

Navigerad transkraniell magnetstimulering för preoperativ kartläggning vid hjärntumörer

Navigated Transcranial Magnetic Stimulation for Preoperative Mapping in Patients with Brain Tumours

- Mei Li, Lars Henning, Louise Olsson
HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Klinisk effekt: Mei Li MD, PhD, Lars Henning MD, Louise Olsson MD, PhD

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Intern granskning:

Katarina Sztanisláv, MD, PhD, Camtö

Extern granskning:

Andras Buki, professor i neurokirurgi, Örebro universitet har granskat rapporten och ansåg att arbetet representerar det aktuella kunskapsläget och ger en objektiv utvärdering av fältet. Han uppger intressekonflikt i form av professionellt jäv.

Rickard L Sjöberg, professor i neurokirurgi, Umeå Universitet. Rapporterar inga jäv.

Externa granskare och författare av faktarutan bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Ansvar för den slutgiltiga utformningen av rapporten tillfaller dock enbart Camtö.

För vidare kontakt och frågor: mei.li@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto> HTA-enheten Camtö Universitetssjukhuset Örebro 701 85

Örebro Mailadress: camto@regionorebrolan.se



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2025-10-01

Förkortningar

DCS	Direct cortical stimulation
DES	Direct electrical stimulation
DTI-traktografi	Diffusion tensor imaging, MRI-teknik för att visualisera hjärnans vita substanssystem
fMRI	Functional MRI
HTA	Health technology assessment
MEG	Magnetoencephalography
NRCT	Non-randomised controlled trial
nrTMS	Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation
nTMS	Navigated transcranial magnetic stimulation
RCTs	Randomized controlled trials
TMS	Transcranial Magnetic Stimulation
SR	Systematic review
SÖ	Systematisk översikt

Innehåll

Abstract.....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Medicinsk faktaruta om navigerad transkraniell magnetstimulering inför operation av hjärntumörer	7
Bakgrund.....	8
Metod	9
Resultat	11
Diskussion.....	13
Referenser	15
Bilagor	21

Abstract

Introduction

Brain tumours pose a considerable surgical challenge, as the goal of achieving a radical resection must be weighed against the preservation of neurological function. To address this, mapping techniques, such as navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS), have been introduced into neurosurgical practice, with the advantage of providing information to the surgeon preoperatively. However, the strength of the supporting evidence remains uncertain.

Our aim was therefore to identify and appraise randomised controlled trials (RCTs) that have evaluated the effect of preoperative nTMS in patients undergoing brain tumour surgery.

Methods

A systematic search of Medline, Embase, and the Cochrane Library for RCTs was conducted by two librarians from inception to February 2025. The selection followed the PRISMA guidelines and was independently conducted by two reviewers.

Results

Out of 633 unique publications identified, no relevant published RCT was found. One potentially relevant RCT was registered on ClinicalTrials.gov in 2016, and although the study was reported to be completed in April 2023, no corresponding publication is yet available.

Conclusion

No RCT was identified to support the use of nTMS preoperatively. The findings of the completed but unpublished trial are awaited to help address this knowledge gap.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Operation av hjärntumörer innebär en kirurgisk utmaning och en balansgång mellan att ta bort tumören och bevara hjärnfunktion i så stor utsträckning som möjligt. För att underlätta planeringen av ingreppet har en metod för preoperativ kartläggning av hjärnans funktion utvecklats som kallas navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS). Metoden anses värdefull men det vetenskapliga underlaget, och de studier som det hänvisas till, har hittills inte på ett övertygande sätt kunnat visa på att metoden medför ett bättre behandlings-resultat för patienterna.

Syftet med detta projekt var därför att kartlägga randomiserade kontrollerade studier (RCT) som utvärderat effekten av nTMS för kartläggning och planering inför operation av hjärntumörer.

Metod

Bibliotekarier vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet sökte i tre databaser efter RCT publicerade fram till februari 2025. Två oberoende granskare valde ut relevanta studier, enligt gällande PRISMA-riktlinjer.

Resultat

Totalt 633 unika publikationer påträffades men ingen av dem motsvarade projektets syfte och frågeställning. En relevant randomiserad kontrollerad studie registrerades i en databas för pågående forskning (ClinicalTrials) år 2016. Trots att studien rapporterades vara klar i april 2023 finns motsvarande publikation ännu inte tillgänglig.

Slutsats

Det påträffades inte någon randomiserad kontrollerad studie om effekten av att använda nTMS inför operation. Den studie som genomförts men inte publicerat sina resultat skulle kunna bidra på ett värdefullt sätt.

