Maurer, Jamil Sabih), die sich stets durch ein hohes Maß an Einsatzbereitschaft, Kollegialität und Hilfsbereitschaft ausgezeichnet haben. Auch bei Noriko Tanigawa, die in wesentlichem Ausmaß an der statistischen Auswertung der Ergebnisse beteiligt war, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer und seinem leitenden Oberarzt, Herrn PD Dr. med. Florian Ringel, ohne welche die erfolgreiche Durchführung meiner Dissertation unmöglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie, meiner Partnerin Julia und meinen Freunden bedanken, die mir stets in allen Lebenslagen und ohne zu Zögern mit Rat und Tat zur Seite standen. Auch ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

9. VERÖFFENTLICHUNGEN

Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy.

Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Meyer B, Ringel F.

BMC Neurosci. 2014 Jan 30;15(1):20. doi: 10.1186/1471-2202-15-20.

PMID: 24479694

Intra- and interobserver variability of language mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation.

Sollmann N, Hauck T, Hapfelmeier A, Meyer B, Ringel F, Krieg SM.

BMC Neurosci. 2013 Dec 5;14(1):150. doi: 10.1186/1471-2202-14-150.

PMID: 24304865

Functional language shift to the right hemisphere in patients with language-eloquent brain tumors.

Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Foerschler A, Meyer B, Ringel F.

PLoS One. 2013 Sep 17;8(9):e75403. doi: 10.1371/journal.pone.0075403.

PMID: 24069410

Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor pollicis brevis muscle.

Sollmann N, Hauck T, Obermüller T, Hapfelmeier A, Meyer B, Ringel F, Krieg SM.

BMC Neurosci. 2013 Sep 5;14:94. doi: 10.1186/1471-2202-14-94.

PMID: 24006839

A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery.

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.

Neurosurgery. 2013 May;72(5):808-19. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182889e01.

PMID: 23385773

Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative language mapping in a patient with a left frontoopercular glioblastoma.

Sollmann N, Picht T, Mäkelä JP, Meyer B, Ringel F, Krieg SM.

J Neurosurg. 2013 Jan;118(1):175-9. doi: 10.3171/2012.9.JNS121053. Epub 2012 Oct 26.

PMID: 23101450

(Stand: Mai 2014)