

NAVIGERENDE REPETITIEVE TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE (NRTMS) BIJ TAALMAPPING: EXPERIMENTEEL ONDERZOEK NAAR DE IMPACT OP EEN BENOEMTAAK BIJ 2 GEZONDE PROEFPERSONEN

Eline Verwilligen^{1,2}, Elke De Witte³, Erik Robert^{1,2,4} en Henry Colle⁴

¹ Dienst logopedie - AZ Maria Middelaars Gent

² Postgraduaat NTSS - ArteveldeHS Gent

³ Dienst neurolinguïstiek - VU Brussel

⁴ Dienst neurochirurgie - AZ Sint Lucas Gent

Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) is een non-invasieve techniek, waarbij met behulp van een tegen het hoofd gehouden magnetische spoel de onderliggende hersenregio's gestimuleerd worden. Daar waar navigerende TMS (nTMS) reeds betrouwbaar bleek te zijn voor het mappen van motorische functies in het brein, bestaat nog veel discussie omtrent de inzetbaarheid ervan voor het mappen van taal.

Deze experimenteel opgezette dubbele gevalsstudie onderzoekt bij 2 gezonde proefpersonen of nrTMS (navigerende repetitieve TMS) (7 Hz) het talige netwerk kan verstoren en zodoende talige fouten kan uitlokken tijdens een confrontatie-benoemtaak. Door de selectie van proefpersonen (2 logopedisten die vertrouwd zijn met neurologische taal- en spraakstoornissen), pogen we een onderscheid te maken tussen motorische en talige speech arrests (plots optredende, transiënte onmogelijkheid om spraak te produceren). Er bleek een opvallende variatie te bestaan tussen de beide proefpersonen op vlak van gevoeligheid voor talige uitval. Motorische hinder was niet recht evenredig met talige uitval.

Bij beide proefpersonen werden voornamelijk performance errors en semantische parafasieën uitgelokt. Corina et al. (2010) beschreven performance errors als volgt: "slurred, stuttered or imprecisely articulated distortions, including both dysarthric and apraxic errors". Lioumis et al. (2012) voegden er verlengde latentietijden aan toe. Performance errors werden veelal veroorzaakt door rTMS ter hoogte van de superieure temporale gyrus (STG), de inferieur frontale gyrus (IFG), de supramarginale gyrus (SMG), de precentrale gyrus (PrCG) en de angulaire gyrus (AG). De meeste semantische parafasieën kwamen voor tijdens stimulatie van de AG, de PrCG en de SMG.

Keywords

Transcraniële magnetische stimulatie, TMS, taalmapping, benoemen

Inleiding

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is een non-invasieve techniek om de elektrische activiteit in het menselijke brein te beïnvloeden. Tijdens TMS wordt een elektromagneet tegen de schedel gehouden. De stroompuls die men door deze spoel stuurt, wekt een magnetisch veld op dat zich doorheen de schedel verplaatst en op zijn beurt een elektrische stroom doet ontstaan in het onderliggende hersenweefsel. Voor een uitgebreid overzicht omtrent de werking van TMS, de hedendaagse toepassingen ervan binnen taal en een kritische beschouwing van de literatuur hieromtrent, verwijzen we de geïnteresseerde lezer graag naar hoofdstuk 7 in 'Het (voor)beeldig brein' (Robert, Visch-Brink & Beeckman, 2013).

TMS kan zowel onderzoekend als therapeutisch worden ingezet. Belangrijk is daarbij het verschil tussen navigerende (nTMS) en repetitieve stimulatie (rTMS). Bij navigerende TMS gebruikt men aritmische *single-pulse* sti-

mulatie om bepaalde functies te lokaliseren in het brein (= *mapping*). Tijdens repetitieve TMS worden meerdere pulsen aangeboden in zogenaamde pulstreinen aan een bepaalde frequentie. Men gaat eenzelfde corticale regio herhaaldelijk stimuleren, waardoor een langdurig effect kan worden bekomen. Hierbij dient onderscheid gemaakt te worden tussen inhiberende, laagfrequente stimulatie (kleiner of gelijk aan 1 Hz) en stimulerende, hoogfrequente stimulatie (hoger dan 1 Hz). Indien repetitieve TMS toegepast wordt met een navigerende, lokaliserende functie spreekt men over navigerende repetitieve TMS (nrTMS).

De teleurstellende resultaten en beperkte betrouwbaarheid van taalmapping aan de hand van fMRI (Roux et al., 2003; Giussani et al., 2010) en de positieve resultaten van nTMS bij het mappen van motoriek (Picht et al., 2009; Krieg et al., 2012, Espadaler et al., 2012) betekenen een extra stimulans voor het onderzoek naar de mogelijke inzetbaarheid van nrTMS bij het lokaliseren van kritieke taalregio's in ons brein. Daar waar motoriek overzichtelijk en specifiek georganiseerd is in de primair motorische cortex en bijgevolg relatief eenvoud-

dig te lokaliseren is, komt taal tot stand via een complex en sterk geïndividualiseerd netwerk van corticale en subcorticale verbindingen. Deze hodotopische kijk op taal en hersenen (Robert, Visch-Brink & Beeckman, 2013) staat haaks op de invalshoek waarmee aanhangers van TMS een modern linguïstische frenologie verkondigen en talige functies toewijzen aan enkele belangrijke corticale taalcentra in ons brein. Desondanks wijst recent onderzoek (Picht et al., 2013) op de aanwezigheid van een mooie correlatie tussen nrTMS en DCS (Directe Corticale Stimulatie) bij het mappen van corticale taalgebieden bij personen met een hersentumor in taal-eloquente gebieden.