Medicinsk faktaruta om navigerad transkraniell magnetstimulering inför operation av hjärntumörer

Martin Eriksson, specialistläkare, neurokirurgiska kliniken, Örebro

Vid kirurgisk behandling av hjärntumörer lokaliserade nära eller inom eloquentia hjärnområden är noggrann preoperativ funktionskartläggning avgörande för att optimera resektionsgraden utan att riskera neurologisk funktion. En multimodal preoperativ utvärdering är idag ett väletablerat tillvägagångssätt för att uppnå detta. Detta görs oftast med funktionell MRI (fMRI) och Diffusion tensor imaging (DTI) med traktografi samt neuropsykologisk bedömning, men navigerad transkraniell magnetisk stimulering (nTMS) är ett viktigt komplement till denna utvärdering.

nTMS möjliggör icke-invasiv, precis kartläggning av motoriska och språkliga kortikala områden genom elektromagnetisk stimulering kopplad till patientens MR-avbildning via ett neuronavigeringssystem. Den motoriska kartläggningen sker genom EMG-registrering av muskelrespons, medan språkkartläggning utförs med hjälp av språkstimuli i kombination med monitorering av patientens prestation. nTMS-data kan integreras i det neuronavigerade systemet för intraoperativ vägledning och kan därför förbättra den kirurgiska precisionen. En annan fördel med nTMS är att det har bättre negativt prediktivt värde (att området inte svarar mot en specifik funktion) jämfört fMRI och DTI med traktografi.

fMRI och DTI med traktografi används för att identifiera funktionella nätverk och deras relation till tumören, framför allt språk- och motorområden med dess olika subkortikala bansystem. Patienten utför specifika paradigmer (uppgifter) under MR-skanning, och en speciell signals variationer används för att lokalisera funktionell aktivering. fMRI och DTI med traktografi kompletterar nTMS genom att ge information om djupare liggande strukturer och nätverksaktivitet, men de är mer känsliga för patientens samarbetsförmåga och rörelseartefakter.

Neuropsykologisk bedömning ger en kvantitativ utvärdering av kognitiva domäner såsom minne, språk, exekutiva funktioner och uppmärksamhet. Denna information är värdefull både för riskvärdering inför kirurgi och för planering av postoperativ rehabilitering. Bedömningen kan även bidra till att tolka funktionell avbildning, särskilt i fall med neuroplastiska omorganisationer.

Sammanfattningsvis möjliggör den integrerade användningen av nTMS, fMRI och DTI med traktografi samt neuropsykologisk utvärdering en individanpassad kirurgisk strategi där maximal tumörresektion kan uppnås med bibehållen neurologisk och kognitiv funktion, vilket i förlängningen förbättrar patientens prognos och livskvalitet.

Bakgrund

Hjärntumörer återfinns ofta funktionella områden i hjärnan och kan påverka motorik och språk. Kirurgiska ingrepp för att operera bort tumörerna radikalt och samtidigt bevara så mycket hjärnfunktion som möjligt är en utmaning. För att optimera omfattningen av resektionen har flera kartläggningsmodaliteter utvecklats. Direkt kortikal stimulering (DCS) anses vara den mest tillförlitliga metoden och är känd som guldstandarden [1, 2]. En stor begränsning är dock att den endast kan användas intraoperativt, dvs när hjärnbarken är exponerad efter kraniotomi.

Navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS) är en teknik för preoperativ kartläggning vilket ger bättre möjligheter att planera det neurokirurgiska ingreppet, undvika att skada hjärnvävnad och därmed orsaka funktionsförlust. Proceduren kan upprepas vid behov.

En rapport publicerad i april 2017 av nTMS Workshop Group [3], med neurokirurger med omfattande erfarenhet av användningen av nTMS från fem länder, framförde att för motorisk funktion har nTMS-kartläggning god precision jämfört med DCS och att evidensnivån är tillräcklig för att rekommendera metoden för rutinbruk. För kartläggning av språkfunktion med nTMS rekommenderades klinisk forskning.

Inga riktlinjer om användning av nTMS kunde dock påträffas varför en aktuella eftersökning av studier som utvärderat effekten av att använda nTMS bedömdes angelägen.

Syfte

Syftet med denna systematiska översikt var att sammanställa randomiserade kontrollerade studier som utvärderat effekten av kartläggning med nTMS inför operation av hjärntumörer.

Metod

Frågeställning

Vilken effekt har preoperativ kartläggning med nTMS inför operation av hjärntumörer, jämfört med ingen nTMS eller andra metoder, i tillägg till intraoperativ DCS?

En systematisk översikt planerades utifrån nedanstående PICOS:

PICOS

- **Population** Barn och vuxna som planeras för operation av hjärntumör, med intraoperativ DCS
- **Intervention** Preoperativ kartläggning med nTMS
- **Control**
 1. Operation utan preoperativ kartläggning med nTMS
 2. Operation utan tillgång till preoperativ nTMS-data
 3. Operation med preoperativ kartläggning med andra metoder (t ex fMRI)
- **Outcome**
 - Dödlighet
 - Postoperativ funktion
 - Biverkningar, komplikationer
 - HRQoL
- **Study design** RCT

Inklusionskriterier

- Endast studier på patienter med hjärntumörer som planeras för operation
- Studier publicerade på engelska

Exklusionskriterier

- Studier om strålbehandling av hjärntumörer
- Studier om metoder som är en vidareutveckling av nTMS, t ex nTMS-based diffusion tensor imaging fiber tracking (DTI-FT)
- Följande publikationsformer: observationsstudier som kohortstudier, fallkontroll studier, fallserier, fallrapporter, olika former av översikter, brev, kommentarer, konferensabstrakt

Litteratursökning

Två bibliotekarier vid Medicinska Biblioteket, Örebro Universitet sökte i databaserna Medline, Embase och Cochrane Library fram till 2025-02-06. Systematiska översikter togs med i sökningen för att hitta eventuella korsreferenser. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Selektion

