

**Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jakob Steiger**

**Die Wertigkeit des intraoperativen Neuromonitorings bei
infratentoriellen Eingriffen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Mani Javadi

(2018)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Andrea Szelényi

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Kodama, K., Javadi, M., Seifert, V., Szelényi, A., (2014), Intraoperative neurophysiological monitoring during resection of infratentorial lesions with particular emphasis on long tract functions. *Journal of Neurosurgery*, (121) 1453-1461

Zusammenfassung

Das Intraoperative Neurophysiologische Monitoring (IONM) wird zur Überwachung neurologischer Strukturen während operativer Eingriffe eingesetzt. Durch diese Methode soll das Patientenrisiko postoperativer neurophysiologischer Defizite reduziert werden.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Aussagekraft des IONM während infratentorieller Eingriffe im Bereich der hinteren Schädelgrube untersucht. Hierzu wurde der intraoperative Verlauf der kortikospinalen und kortikobulbären Motorisch Evozierten Potentiale (MEP) und Somatosensibel Evozierten Potentiale (SEP) während der Operation, bezogen auf das neurologische Outcome der Patienten analysiert.

Die Studie umfasst eine Kohorte von 202 Patienten, die zwischen 2002 und 2009 in der Klinik für Neurochirurgie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/Main operiert wurden. Es wurde der präoperative neurologische Status, die Art der infratentoriellen Raumforderung sowie der postoperative Status bis drei Monate nach Entlassung erhoben und in Zusammenhang mit dem intraoperativen Verlauf von MEP und SEP untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die intraoperativen bleibenden Veränderungen der kortikospinalen MEP eine hohe Sensitivität aufweisen und einen positiv prädiktiven Wert für ein postoperatives neurologisches motorisches Defizit darstellen.

Der Stellenwert der Überwachung der MEP und SEP mittels IONM insbesondere bei Operationen von Tumoren in Nähe des Hirnstamms wird durch die Studienergebnisse klar belegt. Dem Operateur steht damit ein intraoperatives neurophysiologisches Verfahren zur Verfügung, das ihm ermöglicht, alarmiert durch Signalveränderungen der Potentiale, postoperative neurologische Defizite zu vermeiden.

Der Stellenwert des intraoperativen neurophysiologischen Monitoring der MEP und SEP bei Eingriffen in der hinteren Schädelgrube wird durch die vorliegenden Studienergebnisse untermauert.

Summary

Intraoperative Neurophysiological Monitoring (IONM) is used to monitor certain neurological structures during surgical procedures. The purpose of IONM is to reduce the patients' risk of any postoperative neurophysiological deficit and offer functional guidance to the surgeon.

The present retrospective study was initiated to analyse the effectiveness of IONM within infratentorial surgical procedures. The study comprised an analysis of the postoperative neurological outcome in relation to corticospinal and corticobular motor evoked and sensory evoked potentials (MEP and SEP).

The study includes a cohort of 202 patients who have undergone neurosurgical procedures between 2002 and 2009 at the Neurosurgical Department of the Johann-Wolfgang-Goethe University in Frankfurt/Main, Germany. The preoperative neurological status, the type of infratentorial tumor and the neurological outcome up to three months after discharge were analysed in relation to the intraoperative course of MEP and SEP.

The current study demonstrated that especially permanent intraoperative signal changes of corticospinal MEP show a high sensitivity and positive predictive value for a potential postoperative neurological motoric deficit.

The value of MEP and SEP monitoring has especially been demonstrated in tumors closely related to the brainstem. The benefit of IONM is that the surgeon is able to avoid permanent neurological injury by being timely alarmed by signal changes.

Abkürzungsverzeichnis

μV	mikro Volt
AEP	akustisch evozierte Potentiale
CT	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EP	evozierte Potentiale
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
et al.	et aliter, und andere
FAEP	frühe akustisch evoziertes Potential
Hz	Hertz
IONM	intraoperatives Neuromonitoring
IPSP	inhibitorisches postsynaptisches Potential
MEP	motorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
SAEP	spätes akustisch evoziertes Potential
SEP/SSEP	somatosensorisch evozierts Potential
TES	transkranielle Elektrostimulation
VEP	visuell evoziertes Potential

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Nervenzelle	1
1.2 Messung der Potentialschwankungen.....	2
1.2.1 Elektroenzephalographie	2
1.2.2 Elektromyographie.....	3
1.2.3 Evozierte Potentiale mit intraoperativer Anwendung.....	4
1.2.3.1 Frühe akustisch evozierte Potenziale.....	5
1.2.3.2 Somatosensorisch evozierte Potentiale.....	7
1.2.3.3 Motorisch evozierte Potentiale	11
1.3 Indikation von MEP und SSEP bei Eingriffen in der hinteren Schädelgrube	14
1.4 Fragestellung	16
2 Material und Methoden.....	17
2.1 Patientengruppe und Einschlusskriterien.....	17
2.2 Ausschlusskriterien	17
2.3 Narkose.....	18
2.4 Management des IONM	18
2.5 SEP-Einstellung.....	19
2.6 MEP-Einstellung	19
2.7 Warnkriterien für die Modalitäten des IONM	19
2.8 Klinische Bewertung	20
2.9 Datenanalyse.....	22
3 Ergebnisse	23
3.1 Charakterisierung der Patientenkohorte	23
3.1.1 Alters-und Geschlechtsverteilung.....	23
3.1.2 Lokalisation und Histopathologie der Raumforderungen.....	24
3.1.3 Behandlungsergebnisse.....	26
3.2 Verlauf des IONM	26
3.2.1 Nichtchirurgische Ursachen.....	29
3.2.2 Eigentliche Tumorentfernung als Ursache	30
3.2.3 Einfluss der Lokalisation der Läsion auf die intraoperative MEP und SEP Änderungen.....	31

3.3	Auswirkungen der MEP und SEP Änderungen.....	34
3.3.1	Auswirkung aller MEP- und SEP-Änderungen	34
3.3.2	Auswirkung chirurgisch bedingter MEP- und SEP-Änderungen	35
3.3.3	Aufschlüsselung der neuen neurologischen Defizite.....	37
4	Diskussion	41
4.1	Leistungen und Einschränkungen des IONM.....	41
4.2	Parameter, die das IONM beeinflussen	43
4.2.1	Lagerung des Patienten und Anästhesie	43
4.2.2	Histologie und Lage der Raumforderung	45
4.2.3	Potentielle Läsionsmechanismen	48
4.3	Risiken für ein schlechtes <i>Outcome</i>	50
4.3.1	Chirurgisch bedingte Änderungen	50
4.3.2	Dauer der Veränderungen	51
4.4	Gründe für falschpositive und falschnegative Befunde.....	52
4.4.1	Falschpositive Befunde.....	52
4.4.2	Falschnegative Befunde.....	55
4.5	Richtig positive Befunde des IONM sagen ein schlechtes <i>Outcome</i> voraus....	56
4.6	Voraussagekraft des IONM bei den Patienten der Studie	58
4.6.1	Zerebellum	58
4.6.2	Kleinhirnbrückenwinkel	58
4.6.3	Hirnstamm und IV. Ventrikel	59
4.6.4	Schädelbasis.....	60
4.6.5	Kraniozervikaler Übergang.....	60
4.7	Voraussetzungen für ein aussagekräftiges IONM	61
4.8	Operationsverlauf und das Wohl der Patienten	63
4.9	Schlussfolgerung	65
5	Literaturverzeichnis.....	66

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Platzierung der Elektroden für das EEG nach dem Ten-Twenty-System.	3
Abb. 2: Ableitung der AEP.	5
Abb. 3: Für die Generierung der SSEP relevante Strukturen des lemniskalen Systems.	7
Abb. 4: Messung der SSEP: Platzierung der Stimulations- und Ableitelektroden.	8
Abb. 5: Ursprungs- und Ableitorte der peripheren und zentralen Medianus-SSEP-Gipfel.	9
Abb. 6: Ursprungs- und Ableitorte der peripheren und zentralen Tibialis-SSEP- Gipfel.	11
Abb. 7: Motorisch evoziertes Potential des M. tibialis anterior.	12
Abb. 8: Ableitung der motorisch evozierten Potentiale im M. tibialis anterior.	13
Abb. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten nach Lebensdekaden zum Zeitpunkt der Operation.	24
Abb. 10: Veränderung der Parameter im IONM.	28
Abb. 11: Ursachen nicht direkt chirurgisch bedingter Signalveränderungen der MEP und SEP. (n=20); EVD: externe Ventrikeldrainage.	30
Abb. 12: Ursachen chirurgisch bedingter Signalveränderungen der MEP und SEP. (n=19)	31
Abb. 13: Auswirkung einer MEP- und SEP-Änderung auf den postoperativen neurologischen Status. (n=39)	35
Abb. 14: Auswirkung einer chirurgisch bedingten MEP- und SEP-Änderung auf den postoperativen neurologischen Status. (n=19)	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisation und Histopathologie der 210 operierten Raumforderungen.	25
Tabelle 2: Verlauf des IONM und postoperatives <i>Outcome</i>	27
Tabelle 3: Ausmaß der IOM-Veränderungen bei 39 Patienten aufgeschlüsselt nach MEP und SEP.	29
Tabelle 4: Verlauf des intraoperativen Neuromonitorings, postoperatives Outcome bis zur Entlassung und Lage der Läsion.	33
Tabelle 5: Klassifizierung und Beschreibung der intraoperativen Veränderungen der MEP und SEP Werte.	38
Tabelle 6: Durch die Operation hervorgerufene neue neurologische Ausfälle nach intraoperativer Veränderung der MEP/SEP Signale bei 15 Patienten mit zum Zeitpunkt der Entlassung persistierenden Defizits im Verlauf von 3 Monaten.....	40

1 Einleitung

Bei neurochirurgischen Eingriffen, insbesondere bei Tumor- und Gefäßoperationen, in der hinteren Schädelgrube und an der Schädelbasis, ist eine ganze Reihe funktionell wichtiger Strukturen gefährdet. Mithilfe elektrophysiologischer Methoden wie der Elektroenzephalographie (EEG), Elektromyographie (EMG) und evozierter Potenziale (EP) - können funktionell wichtige Hirnareale, „eloquente Areale“ oder Nervenbahnen lokalisiert und identifiziert werden. Auf diese Weise ist es möglich, die gefährdeten Hirn- und Nervenstrukturen während der Operation fortlaufend zu überwachen. Minimale Messunterschiede deuten frühzeitig auf eine funktionelle Verschlechterung hin. Durch entsprechende Gegenmaßnahmen kann das Risiko zusätzlicher neurologischer Defizite reduziert werden. Je nach Eingriff kommen verschiedene Untersuchungsverfahren des intraoperativen Neuromonitorings (IONM), zum Teil multimodal zur Anwendung: akustisch evozierte Signale (AEP), somatosensorisch evozierte Signale (SEP), motorisch evozierte Signale (MEP), EMG und EEG.

Das IONM beschränkt sich bei der chirurgischen Entfernung von infratentoriellen Läsionen hauptsächlich auf die Bewertung der Hirnnerven und der auditorischen Hirnstammopotenziale. Trotz des bekannten Risikos einer Gefäßverletzung der den Hirnstamm vaskulär versorgenden Perforansarterien durch eine mikrochirurgische Dissektion gibt es nur wenige Berichte über das IONM mit SEP und MEP bezüglich der Beurteilung des medialen Lemniscus und der corticospinalen Bahnen.

1.1 Die Nervenzelle

Das menschliche Gehirn besitzt etwa 90 Milliarden Nervenzellen (Herculano-Houzel *et al.* 2015), die für die Koordination lebenswichtiger Prozesse notwendig sind. Die neuronalen Aufgaben bestehen darin, Informationen in Form von elektrischen Impulsen (Aktionspotenziale, AP) aus der Umwelt oder dem Inneren des Körpers zu empfangen, zu verknüpfen und weiterzuleiten. Daher hat jedes Neuron prinzipiell den gleichen Aufbau und kann in drei Abschnitte eingeteilt werden: Zellkörper (Soma) mit Zellkern, Dendriten und Neurit, bestehend aus Axon und Axonhügel. Signale anderer Zellen werden über Synapsen von den afferenten Dendriten aufgenommen und über das Soma zum efferenten Axon weitergeleitet.

Eine Synapse besteht aus der präsynaptischen Nervenendigung eines Axons der Senderzelle, dem synaptischen Spalt und der postsynaptischen (subsynaptischen) Empfängerzelle. Hier erfolgt der Informationsaustausch elektrochemisch mit Hilfe von Neurotransmittern. Der aus der Präsynapse freigesetzte Transmitter führt zur Öffnung verschiedener Ionenkanäle der nachgeschalteten Zelle. Je nach Botenstoff entsteht an der nachgeschalteten Zelle entweder eine Erregung bzw. Depolarisierung durch Einstrom positiv geladener Ionen (exzitatorisches postsynaptisches Potential, EPSP) oder eine Hemmung bzw. Hyperpolarisation durch Einstrom negativ geladener Ionen (inhibitorisches postsynaptisches Potential, IPSP).

1.2 Messung der Potentialschwankungen

Die Gesamtmenge der Ionen, die am Aufbau des Aktionspotentials beteiligt sind, ist sehr klein. Sie macht sich nur durch die Ausgleichsströmungen in unmittelbarer Nähe der Zellmembran bemerkbar (Zschocke 1995). Dadurch wird ein magnetisches Feld erzeugt, das erfasst werden kann. Diese Ableitung kann entweder an der Schädeldecke erfolgen (EEG, Behrends *et al.* 2012), aber auch an den Muskelmembranen (EMG). Im Folgenden werden die Methoden zur Messung von Potentialschwankungen dargestellt. Dabei wird besonders deren Einsatz im intraoperativen Monitoring berücksichtigt.

1.2.1 Elektroenzephalographie

Das EEG bildet die summierte elektrische Ruheaktivität des Gehirns ohne die Einwirkung äußerer Reize. Es ist allerdings erst messbar, wenn zehntausende Nervenzellen synchron depolarisieren (Okada *et al.* 1983, Murakami & Okada 2006). Nach dem international standardisierten „Ten-Twenty-System“ werden dazu Oberflächenelektroden an definierten Stellen der Kopfhaut, korrespondierend zu der topografischen Gliederung der Hirnregion angebracht (Abb. 1). Auftretende Potentialschwankungen von Nervenzellen der Großhirnrinde werden entweder in Bezug zu einer Nachbarelektrode (bipolare Ableitung) oder zu einer Referenzelektrode (monopolare Ableitung) bestimmt. Die Potentiale betragen am Skalp nur zwischen 10 und 100 μV . Sie werden deshalb verstärkt und mit einem Oszilloskop aufgezeichnet.

In festgelegten Abständen longitudinal vom Nasion zum Inion und transversal vom linken zum rechten präaurikulären Punkt werden die Elektroden positioniert (Ableitpunkte). In Analogie zu den topografisch- anatomischen Regionen werden sechs bedeutsame

Ableitorte auf der Kopfoberfläche differenziert: frontal, temporal, präzentral, zentral, parietal und okzipital.

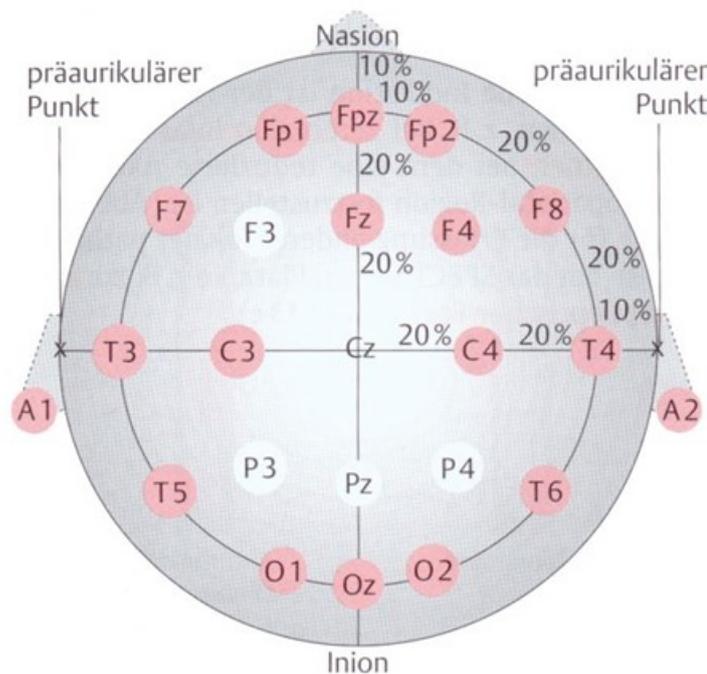


Abb. 1: Platzierung der Elektroden für das EEG nach dem Ten-Twenty-System.

Bezeichnung der Punkte: O: okzipital; T: temporal; A: aurikal; P: parietal; F: frontal; C: zentral; pz: präzentral. Die rechte Hemisphäre wird mit geraden und die Linke mit ungeraden Ziffern gekennzeichnet. (Künkel 1988).