De hypothese bij de toepassing van nrTMS bij gezonde proefpersonen is dat pulstreinen een soort ruis opwekken in het onderliggende systeem, wat op zijn beurt kan leiden tot een tragere verwerking en verlengde latentietijden. Echte fouten zoals gezien bij neurologische beschadiging, kunnen slechts zelden uitgelokt worden door TMS (Wassermann, Epstein, & Ziemann, 2008). Toch verschenen er recent enkele studies die beschrijven hoe men bij gezonde proefpersonen puur talige stoornissen kon uitlokken (Sparing et al., 2001; Mottaghy, Sparing, & Töpper, 2006; Lioumis et al. 2012; Kim, Min, Yang, & Paik, 2013; Sollmann, Meyer, Ringel, & Krieg, 'in press'). Men laat de proefpersonen een talige taak uitvoeren, terwijl specifieke corticale regio's opeenvolgend magnetisch gestimuleerd worden. Wanneer bij stimulatie op een bepaalde plaats door de proefpersoon fouten gemaakt worden of er een verandering in reactietijd vastgesteld wordt, veronderstelt men dat deze zone belangrijk is voor taalproductie. De zone van Broca (Kim, Min, Yang en Paik, 2013), IFG of Inferieur Frontale Gyrus (Lioumis et al., 2012), de zone van Wernicke (Sparing et al., 2001; Mottaghy et al., 2006), SMG of SupraMarginale Gyrus (Lioumis et al., 2012) bleken op die manier een talige rol te spelen.

Verder is het ook belangrijk te vermelden dat het mogelijk is om met TMS de **spraak**productie te onderbreken, de zogeheten *speech arrests*. Deze lijken eerder te berusten op motorische inhibitie dan op een primair talige storing en kunnen bijgevolg de onderzoeker misleiden.

Indien nrTMS in de toekomst ook in staat blijkt te zijn om talige functies in ons brein nauwkeurig te lokaliseren, kan deze kennis ons meer inzicht geven in de neurologische organisatie van taal, alsook aangewend worden om het taalvermogen zoveel mogelijk te bewaren bij een neurochirurgische ingreep nabij de corticale taalzones.

Dit onderzoek heeft als doel een experimentele aanzet te geven tot onderzoek naar de inzetbaarheid van nrTMS voor het mappen van taal bij gezonde proefpersonen. Door het inzetten van logopedisten met ervaring als proefpersoon, pogen we meer inzicht te krijgen in de specifieke 'inslagplaats' van nrTMS en een antwoord te bieden op de volgende cruciale vragen: is de verstoring puur motorisch of slaagt nrTMS er in om ons talig netwerk te verstoren? En indien dit het geval is, welke corticale regio's zijn hier dan gevoelig voor?

Methodologie

Proefpersonen

De proefpersonen P1 en P2 zijn 2 gezonde vrouwelijke, rechtshandige logopedisten, van respectievelijk 26 en 25 jaar, zonder epilepsie in de voorgeschiedenis. Beide zijn vertrouwd met neurologische taal- en spraakstoornissen. Zij zijn eveneens mede-auteur van dit onderzoek en waren bijgevolg op de hoogte van het doel en verloop van het onderzoek. Beide proefpersonen ondertekenden een geïnformeerde toestemming.

De benoemtaak

Er werd gekozen om te werken met een confrontatie-benoemtaak, enerzijds omdat deze modaliteit het meest frequent werd onderzocht in de recente literatuur rond TMS en taal, anderzijds omdat deze testresultaten op relatief eenvoudige wijze te bekomen en te verwerken zijn: een respons is al dan niet vertraagd (kwantitatieve verwerking), adequaat of foutief, en in dit laatste geval kan men de respons interpreteren en onderverdelen in subcategorieën (kwalitatieve verwerking).

Aangezien de proefpersonen logopedisten waren die vertrouwd zijn met gestandaardiseerde benoemtests, ontwikkelde men voor dit onderzoek een nieuwe benoemtaak. Voor de samenstelling van de items uit de benoemtaak baseerde men zich op de database van Nederlandstalige woorden zoals samengesteld door Keuleers, Brysbaert en New in 2010.

Na het overhouden van alle hoogvoorstelbare zelfstandige naamwoorden, werd een selectie gemaakt van 70 hoogfrequente, 70 middenfrequente en 70 laagfrequente woorden. Voor elk van deze 210 items werd een realistische, herkenbare kleurenfoto gezocht. Om vertrouwdheid met de stimuli zoveel mogelijk te vermijden werden de proefpersonen op T1 voor het eerst met de benoemtaak geconfronteerd en werd deze bij elk testmoment gerandomiseerd.

Onderzoeksoepzet en stimulatieparameters

Tijdens een eerste testmoment (T1) dienden de proefpersonen de 210 afbeeldingen zo vlot en correct mogelijk te benoemen. Deze items werden gerandomiseerd aangeboden en representeerden zowel hoog-, midden- als laagfrequente woorden. Afbeeldingen die niet eenduidig waren of foutief benoemd werden, werden uit de benoemtaak geschrapt. Het eerste eigenlijke onderzoeksmoment (T2) vond een week later plaats voor P1 en drie weken later voor P2. Er werd gebruik gemaakt van beeldvorming-gestuurde neuronavigatie met een NEXstim - type 4.0. De proefpersonen droegen gehoorbescherming om een eventueel schadelijk of storend effect van de clicks bij stimulatie te voorkomen. Het stimulatietoestel werd gehanteerd door een ervaren neurochirurg. Aan het begin van elke rTMS-sessie werd de *motor threshold* (MT) bepaald.

Verdere stimulatie gebeurde aan een intensiteit van 110% tot 120% van de MT en aan een frequentie van 7 Hz. Het geïnduceerde elektrische veld had een veldsterkte tussen de 37 en 43 V/m.

Linkerhemisferische frontale, temporale en pariëtale regio's werden gestimuleerd tijdens het uitvoeren van de benoemtaak. De klassieke brilvormige reflectoren die beeldvorming-gestuurde neuronavigatie mogelijk maken werden hiervoor vervangen door een systeem dat werd vastgemaakt op het voorhoofd, zodat ook de anterior-temporale en fronto-basale hersenregio's makkelijk bereikbaar waren tijdens stimulatie. 2 maanden later werd het onderzoek herhaald (T3), waarbij de geïndividualiseerde benoemtaak opnieuw gerandomiseerd werd aangeboden (zie figuur 1).