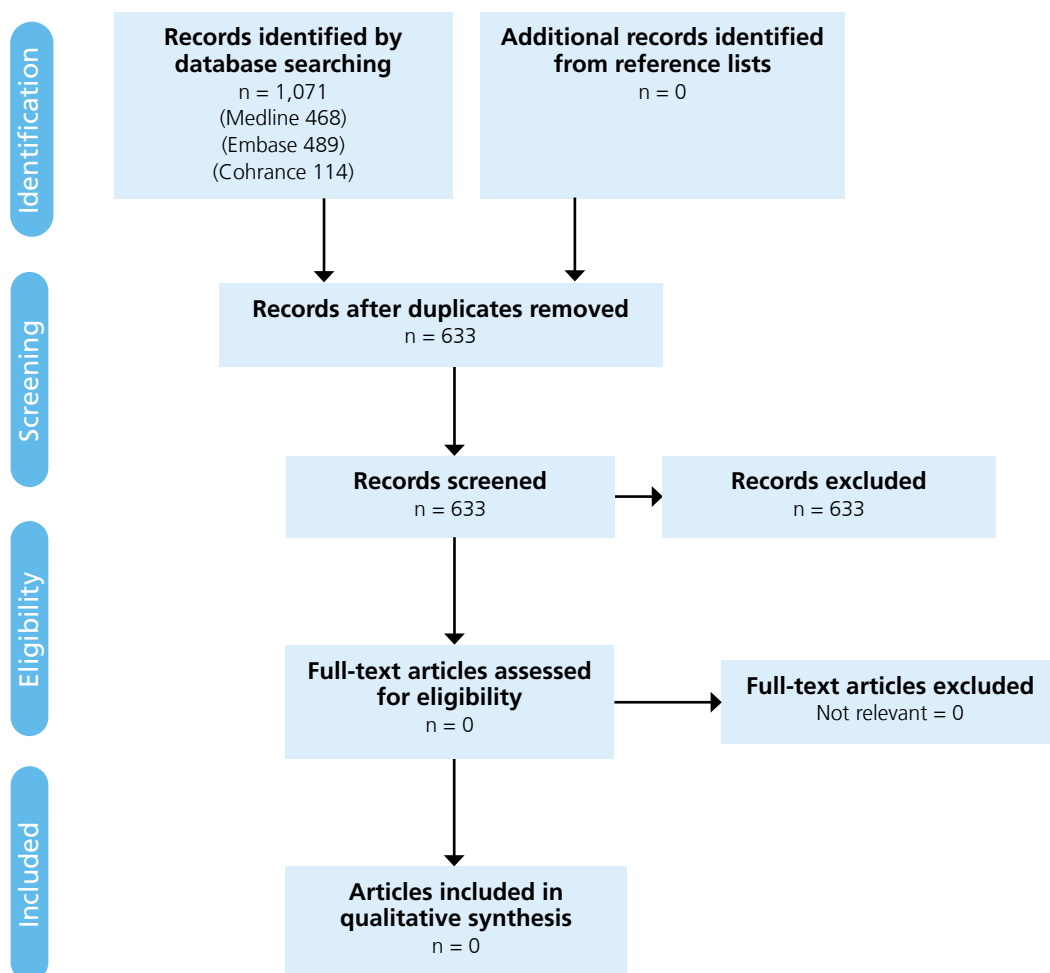
Samtliga träffar bedömdes av två oberoende granskare (ML, LH) i två steg. I första omgången valdes de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjordes återigen en oberoende bedömning av studiens relevans. Eventuella oenigheter löstes slutligen i konsensus. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Pågående studier

Pågående primärstudier eftersöktes i ClinicalTrials.gov och systematiska översikter i PROSPERO.

Resultat

Litteratursökningen gav initialt 633 unika träffar efter borttagning av dubletter av bibliotekarie. Ingen av dessa studier bedömdes relevant för projektets frågeställning. Åtta relevanta systematiska översikter påträffades men ingen randomiserad studie identifierades från referenslistorna (Figure 1).



Figur 1 Study flow chart

Pågående studier

Pågående studier eftersöktes senast 9 april 2025. I ClinicalTrials.gov [4] påträffades två studier (Bilaga 2). En av studierna, från USA, är en deskriptiv observationsstudie utan kontrollgrupp och förväntas vara klara om två år.

Den andra är en RCT från München, Tyskland, registrerad i augusti 2016 (NCT02879682). Planen var att rekrytera 330 patienter som genomgått preoperativ nTMS-kartläggning, och sedan randomisera dem till en grupp där kirurgerna fick tillgång till nTMS-data och jämföra med en grupp där kirurgerna inte fick tillgång till nTMS-data. Studien rapporterades vara slutförd i april 2023 enligt ClinicalTrials.gov men motsvarande publikation har inte kunnat påträffas. Vi har kontaktat ansvariga forskare två gånger och fått till svar att dataanalysen fortfarande pågår.

Vid sökning på PROSPERO [5] påträffades två pågående relevanta systematiska översikter från Brasilien (Bilaga 2).