Intraoperativ wird das EEG nicht nur bei Tumorresektionen eingesetzt. Es wird vor allem bei Eingriffen verwendet, die einen vorübergehenden Verschluss der Carotis Arterie erforderlich machen. Auch bei Operationen am offenen Herzen wird intraoperativ das EEG bestimmt. Damit wird sichergestellt, dass die Blutversorgung des Gehirns gewährleistet ist und die Hypothermie ausreichend tief ist. Manche Eingriffe zur Behandlung von Epilepsie erfordern ebenfalls ein EEG-Monitoring. Dies trifft vor allem zu, wenn das epileptogene Gewebe vor dem Eingriff nicht genau lokalisiert werden konnte (Nuwer 2010).

1.2.2 Elektromyographie

Bei der Elektromyographie (EMG) werden im Gegensatz zur EEG die elektrischen Potentiale an den Muskelmembranen aufgezeichnet. Dadurch ist es möglich, Störungen der abgeleiteten Muskelfasern und der dazugehörenden motorischen Einheiten zu erkennen. Mit Hilfe von Oberflächen Elektroden können z.B. bei willkürlicher Kontraktion

elektrische Muskelpotentiale abgeleitet werden. Das Oberflächen-EMG misst das Summenaktionspotential von zahlreichen Muskelfasern eines oder mehrerer Muskeln und ist damit deutlich ungenauer als ein Nadel-EMG. Deshalb wird in der klinischen Diagnostik die EMG-Untersuchung mit einer Nadelelektrode durchgeführt. Diese erfasst wegen ihrer geringen Oberfläche (0,10- 0,15 mm²) nur einen kleinen Anteil der Fasern einer motorischen Einheit als Summenpotential. Somit lassen sich verschiedene motorische Einheiten eines Muskels untersuchen (Wöhrle 2006). Bei zerebralen Interventionen können mit Hilfe der EMG durch transkranielle elektrische Stimulation (TES) induzierte Muskelkontraktionen abgeleitet und auf einem Bildschirm dargestellt werden. Anhand der Form der abgeleiteten Muskelpotentiale und der Zeitachse können Rückschlüsse auf die Funktion der beteiligten neuronalen Strukturen gewonnen werden. Des Weiteren dient das EMG der Überwachung motorischer Hirnnervenfunktionen z:B bei Eingriffen im Kleinhirnbrückenwinkel oder am Hirnstamm (Moeller 2011), oder bei spinalen Operationen der Kontrolle des spinalen Anteils der Spinalwurzeln. Es wird ebenfalls bei Eingriffen an peripheren Nerven, die motorische Fasern erhalten angewendet. Eine Nervenirritation kann durch auftretende Potentiale (Spikes/Bursts/Trains) angezeigt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Regeneration einer geschädigten neuronalen Struktur lässt sich mittels EMG allerdings nicht vorhersagen (Weiner 2009).

1.2.3 Evozierte Potentiale mit intraoperativer Anwendung

Als evozierte Potentiale (außer den MEP) werden elektrokortikale Potentiale der Hirnaktivität bezeichnet, die auf einen wiederholt spezifischen Reiz hin entstehen und aus der allgemeinen EEG-Aktivität gemittelt werden können (Averaging, Wöhrle 2006). Mithilfe visueller (VEP), akustischer (AEP) oder sensibler (SSEP) Reize kann die Leitfähigkeit und Funktionstüchtigkeit sensibler Nervenbahnen gezielt kontrolliert werden. Die Überwachung der motorischen Bahnen (Pyramidenbahn) wird mittels MEP durchgeführt. Hier erfolgt die transkranielle elektrische oder magnetische Stimulation im motorischen Cortex und wird in der Peripherie vom Muskel abgeleitet. Die evozierten Potentiale sind dem Wesen nach EEG- oder EMG-Veränderungen, die in Abhängigkeit von definierten äußeren Reizen auftreten und immer eine Beteiligung des zentralen Nervensystems miteinbeziehen (Wedeking & Klug 2004). Sowohl bei der Ableitung der zentripetalen Impulsleitung (AEP, VEP, SSEP) als auch der zentrifugalen Ausbreitung der Erregung (MEP) ist die wichtigste Messgröße der Untersuchung die Latenz der

Reizantwort (Heisel 2007). Somit wird in erster Linie die Geschwindigkeit der Impulsleitung bewertet. Weitere wichtige Messparameter sind Amplitude, Dauer und Form der Potentiale (Heisel 2007).

1.2.3.1 Frühe akustisch evozierte Potenziale

Bei Läsionen im Hirnstamm oder seiner Umgebung (Kleinhirnbrückenwinkel, Schädelbasis) hat sich die Messung der frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEPs) und die Kartierung der Funktion der Hirnnerven als sehr nützlich erwiesen worden (Desmedt 1985, Lim *et al.* 1994, Morota *et al.* 1995 und 1996). Hierbei führt die akustische Stimulation durch Ohrhörer, die über den äußeren Gehörgang eingebracht werden, zu einer Reizleitung von den Haarzellen der Cochlea entlang der Hörbahn über den Hirnstamm zur Hörrinde (Abb. 2). Mittels Nadel- oder Oberflächenelektroden hinter der Ohrmuschel oder am äußeren Gehörgang können die dabei generierten charakteristischen elektrischen Potentiale der jeweiligen Strukturen (Cochlea, Cochlearis-Nerv, Hirnstamm) abgeleitet und an einem Bildschirm grafisch dargestellt werden. Die Höhe der einzelnen Potentiale und ihr Abstand voneinander lassen Aussagen über Art, Lokalisation und Ausmaß der Hörbahn-Schädigung machen.

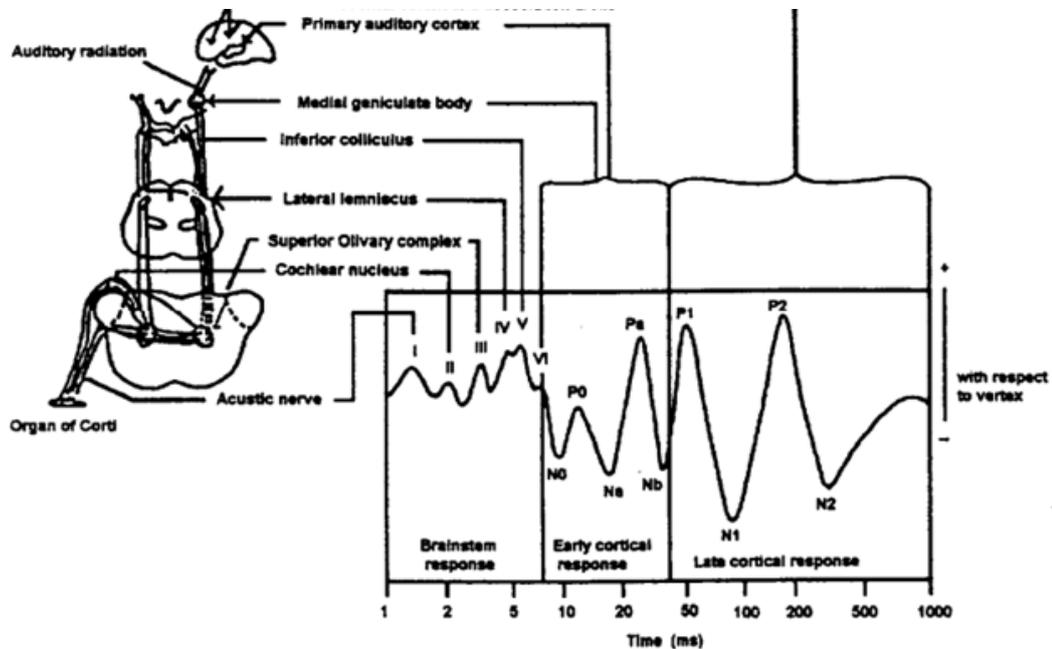


Abb. 2: Ableitung der AEP.

Einteilung in frühe, mittlere und späte AEPs. Bezeichnung der jeweiligen Wellen mit römischen Buchstaben für FAEP bzw. P(positiv) oder N(negativ) für MAEP und SAEP/SSAEP.
y-Achse: Spannung, x-Achse: Latenz in [ms], Stimulus bei 0 ms (Thornton *et al.* 1989).

Die FAEP sind die zeitlich ersten Potentiale und bestehen aus sechs positiven Wellen (Picton & Hillyard 1974; Abb. 2 „Brainstem response“). Sie werden nicht vom Wachheitsgrad beeinflusst und scheinen unter Narkose stabil zu sein (Thornton 1991). Jede Welle repräsentiert eine Struktur des afferenten Schenkels der Hörbahn.

- Welle I distaler Abschnitt Nervus cochlearis
- Welle II Nucleus cochlearis ventralis
- Welle III Nucleus olivaris superior (kaudale Pons, oberer Anteil der Olive)
- Welle IV Nuclei lemnisci lateralis (rostrale Pons, Colliculus inferior)
- Welle V Colliculus inferior (Mittelhirn)
- Welle VI Corpus geniculatum mediale

Die ersten Anteile der mittleren AEP (MAEP) stammen aus dem Lemniscus lateralis, die nachfolgenden aus den auditorischen Feldern des Thalamus, der primären kortikalen Projektion und den Muskeln des Nackens und der Retroaurikularregion (Lehnhardt & Laszig 2009). Die Generierung erfolgt im Temporallappen (Yvert *et al.* 2001). Im Gegensatz zu den FAEP werden nicht nur die Signalmaxima sondern auch die Minima bewertet. Natürlicher Schlaf, Sedierung und Narkose beeinflussen die Peaks der MAEP (Lehnhardt & Laszig 2009, Mantzaridis & Kenny 1997, Newton *et al.* 1992, Schwender *et al.* 1994, Sebel *et al.* 1985, Thornton *et al.* 1989). Das Hauptanwendungsgebiet dieser Untersuchungstechnik liegt daher in der Anästhesie. Die direkt auf den MAEP folgenden späten AEP (SAEP) werden dem primären Hörzentrum zugeordnet und vom Wachheitsgrad und Aufmerksamkeit beeinflusst.

Aufgrund dieser Eigenschaft ist dieses Verfahren ideal zur intraoperativen Anwendung. Eine Veränderung der FAEP deutet während eines Eingriffs auf die Schädigung des Hirnstamms hin, allerdings ist der Umkehrschluss nicht zulässig (zusammengefasst in Stöhr *et al.* 1991).

Bei der Untersuchung von komatösen Patienten kommen den FAEP inzwischen eine große Bedeutung zu. Normale Ableitungen sagen in 90% der Fälle voraus, dass der Patient aufwachen wird (Guerit 2010). Veränderte Ableitungen, vor allem ein Verlust der Welle V weisen in über 90% der Fälle auf ein permanentes Koma oder einen baldigen Exitus hin (Guerit *et al.* 2009).

1.2.3.2 Somatosensorisch evozierte Potentiale

Somatosensorisch evozierte Potentiale (somatosensibel evozierte Potentiale, SSEP) ermöglichen die Funktionsbeurteilung von peripheren sensiblen Nerven sowie zentralen somatosensiblen Leitungsbahnen des lemniskalen Systems. Die zu überprüfenden anatomischen Strukturen und die daraus resultierenden SSEP sind von der Unversehrtheit von peripheren Nerv, Spinalganglien, Hinterhorn, Hinterstränge, Hinterstrangkern, Lemniscus medialis, Thalamus, Tractus thalamocorticalis sowie der primären sensiblen Rinde (Cortex) abhängig (Wessel *et al.* 2005). Diese sind in Abb. 3 dargestellt. Zusätzlich können mittels SSEP auch Aussagen über die mechanische Belastung des Gewebes und die ausreichende Hirndurchblutung getroffen werden (Sarnstein *et al.* 2012).

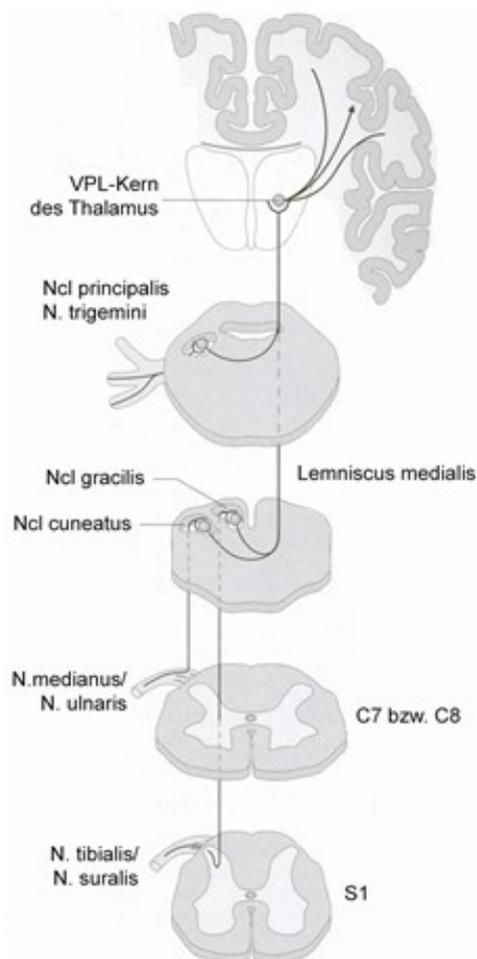


Abb. 3: Für die Generierung der SSEP relevante Strukturen des lemniskalen Systems.

Weiterleitung einer elektrischen Stimulation vom Bein (N. tibealis oder N. surealis) oder Arm (N. medianus oder N. ulnaris) über Nucleus cuneatus oder gracilis zum Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) des Thalamus (Lowitzsch *et al.* 2000).

Zur Auslösung der SSEP werden je nach Fragestellung die Armnerven (N. medianus, seltener N. ulnaris) und Beinerven (N. tibialis, alternativ: N. suralis) elektrisch stimuliert. Die Reizantworten werden mittels Elektroden, die sich über der kontralateralen Postzentralregion, sowie über dem Rückenmark und dem peripheren Nervensystem befinden abgeleitet (Abb. 4). Die Ableitpunkte an der Schädeldecke sind Cp3, der Medianus-SSEP-Ableitpunkt für die rechte Extremität, Cpz, der Tibialis-SSEP-Ableitpunkt und Cp4, der Medianus-SSEP-Ableitpunkt für die linke Extremität. Die genaue Lage der Punkte wird folgendermaßen ermittelt: Cz liegt auf dem Schnittpunkt der Geraden zwischen den beiden präaurikulären Punkten und der gedachten Verlängerung des Nasions. Cpz befindet sich 3cm dorsal von Cz, Cp3 ist zirka 7cm links, Cp4 ist 7cm rechts von Cpz. Der Punkt für die Referenzelektrode Fz liegt *per definitionem* in der projizierten Nasenlinie an dem Schnittpunkt zur Stirn-Haar-Grenze (Dodel & Klockgether 2010).

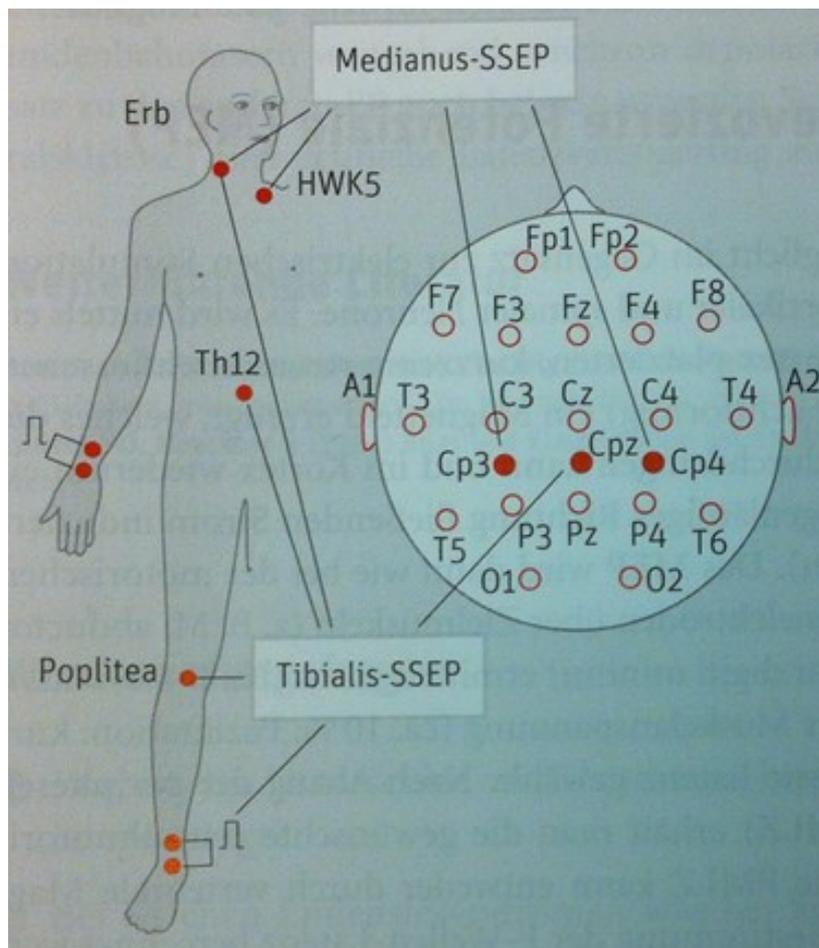


Abb. 4: Messung der SSEP: Platzierung der Stimulations- und Ableitelektroden.