De TMS-opstelling en de volledige duur van het onderzoek (zowel T1, T2 als T3) werd vastgelegd door middel van audio- en videoregistratie. Analyse gebeurde grotendeels *offline* en hield zowel rekening met kwantitatieve als kwalitatieve elementen.

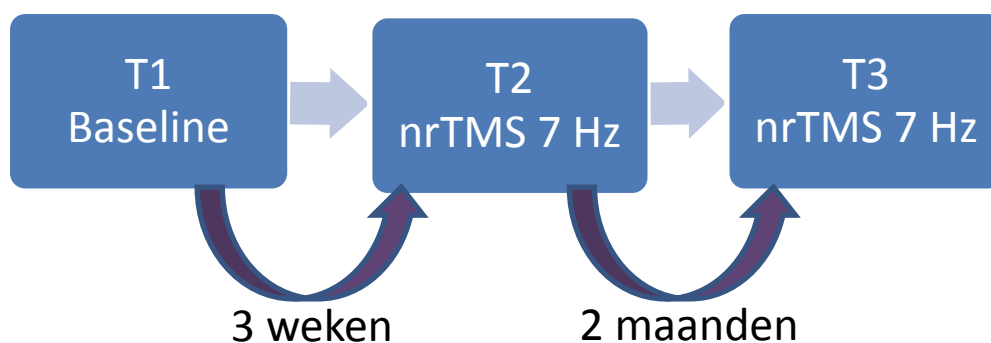
Kwantitatieve analyse

De kwantitatieve analyse bestond uit een vergelijking per proefpersoon tussen de latentietijden mét en zonder nrTMS, dwz op T1, T2 en T3. Hiertoe werden de audio-opnames nauwkeurig geanalyseerd met behulp van het akoestische softwareprogramma Audacity®, versie 2.0.3 (<http://audacity.sourceforge.net/?lang=nl>). Tijdens de benoemtaak verliep elke overgang naar een volgende afbeelding gesynchroniseerd met een kort auditief signaal. Op die manier kon de latentietijd bepaald worden als de tijd die verstreek tussen dit waarschuwingssignaal en de eerste klankproductie van de verbale respons. De gemiddelde latentietijden op de verscheidene testmomenten werden nadien statistisch vergeleken, eventuele significantie werd nagegaan aan de hand van een ANOVA-test met toegepaste Bonferroni-correctie. Voor de statistische analyses werd gebruik gemaakt van *IBM SPSS Statistics 21*.

Kwalitatieve analyse

De proefpersonen beoordeelden voor zowel T2 als T3 in welke mate zij hinder ondervonden tijdens het benoemen en hoe zij deze ervaarden. Mogelijke oorzaken waren motorische hinder, apractogene hinder, talige hinder of hinder ten gevolge van de onderzoeksoepstelling op zich, de *clicks*, ... De responsen werden aan de hand van de video-opnames offline en onafhankelijk van elkaar beoordeeld door 2 onderzoekers. Waargenomen anomalieën werden naar analogie met eerder onderzoek (Corina et al., 2010; Lioumis et al., 2012) gecategoriseerd binnen 6 subtypes: *no-response errors* (totale anomie), *performance errors*, neologismen, fonologische parafasieën, semantische parafasieën, en circumlocuties. Corina et al. (2010) beschreven *performance errors* als volgt: "*slurred, stuttered or imprecisely articulated distortions, including both dysarthric and apraxic errors*". Lioumis et al. voegden er verlengde latentietijden aan toe. Om verwarring te vermijden hanteren we in dit onderzoek, na overleg met bovenstaande auteurs, 3 subcategorieën bij de *performance errors*: dysartrische/apractogene dis-

Figuur 1. Schematische weergave van het onderzoeksdesign.



torsies, restarts (litteraties van de initiële consonant/vo-
caal), en verlengde latentietijden.

Eveneens offline werd de stimulatieplaats voor elk item
bepaald (zie figuur 2). Er werd een onderscheid gemaakt
tussen de precentrale gyrus (PrCG), de inferieure fronta-
le gyrus (IFG), de mediale frontale gyrus (MFG), de post-
centrale gyrus (PoCG), de supramarginale gyrus (SMG),
de angulaire gyrus (AG), de superieure temporele gyrus
(STG) en de mediale temporele gyrus (MTG).

Figuur 2. De analyse van stimulatieplaatsen: PrCG (zone 00
tot 06), de IFG (zone 11 tot 16), de MFG (zone 20 tot 26), de
PoCG (zone 41 tot 46), de SMG (zone 50 tot 55), de AG (zone 60
tot 64), de STG (zone 70 tot 76) en de MTG (zone 81 tot 86).



Nadien werd onderzocht of er een verband bestond tus-
sen nrTMS ter hoogte van specifieke stimulatieplaatsen
en het aantal en type van uitgelokte fouten tijdens de
confrontatiebenoemtaak. Significantie werd nagegaan
aan de hand van een *binomial exact test*.

Resultaten

Na verwijdering van de items die tijdens T1 foutief wer-
den benoemd of waarbij het doelwoord onduidelijk was,
bestond de benoemtaak van P1 uit 189 en van P2 uit 187
overgebleven afbeeldingen.

Kwantitatieve analyse

De gemiddelde latentietijden voor P1 waren 645.0 ms
op T1 (SD 125.41), 680.5 ms op T2 (SD 193.40) en 563.8
ms op T3 (SD 133.79). Bij P2 varieerde de gemiddelde
reactietijd van 845.5 ms op T1 (SD 255.50) naar 850.2
ms op T2 (SD 308.43) en 708.4 ms op T3 (SD 196.02).
Statistische analyse aan de hand van een repeated
measures – ANOVA-test met toegepaste Bonferroni-

correctie toonde bij P1 een sterke trend voor een ver-
lengde latentietijd op T2 in vergelijking met T1 ($p =$
0,072). Latentietijden op T3 bleken voor P1 significant
korter dan op T1 en T2 ($p < 0.001$). Voor P2 zien we en-
kel een significant verschil tussen T1 en T3 en tussen
T2 en T3, waarbij de latentietijden op T3 korter waren
($p < 0.001$).