Diskussion

En adekvat litteratursökning genomfördes för att identifiera RCT som utvärderat effekten av nTMS-kartläggning före operation av hjärntumörer, men ingen sådan studie påträffades. För en pre-registrerad RCT på denna frågeställning pågår fortfarande dataanalys två år efter att materialet rapporterats vara färdiginsamlat.

Enligt vår bedömning är nTMS nära kopplat till den kirurgiska interventionen. För att visa att nTMS är effektivt för att avsevärt förbättra överlevnad, komplikationer och/eller livskvalitet efter hjärntumörkirurgi är en randomiserad studie den mest korrekta studiedesignen. Vi planerade därför inte för inklusion av observationsstudier i vårt projekt.

En rapport från HTA Syd utvärderade effekten av nTMS-kartläggning preoperativt vid hjärntumörer jämfört med fMRI redan 2017 [6]. Sex relevanta observationsstudier som bedömdes ha låg kvalitet identifierades och evidensstyrkan bedömdes som otillräcklig.

Det finns dock ett tämligen omfattande antal observationsstudier publicerade. I vår litteratursökning påträffades åtta relevanta systematiska översikter från 2013–2025 [1, 7-13], samtliga utförda av nekirurger. I översikterna inkluderades totalt 38 primära observationsstudier. Trettio (79 %) av dessa var tvärsnittsstudier kring diagnostisk noggrannhet med 3 – 113 deltagare. Övriga åtta studier hade en kontrollgrupp med 22 – 365 deltagare. För den intresserade har vi sammanställt de observationsstudier som påträffades i de åtta SÖ. För effekt på motorik med kartläggning av nTMS inkluderades 30 primärstudier (Bilaga 3a och 3b). Effekt på språkfunktion utvärderades i 9 primärstudier (Bilaga 3c). En av primärstudierna redovisade både effekt på motorik och språkfunktion [14].

De 30 tvärsnittsstudierna hade olika fokus, såsom precision jämfört med intraoperativ guldstandard DCS, fördelar jämfört med fMRI eller magnetencephalography (MEG), eller effekt på kirurgisk planering, riskstratifiering eller förutsägelse av postoperativ funktion (Bilaga 3a och 3c). Av de åtta primärstudierna med kontrollgrupp fokuserade sju på motorisk funktion och jämförde grupper som genomgått och inte genomgått preoperativ nTMS-kartläggning. Fem av sju använde historiska kontroller (Bilaga 3b). En studie med kontrollgrupp fokuserade på språkfunktion (Bilaga 3c).

Historiska kontroller gör det svårt att bedöma skillnader mellan grupper. Generella framsteg inom neurokirurgin eller andra faktorer kan ha bidragit till resultaten. Vidare noteras att rekryteringsperioderna för fem tyska kohortstudier [15-19] överlappade varandra avsevärt. Detta påpekades också särskilt i diskussionsavsnittet i en systematisk översikt av Raffa et al. från 2019 [12].

Av intresse kan noteras att trots att de flesta av de primärstudier (26 av 38) som de åtta SÖs baserades på kom från Tyskland påträffades inga riktlinjer om nTMS i tyska vårdprogram (sökning online av tysktalande medförfattare Lars Henning). För gliom poängteras att det saknas evidens för nTMS från randomiserade studier och istället ges en mer lös rekommendation om att nTMS ”kan vara användbart för tumörlokalisering” [20].

nTMS förefaller att användas tillsammans med andra metoder för preoperativ kartläggning. Det är oklart hur dessa metoder samverkar eller kompletterar varandra och vilken betydelse den sist tillkomna metoden har. Utvärderingen blir mer komplex, särskilt om effekten av en ingående metod som nTMS är oklar.

Kunskapsluckor

Följande kunskapslucka har identifierats:

- Det saknas randomiserade kontrollerade studier som utvärderat effekten av att använda preoperativ kartläggning med nTMS-kartläggning inför operation av hjärntumörer.