Die Stimulationspunkte an den Extremitäten sind mit Π gekennzeichnet. Die kraniellen Ableitpunkte sind mit Cp3, Cpz und Cp4 bezeichnet. HWK: Halswirbelknochen; Erb: Erbscher Punkt (Dodel & Klockgether 2010).

Man unterteilt die SSEP nach einer Medianusreizung in frühe (bis 20 ms), mittlere (zwischen 20-40 ms) und späte Potentiale (nach 60 ms). Aufgrund der standardisierten Polung entsprechen Ausschläge nach oben (Peaks, Spitzen) negativen Potentialänderungen und werden entsprechend mit „N“ bezeichnet. Potentialschwankungen nach unten (Troughs, Täler) sind somit positiv und werden daher mit „P“ abgekürzt. Die abgeleiteten Potentiale zeigen zum einen die Latenz, welche im Wesentlichen der Überleitungszeit entspricht. Zum anderen ist die Amplitude direkt proportional zur Anzahl der gleichzeitig aktivierten Zellen. Es ist möglich an jedem Ort entlang des Erregungspfades die Potentiale resultierend aus Latenz und Amplitude zu ermitteln.

Am Erbschen Punkt, der sich am Hinterrand des M. sternocleidomastoideus im oberen Teil des seitlichen Halsdreiecks befindet, lässt sich ein triphasisches Potential mit initial positiver Auslenkung ableiten (Abb. 5). Die Potentialausschläge lassen sich als Differenz der Scheitelpunkte des positiven Vorgipfels und des negativen Hauptpeaks vermessen. Die Bestimmung der Latenz, die von der Entfernung zwischen dem Erregungs- und dem Ableitpunkt abhängt, erfolgt am hohen negativen Hauptgipfel. Der obere Latenzgrenzwert beträgt rund 12 ms, der Mittelwert etwa 10 ms (Maurer *et al.* 2005).

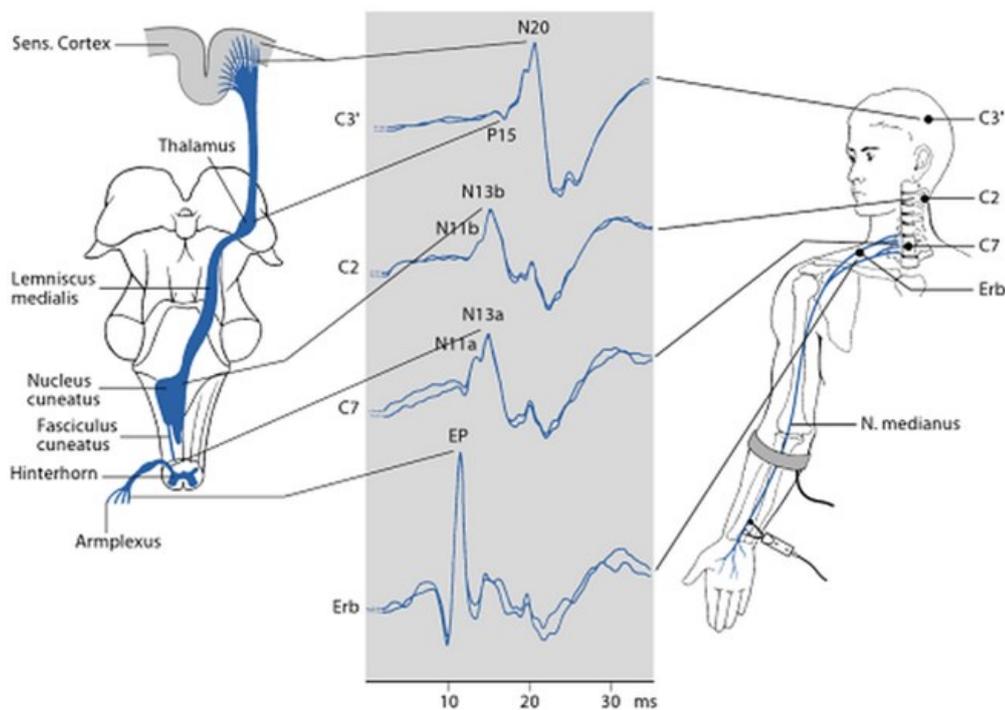


Abb. 5: Ursprungs- und Ableitorte der peripheren und zentralen Medianus-SSEP-Gipfel.

Reizung am Handgelenk. Links: Ursprungsorte des SSEP; rechts: Ableitorte des SSEP; Mitte: Abgeleitete Potentiale. Erb: Erbscher Punkt; EP: Evoziertes Potential; C: Halswirbel 2, 7 C3': Ableitpunkt auf dem Skalp; P: positive Ausschläge; N: negative Ausschläge; 11, 13, 15, 20: Latenzzeit in ms (nach Stöhr *et al.* 1996).

Im Bereich oberhalb der Processus spinosi von C2 und C7 ist es möglich, mittels Nadelelektroden die zervikalen Potentiale abzuleiten. Die erste zervikal abgeleitete Potentialschwankung ist eine negative Amplitude nach circa 9 ms und wird deshalb als N9 bezeichnet, was hauptsächlich die „Weit-Feld-Aktivität“ eines Plexus-Potentials darstellt und dessen Erzeugung distal des Erbschen Punktes liegt. Nach 11 und 13ms zeigen sich weitere negative Wellen, welche als N11 und N13 benannt werden (Abb. 5). Die bei C2 detektierten Potentiale entstammen dem Funiculus cuneatus (N11b) bzw. seiner Kerngebiete oder dessen naher Umgebung (N13b). Die oberhalb von C7 abgeleiteten Amplituden haben ihre Quelle in der Eintrittszone der Rami dorsales (N11a) bzw. im Hinterhorn des Rückenmarks (N11b).

Das kortikale SSEP an C3' nach einer N. medianus-Reizung zeigt einen positiven Peak nach ungefähr 15ms (P15). Dieser hat seinen Ursprung im VPL-Kern des Thalamus. Der wesentliche Bestandteil des kortikalen SSEP ist die Verbindung einer negativen Amplitude nach etwa 20ms (N20) mit einer positiven Amplitude nach etwa 25ms entsprechend als P25 bezeichnet. Der Ursprung dieser beiden essentiellen Komponenten sind die Pyramiden-Zellen und deren EPSP in der Area 3b (postzentraler Gyrus; Allison *et al.* 1991). Die dann nachfolgenden Amplituden stellen die weitere Ausbreitung der Erregung in den korrespondierenden parietalen Assoziationszentren dar. Außerdem ist zu beachten, dass bei der Ableitung der kortikalen Antwort gegen eine extrazephal Referenzelektrode anstelle der Referenzelektrode Fz (Abb. 1) auch die im Rückenmark und Hirnstamm erzeugte Feldaktivität mit einght (Lowitzsch *et al.* 2000, Sarnstein *et al.* 2012, Yvert *et al.* 2001).

Analog zu den Medianus-SSEP erfolgt die Weiterleitung der Tibialis-SSEP nach erfolgter Stimulation in etwa 18ms (N18; Abb. 6). Der Eintritt des EP ins lumbosakrale Rückenmark lässt sich cranial des fünften Lendenwirbelkörpers ableiten (L5) und zeigt sich graphisch als Peak. Die an C2 gemessene Amplitude nach einer Verzögerung von etwa 30ms wird als N30 bezeichnet und zeigt die Übertragung der Erregung im Nucleus gracilis. Nach einer Latenz von ungefähr 40ms zeigt sich an Cpz ein positiver Gipfel (P40) (Vaughan 1969), welches vom sensorischen Beinkortex erzeugt wird. Als Resultat der parietalen Assoziationsfelder können nachfolgend Potentiale nach etwa 50 und 60ms abgeleitet werden. Dieser Peak mit nachfolgendem Through wird als N50 und P60 bezeichnet.

Während einer Operation wird das SSEP-Monitoring vor allem eingesetzt, um eine ausreichende Versorgung der Nervenzellen nachweisen zu können (Astrup *et al.* 1977). Dies ist vor allem bei vaskulären Eingriffen erforderlich. Auch zerebrale Blutungen können über die Ableitung der SSEP erfasst werden (Stöhr *et al.* 1982).

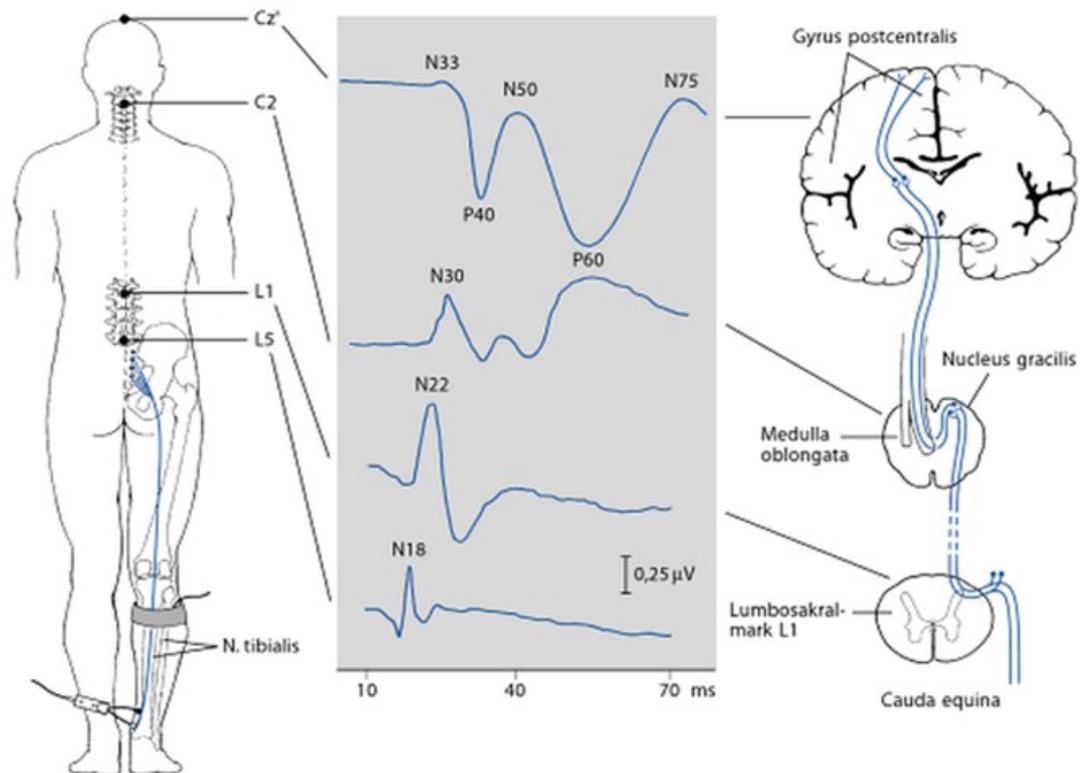


Abb. 6: Ursprungs- und Ableitorte der peripheren und zentralen Tibialis-SSEP-Gipfel.

Reizung am Sprunggelenk. Links: Ableitorte des SSEP; rechts: Ursprungsorte des SSEP; Mitte: Abgeleitete Potentiale. C2: Halswirbel 2; Cz: Ableitpunkt auf dem Skalp; L: Lendenwirbel; P: positive Ausschläge; N: negative Ausschläge; Zahlen: Latenzzeit in ms (nach Stöhr *et al.* 1996).

1.2.3.3 Motorisch evozierte Potentiale

Durch das gezielte Setzen eines transkraniellen oder direkt kortikalen Reizes im motorischen Kortex werden die kortikalen Axone insbesondere der schnellleitenden Pyramidenzellen aktiviert. Deren deszendierende Aktivität depolarisiert den spinalen alpha-Motoneuronenpool, über dessen Aktivierung wiederum die Erregung via der Wurzelfasern und der peripheren zum Zielorgan „Muskel“ weitergeleitet werden. Dort können messbare Potentiale als elektrische Spannungsänderungen eines Muskels (mMEP) erfasst werden (Deletis *et al.* 2001a und b, Barker *et al.* 1985). Die abgeleiteten EMG Potentiale ermöglichen anschließend, anhand ihrer Latenz und Amplituden, die funktionelle Integrität der motorischen Bahnen und Kerngebiete valide abzubilden (Abb. 7) und durch rechtzeitige Intervention einen dauerhaften Schaden abzuwenden. Eine er-

folgreiche Intervention nach der Abflachung eines MEP während einer Skoliose-Operation ist in Abb. 8 dargestellt. Nach dem Beginn der Operation flachen die MEP zunehmend ab, bis nach acht Minuten (12:45 Uhr) keine MEP mehr abgeleitet werden konnten. Anhand gezielter Gegenmaßnahmen konnten die MEP mit verlängerter Latenzzeit und etwas geringerer Amplitude wiederhergestellt werden. Postoperativ waren keine neuen neurologischen Ausfälle nachweisbar (Stettin *et al.* 2012).

Die Messung der Leitfähigkeit der motorischen Bahn, die sich aus dem Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) und dem peripheren Nerv zusammensetzt, erfolgt mittels der motorisch evozierten Potentiale (MEP; Bender *et al.* 2012). Mit Hilfe der MEP ist es möglich, die Muskelaktivität bei Eingriffen an der motorischen Hirnrinde, der Pyramidenbahn, der Hirnnerven oder des Rückenmarks zu überwachen (Dong *et al.* 2005, MacDonald 2006, Neuloh *et al.* 2004 und 2007a und b, Szelényi *et al.* 2007). Die Stimulation erfolgt elektrisch transkranial oder kortikal. Die magnetische Stimulation ist dagegen hochsensibel gegenüber Narkoseeinflüssen wie z.B. Benzodiazepine (Schönle *et al.* 1989), Barbiturate (Kawaguchi *et al.* 1993) sowie verschiedenen Inhalationsnarkotika (Zentner *et al.* 1992) und bietet keinerlei Vorteile (Buchner & Noth 2005).

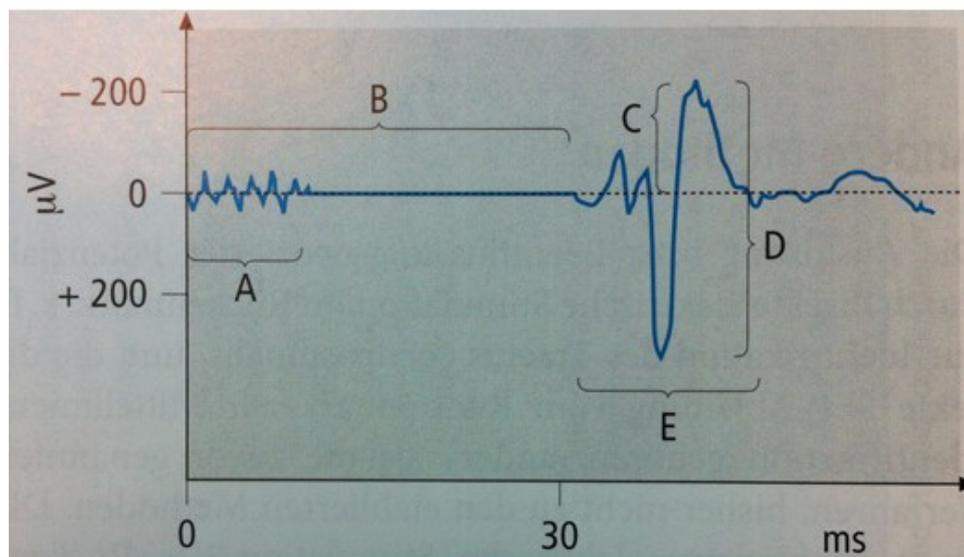


Abb. 7: Motorisch evoziertes Potential des M. tibialis anterior.

Abszisse: Zeit in ms; Ordinate: Spannung in μV ; B: Latenz; C: Amplitude „base-to-peak“; D: Potentialausschlag; E=Potentialdauer; A: Stimulationsartefakt (nach Börm & Meyer 2008).