Kwalitatieve analyse

Foutenanalyse van de confrontatiebenoemtaak

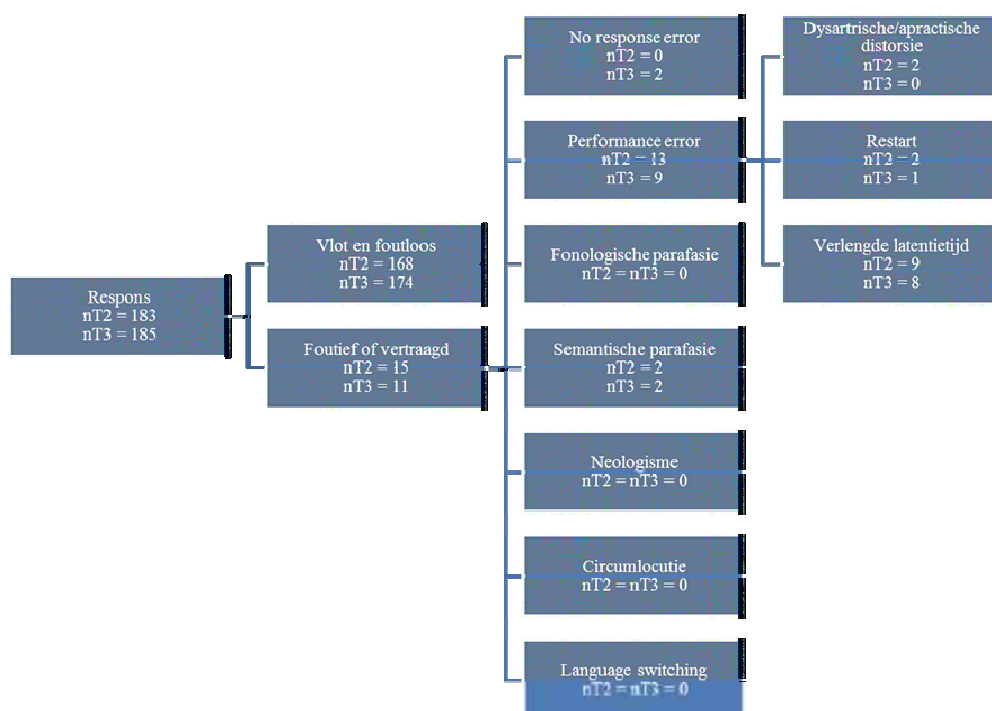
Zoals hoger beschreven werden de foutieve responsen
onderverdeeld in 6 categorieën. Aangezien *language*
switching, of het onwillekeurig overschakelen van de ene
taal naar de andere, voorkwam en niet onder te brengen
was in deze 6 vooropgestelde categorieën werd deze als
zevende categorie toegevoegd.

Zelfcorrecties na een semantische parafasie werden
primair als semantische parafasie gecategoriseerd. Mo-
torische hinder werd zeer frequent aangegeven door de
proefpersonen, doch deze leidde lang niet altijd tot een
foutieve respons (indien dit wel het geval was, zijn deze
fouten af te lezen in subcategorie 1 van *performance er-*
rors). Soms kwam het voor dat er zowel een motorische
als linguïstische oorzaak werd ervaren als de oorzaak
van een verlengde latentietijd of foutieve respons. In dat
geval werd dit primair beoordeeld als een linguïstisch-
geïnduceerde fout. Een overzicht van de kwalitatieve fou-
tenanalyses van P1 en P2 vindt u respectievelijk in figuur
3 en 4.

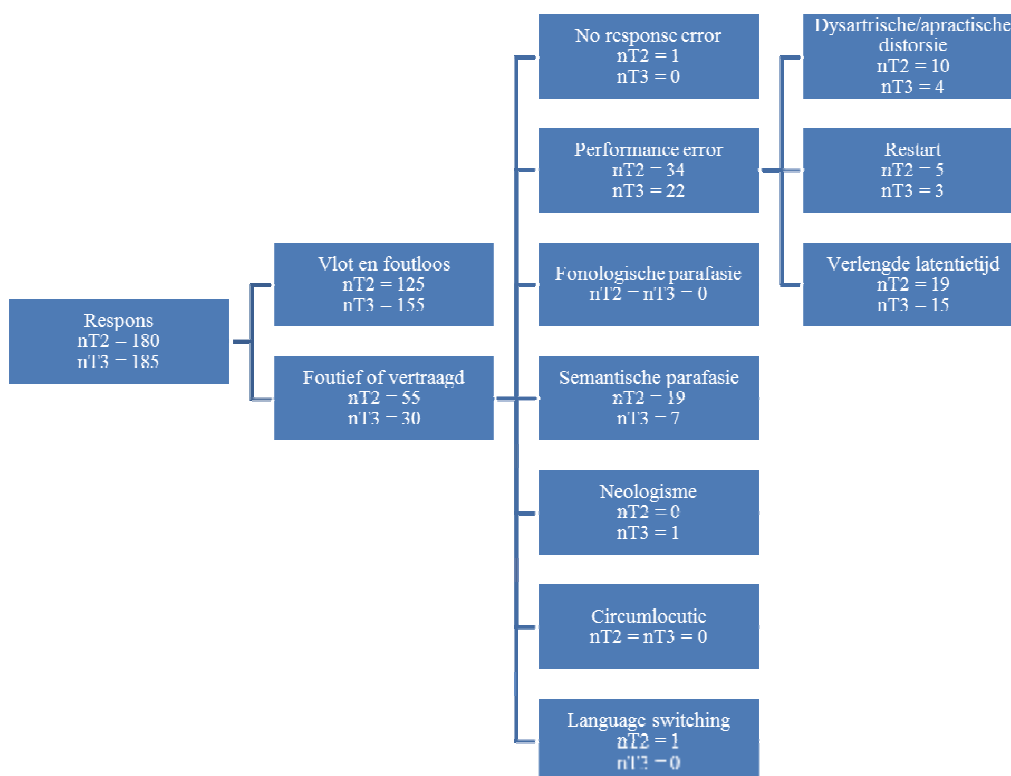
P1 benoemde 168 van de 183 items correct tijdens T2 en
174 van de 185 items tijdens T3. P2 benoemde 125 van
de 180 items correct tijdens T2 en 155 van de 185 items
tijdens T3. Zowel bij P1 als bij P2 kwamen de meeste fou-
ten voor in de categorie *performance errors* en semanti-
sche parafasieën.