Referenser

1. Jeltama H-R, Ohlerth A-K, de Wit A, Wagemakers M, Rofes A, Bastiaanse R, et al. Comparing navigated transcranial magnetic stimulation mapping and “gold standard” direct cortical stimulation mapping in neurosurgery: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2021;44(4):1903-20. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10143-020-01397-x>. PubMed PMID: 33009990.
2. Kombos T, Süss O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg Focus.* 2009;27(4):E3. Epub 2009/10/03. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2009.8.Focus09141>. PubMed PMID: 19795952.
3. Krieg SM, Lioumis P, Makela JP, Wilenius J, Karhu J, Hannula H, et al. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(7):1187-95. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00701-017-3187-z>. PubMed PMID: 28456870.
4. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/>: National Library of Medicine (NLM), USA; [updated May, 2025; cited 2025 April 9]. March 26, 2025.
5. PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>: Centre for Reviews and Dissemination University of York, York, UK; [cited 2025 April 9]. version 2.0.22.
6. Sven Köhler, Siesjö P. NAVIGATED TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION-Health Technology Assessment report [HTA data base]. <https://vardgivare.skane.se/>: HTA Skåne, Sverige; 2017 [updated 2017-12-05; cited 2024 December 2].
7. Baig Mirza A, Vastani A, Suvarna R, Rashed S, Al-Omari A, Mthunzi E, et al. Preoperative and intraoperative neuromonitoring and mapping techniques impact oncological and functional outcomes in supratentorial function-eloquent brain tumours: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2025;80:103055. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103055>. PubMed PMID: 39867964.
8. Leone A, Carbone F, Spetzger U, Vajkoczy P, Raffa G, Angileri F, et al. Preoperative mapping techniques for brain tumor surgery: a systematic review. *Front.* 2024;14:1481430. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2024.1481430>. PubMed PMID: 39839770.
9. Indharty RS, Japardi I, Irina RS, Tandean S, Siahaan AMP, Loe ML, et al. Comparison of direct cortical stimulation and transcranial magnetic stimulation in brain tumor surgery: systematic review and meta analyses. *J Neurooncol.* 2023;163(3):505-14. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s11060-023-04378-4>. PubMed PMID: 37438656.
10. Schiavao LJ, Neville Ribeiro I, Yukie Hayashi C, Gadelha Figueiredo E, Russowsky Brunoni A, Jacobsen Teixeira M, et al. Assessing the Capabilities of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) to Aid in the Removal of Brain Tumors Affecting the Motor Cortex: A Systematic Review. *Neuropsychiatr.* 2022;18:1219-35. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/NDT.S359855>. PubMed PMID: 35734549.

11. Umana GE, Scalia G, Graziano F, Maugeri R, Alberio N, Barone F, et al. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping Usefulness in the Surgical Management of Patients Affected by Brain Tumors in Eloquent Areas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:644198. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.644198>. PubMed PMID: 33746895.
12. Raffa G, Scibilia A, Conti A, Ricciardo G, Rizzo V, Morelli A, et al. The role of navigated transcranial magnetic stimulation for surgery of motor-eloquent brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;180:7-17. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.03.003>. PubMed PMID: 30870762.
13. Takahashi S, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. *Neurosurg.* 2013;34(4):E3. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2013.1.FOCUS133>. PubMed PMID: 23544409.
14. Jung J, Lavrador J-P, Patel S, Giamouriadis A, Lam J, Bhangoo R, et al. First United Kingdom Experience of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Preoperative Mapping of Brain Tumors. *World Neurosurg.* 2019;122:e1578-e87. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.114>. PubMed PMID: 30476661.
15. Hendrix P, Dzierma Y, Burkhardt BW, Simgen A, Wagenpfeil G, Griessenauer CJ, et al. Preoperative Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Improves Gross Total Resection Rates in Patients with Motor-Eloquent High-Grade Gliomas: A Matched Cohort Study. *Neurosurgery.* 2021;88(3):627-36. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyaa486>. PubMed PMID: 33289507.
16. Krieg SM, Picht T, Sollmann N, Bahrend I, Ringel F, Nagarajan SS, et al. Resection of Motor Eloquent Metastases Aided by Preoperative nTMS-Based Motor Maps-Comparison of Two Observational Cohorts. *Front.* 2016;6:261. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2016.00261>. PubMed PMID: 28066717.
17. Krieg SM, Sollmann N, Obermueller T, Sabih J, Bulubas L, Negwer C, et al. Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation. *BMC Cancer.* 2015;15:231. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1258-1>. PubMed PMID: 25884404.
18. Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, et al. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro-oncol.* 2014;16(9):1274-82. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nou007>. PubMed PMID: 24516237.
19. Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rosler J, Niraula B, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro-oncol.* 2014;16(10):1365-72. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nou110>. PubMed PMID: 24923875.

20. W. W. Gliome, S2k-Leitlinie Deutsche Gesellschaft: www.dgn.org/leitlinien; 2021 [updated December 6, 2024; cited 2025 March 21]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0991_S2k_Gliome_2025-01-verlaengert.pdf.
21. Kohlert K, Jahne K, Saur D, Meixensberger J. Neurophysiological examination combined with functional intraoperative navigation using TMS in patients with brain tumor near the central region-a pilot study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(9):1853-64. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00701-019-04004-1>. PubMed PMID: 31297597.
22. Seynaeve L, Haeck T, Gramer M, Maes F, De Vleeschouwer S, Van Paesschen W. Optimized preoperative motor cortex mapping in brain tumors using advanced processing of transcranial magnetic stimulation data. *Neuroimage (Amst)*. 2019;21:101657. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101657>. PubMed PMID: 30660662.
23. Aonuma S, Gomez-Tames J, Laakso I, Hirata A, Takakura T, Tamura M, et al. A high-resolution computational localization method for transcranial magnetic stimulation mapping. *Neuroimage*. 2018;172:85-93. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.039>. PubMed PMID: 29360575.
24. Opitz A, Zafar N, Bockermann V, Rohde V, Paulus W. Validating computationally predicted TMS stimulation areas using direct electrical stimulation in patients with brain tumors near precentral regions. *Neuroimage (Amst)*. 2014;4:500-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.004>. PubMed PMID: 24818076.
25. Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Cabrera HN, Teixeira MJ. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr*. 2012;8:197-201. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/NDT.S30151>. PubMed PMID: 22665996.
26. Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P. Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors in or near the motor cortex. *Neurosurgery*. 2012;70(5):1248-56; discussion 56. doi: <https://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318243881e>. PubMed PMID: 22127045.
27. Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011;69(3):581-8; discussion 8. doi: <https://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182181b89>. PubMed PMID: 21430587.
28. Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*. 2009;65(6 Suppl):93-8; discussion 8. doi: <https://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59>. PubMed PMID: 19935007.
29. Finke M, Fadini T, Kantelhardt S, Giese A, Matthaus L, Schweikard A. Brain-mapping using robotized TMS. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:3929-32. doi: <https://dx.doi.org/10.1109/IEMBS.2008.4650069>. PubMed PMID: 19163572.