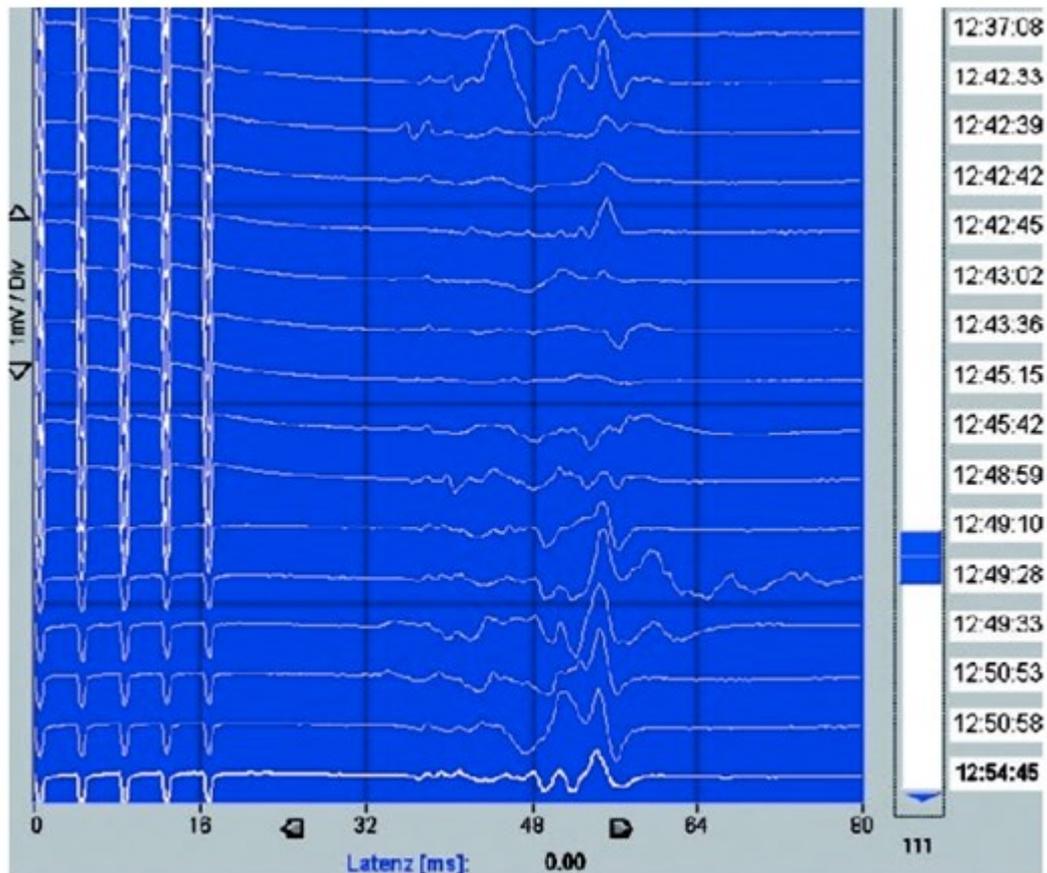


Abb. 8: Ableitung der motorisch evozierten Potentiale im M. tibialis anterior.

Durch die Stimulation entstehen als Artefakt fünf Pulse im Abstand von vier ms. Nach Abflachen des MEP um 12:45 ist Anhand gezielter Gegenmaßnahmen die MEP mit reduzierter Amplitude und verlängerter Latenz wiederhergestellt worden. Postoperativ sind keine Auffälligkeiten nachweisbar. Abszisse: Latenz in ms; linke Ordinate: Spannung in μV ; rechte Ordinate: Zeitlicher Verlauf der OP (Stettin *et al.* 2012).

Weiterhin ist es möglich, spinale motorisch evozierte Potentiale (sMEP, D-Welle) abzuleiten. Bei den spinal abgeleiteten Potentialen erfolgt die Messung sub- oder epidural am Spinalkanal als direktes Signal des Tractus corticospinalis. Dagegen sind die mMEP α -Motoneuron-depolarisierende Summenpotentiale, die nachfolgend über den peripheren Nerv geleitet am Muskel aufgezeichnet werden können. Durch die Subtraktion der beiden Reizleitungszeiten - Gesamtleitungszeit bei kortikaler Reizung abzüglich peripherer Leitungszeit bei Spinalnervenreizung - kann der zentrale Anteil der Leitung der motorischen Bahn zur Diagnostik bestimmt werden (Bender *et al.* 2012).

Die Stimulation kann entweder transkraniell, durch auf die Kopfhaut aufgebrachte Elektroden oder direkt kortikal erfolgen. Bei der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) wird zwischen der unifokalen und der bifokalen elektrischen Stimulation unterschieden. Während bei der unifokalen TES eine einzelne Stimulationselektrode

(Anode) über dem primären motorischen Kortex positioniert ist und ein Ring aus Elektroden einen perikraniellen Pol bildet, sind bei der bifokalen TES (Merton & Morton 1980) zwei Stimulationselektroden (Anode und Kathode) platziert. Die Anode liegt über der Zielhemisphäre bzw. den Stimulationsort, die Kathode befindet sich in der korrespondierenden kontralateralen Position. Dadurch ist der Stromfluss gezielt in einer Hauptrichtung festlegbar (Merton & Morton 1980). Stimulationsorte sind bei mMEP-Ableitungen der oberen Extremität C3 und C4 und der unteren Extremität C1 und C2. Die EMG-Ableitorte bei der Stimulation der oberen Extremität sind Hand- und Armmuskeln (M. abductor policis brevis und M. biceps) und bei der unteren Extremität Fuß- und Beinmuskulatur (M. tibialis anterior und M. gastrocnemius; Buchner 2014).

Um erfolgreich MEP unter Narkoseeinflüssen ableiten zu können, ist eine hochfrequente Pulsserie je Stimulation notwendig. Dies wurde erstmals intraoperativ von Taniguchi und seinen Mitarbeitern (1993) berichtet. Die kortikospinale Erregungsausbreitung erfolgt durch die repetitive Stimulation mit einem in der Regel „Train-of-five“ Pulsen von 0,3- 1ms Dauer (Einzelpulsbreite, Rechteckimpuls) im Abstand von 2-4ms (Interstimulusintervall), alle 10 bis 30 Sekunden, in kritischen Phasen auch häufiger, und einer Reizstärke (Konstantstrom) von 100mA bis über 200mA. Diese hochfrequente sich wiederholende Stimulation führt durch zeitliche Summation des EPSP am α -Motorneuron zu einer ausreichenden Depolarisation und Erregungsüberleitung. An der motorischen Endplatte der kontralateralen Muskulatur werden anschließend die motorischen Antworten induziert und können mittels EMG quantifiziert werden.

1.3 Indikation von MEP und SSEP bei Eingriffen in der hinteren Schädelgrube

Die hintere Schädelgrube unter dem Kleinhirnzelt (Tentorium) ist durch Kleinhirn, Stammhirn, Hirnnerven, Liquorräume sowie arterielle und venöse Gefäße ausgefüllt. Die engen Verhältnisse bieten eine nur sehr geringe Kompensationsfähigkeit gegenüber Raumforderungen oder chirurgischen Manipulationen. Operationen im infratentoriellen Bereich bergen in der Regel die Gefahr von neurologischen Funktionsstörungen (Bricolo *et al.* 1992, Couldwell *et al.* 1996, Hauck *et al.* 2009, Kyoshima *et al.* 1993, Samii *et al.* 1989, Samii & Tatagiba 1992, Zentner *et al.* 1997). Zusätzlich erschweren bereits präoperativ vorhandene neurologische Defizite den Ausgang der chirurgischen Intervention.

Die präoperative Bildgebung alleine bietet keine Sicherheit, da sich während der OP die räumlichen Verhältnisse durch die Eröffnung der Dura mater, Abfluss von Liquor und z.B. dem Eingriff am Tumor verschieben und somit keine aktuelle Situation darstellen. Die intraoperative Bildgebung (MRT oder CT) bietet ebenfalls nur eine Momentaufnahme.

Verletzungen der Perforansarterien tragen das Risiko einer Hirnstammischämie mit sich, welches zu einem schweren neurologischen Defizit im Bereich des medialen Lemniscus und der kortikospinalen Bahnen führen kann. Da solche Läsionen nicht durch Hirnnerven Mapping, coMEPs oder FAEPs erkennbar sind, eignet sich das intraoperative Neuromonitoring mithilfe von somatosensorisch und motorisch evozierten Potentialen (SSEP und MEP).

Mittels MEP ist es möglich, durch kortikale Stimulation und peripherer Ableitung die kortikospinale- bzw. motorische Bahn kontinuierlich zu überwachen. Die SSEP erlauben anhand peripherer Stimulation und kortikaler Ableitung eine fortlaufende Kontrolle der sensiblen Bahn bzw. des medialen Lemniscus. Auch bei Patienten mit vorbestehenden neurologischen Defiziten ist oft eine intraoperative Überwachung der motorischen Bahnen durchführbar. Während der Aneurysmachirurgie werden in der Regel SSEP abgeleitet (Kamel *et al.* 2006, Macri *et al.* 2000, Nuwer *et al.* 1995, Paradiso *et al.* 2005, Pelosi *et al.* 2002, Vishnevskii *et al.* 2000). Je nach Lage des Aneurysmas erfolgt entweder eine Medianus- (A. carotis interna und proximaler A. cerebri media) oder eine Tibialis-Stimulation (A. cerebri anterior und A. communicans anterior).

Klinische Erfahrungen haben gezeigt, dass mit dem SSEP-Monitoring die subkortikalen ischämischen Ereignisse nicht zuverlässig erfasst werden können (Buchner & Noth 2005). Auch ist bekannt, dass neue postoperative Paresen aufgrund kapsulärer Infarkte beim SSEP-Monitoring zu falsch-negativen Ergebnissen führen (Buchner & Noth 2005). Um daher eine höhere Validität des Monitorings zu erreichen, sollte zusätzlich eine MEP-Ableitung erfolgen. Mittels der MEP-Veränderungen werden u. a. unabsichtliche Gefäßverschlüsse angezeigt, auch machen MEP-Messungen auf eine manipulationsbedingte Beeinträchtigung perforierender Gefäße aufmerksam. Dennoch darf nicht auf das SEP-Monitoring verzichtet werden, da diese zur Überwachung der kortikalen Perfusion besser geeignet sind (Buchner & Noth 2005). Obwohl das SEP- und MEP-Monitoring bei supratentoriellen, infratentoriellen und vaskulären Läsionen die Sicherheit während der Operation erhöht, ist jedoch eine Analyse in Kombination von MEPs

und SEPs in einer großen Studie für Operationen an infratentoriellen Prozessen zum Zeitpunkt dieser vorliegenden Analyse noch nicht durchgeführt worden. Mittlerweile liegen Publikationen vor (Kodama *et al.* 2014, Kombos *et al.* 2001, Neuloh & Schramm 2002, Neuloh *et al.* 2009, Nuwer *et al.* 1993, Sarnthein *et al.* 2011).

1.4 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, auf der Basis einer retrospektiven Analyse einen umfassenden Überblick über die Wertigkeit des intraoperativen multimodalen Monitoring während infratentorieller Eingriffe zu geben. Im Speziellen sind die Häufigkeit der intraoperativen Veränderungen der MEP und SSEP im Hinblick auf das postoperative Befinden der Patienten analysiert. Neben den epidemiologischen Daten wird vor allem auf die prä- und postoperative Symptomatik sowie das Auftreten operationsbedingter Komplikationen. Schließlich soll anhand der Daten die Stabilität der Methode (IONM bei infratentoriellen Prozessen) ermittelt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengruppe und Einschlusskriterien

Zwischen 2002 und 2009 wurden im Rahmen von operativen Interventionen in der Klinik für Neurochirurgie, an der Johann Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt, bei insgesamt 202 Patienten mit infratentoriellen Läsionen das intraoperative neurophysiologische Monitoring (IONM) eingesetzt. Die Zahl der Eingriffe betrug 210, da sieben Patienten im selben Jahr, hiervon zwei Patienten an aufeinanderfolgenden Tagen, und ein Patient innerhalb von zwei Jahren zweimal operiert wurden. Die Daten dieser Eingriffe wurden retrospektiv aus den entsprechenden Akten herausgearbeitet und umfassen die Zeit von der Aufnahme bis zu 3 Monate nach der Entlassung. Dabei wurden folgende Patientencharakteristika erfasst: Geschlecht, Alter zum Operationszeitpunkt, Tumorlokalisation und Tumorentität (ggf. WHO Grad), präoperativ neurologische Symptome (Initiale Klinik), intraoperative gewonnene Messungen, im speziellen SSEP und MEP und postoperativ neurologische Befunde (postoperative Klinik). Das Resektionsausmaß, die Operationsdauer und die unmittelbaren perioperativen Komplikationen wurden ebenso retrospektiv anhand der Aktenlage ermittelt.

Für die Analyse wurde eine Datenbank mit pseudonymisierten Patientenstammdaten (Alter, Lokalisation der Läsion, Histopathologie, intraoperative Veränderungen der Modalitäten des Neuromonitorings, prä- und postoperatives *Outcome*) verwendet, so dass die Identität der Patienten durch einen Zahlencode nicht mehr erkennbar war.

Die Studie ist durch das Ethikvotum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main positiv abgedeckt (345/06 von 29.03.2007) und von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und genehmigt worden. (Studiennummer 5509 von 22.06.2016)

2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die noch nicht das achtzehnte Lebensjahr erreicht hatten, wurden nicht in diese Studie mit aufgenommen.

2.3 Narkose

Für das Monitoring wurde weitestgehend auf Narkoseformen mit geringer Konzentration volatiler Anästhetika in Kombination mit einem Opioid verzichtet. Die Anästhesie wurde mit einer Bolus-Dosis von Disoprivan (1.5 mg/kg)/Remifentanyl (1 µg/kg) induziert und weiter mit Disoprivan (3-6 mg/kg/h) und Remifentanyl (0.2-0.3 µg/kg/min) beibehalten. Das nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Rocuronium (50 mg Bolus) wurde nur zum Zwecke der Intubation verabreicht.

2.4 Management des IONM

Das IONM wurde mit einem kommerziell erhältlichen System (Ewacs-System bis 2004, ISIS-System ab 2003; Inomed Co. Teningen) durchgeführt. Das standardisierte Setting des IONM in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Frankfurt enthält die SEP der Medianus- und Tibialisnerven, die MEP der beiden oberen und unteren Gliedmaßen, sowie für die kaudalen Hirnnerven spontanes EMG und FAEP. Überwiegend erfolgte bei jeder Modalität des Monitorings die Aufzeichnung erst, wenn der Patient positioniert war.

Es wurden folgende Verfahren beim intraoperativen neurophysiologischen Monitoring angewendet: MEP (infolge transkraniell elektrischer Stimulation) coMEP, SEP, FAEP, spontanes EMG und DNS, entsprechend dem Protokoll welches zuvor detailliert beschrieben wurde (Neuloh & Schramm 2004; Szelenyi *et al.* 2005 und 2007). Bei der Tumorentfernung wurden die langen Bahnen, welche am nächsten zur Resektion heranreichten, mittels MEP und SSEP kontinuierlich und alternierend überwacht. Die MEP und SEP der nicht-operierten Hemisphäre wurden intermittierend in Intervallen von 15-30 Minuten aufgezeichnet. Bei einer Warnung infolge einer Verschlechterung der Werte des Monitorings wurde der Operateur alarmiert. Daraufhin wurde der letzte Operationsschritt überprüft und, wenn möglich, Sofortmaßnahmen ergriffen. Dazu zählten die Spülung mit warmer Spüllösung, Erhöhung des mittleren Blutdrucks zur besseren Perfusion und die lokale Anwendung von Papaverin. Bei persistierenden Veränderungen wurde der Abbruch der Resektion oder eine Modifikation der chirurgischen Vorgehensweise erwogen.

2.5 SEP-Einstellung

Die Nervenstimulation wurde beim N. medianus am Handgelenk und beim N. tibialis am Innenknöchel durchgeführt. Der Stimulus erfolgte mit einem Rechteckimpuls von 0,2-0,5ms Dauer (Impulsbreite), einer Stromstärke von 20-40mA und einer Frequenz von 3,7-5,7 Hz. Die Reizantworten wurden nach dem internationalen 10/20 EEG-Schema von den Elektrodenpositionen C3', C4' und Cz' je zu Fz' referenziert. Eine Filterung der SEP-Daten erfolgte bei einer Frequenz von 30Hz-1000Hz und einem Zeitintervall von 160ms. Alle Aufnahmen wurden gespeichert und standen der *post hoc* Analyse zur Verfügung.

2.6 MEP-Einstellung

Die Erzeugung der MEP erfolgte mittels transkraniell elektrischer Stimulation (TES). Als Reiz wurde eine anodale Pulsserie von 5 Stimuli mit einer Einzelpulsbreite von 0,5ms und einem Interstimulusintervall von 2-4ms appliziert („Train-of-5“-Pulsen). Die Stimulationselektroden wurden an C4, C2, Cz, C1, C3 und 6cm anterior zur Cz (10-20-EEG-System) positioniert. Die linke Hemisphäre wurde mit C1-Anode/C2-Kathode oder C3-Anode/Cz-Kathode gereizt. Die Stimulation der rechten Hemisphäre erfolgte über C2-Anode/C1-Kathode oder C4-Anode/Cz-Kathode. Die MEP wurden beidseits vom M. abductor pollicis brevis und der anterioren tibialis Muskulatur abgeleitet. Zusätzliche Ableitungen erfolgten von den kontralateralen M. extensor digitorum brevis sowie der fazialen und pharyngealen Muskulatur. Zur Überwachung der Extremitätenmuskulatur wurde die Einstellung mit der niedrigsten motorische Reizschwelle gewählt. Die Intensität der Stimulation wurde auf 20% der höchsten Motorschwelle der oberen Extremitäten eingestellt. Die Aufzeichnung der Reizantworten erfolgten mit einer Filtereinstellung von 5 Hz-1000 Hz und einem Zeitintervall von 160ms. Alle Aufnahmen wurden für *post hoc* Analysen gespeichert.