P1 maakte tijdens T2 13 *performance errors*. Twee daar-
van vielen binnen de categorie dysartrische/apractische
distorsies, 2 waren *restarts* en 9 items hadden een ver-
lengde latentietijd. Zowel tijdens T2 als T3 werden slechts
2 semantische parafasieën uitgelokt. Tijdens T3 traden
daarnaast 2 *no response errors* op, kwam 1 *restart* voor
en werden 8 items beoordeeld met een verlengde laten-
tietijd. Bij P2 resulteerde de benoemtaak onder nrTMS
op T2 in 55 foutieve responsen, waarvan 1 *no response er-*
ror, 34 *performance errors*, 19 semantische parafasieën
en eenmaal *language switching*. Op T3 werden 30 fouten
uitgelokt, nl. 22 *performance errors*, 7 semantische para-
fasieën en 1 neologisme.

Figuur 3. Overzicht kwalitatieve foutenanalyse P1.



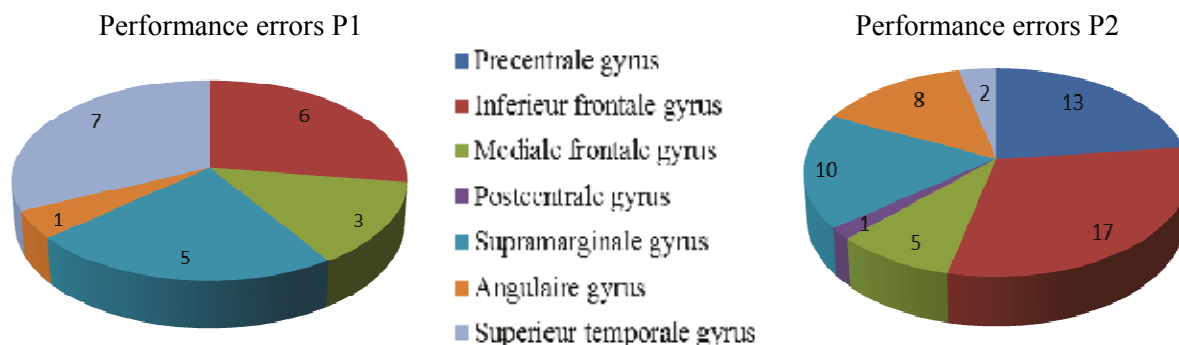
Figuur 4. Overzicht kwalitatieve foutenanalyse P2.



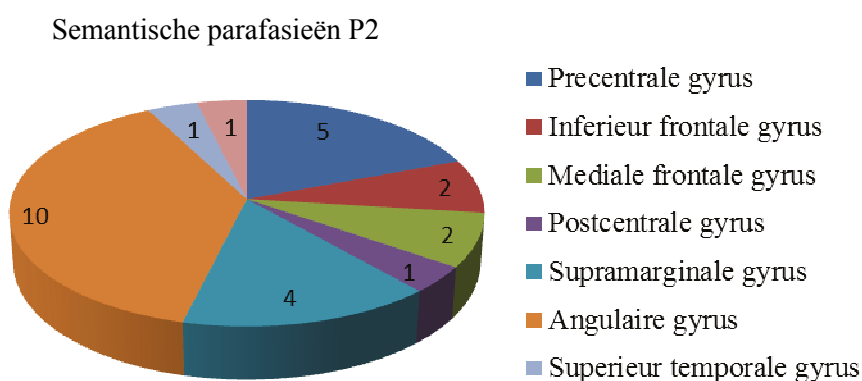
Bij P1 kwamen op T2 en T3 tesamen 21 *performance errors* voor. P1 maakte respectievelijk 7, 6 en 5 van deze fouten tijdens stimulatie ter hoogte van de STG, de IFG en de SMG (zie figuur 5). Bij P2 werden 17 van de 56 *performance errors* uitgelokt tijdens nrTMS ter hoogte van de IFG, 13 ter hoogte van de PrCG, 10 ter hoogte van de SMG, 8 ter

hoogte van de AG en 5 ter hoogte van de MFG (zie figuur 5). Semantische parafasieën werden bij P1 slechts vier maal uitgelokt en dit na stimulatie van de IFG (2) en de STG (2). Bij P2 werden de meeste semantische parafasieën uitgelokt tijdens stimulatie van de AG, de PrCG en de SMG, nl bij respectievelijk 10, 5 en 4 responsen (zie figuur 6).