30. Moser T, Bulubas L, Sabih J, Conway N, Wildschutz N, Sollmann N, et al. Resection of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation-Positive Prerolandic Motor Areas Causes Permanent Impairment of Motor Function. *Neurosurgery*. 2017;81(1):99-110. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyw169>. PubMed PMID: 28327949.
31. Rosenstock T, Grittner U, Acker G, Schwarzer V, Kulchytska N, Vajkoczy P, et al. Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data. *J Neurosurg*. 2017;126(4):1227-37. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2016.4.JNS152896>. PubMed PMID: 27257834.
32. Takakura T, Muragaki Y, Tamura M, Maruyama T, Nitta M, Niki C, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for glioma removal: prognostic value in motor function recovery from postsurgical neurological deficits. *J Neurosurg*. 2017;127(4):877-91. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2016.8.JNS16442>. PubMed PMID: 28059664.
33. Weiss Lucas C, Nettekoven C, Neuschmelting V, Oros-Peusquens A-M, Stoffels G, Viswanathan S, et al. Invasive versus non-invasive mapping of the motor cortex. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(14):3970-83. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/hbm.25101>. PubMed PMID: 32588936.
34. Coburger J, Musahl C, Henkes H, Horvath-Rizea D, Bittl M, Weissbach C, et al. Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg Rev*. 2013;36(1):65-75; discussion doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10143-012-0413-2>. PubMed PMID: 22886323.
35. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Meyer B, Ringel F. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(3):522-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2012.08.011>. PubMed PMID: 22986282.
36. Mangraviti A, Casali C, Cordella R, Legnani FG, Mattei L, Prada F, et al. Practical assessment of preoperative functional mapping techniques: navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. *Neurol Sci*. 2013;34(9):1551-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10072-012-1283-7>. PubMed PMID: 23266868.
37. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*. 2012;116(5):994-1001. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2011.12.JNS111524>. PubMed PMID: 22304452.
38. Krieg SM, Ringel F, Meyer B. Functional guidance in intracranial tumor surgery. *Perspectives in Medicine*. 2012;1-12:59-64. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.permed.2012.03.014>.
39. Forster M-T, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors. *Neurosurgery*. 2011;68(5):1317-24; discussion 24. doi: <https://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820b528c>. PubMed PMID: 21273929.

40. Tokarev AS, Rak VA, Sinkin MV, Evdokimova OL, Stepanov VN, Koynash GV, et al. Appliance of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Radiosurgery for Brain Metastases. *J Clin Neurophysiol.* 2020;37(1):50-5. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000621>. PubMed PMID: 31335563.
41. Rizzo V, Terranova C, Conti A, Germanò A, Alafaci C, Raffa G, et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery. *Neurosci Lett.* 2014;583:136-41. Epub 2014/09/17. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.09.017>. PubMed PMID: 25224631.
42. Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg.* 2012;117(2):354-62. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2012.5.JNS112124>. PubMed PMID: 22702484.
43. Raffa G, Conti A, Scibilia A, Cardali SM, Esposito F, Angileri FF, et al. The Impact of Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking of the Corticospinal Tract Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation on Surgery of Motor-Eloquent Brain Lesions. *Neurosurgery.* 2018;83(4):768-82. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx554>. PubMed PMID: 29211865.
44. Picht T, Schulz J, Vajkoczy P. The preoperative use of navigated transcranial magnetic stimulation facilitates early resection of suspected low-grade gliomas in the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(10):1813-21. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00701-013-1839-1>. PubMed PMID: 23996233.
45. Motomura K, Takeuchi H, Nojima I, Aoki K, Chalise L, Iijima K, et al. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation as preoperative assessment in patients with brain tumors. *Sci.* 2020;10(1):9044. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-65944-8>. PubMed PMID: 32493943.
46. Krieg SM, Tarapore PE, Picht T, Tanigawa N, Houde J, Sollmann N, et al. Optimal timing of pulse onset for language mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage.* 2014;100:219-36. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.016>. PubMed PMID: 24945663.
47. Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Meyer B, Ringel F. Repeated mapping of cortical language sites by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy. *BMC Neurosci.* 2014;15:20. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-15-20>. PubMed PMID: 24479694.
48. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rosler J, Niraula B, Neuvonen T, et al. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery.* 2013;72(5):808-19. doi: <https://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182889e01>. PubMed PMID: 23385773.