2.7 Warnkriterien für die Modalitäten des IONM

Bei den MEP wurde eine Erhöhung der Stimulationsintensität von mehr als 20 mA als Reizantwort für eine Amplitudenreduktion von über 50% als ein signifikantes Warnzeichen bewertet. Bei den SSEP ist eine Amplitudenreduktion von über 50% in drei aufeinanderfolgenden Messungen als kritisch eingestuft worden. Diese Kriterien wurden von experimentellen und klinischen Studien übernommen, welche beweisen konnten, dass

beim dauerhaften Überschreiten der oben erwähnten Veränderungen sehr wahrscheinlich neurologischen Defizite folgen. Die SEP-Parameter für das intraoperative Monitoring während der operativen Intervention wurden nach Empfehlungen des IFCN Komitees zusammengestellt (International Federation of Clinical Neurophysiology; Nuwer *et al.* 1993). Die Warnkriterien für MEP folgten der empirischen Evidenz (Kombos *et al.* 2001, Neuloh & Schramm 2002, Szelenyi *et al.* 2010) welche nochmals in jüngster Zeit verfeinert wurde (MacDonald 2006).

Als kritisch wurden Veränderungen der FAEP bewertet, wenn eine Latenzzunahme der Wellen III, IV und V um 0,5 ms oder eine Abnahme der Amplituden von mehr als 50% auftrat. Mittels eines frei mitlaufenden Elektromyogramms (EMG) konnten spontan induzierte Aktivitäten beobachtet werden, welche in A-, B- und C- Trains gefasst wurden (Romstock *et al.* 2000a und b; Strauss *et al.* 2006). Die direkte Nervenstimulation (DNS) erfolgte mit einer bipolaren konzentrischen Stimulationssonde. Die Intensität der Stimulation fing bei 0,05 mA an und konnte bei Bedarf in 0,05 mA Schritten auf maximal 2 mA erhöht werden. Die Einteilung der Muskel-Aktionspotentiale erfolgte nach Vorhandensein bzw. nicht Vorhandensein, sowie nach Änderungen der Latenzen und Amplituden zwischen der ersten Stimulation, während des Verlaufs der operativen Intervention und nach der Tumorresektion.

2.8 Klinische Bewertung

Die neurologischen Befunde vor und nach der Operation, d.h. unmittelbar postoperativ und bei Entlassung, als auch bei der Nachuntersuchung nach drei Monaten konnten aus den jeweiligen Krankenakten entnommen werden. Die klinischen Symptome wurden nach motorischen und sensorischen Zuständen bewertet und folgendermaßen unterteilt:

1. keine Defizite
2. keine neuen motorischen oder sensiblen Defizite
3. Defizite unterschiedlicher Schweregrade
 - (A) sehr schwere Hemiparese (Hemiplegie MRC 0/5) oder schwere Hemiparese (MRC 1-2/5), auf den Rollstuhl angewiesen, Hemianästhesie oder Hemihypästhesie, Hemiataxie, Abhängig bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens.

- (B) moderate Hemiparese (nicht in der Lage zu gehen, MRC 3-4/5, Hemihypästhesie, Hemiataxie, benötigt Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens.
- (C) leichte Hemiparese (Muskelkraft MRC 4/5), leichte Hemihypästhesie, im täglichen Leben unabhängig.

2.9 Datenanalyse

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfasst, verschlüsselt und als Tabelle dargestellt.

Folgende klinische Daten haben in die Auswertung Einfluss gefunden:

- Kategorie und Lokalisation des Tumors: Einteilung nach der Histopathologie und nach der Lokalisation im infratentoriellen Raum
- Veränderungen im intraoperativen Neuromonitoring der SEP und MEP-Ableitungen: wurde eine Veränderung in der Ableitung der evozierbaren Potentiale festgestellt, welches Potential war betroffen, wie lange dauerte die Potentialveränderung und war sie vollständig reversibel oder nicht.
- Deskription des neurologischen Outcomes direkt nach dem Eingriff und bis zu drei Monaten nach dem Eingriff: gab es neue neurologische Ausfälle direkt nach dem Eingriff? Waren diese Ausfälle nach drei Monaten weiterhin vorhanden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 19. Zum Vergleich der kategorialen Werte wurden der Chi-Quadrat und Cramer-V-Test und der exakte Fisher-Test angewandt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

Operationen in der Nähe des Hirnstammes gestalten sich grundsätzlich als sehr schwierig, da in diesem Bereich sehr viele wichtige Nervenbahnen verlaufen, die durch die chirurgische Manipulation direkt oder indirekt in Mitleidenschaft gezogen werden können. Daher ist es bei Operationen in diesem Bereich von entscheidender Bedeutung, dass die vorhandenen Tumore sehr schonend entfernt werden und dabei keine Schädigung essentieller Nerven und Blutgefäße entsteht. Eine Möglichkeit, derartige Gefahren zu minimieren, ist unter anderem die Überwachung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) in Kombination mit den somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) während des Eingriffs. Bei supratentoriellen, infratentoriellen und spinalen Neoplasmen und auch bei vaskulären Läsionen konnte dies bereits erfolgreich gezeigt werden. Allerdings wurde bisher noch keine Überwachung der langen somatosensorischen und motorischen Bahnen durch MEP und SEP an einer großen Zahl infratentorieller Operationen durchgeführt.

3.1 Charakterisierung der Patientenkohorte

Der hier vorliegenden Studie liegen Patientendaten zugrunde, die zwischen 2002 und 2009 im Rahmen von operativen Interventionen in der Klinik für Neurochirurgie an der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt erhoben wurden (2.1). Diese Eingriffe wurden zur klinischen Qualitätskontrolle in einer Neuromonitoringdatenbank erfasst, die die Grundlage für die retrospektive Analyse war. Bei 202 Patienten mit infratentoriellen Läsionen wurde das intraoperative neurophysiologische Monitoring (IONM) eingesetzt und aufgezeichnet. Sieben dieser Patienten wurden hierbei im selben Jahr, davon zwei an aufeinanderfolgenden Tagen und ein Patient innerhalb von zwei Jahren zweimal operiert, was die Gesamtzahl der Eingriffe auf 210 erhöhte. In den folgenden Auswertungen wird die Anzahl der Eingriffe mit der Patientenzahl gleichgesetzt und damit die Zahl von 210 Patienten zugrunde gelegt.

3.1.1 Alters-und Geschlechtsverteilung

Es handelte sich um 101 Untersuchungen (48,1%) an 100 Männern und 109 Untersuchungen (51,9 %) an 102 Frauen. Die Altersverteilung ist in Abb. 9 dargestellt. Die Personen waren zwischen 20 und 77 Jahre alt, wobei das durchschnittliche Lebensalter der

Patientenkohorte bei 49 Jahren (± 13 Jahren) und das mediane Alter bei 48 Jahren lag. Die größte Gruppe bildeten die Patienten zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr mit einem Anteil von 71,4% (n=150). 52 Patienten (24,8%) waren zum Zeitpunkt der Operation unter dem 40. und nur acht Patienten (3,8%) über dem 70. Lebensjahr. Im Alter zwischen 20 bis 30 Jahren und 60 bis 70 Jahren überwog das weibliche Geschlecht, in den übrigen Altersgruppen lag in etwa eine Gleichverteilung vor.

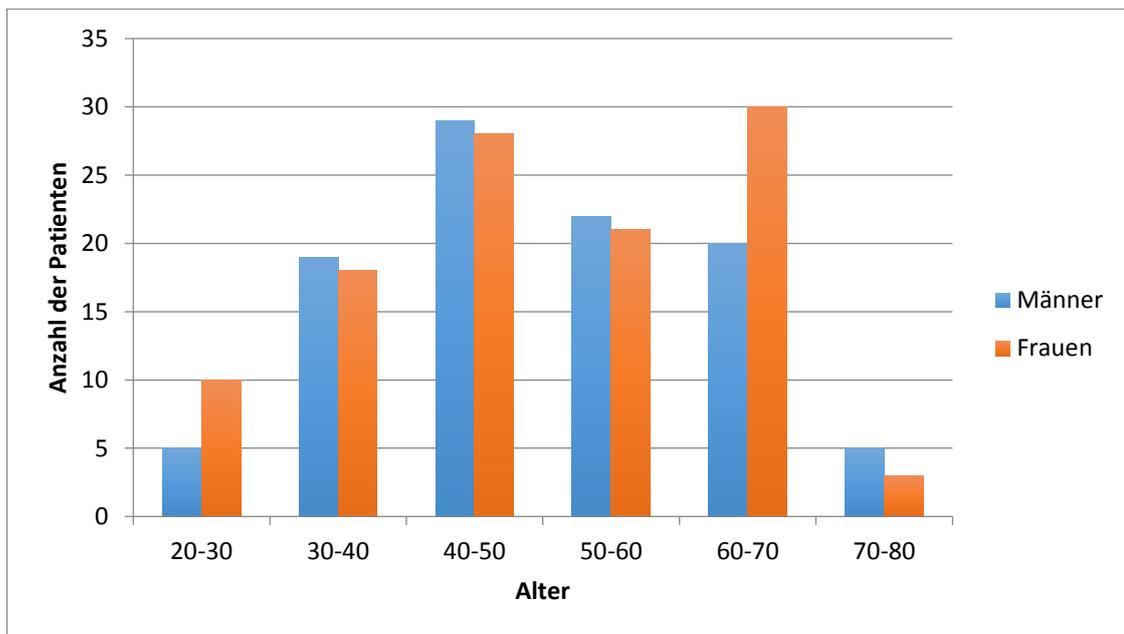


Abb. 9: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten nach Lebensdekaden zum Zeitpunkt der Operation.

3.1.2 Lokalisation und Histopathologie der Raumforderungen

Von den 210 operativen Eingriffen erfolgten 104 an der Schädelbasis, 63 am Kleinhirn, 28 im IV. Ventrikel, zwölf am Hirnstamm und drei am Foramen Magnum (Tabelle 1). Am häufigsten wurden mit einem Anteil von 28,1% (n=59) Meningeome diagnostiziert. Diese langsam wachsenden und zumeist gutartigen Tumore der Hirnhäute waren vor allem petroclival (n=20), im Tentorium cerebelli (n=18) und im Kleinhirnbrückenwinkel (n=31) lokalisiert. Die Schwannome des Kleinhirnbrückenwinkels waren mit 25,2% (n=53) am zweithäufigsten vertreten. Ebenfalls häufig waren Ependymome des IV. Ventrikels und Metastasen mit jeweils 10% (n=21).

Tabelle 1: Lokalisation und Histopathologie der 210 operierten Raumforderungen.

Lokalisation	n		n	Histopathologie	n
Schädelbasis	104	Kleinhirnbrückenwinkel	77	Schwannom	53
				Meningeom	10
				Epidermoid	7
				Cholesterolgranulom	2
				Metastasen	2
				Chordom	1
				Plexuspapillom	1
				Ependymom	1
				Meningeom	20
				Meningeom	5
		petroclival	20	Metastasen	1
				Chordom	1
		petrosal	6	Metastasen	1
		Clivus	1	Chordom	1
Zerebellum	63	Kleinhirnhemisphäre	40	Metastasen	18
				Meningeom	4
				Hämangioblastom	10
				Kavernom	2
				Medulloblastom	2
				Zyste	2
				Gliom	2
				Meningeom	18
				Durafistel	4
				Arteriovenöse Malformation	1
IV. Ventrikel	28			Ependymom	21
				Medulloblastom	2
				Astrozytom	1
				Epidermoid	1
				Hämangioblastom	1
				Metastasen	1
				Plexuspapillom	1
Hirnstamm	12			Kavernom	8
				Astrozytom	3
				Hämangiom	1
Foramen mag.	3			Meningeom	2
				Chondrosarkom	1

n=Anzahl der Fälle

3.1.3 Behandlungsergebnisse

Der Eingriff änderte bei 139 der 210 Patienten (66,2%) den neurologischen Status nicht. Neue neurologische Folgeerscheinungen, die durch die Operation hervorgerufen wurden, konnten bei 71 Patienten (33,8%) festgestellt werden. In 55 dieser 71 Fälle (77,5%) haben diese neurologischen Befunde allerdings nicht die somatosensorischen oder motorischen Bahnen beeinträchtigt, sondern direkt die Funktion der Hirnnerven. Die detaillierte Auswertung der Monitoringmethoden für diese Funktionen ist jedoch nicht Teil dieser Arbeit.

Bei 18 der 210 Patienten (8,6%) gab es in der frühen postoperativen Phase oder während der ersten Beobachtungsphase Komplikationen, die nur zum Teil auf die eigentliche Operation zurückzuführen waren. Diese führten zur klinischen oder neurologischen Verschlechterung des Zustandes der Patienten, was das Ergebnis dieser Analyse ebenfalls beeinflusste. Am häufigsten handelte es sich dabei um Epiduralhämatome oder intraparenchymale Blutungen (8/210, 3,8%), Ödeme im infratentoriellen Raum (4/210, 1,9%), unerwartet frühe Rezidive (2/210, 0,95%) und andere Komplikationen wie Lungenembolien und Lungenentzündungen (4/210, 1,9%).

16 der 71 Patienten mit neurologischen Folgeerscheinungen (22,5%) entwickelten neue Befunde, die die langen motorischen und sensorischen Bahnen betrafen. Vier dieser 16 (25%) Patienten entwickelten eine mittelschwere bis schwere Hemiparese, alle anderen erholten sich weitgehend. Damit liegt die Inzidenz für einen negativen Ausgang mit einer schweren Hemiparese bei vier Fällen pro 210 Patienten (1,9%). Lediglich einer dieser Patienten erlitt trotz unverändert intakter IONM-Signale der langen Bahnen (0,48%; 0,58% ohne Einbeziehung der 39 MEP- und SEP- Veränderungen) eine unerwartete postoperative Hemiparese.

3.2 Verlauf des IONM

Während der Operation wurden wie eingangs beschrieben neben den vitalen Funktionen folgende neuronale Parameter überwacht: MEP nach transkranieller elektrischer Stimulation, SEP, kortikobulbäre MEP (coMEP), frühes akustisch evoziertes Potential (FAEP), spontanes Elektromyogramm (EMG) und direkte Nervenstimulation (DNS). Die Ergebnisse dieses intraoperativen Neuromonitorings (IONM) sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Überwachung von SEP und MEP selbst führte zu keinen Nebenwirkungen.

Bei 112 Patienten (53,3%) konnte die Veränderung von mindestens einem Parameter des IONM während der Operation festgestellt werden. Bei den restlichen 98 Patienten (46,7%) blieb das IONM fortlaufend bis zum Operationsende unauffällig und zeigte in keinem der gemessenen Parameter Veränderungen. Der Großteil der Veränderungen im IONM bei 73 von 112 Patienten (65,2%) beruhte auf Änderungen im FAEP, im spontanen EMG und im coMEP. Nur 39 der 112 Patienten (34,8%) zeigten tatsächlich eine Verschlechterung der MEP- und/oder der SEP-Signale.

Tabelle 2: Verlauf des IONM und postoperatives *Outcome*.

IONM	n	Status 1. Tag post OP	
		unverändert	neue Defizite
unverändert	98	97	1
Änderung bei MEP und/oder SEP	39	24	15
Änderung bei FAEP, coMEP, EMG und/oder DNS	73	18	55

IONM: intraoperatives Neuromonitoring, MEP: motorisch evozierte Potentiale, SEP: somatosensorisch evozierte Potentiale, FAEP: frühe akustisch evozierte Potentiale; coMEP: kortikobulbär MEP; EMG: Elektromyogramm; DNS: direkte Nervenstimulation; n: Anzahl der Fälle

Von diesen 39 Patienten erlitten lediglich drei nur eine MEP-Alteration (7,7%; 1,4% des gesamten Patientenkollektivs, Abb. 10). Nur eine SEP-Änderung wurde bei 25 Patienten (64,1%; 11,9% des gesamten Patientenkollektivs) und bei 11 Patienten wurden Veränderungen beider Potentiale beobachtet (28,2%; 5,2% des gesamten Patientenkollektivs).