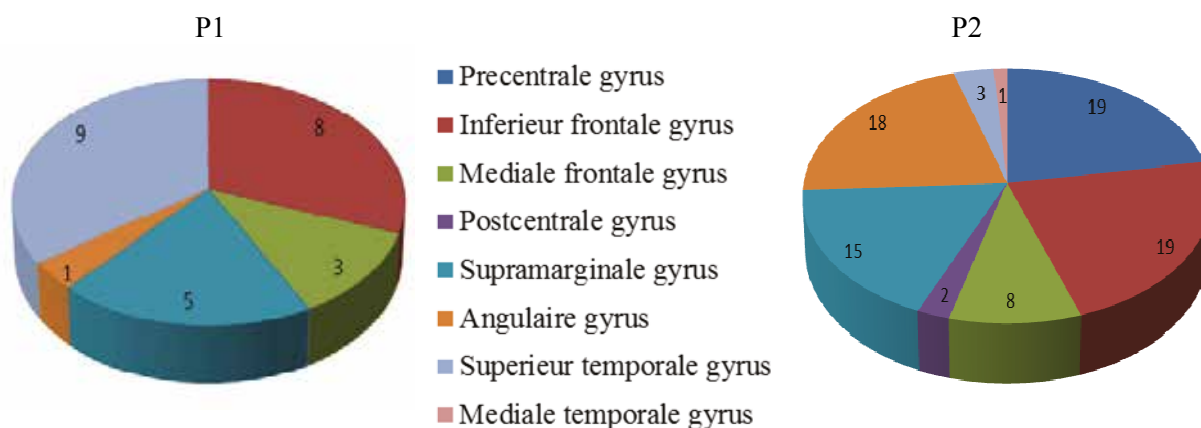
Figuur 5. Verdeling van de performance errors bij P1 en P2 (T2 + T3) per stimulatieplaats.



Figuur 6. Verdeling van de semantische parafasieën bij P2 (T2 + T3) per stimulatieplaats.



Figuur 7. Verdeling totaal aantal fouten (T2 + T3) per stimulatieplaats voor P1 en P2. Het totaal aantal valide responsen voor P1 op T2 en T3 is 368, voor P2 365..



Een neologisme werd slechts eenmaal uitgelokt, en dit bij stimulatie van de gyrus supramarginalis bij P2. Language switching trad eenmalig op tijdens stimulatie van de mediale frontale gyrus bij P2. Circumlocuties kwamen bij geen van beide proefpersonen voor.

De proefpersonen achtten het mogelijk om een onderscheid te maken tussen motorische hinder en hinder van 'andere oorsprong'. Bij 128 items ervaarde P1 tijdens T2 motorische hinder ten gevolge van de nrTMS. Tijdens T3 was dit het geval bij 91 items. P2 beoordeelde tijdens T2 40 maal een motorische impact, tijdens T3 49 maal.

Analyse per stimulatieplaats

De stimulatieplaatsen werden per item geanalyseerd. Er werden 8 hersenregio's gestimuleerd in de linkerhemisfeer, nl. de PrCG, de IFG, de MFG, de PoCG, de SMG, de AG, de STGen de MTG. Er werd onderzocht in welke mate fouten optraden bij de specifieke stimulatieplaatsen. Een overzicht van zowel het aantal fouten als de percentages foutieve responsen vindt u terug in figuur 7 en tabellen 1 en 2.

Uit statistische analyse bleek de uitval op T2 voor P1 ter hoogte van de IFG, de SMG en de STG zeer sterk signifi-

Tabel 1. Overzicht van fouten per stimulatieplaats bij P1 op T2 en T3. Percentages indiceren per stimulatieplaats het percentage correcte en foutieve responsen. Onderliggende percentages indiceren per stimulatieplaats het percentage correcte en foutieve responsen tov van alle responsen.

Stimulatieplaats nrTMS 7 Hz	T2		T2		T3		T3	
	n correct	n foutief	% correct	% foutief	n correct	n foutief	% correct	% foutief
Precentrale gyrus	7	0	100,0 - 3,8	0,0 - 0,0	22	0	100,0 - 11,2	0,0 - 0,0
Inferieur frontale gyrus	6	1	85,7 - 3,2	14,3 - 0,6	76	7	91,6 - 41,1	8,4 - 3,8
Mediale frontale gyrus	0	0	/	/	13	3	88,5 - 7,0	11,5 - 1,6
Postcentrale gyrus	16	0	100,0 - 8,7	0,0 - 0,0	11	0	100,0 - 6,0	0,0 - 0,0
Supramarginale gyrus	43	5	89,6 - 23,5	10,4 - 2,7	30	0	100,0 - 16,2	0,0 - 0,0
Angular gyrus	16	1	94,1 - 8,7	5,9 - 0,6	3	0	100,0 - 1,6	0,0 - 0,0
Superieur temporale gyrus	70	8	89,7 - 38,3	10,3 - 4,4	13	1	92,9 - 7,0	7,1 - 0,5
Mediale temporale gyrus	10	0	100,0 - 5,5	0,0 - 0,0	6	0	100,0 - 3,2	0,0 - 0,0
Subtotaal	168	15	91,8	8,2	174	11	94,0	6,0
Valide waarden	183		96,8		185		97,9	
Gemiste waarden	6		3,2		4		2,1	
Totaal	189		100,0		189		100,0	

Tabel 2. Overzicht van fouten per stimulatieplaats bij P2 op T2 en T3. Percentages indiceren per stimulatieplaats het percentage correcte en foutieve responsen. Onderliggende percentages indiceren per stimulatieplaats het percentage correcte en foutieve responsen t.o.v. alle responsen.

Stimulatieplaats nrTMS 7 Hz	T2		T2		T3		T3	
	n correct	n foutief	% correct	% foutief	n correct	n foutief	% correct	% foutief
Mediale frontale gyrus	5	3	62,5 - 2,8	37,5 - 1,7	35	5	87,5 - 18,9	12,5 - 2,7
Postcentrale gyrus	1	2	33,3 - 0,6	66,7 - 1,1	0	0	/	/
Supramarginale gyrus	34	7	83,0 - 18,9	17,0 - 3,9	46	8	85,2 - 24,9	14,8 - 4,3
Angular gyrus	34	15	69,4 - 18,9	30,6 - 8,3	16	3	84,2 - 14,1	15,8 - 1,6
Superieur temporale gyrus	8	2	80,0 - 4,4	20,0 - 1,1	1	1	50,0 - 0,5	50,0 - 0,5
Mediale temporale gyrus	1	1	50,0 - 0,6	50,0 - 0,6	4	0	100,0 - 2,2	0,0 - 0,0
Subtotaal	125	55	69,4	30,6	155	30	83,8	16,2
Valide waarden	180		96,3		185		89,9	
Gemiste waarden	7		3,7		2		1,1	
Totaal	187		100,0		187		100,0	

cant te zijn ($p < 0.001$). Op T3 bleek de uitval ter hoogte van de IFG, de MFG en de STG zeer sterk significant ($p < 0.001$). Voor P2 zien we op T2 zeer sterke significantie voor de PrCG ($p < 0.001$) en de IFG ($p = .005$). Op T3 toont zowel de PrCG als de SMG en de AG zeer sterke significantiewaarden ($p < 0.001$).