49. Sollmann N, Ille S, Hauck T, Maurer S, Negwer C, Zimmer C, et al. The impact of preoperative language mapping by repetitive navigated transcranial magnetic stimulation on the clinical course of brain tumor patients. *BMC Cancer*. 2015;15:261. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1299-5>. PubMed PMID: 25885761.
50. Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, et al. Impairment of preoperative language mapping by lesion location: a functional magnetic resonance imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation study. *J Neurosurg*. 2015;123(2):314-24. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2014.10.JNS141582>. PubMed PMID: 25884257.
51. Ille S, Sollmann N, Hauck T, Maurer S, Tanigawa N, Obermueller T, et al. Combined noninvasive language mapping by navigated transcranial magnetic stimulation and functional MRI and its comparison with direct cortical stimulation. *J Neurosurg*. 2015;123(1):212-25. doi: <https://dx.doi.org/10.3171/2014.9.JNS14929>. PubMed PMID: 25748306.
52. Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Houde JF, Berger MS, et al. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage*. 2013;82:260-72. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.018>. PubMed PMID: 23702420.

Bilagor

Bilaga 1 Litteratursökning

Database: Ovid MEDLINE(R)

Date searched: ALL 1946 to February 04, 2025

Limits applied: NOT conference abstracts

Concept	#	Search	Results
Transcranial magnetic stimulation	1	exp transcranial magnetic stimulation/	16514
	2	("transcranial magnetic stimulation*" or nTMS or "neuronavigated TMS" or "navigat* TMS").ab,ti,kf.	21501
	3	1 or 2	24402
Brain cancer	4	exp brain neoplasms/	180488
	5	(neoplasm* or tumor* or tumour* or glioma* or cancer* or malignan* or neurocytoma* or pinealoma* or encephalophyma*).ab,ti,kf.	4126442
	6	4 or 5	4171746
Concepts combined	7	3 and 6	483
	8	limit 7 to english language	468

Abbreviations: /: Mesh-term; ab: abstract; kf: keyword heading word; exp: exploded Mesh-term; Ti: Title.

Database: Embase.com

Date searched: Inception- 2025-02-06

Limits applied: NOT conference abstracts

Concept	#	Search	Results
Transcranial magnetic stimulation	1	'repetitive transcranial magnetic stimulation'/exp	6975
	2	'transcranial magnetic stimulation*':ti,ab,kw OR ntms:-ti,ab,kw OR 'neuronavigated tms':ti,ab,kw OR 'navigat* tms':ti,ab,kw	30219
	3	1 OR 2	31519
Brain cancer	4	'brain tumor'/exp	261172
	5	neoplasm*:ti,ab,kw OR tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:-ti,ab,kw OR glioma*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw OR neurocytoma*:ti,ab,kw OR pinealoma*:ti,ab,kw OR encephalophyma:ti,ab,kw	5518838
	6	4 OR 5	5599491
Concepts Combined	7	3 AND 6	689
	8	#7 NOT 'conference abstract'/it AND [english]/lim	489

Abbreviations: /exp: exploded Entree term; /lim: limit; /it: Publication types; ab: abstract; kw: author keyword; ti: title.

Database: Cochrane Library

Date searched: Inception- 2025-02-06

Concept	#	Search	Results
Transcranial magnetic stimulation	1	MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees	2764
	2	(transcranial NEXT magnetic NEXT stimulation* or nTMS or "neuronavigated TMS" or navigat* NEXT TMS):ti,ab,kw	8173
	3	#1 OR #2	8173
Brain cancer	4	MeSH descriptor: [Brain Neoplasms] explode all trees	3263
	5	(neoplasm* or tumor* or tumour* or glioma* or cancer* or malignan* or neurocytoma* or pinealoma* or encephalophy-ma*):ti,ab,kw	282994
	6	#4 OR #5	282994
Concepts Combined	7	#3 AND #6	114

Abbreviations: ab: abstract; kw: keywords; ti: title.

MeSH descriptor: [] explode all trees: exploded Mesh-term; MeSH descriptor: [] this term only: unexplode Mesh-term

Bilaga 2 Pågående studier

ClinicalTrial.gov (2025-04-09) n= 2

NCT Number Country	Title	Status	Conditions	Interven- tion	Control	Study Design	Enroll- ment	Study Start	Completed
NCT04062305 United States	nTMS in Planning Stereotactic Radiosurgery in Patients	Active, not recruiting	Metastatic Malignant Neoplasm in the Brain	Hand Func- tion Test, TMS	-	Single Group	22	2019-09	2027-05
NCT02879682 Germany	nTMS for Motor Mapping of Rolandic Lesions	Not published	Glioma, Brain Metastases	nTMS data available for the surgeon	nTMS data not available for the surgeon	RCT	330	2009-11	2023-04

PROSPERO (2025-04-09) n= 2

Registration number	Title	Registration	Country
CRD42024528275	Preoperative navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) for language-eloquent Gliomas: a systematic review and meta-analysis.	2024	Brazil, Hungary
CRD42022352621	Preoperative Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) brain mapping followed by neurosurgical procedures compared to neurosurgical procedures without pre-operative brain mapping for patients with CNS primary neoplasm: systematic review and meta-analysis of functional and surgical outcomes.	2022	Brazil

Bilaga 3 Relevanta systematiska översikter och inkluderade primärstudier

I Motor function

a) Relevant SRs (n= 8) and included cross-sectional diagnostic accuracy study with sequential paired testing (n= 23)