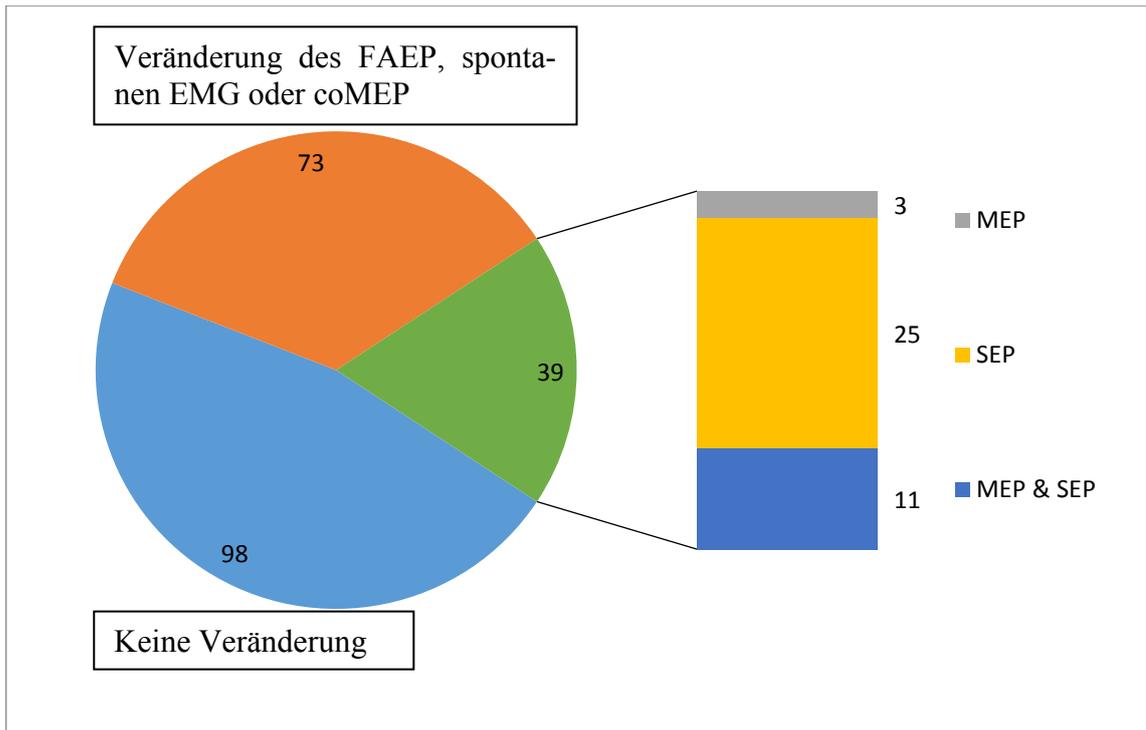


Abb. 10: Veränderung der Parameter im IONM.

Die Zahlen bezeichnen die jeweilige Anzahl der Fälle. Gesamtzahl der Fälle n=210

In den weiteren Auswertungen der Patientendaten wurden nur die 39 Fälle betrachtet, die während der Operation eine Veränderung der MEP und/oder SEP-Werte erlitten (Abb. 10). Von diesen Patienten waren die MEP/SEP-Veränderungen in neun Fällen nur transient (23,1%), in 27 Fällen permanent (69,2%) und in drei Fällen (7,6%) waren transiente und permanente Veränderungen feststellbar.

Eines der insgesamt zwölf transienten Geschehnisse (neun nur transient, drei beides (transient und permanent) betraf nur das MEP (8,3%), neun betrafen nur das SEP (75%) und zwei betrafen beide Parameter (16,7%). Von den 30 permanenten Geschehnissen betraf zwei nur das MEP (6,7%), 18 nur das SEP (60%) und zehn beide Parameter (33,3%). In einem Fall erlitt der Patient einen permanenten Verlust der MEP, fünf Patienten erlitten einen Verlust der SEP und vier Patienten erlitten den Verlust in beiden Parametern. Die Aufschlüsselung der Dauer der Veränderungen im IONM ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ausmaß der IOM-Veränderungen bei 39 Patienten aufgeschlüsselt nach MEP und SEP.

	Verminderung		Verlust	
	transient	permanent	transient	permanent
MEP	2	8	-	4
SEP	5	13	2	5
Σ	7	21	2	9

MEP: Verminderung der Amplitude um mehr als 50 % bei gleichzeitigem Anstieg der Stimulationsintensität von > 20 mA; Verlust = Verlust des Potenzials

SEP: Verminderung der Amplitude um > 50%; Verlust = Verlust des Potenzials Parameter, die die MEP- und SEP-Veränderung beeinflussen

Nach der Beschreibung der Patientenkohorte und verschiedenen Veränderungen der Parameter des IONM werden im Folgenden die Fälle der 39 Patienten betrachtet, bei denen es zu Signalveränderungen in den MEP und den SEP während der Operation kam. Dazu musste zunächst gezeigt werden, welche dieser Unterschiede direkt auf die chirurgische Manipulation zurückzuführen waren. Von den insgesamt 39 Signalveränderungen des IONM waren 20 nicht chirurgisch und 19 chirurgisch bedingt. Allein 17 der 25 SEP-Veränderungen (68%) waren nicht auf die direkte chirurgische Manipulation (z.B. Tumorsektion) während der Operation zurückzuführen. In einem weiteren Schritt wurde untersucht, inwieweit die Lokalisation der zu operierenden Raumforderung einen Einfluss auf die intraoperative Veränderung der MEP/SEP hatte.

3.2.1 Nichtchirurgische Ursachen

Die genauere Aufschlüsselung der nicht chirurgisch bedingten MEP- und SEP-Veränderungen zeigte, dass vor allem das Phänomen des Pneumozephalus oder Veränderungen der Anästhesieführung für die Unterschiede verantwortlich waren (Abb. 11).

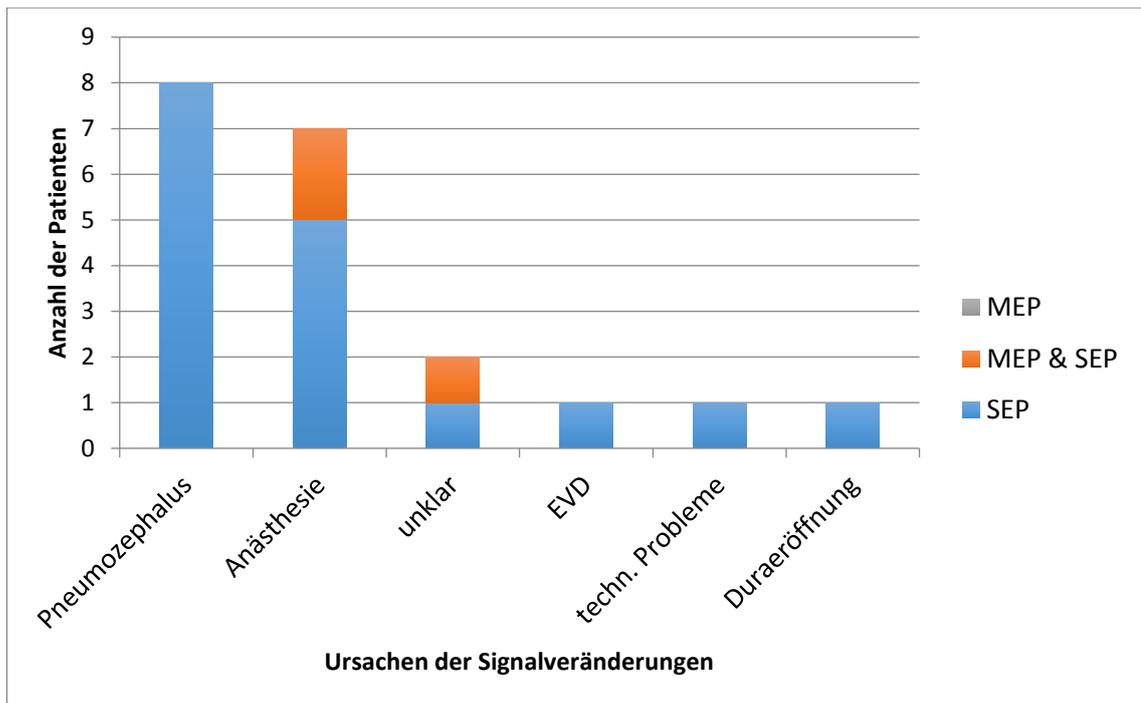


Abb. 11: Ursachen nicht direkt chirurgisch bedingter Signalveränderungen der MEP und SEP. (n=20); EVD: externe Ventrikeldrainage.

Dabei wurde festgestellt, dass eine Veränderung des MEP alleine nicht auftrat. Bei 8 von 17 Patienten, die nur eine Veränderung im SEP zeigten (47%), war die Ursache dafür der Pneumocephalus. Bei 5 dieser 17 Patienten (29,4%) war die Anästhesie für die SEP-Veränderung ausschlaggebend. Bei den gleichzeitig auftretenden MEP- und SEP-Veränderungen war in 2 von 3 Fällen die Anästhesie verantwortlich. Nur bei einem Patienten waren technische Probleme der Grund für die Veränderung der Messwerte im IONM. Diese Probleme konnten aber während der Operation gelöst werden.

3.2.2 Eigentliche Tumorentfernung als Ursache

Die 19 Fälle von chirurgisch bedingten Signalveränderungen waren vor allem auf Eingriffe in nächster Umgebung des Hirnstamms oder der ihn versorgenden Gefäße zurückzuführen. Werden Lokalisation und Histopathologie gemeinsam betrachtet, ergaben sich folgende Häufigkeiten: Das operative Entfernen von Kavernomen des Hirnstamms führte in 7 von 8 Fällen (87,5%) zu Veränderung des IONM-Signals der langen Bahnen. 4 von 21 Ependymome im IV. Ventrikel (19%) führten bei ihrer Entfernung zu MEP- und SEP Veränderungen. Bei den Meningeomen der Schädelbasis trat bei 6 von 16 Eingriffen (37,5%) eine Signalveränderung des IONMs auf. Auch eine der drei Operatio-

nen eines Hirnstammastrozytoms führte zu einer Veränderung des MEP (Abb. 12, Tabelle 1).

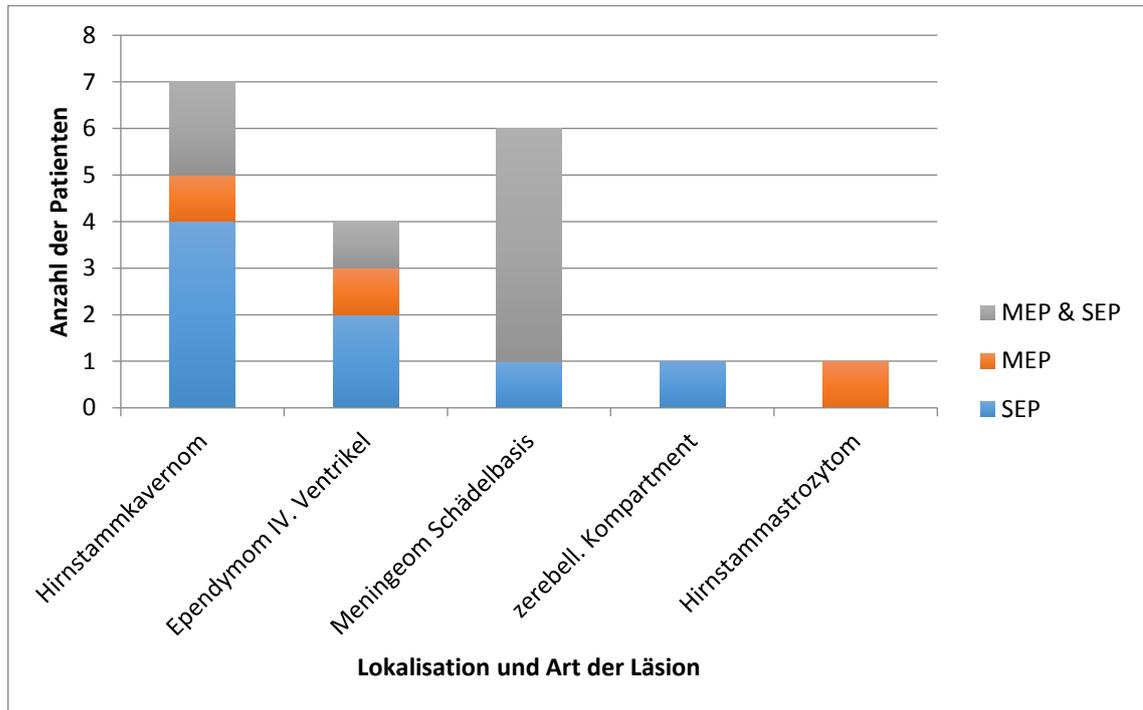


Abb. 12: Ursachen chirurgisch bedingter Signalveränderungen der MEP und SEP. (n=19)

3.2.3 Einfluss der Lokalisation der Läsion auf die intraoperative MEP und SEP Änderungen

In einem nächsten Schritt wurde der Frage nachgegangen, ob die Lage der zu operierenden Läsion einen Einfluss auf MEP und SEP im IONM hat und in der Folge Einfluss auf neue postoperative Defizite. In hocheloquenten Arealen können bereits kleinste Blutungen schwerste neurologische Ausfälle verursachen und ein Monitoring von MEP und SEP sollte hier die Sicherheit der Operation entscheidend verbessern. Die Einteilung der Tumore erfolgte in die folgenden Gruppen:

- (1) Zerebellum einschließlich Kleinhirnzelt
- (2) Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW)
- (3) Hirnstamm und IV. Ventrikel
- (4) Schädelbasis
- (5) kraniozervikaler Übergang

28 der 39 SEP und MEP Veränderungen (71,8%) traten während der operativen Exstirpation von Tumoren im Hirnstamm, IV. Ventrikel und Schädelbasis auf (Tabelle 4). Auch nur diese führten in der Folge zu neurologischen Veränderungen. Die MEP/SEP-

Veränderungen während der elf Operationen im Kleinhirn, am Tentorium oder im Kleinhirnbrückenwinkel hatten keine negativen neurologischen Auswirkungen für die Patienten. Diese Korrelation zwischen der Lokalisation im Hirnstamm und der Schädelbasis und dem Auftreten von SEP und MEP Veränderungen konnte mit einer hohen Signifikanz statistisch untermauert werden ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

28% der gesamten Operationen mit Signalveränderung des IONM waren in Läsionen im Kleinhirn und Tentorium cerebelli begründet. Diese genannten Lokalisationen wurden zur Bestimmung des Quotenverhältnisses (Odd's Ratio, OR) für das Auftreten intraoperativer Veränderungen bei KHBW-, Hirnstamm- und Schädelbasisoperationen herangezogen. Im Vergleich zu Kleinhirnläsionen ist die OR bei IONM-Veränderungen bei Läsionen des KHBW 0,141 (Konfidenzintervall KI 0,065-0,304). Dieses Ergebnis beruht allerdings vor allem auf Veränderungen der AEP, DNS, EMG und coMEP, die nicht Gegenstand der hier vorgelegten Studie sind. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit einer Veränderung des IONM's bei Eingriffen im vierten Ventrikel höher als die innerhalb des Kleinhirns (OR 0,187 (95% KI 0,078-0,449)).

Tabelle 4: Verlauf des intraoperativen Neuromonitorings, postoperatives *Outcome* bis zur Entlassung und Lage der Läsion.

Verlauf IONM	Frühes postoperatives <i>Outcome</i>	Zerebellär/ Tentorium ²	KHBW	Hirnstamm IV. Ventrikel	Schädelbasis Meningeom ¹	Kraniozervikaler Übergang	Total
IONM unverändert	Kein Defizit	39	22	13	5	0	79
	Hemiparese	0	0	0	0	1	1
	Defizite aufgrund po Komplika- tionen	9	1	2	4	1	17
	HN Defizit	0	1	0	0	0	1
MEP, SEP Veränderungen	Kein Defizit	10	1	9	3	0	23
	Hemiparese	0	0	10	5	0	15
	Defizite aufgrund po Komplika- tionen	0	0	0	1	0	1
FAEP, DNS	Kein Defizit	3	10	2	2	1	18
EMG, coMEP Veränderungen ³	HN Defizit	3	42	4	6	0	55
Total		64	77	40	26	3	210

HN=Hirnnerven; ¹ Einschließlich einer Metastasierung, KHBW = Kleinhirnbrückenwinkel; IONM=intraoperatives Neuromonitoring; po=postoperativ; MEP= motorisch evozierte Potentiale, SEP = somatosensorisch evozierte Potentiale, FAEP = frühe akustisch evozierte Potentiale, DNS = direkte Nervstimulation; EMG = Elektromyogramm, coMEP = kortikobulbare MEP; ² einschließlich der fünf Patienten mit duralen Fisteln und infratentorieller arteriovenöser Malformation (AVM); ³ Veränderung in zumindest einer Modalität.

Als mögliche weitere Einflussfaktoren wurden Alter, Geschlecht und die Seite der Tumorlokalisation untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass das Auftreten intraoperativer Veränderungen nicht signifikant abhängig von Geschlecht oder der Läsionsseite war (Daten nicht gezeigt, Chi-Quadrat-Test). Das histologische Ergebnis des bei der Operation entnommenen Gewebes korrelierten jedoch signifikant mit den Änderungen des intraoperativen Neuromonitorings ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test) und dem Patienten-*Outcome* ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Eine weitere hochsignifikante Korrelation bestand zwischen der Lokalisation der Läsion und der histopathologischen Diagnose ($p < 0,001$; Cramér's V). Veränderungen der FAEP, DNS, EMG und coMEP konnten bei KHBW-Tumoren signifikant häufiger beobachtet werden als bei den anderen hier berücksichtigten Tumorarten ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

3.3 Auswirkungen der MEP und SEP Änderungen

Um Aussagen über den Einfluss einer Veränderung der evozierten Potentiale während einer neurologischen Operation auf den späteren Behandlungserfolg machen zu können, wurden die Fälle aller 39 Patienten mit MEP- und/oder SEP-Änderung genauer betrachtet. Von diesen hatten 16 (41%) durch die Operation keine zusätzlichen neurologischen Ausfälle erlitten. Bei acht Patienten (20,5%) traten zwar keine neuen Defizite auf, jedoch entstanden postoperative Komplikationen. Bei 15 der 39 Patienten mit MEP- und SEP-Änderungen (38,5%) konnten postoperativ motorische oder sensorische Defizite festgestellt werden. Nur eine dieser 15 Signaländerungen, ein permanenter Verlust des SEP, hatte keinen präparationsbedingten Zusammenhang.