Discussie

Navigerende transcraniële magnetische stimulatie kan ons meer inzicht verschaffen in de organisatie van taal in het brein en in de rol van bepaalde hersenregio's tijdens specifieke talige taken. Eerder dan de ambitie te hebben grootschalige conclusies te kunnen trekken, had deze experimentele dubbele gevalsstudie de bedoeling een eerste aanzet te geven tot onderzoek naar de mogelijke inzetbaarheid van nrTMS binnen de taalmapping. Graag zoeken we mee naar het antwoord op de vraag of nrTMS in de toekomst een plaats verdient naast reeds veelgebruikte, doch door sommigen ook bekritiseerde technieken zoals fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) en ERP's (*event related potentials*).

Onderzoek naar de mogelijkheden van nrTMS als techniek voor taalmapping staat nog in zijn kinderschoenen. We baseerden ons voor ons onderzoek opzet op eerdere studies, waarbij linkerhemisferische hoogfrequente nrTMS bij gezonde proefpersonen in staat bleek te zijn talige fouten uit te lokken. Voor zover ons bekend is dit het eerste onderzoek dat een onderscheid maakt tussen motorisch en talig geïnduceerde speech arrests door met logopedisten, vertrouwd met neurologische spraak- en taalstoornissen, als proefpersoon te werken en hen subjectief te laten oordelen welke hinder zij ervaren.

Uit de studie bleek dat de proefpersonen het goed mogelijk achtten om dit onderscheid te maken, doch dat het voorkomen van motorische hinder niet in verhouding was met het aantal gemaakte fouten. P1 beoordeelde tijdens T2 128 items met motorische bijwerkingen, hoewel ze slechts 15 fouten maakte (al dan niet motorisch geïnduceerd), terwijl P2 tijdens T2 55 fouten maakte en slechts 40 stimulaties bestempelde als motorisch hinderlijk. Gevoeligheid voor motorische bijwerkingen lijkt bijgevolg niet evenredig te zijn met de gevoeligheid voor talige verstoring. Dit resultaat beantwoordt aan de verwachtingen, aangezien motorische verschijnselen buiten de schedel gelegen zijn en geen gevolg zijn van intracraniële neurologische impact. Motorische bijwerkingen zijn een gevolg van de onvermijdelijke activering van de perifere zenuwen

die de aangezichtsspieren alsook de kauwspieren en het platysma bezenuwen.

Bij dit onderzoeksdesign waarbij de proefpersonen op 3 tijdstippen de benoemtaak uitvoeren, treedt onvermijdelijk een leereffect op. De onderzoekers probeerden dit leereffect te beperken door een tijdsinterval tussen de verschillende testmomenten te respecteren en de benoemtaak bij ieder testmoment opnieuw te randomiseren. Dat de gemiddelde latentietijd voor P1 op T2, ondanks dit optredend leereffect, een sterke trend ($p = 0,072$) vertoont om trager te zijn dan op T1 toont aan dat de TMS-opstelling het benoemen wel degelijk vertraagde (zonder conclusies te trekken omtrent de oorzaak hiervan). Bij P2 werd een dergelijke trend niet teruggevonden. Mogelijks maskeert het leereffect op T2 bij beide proefpersonen een significante vertraging. Dat de gemiddelde latentietijd op T3 voor beide proefpersonen significant sneller is dan op T1 en T2, is te verklaren aan de hand van het leereffect en toenemende vertrouwdheid met de testopstelling. Deze resultaten suggereren dat men zich steeds bewust moet zijn van een mogelijke, individueel verschillende, algemene vertraging onder rTMS, die niet noodzakelijk talig geïnduceerd is.

De latentietijden tijdens de baselinemeting verschilden tussen P1 en P2, met respectievelijk een gemiddelde latentietijd van 645,0 ms en 845,5 ms. Bij P2 noteren we een veel grotere gevoeligheid voor het uitlokken van motore en talige fouten tijdens nrTMS. Gezien de inter-individuele variatie op vlak van latentietijd alsook naar gevoeligheid voor nrTMS is het raadzaam de resultaten tijdens stimulatie steeds te vergelijken met de eigen baselineprestaties.

Bij onderzoek naar het aantal en type van de voorkomende fouten, zien we dat bij beide proefpersonen minder fouten werden uitgelokt op het laatste testmoment ondanks gelijke of zelfs hogere stimulatie-intensiteit. Ook dit lijkt logisch te verklaren door toenemende vertrouwdheid met de testopstelling en de onvermijdelijke aanwezigheid van een leereffect. Beide proefpersonen maakten voornamelijk performance errors en semantische parafasieën. In veel mindere mate werden no response errors, language switching en neologismen uitgelokt. Fonologische parafasieën en circumlocuties kwamen niet voor.

Bij P1 werden de meeste performance errors uitgelokt tijdens stimulatie ter hoogte van de STG, de IFG en de

SMG. Bij P2 kwamen daar nog de PrCG en de AG bij. Semantische parafasieën werden bij P1 slechts vier maal uitgelokt en dit na stimulatie van de IFG en de STG. De meeste semantische parafasieën bij P2 kwamen voor tijdens stimulatie van de AG, de PrCG en de SMG.