	Primary study	Systematic review Participants n	Baig Mirza 2025 UK [7]	Leone 2024 Italy [8]	Indharty 2023 Indonesia [9]	Schiavao 2022 Brazil [10]	Jeltema 2021 Netherlands [1]	Umana 2021 Italy [11]	Raffa# 2019 Italy [12]	Takahashi 2013 Germany [13]	Primary study included in nr of SRs
nTMS vs DCS											
1	Jung 2019 UK [14]	24		X	X	X	X	X	I	I	5
2	Kohlert 2019 Germany [21]	21					X		I	I	1
3	Seynaeve 2019 Belgium [22]	12				X	X		I	I	2
4	Aonuma 2018 Japan [23]	8					X			I	1
5	Opitz 2014 Germany [24]	6				X	X		I	I	2
6	Paiva 2012 Brazil [25]	6					X	X	I	X	3
7	Picht 2012 Germany [26]	73		X		X			I	X	3
8	Picht 2011 Germany Finland [27]	20		X			X		I	X	3
9	Picht 2009 Germany [28]	10				X			I		1
10	Finke 2008 Germany [29]	6					X		I		1
nTMS vs DCS vs post-surgical motor outcome											
11	Moser 2017 Germany [30]	43		X		X			I	I	2
12	Rosenstock 2017 Germany [31]	113						X	I	I	1
13	Takakura 2017 Japan[32]	14		X			X		I	I	2

nTMS vs fMRI vs DCS										
14	Weiss 2020 Germany [33]	36		X				I	I	1
15	Coburger 2013 Germany [34]	30				X	X	I	X	3
16	Krieg 2013 Germany [35]	31		X		X		I	X	3
17	Mangraviti 2013 Italy [36]	8				X		I	I	1
18	Krieg* 2012 Germany [37]	26			X	X		I	X	3
nTMS vs fMRI, nTMS vs DCS										
19	Krieg* 2012 Germany [38]	30				X		I		1
20	Forster 2011 Germany [39]	11				X		I	X	2
nTMS vs anatomical MRI										
21	Tokarev 2020 [Russia 40]	8			X			I	I	1
nTMS impact on surgical strategy										
22	Rizzo 2014 Italy [41]	17		X				I	I	1
nTMS vs DCS vs MEG										
23	Tarapore 2012 USA [42]	24		X		X		I	X	3

#: only controlled studies included. X: included; I: not available at the time for the systematic review; *A high degree of overlap was noted between these two studies; 2010 May to Oct and 2010 May to Dec.

b) Relevant SRs (n=8) and included primary studies with a control group (n= 7)

	Primary study	Study design	Systematic review		Baig Mirza 2025 UK [7]	Leone 2024 Italy [8]	Indharty 2023 Indonesia [9]	Schiavao 2022 Brazil [10]	Jeltema 2021 Netherlands [1]	Umana 2021 Italy [11]	Raffa 2019 Italy [12]	Takahashi 2013 Germany [13]	Primary study included in nr of SRs
			Interv nTMS +DCS n	Contr DCS n									
1	Hendrix 2021 Germany [15]	Cohort	105	105	X	X	X		I	I	I	I	3
2	Raffa 2018 Italy [43]	Case-control	35	35							X	I	1
3	Krieg 2016 Germany [16]	Cohort*	120	130			X				X	I	2
4	Krieg 2015 Germany [17]	Cohort*	70	70	X	X					X	i	3
5	Frey 2014 Germany [19]	Cohort*	250	115		X	X			X	X	I	4
6	Krieg 2014 Germany [18]	Cohort*	100	100		X	X			X	X	I	4
7	Picht 2013 Germany [44]	Observ*	12	11		X					X	I	2

*: historical control; X: included; I: not available at the time for the systematic review.

II Language

c) SRs (n= 6) and included primary studies (n=9) (1 with a control group, 8 cross-sectional diagnostic accuracy study with sequential paired testing)

		Systematic reviews	Baig Mirza 2025	Leone 2024	Indharty 2023	Schiavao 2022	Jeltema 2021	Umana 2021	Primary study included in nr of SRs
	Primary study	Participants n	UK [7]	Italy [8]	Indonesia [9]	Brazil [10]	Netherlands [1]	Italy [11]	
nTMS vs DCS									
1	Motomura 2020 Japan [45]	61	X						1
2	Jung 2019 UK [14]	11		X	X	X	X	X	5
3	Krieg 2014 Germany [46]	32			X		X		2
4	Krieg 2014 Germany [47]	3					X		1
5	Picht 2013 Germany [48]	20			X		X		2
nTMS+DCS for all; 25 with nTMS data vs 25 no nTMS data									
6	Sollman* 2015 Germany [49]	50			X				1
nrTMS vs fMRI vs DCS									
7	Ille -1 2015 Germany [50]	27					X		1
fMRI vs rTMS+ fMRI vs DCS									
8	Ille -2 2015 Germany [51]	35					X		1
nTMS vs MEG vs DCS									
9	Tarapore 2013 USA [52]	12			X		X		2

*: two arms; X: hit; |: not available at the time for the systematic review.



Region Uppsala



Region
Värmland



Region
Gävleborg



REGION
SÖRMLAND