3.3.1 Auswirkung aller MEP- und SEP-Änderungen

Die Relation zwischen der Verminderung bzw. dem Verlust der mechanisch oder somatosensorisch evozierbaren Potentiale und einem neuen neurologischen Defizit der Patienten ist in Abb. 13 dargestellt.

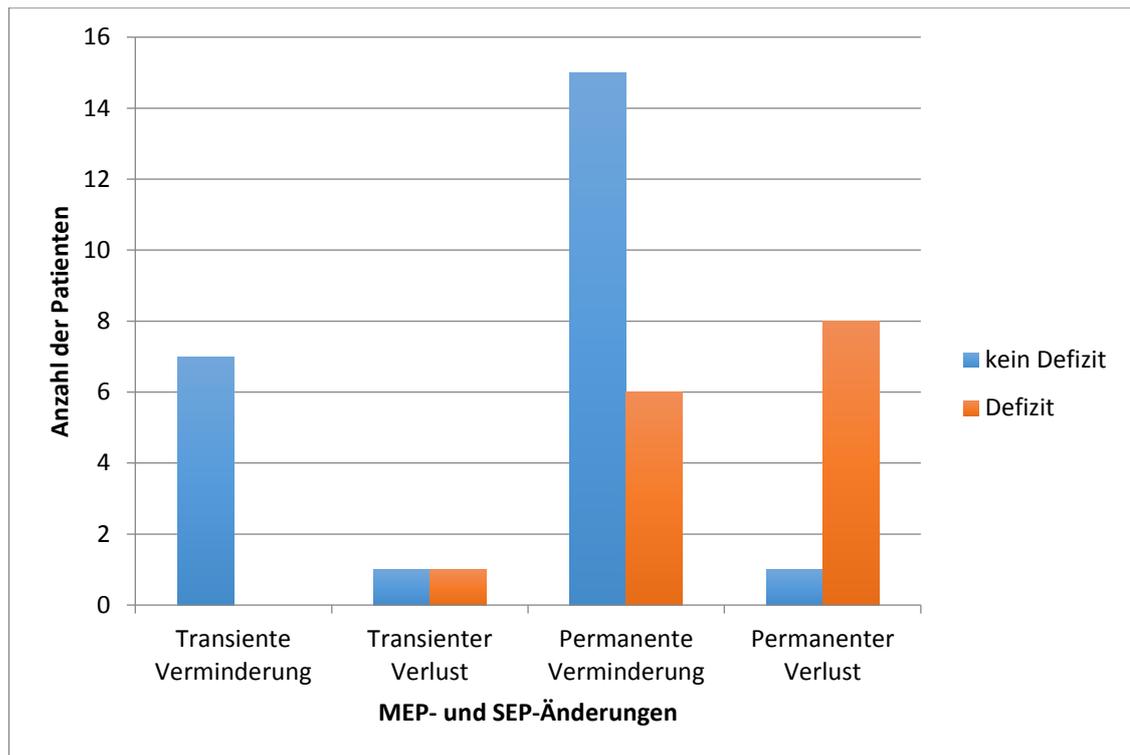


Abb. 13: Auswirkung einer MEP- und SEP-Änderung auf den postoperativen neurologischen Status. (n=39)

Es zeigte sich, dass eine transiente Verminderung des MEP oder SEP keine Auswirkung auf das Behandlungsergebnis haben muss. Ein transienter Verlust dagegen konnte bereits eine mögliche Affektion der langen Bahnen anzeigen, die sich postoperativ in einem neuen, jedoch dauerhaft leichten Defizit manifestierte. Auch eine permanente Verminderung der MEP/SEP Signale barg in 2/3 der Fälle die Gefahr eines postoperativen Defizits. Ein permanenter Verlust der Signale während der Operation führt meist zu einem neurologischen Defizit, wobei allerdings in einem Fall der permanente Verlust zu keinen neuen neurologischen Ausfällen führte.

3.3.2 Auswirkung chirurgisch bedingter MEP- und SEP-Änderungen

Wurden nur die Fälle betrachtet, in denen die Änderung der MEP- und SEP-Werte chirurgisch bedingt waren, zeigte sich ein ähnliches Bild (Abb. 14). Von diesen 19 Patienten erlitten 14 ein postoperatives Defizit. Eine transiente Abflachung der Signale bei drei Patienten führte bei keinem davon zu neuen neurologischen Ausfällen. Die Entfernung eines Hirnstammkavernoms mit transientem SEP-Verlust führte bei einem Patienten zu einer Verschlimmerung der Hemiparese.

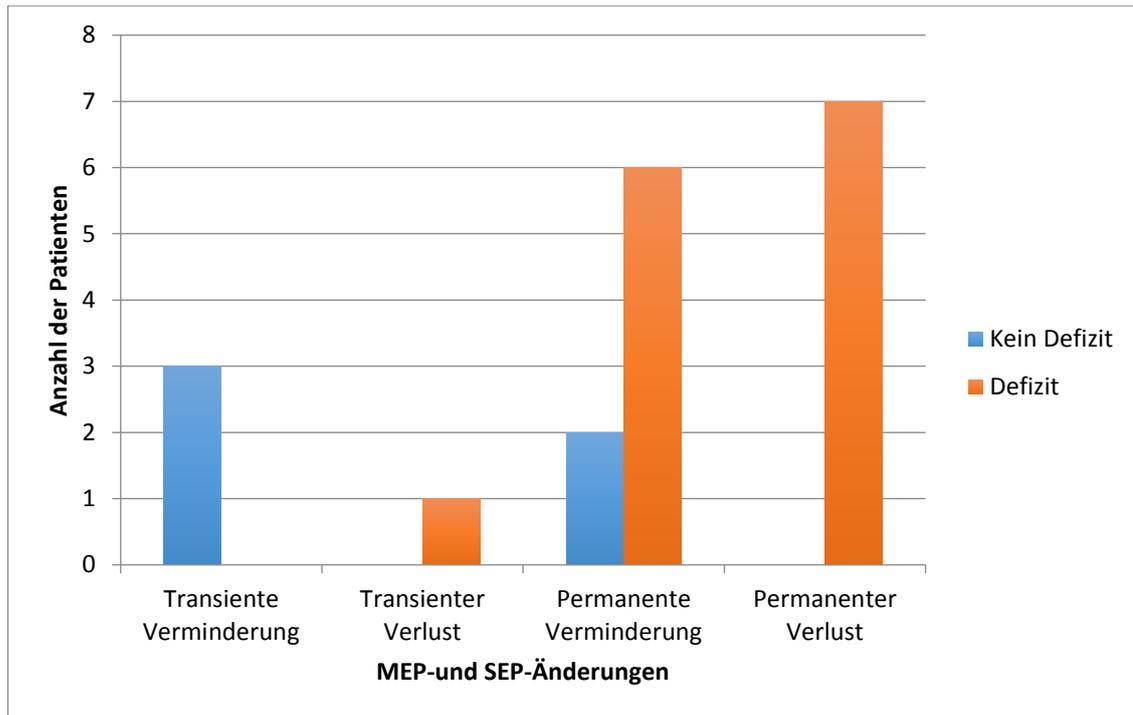


Abb. 14: Auswirkung einer chirurgisch bedingten MEP- und SEP-Änderung auf den postoperativen neurologischen Status. (n=19)

Sechs Patienten mit einer dauerhaften Verminderung der Signalamplituden erlitten erhebliche postoperative Ausfallerscheinungen. Dabei handelte es sich um schwere Hemiparesen (2 Fälle), Hemiataxien (2 Fälle), Hemiplegie (1 Fall) und eine Verschlechterung einer bestehenden Tetraparese (Tabelle 5). Alle sieben Patienten mit permanentem Potentialverlust erlitten Langzeitdefizite, die zu gleichen Teilen zwischen leicht, mittelstark bis stark verteilt waren. Dies war signifikant häufiger im Vergleich zu transienten Veränderungen ($p=0,0097$, exakter Fisher Test) und dauerhaften Verminderungen ($p=0,002$, exakter Fisher Test). Insgesamt war der positiv prädiktive Wert für das Neuromonitoring der langen Bahnen 0,395, der negative prädiktive Wert 0,994, die Sensitivität 0,938 und die Spezifität 0,881. Zur Vereinfachung der Berechnung wurde auf die Betrachtung der Dauer der Signalveränderungen verzichtet.

3.3.3 Aufschlüsselung der neuen neurologischen Defizite

Von den insgesamt 39 Patienten, die während der Operation eine Veränderung der MEP oder SEP erlitten, waren bei 23 bei der Entlassung keine neuen neurologischen Defizite erkennbar (Tabelle 4). Lediglich 15 Patienten zeigten eine Hemiparese, ein weiterer Patient erlitt eine postoperative Komplikation, die zu weiteren neurologischen Ausfällen führte. In 14 Fällen ist eine neue neurologische Ausfallerscheinung auf die chirurgische Maßnahme zurückzuführen (Abb. 14).

Tabelle 5: Klassifizierung und Beschreibung der intraoperativen Veränderungen der MEP und SEP Werte.

Modalität	chirurgisch/ nichtchirurgisch	Dauer	Art	Auslöser	Lage und Art der Läsion	Outcome Entlassung	Outcome nach 3 Mon.	
MEP (n=3)	chirurgisch	transient	Verminderung	intramedulläre Prä- pation des Tumors	Hirnstamm Astrocytom	unverändert	unverändert	
		permanent	Verminderung	intramedulläre Prä- pation des Tumors	Ependymom IV. Ventrikel	Verschlechterung der Tetraparese	leichte Tetraparese, Dysästhesie	
			Verminderung und transienter Verlust	Hirnstammkavernom	schwere Hemi- parese	Exitus aufgrund Lungenembolie		
SEP (n=25)	nichtchirurgisch	transient	Verminderung	Anästhesie	Schädelbasismeningeom	unverändert, aber po Kompl.	Erholung	
				Pneumocephalus	Kleinhirn Medulloblastom IV: Ventrikel	unverändert, aber po Kompl.	unverändert Erholung, aber leichte Ataxie	
		permanent	Verminderung	Verlust	technische Probleme	intramedulläres Astrozytom	unverändert	Progression des Tumors
				Anästhesie	CPA, vestibuläres Schwannom	unverändert, aber po Kompl.	Erholung	
				Duraeröffnung	Hämangioblastom Hirnstamm Kleinhirn	unverändert	unverändert	
	chirurgisch	permanent	Verlust	Verlust	unklar	Hämangioblastom IV. Ventri- kel	mod. Hämialexie unverändert, aber po Kompl.	leichte Hämialexie Erholung
					EVD	Kleinhirn (n=4) Ependymom IV. Ventrikel petrosales Meningeom Ependymom IV. Ventrikel Kleinhirn		
		transient	Verminderung	Verlust	Pneumocephalus	Ependymom IV. Ventrikel Kleinhirn	unverändert Verschlechterung der Hemiparese	unverändert Tetraparese (po Kompl.), ambulato- risch
					Tumorpräparation	Ependymom im IV. Ventrikel Hirnstammkavernom		
					Retraktor intramedulläre Prä- pation des Tumors			

Ergebnisse

Modalität	chirurgisch/ nichtchirurgisch	Dauer	Art	Auslöser	Lage und Art der Läsion	Outcome Entlassung	Outcome nach 3 Mon.
SEP	chirurgisch	permanent	Verminderung	Tumorpräparation entlang Hirnstamm	Ependymom im IV. Ventrikel	Hemiataxie, Radikulopathie unverändert, aber po Kompl.	kein Follow-up
					Hirnstammkavernom	schwere Hemi- parese	Erholung
		Verlust	Tumorpräparation entlang Hirnstamm intramedulläre Prä- paration des Tumors	Meningeom der Schädelbasis	moderate Hemi- parese	leichte Hemiparese	
				Hirnstammkavernom (n=2)	schwere Hemi- parese	leichte Hemiparese	
MEP & SEP (n=11)	nichtchirurgisch	transient	Verminderung	Anästhesie	petrokliviales Meningeom	unverändert	unverändert
		permanent	Verminderung	unklar	Kleinhirn	unverändert, aber po Kompl.	Erholung
	chirurgisch	permanent	Verminderung	Anästhesie Tumorpräparation entlang Hirnstamm	Kleinhirn	unverändert	unverändert
					petrokliviales Meningeom	schwere Hemi- parese	leichte Hemiparese
		permanent* permanent	Verminderung Verlust	intramedulläre Prä- paration des Tumors	Ependymom im IV. Ventrikel Meningeom der Schädelbasis	Hemiataxie Hemiplegie	leichte Ataxie Hemiparese, ambu- latorisch
					petrokliviales Meningeom Hirnstammkavernom (n=2)	unverändert leichte Hemi- parese schwere Hemi- parese	unverändert Tetraparese, ambu- latorisch schwere Hemiparese
Tumorpräparation entlang Hirnstamm	petrocliviales Meningeom (n=2)	schwere Hemi- parese schwere Hemi- parese	schwere Hemiparese	leichte Hemiparese			

MEP: motorisch evoziertes Potential, SEP: somatosensorisch evoziertes Potential, po Kompl: postoperative Komplikationen; EVD externe Ventrikeldrainage, *: permanente Verminderung der SEP, transienter Verlust der MEP

Tabelle 6: Durch die Operation hervorgerufene neue neurologische Ausfälle nach intraoperativer Veränderung der MEP/SEP Signale bei 15 Patienten mit zum Zeitpunkt der Entlassung persistierenden Defizits im Verlauf von 3 Monaten.

Modalität	Klassifikation		Outcome	
	Typ	Dauer	Entlassung	nach 3 Monaten
MEP	Verlust	transient	schwere Hemiparese	Exitus aufgrund Lungenembolie
	Verminderung	permanent	Verschlechterung der Tetraparese	leichte Tetraparese, Dysästhesie
SEP	Verlust	transient	Verschlechterung der Hemiparese	Tetraparese (po Komplikation), ambulanz.
		permanent	moderate Hemiparese	leichte Hemiparese
			schwere Hemiparese	moderate Hemiparese
	Verminderung	permanent	schwere Hemiparese	leichte Hemiataxie
			Hemiataxie, Radikulitis	kein <i>follow up</i>
MEP& SEP	Verlust	permanent	leichte Hemiparese	Tetraparese, ambulanz.
			schwere Hemiparese	schwere Hemiparese
			schwere Hemiparese	leichte Hemiataxie
	Verminderung	permanent	Hemiataxie	leichte Hemiataxie
			schwere Hemiparese	leichte Hemiparese
			Hemiplegie	Hemiparese, ambulanz.

MEP: motorisch evoziertes Potential, SEP: somatosensorisch evoziertes Potential.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Signalveränderungen der langen Bahnen, die unmittelbar durch die Tumorresektion verursacht wurden, in den meisten Fällen zu einer Verschlechterung von bestehenden Hemiparesen oder zu neuen neurologischen Ausfallerscheinungen führten (Tabelle 6). In den meisten Fällen besserten sich diese Defizite bis zur Folgeuntersuchung nach drei Monaten wieder, bildeten sich aber nicht vollständig zurück. Sobald die MEP Werte mit einer Verminderung oder einem intraoperativen Verlust betroffen waren, konnte weiterhin davon ausgegangen werden, dass nach der postoperativen Verschlechterung des neurologischen Status eine Besserung nach drei Monaten ausblieb. Die Signalveränderungen, die andere Ursachen hatten, führten dagegen weit seltener zu derart gravierenden Auswirkungen für die Patienten.

4 Diskussion

Operationen am Gehirn bergen immer die Gefahr, dass während eines Eingriffs Nerven und Nervenbahnen durch direkte oder indirekte chirurgische Schritte beeinträchtigt werden. Für den Patienten bedeutet dies im schlimmsten Fall eine dauerhafte Behinderung. Daher muss im Operationssaal alles unternommen werden, um derartige Folgen so gering wie möglich zu halten. Eine Möglichkeit stellt das IONM dar. Vor allem das Monitoring der SEP und der MEP zeigte in der hier vorgestellten Studie das Potential, neurologische Ausfallerscheinungen vorherzusagen, wenn die Veränderungen in direktem Zusammenhang mit der Tumorresektion bei infratentoriellen Eingriffen standen.

4.1 Leistungen und Einschränkungen des IONM

Das IONM ist eine unschätzbare Hilfe bei der Untersuchung des Nervensystems. Es ersetzt die neurologische Untersuchung des Patienten unter Vollnarkose, wenn dieser nicht kooperieren kann. Dabei können viele unterschiedliche neuronale Verbindungen überprüft werden, darunter auch die Funktion des Hirnstamms und der langen Bahnen des medialen Lemniskus und des kortikospinalen Trakts (Stecker 2012). Trotz einer sorgfältigen Operationsplanung und der genauen Bestimmung der Anatomie des Hirnstamms (Karakis 2013) bergen Eingriffe vor allem im Hirnstammbereich immer die Gefahr der Verletzung dieser Bahnen. Erst die Möglichkeit, während des Eingriffs die Funktion der Nervenbahnen *in situ* zu testen, führte zu sichereren funktionserhaltenen Operationen. Diese Technik minimiert damit auch Defizite der langen Bahnen (Sala *et al.* 2007). Darüber hinaus stehen derzeit keine anderen Verfahren zur Verfügung, um einen nervschonenden Eingriff im infratentoriellen Raum zu ermöglichen.