Onze resultaten kunnen deze van eerder onderzoek door Lioumis et al. (2012) grotendeels bevestigen. Lioumis en zijn collega's vonden performance errors en parafasieën bij stimulatie van de SMG, de IFG, de STG en de PrCG. In tegenstelling tot Lioumis et al. (2012) en Sollman et al. (in press) werden tijdens dit onderzoek geen fonologische parafasieën of circumlocuties uitgelokt.

Uit analyse van de resultaten per stimulatieplaats, blijkt dat P1 significant meer fouten maakt bij stimulatie ter hoogte van de IFG ($p < 0.001$ op T2 en T3), de MFG ($p < 0.001$ op T3), de SMG ($p < 0.001$ op T2) en de STG ($p < 0.001$ op T2 en T3). Bij P2 werden veel meer fouten uitgelokt en bleken voornamelijk de PrCG ($p < 0.001$ op T2 en T3), de IFG ($p = 0,005$ op T2), de SMG ($p < 0.001$ op T3) en de AG ($p < 0.001$ op T3) gevoelig te zijn voor talige uitval. Het beperkt aantal fouten uitgelokt bij P2 tijdens stimulatie thv de STG, wordt mogelijks verklaard door het algemeen beperkte aantal stimulaties van die hersenregio. Graag benaderen we deze resultaten met een kritische blik, gezien de sterke variabiliteit van het aantal stimulaties per hersenregio. Hierdoor kunnen foutenpercentages een vertekend beeld schetsen en wordt analyse aan de hand van een Chi-Square test onmogelijk (aan de basisvoorwaarde van minstens 5 waarden per regio werd immers niet voldaan).

Intra-individuele variatie komt voor: er treden verschillen op tussen de uitloikbaarheid van fouten bij een specifieke simulatieplaats op verschillende testmomenten. P2 geeft op T2 in 37,5% van de stimulaties ter hoogte van de MFG een foutieve respons, op T3 is dit slechts 12,5%. Voor de AG zien we een foutenpercentage van 30,6% op T2 en 15,8% op T3.

Gestandaardiseerd vervolgonderzoek waarbij de proefgroep uitgebreid wordt en een gelijke verdeling van het aantal stimulaties per hersenregio nagestreefd wordt, lijkt zinvol om meer inzicht te vergaren in deze veelbelovende techniek. Ook het uitbreiden van het onderzoek met diverse taal/spraak – taken is absoluut nodig om de aard van de uitval nog beter te kunnen kwantificeren.

Ondanks het experimentele opzet van deze studie, lijken onze resultaten een zekere richting te geven aan

de mogelijke invloed van nrTMS op een intact talig netwerk:

nrTMS kan een algemeen vertraagde reactiesnelheid veroorzaken tijdens een benoemtaak;

er is sterke inter- en intra-individuele variatie mogelijk, en dit zowel kwantitatief als kwalitatief;

de aanwezigheid van motorische hinder staat niet in relatie met het voorkomen van taal-geïnduceerde fouten;

nrTMS met pulstreinen van 7 Hz is in staat om zowel motorische als talige fouten uit te lokken bij gezonde proefpersonen;

voornamelijk performance errors en semantische parafasieën kunnen uitgelokt worden, en dit na stimulatie ter hoogte van de PrCG, de IFG, de SMG, de AG en de STG.

Referenties

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 and Language*, 115 (2), 101-112.

Espadaler J., Rogić, M., Deletis, V., Leon, A., Quijada, C., Conesa, G. (2012). Representation of cricothyroid muscles at the primary motor cortex (M1) in healthy subjects, mapped by navigated transcranial magnetic stimulation (nrTMS). *Clinical Neurophysiology*, 123, 2205-2211.

Giussani, C., Roux, F. E., Ojemann, J., Sganzerla, E. P., Pirello, 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 (1), 113-20.

IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Keuleers, E., Brysbaert, M., & New, B. (2010). SUBTLEX-NL: A new measure for Dutch word frequency based on film subtitles. *Behavior Research Methods*, 42(3), 643-650.

Kim W.J., Min Y.S., Yang E.J., & Paik N.J. 2013. Neuronavigated vs. conventional repetitive transcranial magnetic stimulation method for virtual lesioning on the Broca's area. *Neuromodulation* 2013; e-pub ahead of print. DOI: 10.1111/ner.12038

- Krieg S.M., Shiban 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 (5), 994-1001.
- Lioumis P., Zhdanov, A., Mäkelä, N., Lehtinen, H., Wilenius, J., Neuvonen, T., Hannula, H., Deletis, V. Picht, T., Mäkelä, J. (2012). A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 204, 349-354.
- Mottaghy, F.M., Sparing, R., & Töpper, R. (2006) Enhancing picture naming with transcranial magnetic stimulation. *Behavioural Neurology*, 17, 177-186.
- Picht T., Mularski S., Kuehn B., Vajkoczy P., Kombos T., Suess O. (2009). Navigated TMS for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*, 65 (6 Suppl), 93-8.
- Picht T., Krieg S.M., Sollmann N., Rösler J., Niraula B., Neuvonen T., Savolainen P., Lioumis P., Mäkelä 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 (5), 808-819.
- Robert, E., Visch-Brink, E., & Beeckman A.S. (2013). *Het (voor) beeldig brein* (1^e ed.). Garant, Antwerpen.
- 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 (6), 1335-47.
- Sollmann N., Meyer, B., Ringel, F., & Krieg, S.M. (In press). Cortical distribution of the human language investigated by navigated transcranial magnetic stimulation in 50 healthy subjects.
- Sparing, R., Mottaghy, F. M., Hungs, M., Brüggmann, M., Foltys, H., Huber, W., Töpper, R. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on language function depend on the stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol.*, 18 (4), 326-30.
- Wassermann, E., Epstein, C., & Ziemann, U. (2008). *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press, USA.

Correspondentieadres

Kortrijksesteenweg 1026, 9000 Gent