Die Ableitung der MEP zeigt die Unversehrtheit der motorischen Bahnen und ist seit vielen Jahren etabliert (Burke *et al.* 1992). Die MEP Ableitung wurde bei spinalen (Calancie *et al.* 1991, Kothbauer *et al.* 1998, Kothbauer 2007, Morota *et al.* 1997), supratentoriellen (Neuloh *et al.* 2004 und 2007, Sala *et al.* 2002, Szelényi *et al.* 2005) und infratentoriellen Eingriffen (Sarntheim *et al.* 2011) durchgeführt. Mit diesen Potentialen lässt sich die Integrität des gesamten motorischen Pfads überprüfen. Wir konnten zeigen, dass Änderungen auch bei infratentoriellen Eingriffen eine Beeinträchtigung des kortikospinalen Trakts anzeigen.

Schon seit einiger Zeit werden mittels IONM Vorhersagen für das neurologische *Outcome* getroffen, z.B. bei Operationen zur Behebung mikrovaskulärer Dekompressionen (Kim *et al.* 2010), Schilddrüsenresektionen (Dequanter *et al.* 2015), Eingriffen an der Wirbelsäule (Cheng *et al.* 2014) und Behandlungen von Gehirntumoren (Neuloh & Schramm 2002 und 2004). Vor allem bei spinalen Operationen ist das MEP und SEP Monitoring sehr hilfreich (Kothbauer 2007). Vorhersagen für das neurologische *Outcome* bei den Patienten mit Herzstillstand oder Patienten, die perioperativ einen Schlaganfall erleiden, können mit Hilfe der abgeleiteten SEP ebenfalls getroffen werden (Kane & Oware 2015, Nwachuku *et al.* 2015).

Allerdings gibt es Einschränkungen, die den effektiven Einsatz des IONM erschweren. So ist es bei hypertensiven oder übergewichtigen Personen schwerer, die MEP-Messung durchzuführen (Deiner *et al.* 2010). In der hier vorgelegten Studie konnte das IONM bei allen Patienten, die einem infratentoriellen Eingriff unterzogen wurden, eingesetzt werden und insbesondere die MEP und SEP konnten erfolgreich bei allen Patienten abgeleitet werden.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Anwendung dieser Überwachung stellte für die Patienten keine nachweisbaren Beeinträchtigungen dar und führte nicht zu Spätfolgen. Dies stimmt mit den Befunden in der Literatur überein.

Jedoch ist inzwischen über Herzprobleme während des MEP Monitoring bei einem Patienten mit einer bekannten Herzrhythmusstörungen berichtet worden (Bicket *et al.* 2014), somit wird bei Patienten mit einem Defibrillator von einem MEP-Monitoring abgeraten, da dieser durch die Stimulation der Nervenbahnen ausgelöst werden kann, wenn er nicht abgeschaltet wird. Weitere Nebenwirkungen waren Zungenbisse, Verbrennungen der Kopfhaut, in einem Fall ein Kieferbruch und ein Patient hat die Prozedur bewusst miterlebt (Jameson 2012, MacDonald 2006). Bei den Teilnehmern der hier vorgelegten Studie wurden keine derartigen Nebenwirkungen beobachtet.

Gleichzeitig häufen sich aber auch Stimmen, die im IONM nur eine Beruhigung für den Operateur sehen und die Vorteile für die Patienten anzweifeln, da durch das Monitoring selbst sich die Rate der Verletzungen nicht unbedingt reduzieren lassen (Calo *et al.* 2013 und 2014). Diese vorgenannten Beobachtungen zeigen jedoch alle, dass das IONM zumindest einen positiven Vorhersagewert besitzen und das Monitoring von

MEP und SEP den Operateur auf das postoperative Szenario vorbereiten. Allerdings ist die Reduktion der Wertigkeit des IOMs auf den positiven Vorhersagewert kritisch zu sehen, da es bei der Interpretation der intraoperativen Veränderungen der Evozierten Potenziale zu Missverständnissen kommen kann, die in eine eher nihilistischen Sichtweise münden.

Bevor jedoch die Folgen einer Änderung der MEP und/oder SEP-Werte diskutiert werden können und damit eine Aussage über deren Vorhersagewert auch bei infratentorialen Eingriffen gemacht werden kann, werden zunächst die Ursachen betrachtet, die zu einer Änderung führen.

4.2 Parameter, die das IONM beeinflussen

Von den analysierten 210 Fällen konnte bei 39 Veränderungen in mindestens einem dieser beiden Parameter festgestellt werden. Bei 20 dieser Patienten lag der Grund dafür nicht primär in der Arbeit des Operateurs sondern in anderen Ereignissen. In 19 Fällen konnten die Variationen auf den Eingriff direkt zurückgeführt werden (0).

4.2.1 Lagerung des Patienten und Anästhesie

Von den 20 nichtchirurgischen Signalveränderungen der SEP und MEP Ableitungen während eines infratentoriellen Eingriffs waren acht die Folge eines Pneumocephalus (Abb. 11), der auch durch die Lagerung des Patienten ausgelöst werden kann. Oder es handelte sich um Probleme, die in der Anästhesie ihre Ursache hatten (3.2.1).

Der Pneumocephalus tritt durch eine Verschiebung des Hirnparenchyms durch Liquorverlust oder die Massenentfernung eines Tumors auf. Häufig assoziiert wird der Pneumocephalus mit der halbsitzenden Lagerung des Patienten. Mit wenigen Ausnahmen war die halbsitzende Lagerung die Standardlagerung für Eingriffe der hinteren Schädelgrube in dieser Kohorte. Trotz kontroverser Diskussion ist diese Positionierung hierbei von Vorteil, da das Operationsgebiet von Liquor- und Blutverunreinigungen sauber gehalten werden kann. So muss die Lagerung als möglicher Auslöser für einen Pneumocephalus bei einer Beurteilung der intraoperativen evozierten Potentialänderungen berücksichtigt werden (Samii & Tatagiba, 1992). Die Verteilung der Luft kann dabei nicht präzise vorhergesagt werden, tritt aber meist auf der operierten Seite auf. Der Gebrauch von multiplen Stimulationselektroden zur Auslösung der transkraniellen elektrischen Stimulation, sowie die zusätzliche Beurteilung der gesunden Seite

hilft dabei, zwischen richtig positiven und falsch negativen Veränderungen der evozierten Potentiale aufgrund eines Pneumocephalus zu unterscheiden. Dennoch gibt es Fälle, bei denen die Ursache der Änderung nicht eindeutig festgestellt werden kann.

Eine Veränderungen der SEP in Abhängigkeit von der Lagerung des Patienten und dem dabei auftretenden Pneumocephalus ist aus der Literatur seit langem bekannt (Paisansathan *et al.* 2003, Sloan 2010, Wiedemayer *et al.* 2004). Auch die Veränderung des MEP als die unmittelbare Auswirkung einer Luftansammlung im Gehirn ist in der Literatur zu finden (Kombos *et al.* 2001). Stettin und seine Mitarbeiter (2012) beobachteten die Auswirkungen der Umlagerung eines Patienten sehr detailliert. In diesem Fall verschlechterte sich das MEP nach der Aufrichtung, normalisierte sich aber innerhalb der nächsten 15min. Parallel konnte auch eine Verminderung der Amplitude der MEP-Ableitungen festgestellt werden. Auch ohne die Entwicklung eines Pneumocephalus scheint die halbsitzende Lagerung einen erheblichen Einfluss auf die Werte von MEP und SEP zu haben (Samii *et al.* 1989, Yvert *et al.* 2001).

In einem weiteren Fall führte bereits die Eröffnung der Dura zu einer Veränderung der MEP (Abb. 11). Dies könnte zur frühen Entwicklung eines Pneumocephalus geführt haben (Goodie & Traill 1991). Weiterhin führte eine externe Ventrikeldrainage zur Veränderung der SEP-Ableitung. Auch hier könnte es sich in der weiteren Folge um die Auswirkungen eines Pneumocephalus durch Liquordrainage handeln. Insgesamt ist es möglich, dass die tatsächliche Anzahl der Veränderungen, die auf einen Pneumocephalus zurückgeführt werden kann, hier möglicherweise zu niedrig ist. Dies liegt darin begründet, dass der Pneumocephalus zwar als Grund für die Veränderung der evozierbaren Signale erkannt wurde, jedoch in der Dokumentation nicht eingeschlossen wurde.

In insgesamt sieben weiteren Fällen kam es durch die Anästhesie zu einer Veränderung der SEP, in zweien dieser Fälle zusätzlich zu einer Veränderung der MEP (3.2.1). Die Verringerung der evozierbaren Signale aufgrund der Verwendung halogenierter flüchtiger Substanzen ist bekannt. Daher wurden die Eingriffe zu dieser Studie mit Remifentanyl und Propofol durchgeführt (2.3). Allerdings können auch diese Substanzen zur Reduzierung der MEP und SEP führen.

Der Einsatz von Propofol gilt als nicht problematisch für die Ableitung der SEP, diese wird als verlässlich und stabil beschrieben (Huotari *et al.* 2004, Kalkman *et al.* 1991a und b, Strahm *et al.* 2003). Allerdings beeinflusst eine Anästhesie mit Propofol die Ab-

leitung der MEP-Signale in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration, Zeitdauer der Verabreichung und dem Vorhandensein bestehender Verletzungen des Nervensystems (zusammengefasst in Stecker 2012, Furmaga *et al.* 2014). Dennoch bleibt Propofol das Anästhetikum der Wahl, auch bei einer geplanten Ableitung der MEP (MacDonald *et al.* 2013). Es ist anzunehmen, dass eine Erhöhung der Anästhetikakonzentration dann als ursächlich für die beobachteten Veränderungen angenommen wurde, wenn alle anderen Ursachen ausgeschlossen oder zu diesem Zeitpunkt sehr unwahrscheinlich angesehen wurden. Eine durch die Blutkonzentration gesteuerte Anästhesie wurde während dieser Eingriffe nicht durchgeführt, sodass die individuelle Verteilung des lipophilen Propofols unbekannt bleibt und mutmaßlich zu ausgeprägteren SEP-Veränderungen bei einigen wenigen Patienten führte. Diese Annahme der Ursache für die Signalveränderung basiert auf der Erfahrung und den Beobachtungen des Anästhesisten und des Spezialisten für das Neuromonitoring.

Ein Eingriff führte zur Reduktion des SEP, ein weiterer zur Reduktion von MEP und SEP, ohne, dass Gründe dafür genannt werden konnten (Abb. 11). Diese können auch im Vorbestehen neurologischer Defizite oder in einer subklinischen Affektion der jeweiligen Bahnsysteme liegen. Ein weiterer Patient zeigte während des Eingriffs Änderungen des SEP. Die Gründe waren technisch bedingt und werden in diesem Rahmen nicht weiter diskutiert.

4.2.2 Histologie und Lage der Raumforderung

Signalveränderungen im IONM werden von der Histologie und der Lage der Raumforderung beeinflusst. Während die Resektion eines gewebeinfiltrierenden Tumors mit einer eher eine Beeinträchtigung auch der langen Bahnen erwarten lässt, besteht diese Gefahr bei einer deutlich abgegrenzten Tumorenität weniger. Auch die Lage des Tumors in enger Nachbarschaft zu somatosensiblen oder motorischen Leitungsbahnen, oder deren vaskulärer Versorgung, führt mit höherer Wahrscheinlichkeit zur Signaländerungen in den abgeleiteten Potentialen. Diese Gefahr verringert sich mit zunehmendem Abstand zu den überwachten Leitungsbahnen. Die Signalveränderungen, die unmittelbar mit der Resektion in Verbindung stehen, erfolgen meist als direkte Antwort auf ein chirurgisches Manöver.

Kavernome

Hirnstammkavernome beeinträchtigen oft bereits durch den Tumor selbst wichtige Leitungsbahnen. Es wurden über Störungen des Trigemiusnervs, des Gesichtsnervs, des *N. vestibulocochlearis* und kaudaler Hirnnerven berichtet. Zusammen mit diesen Hirnnervdefiziten sind auch die Defizite der langen Bahnen gut dokumentiert (Abla *et al.* 2011, Bruneau *et al.* 2006, Huang *et al.* 2010, Wang *et al.* 2003). Die Signalveränderung als unmittelbare Folge der Resektion passiert in sehr vielen Fällen während der Operation von Hirnstammkavernomen. Bei diesen Eingriffen kommt es auch häufig zu postoperativen neurologischen Defiziten (de Aguiar *et al.* 2012).

Diese Signalveränderungen der MEP und SEP konnten wir in unserer Gruppe der Kavernome ebenfalls sehen: Im Verlauf dieser Operationen kam es fast in jedem Fall zu einer Veränderung in mindestens einem der beiden evozierbaren Potentiale der langen Bahnen (Abb. 12). Es wurden in vier Fällen Änderungen der SEP, in einem eine Änderung der MEP und in zwei Fällen Änderungen in beiden Messwerten festgestellt (Tabelle 4). In annähernd allen (87,5%) Kavernomoperationen wurden damit vor allem die sensorischen langen Bahnen in Mitleidenschaft gezogen wurden. Dies trat in der Regel bei der intramedullären Präparation des Tumors auf (Tabelle 5). Daher wird in der Literatur empfohlen, während der Operationsplanung die SEP mit zu berücksichtigen, um damit auch das postoperative *Outcome* abschätzen zu können (McLaughlin & Kelly 2013).

Der Eingriff, der nur eine MEP-Veränderung verursachte, wurde im pontomesenzephalen Bereich durchgeführt Dabei konnte im IONM auch festgestellt werden, dass dieser Patient von Beginn an nur sehr schlecht reproduzierbare und Amplitudengeminderte SEPs der linken Seite zeigte, die mit einer Hemihypästhesie und einer präoperativen Beinschwäche der linken Seite einhergingen. Vermutlich waren die sensorischen Bahnen bereits im Vorfeld der Operation so stark geschädigt, dass eine eventuelle intraoperative Beeinträchtigung auf elektrophysiologischem Weg nicht mehr nachzuweisen war. Dieser Kavernompatient verstarb in der Rehabilitation.

Astrozytome

Von den drei Eingriffen am Hirnstamm zur Beseitigung von Astrozytomen zeigte einer der Patienten eine transiente Änderung der MEP (Tabelle 5). Astrozytome wachsen innerhalb des Gehirnparenchyms und eine intraoperative Änderung der MEP Signale ist

aus der Literatur bekannt, wobei in diesem Fall aus der Literatur bereits bei Beginn der Operation nur das MEP der linken Extremitäten abgeleitet werden konnte (Tanaka *et al.* 2005).

Ependymome

Bei den 21 Operationen an Ependymomen des IV.Ventrikel kam es in drei Fällen zu Veränderungen der MEP/SEP-Werte, je einmal waren MEP und SEP alleine betroffen, einmal beide Parameter (Tabelle 5). Weiterhin zeigte sich im Verlauf der einzigen Ependymomresektion im Kleinhirnbrückenwinkel eine Veränderung der SEP. Durch die Lage der meisten Ependymome am Boden des IV. Ventrikel werden der *N. abducens* und der *N. facialis* in Mitleidenschaft gezogen. Ein Eingriff zur Resektion wird weiterhin erschwert, da in diesem Bereich auch wichtige Hirnnervenkerne liegen. Der relativ geringe Anteil der Änderung der evozierten Potentiale verglichen mit der Gesamtzahl der Operationen kann mit einer restriktiven operativen Strategie und dem intentionellen Belassen von Tumorresten zusammenhängen.

Meningeome

Eine weitere Klasse der Tumore, bei deren chirurgischer Entfernung relativ häufig eine Änderung der evozierten Potentiale festgestellt werden konnte, waren die Meningeome der Schädelbasis (25 insgesamt, 6 mit MEP/SEP-Änderung, siehe 3.2.3). In einem Fall änderte sich nur das SEP, in fünf Fällen beide Parameter, MEP und SEP (Tabelle 5). Vier Fälle, die eine intraoperative Auswirkung auf beide Parameter zeigten, waren petroclivial zwei weitere Meningeome in der Schädelbasis führten zu einer MEP und SEP-Änderung bzw. nur zur SEP-Änderung.

Da das Operationsgebiet in einem hocheloquenten Areal liegt, wird standardmäßig die Funktion der Hirnnerven kontrolliert (Neu *et al.* 1999). Eine weitere wichtige Tatsache ist, dass im Operationsbereich an der Grenze zwischen dem Tumor und dem Hirnstamm die Gefäße liegen, die den Hirnstamm versorgen. Daher ist es notwendig, auch die langen Bahnen, nicht nur die Hirnnerven zu überwachen, um Beeinträchtigungen, die durch eine mangelhafte vaskuläre Versorgung hervorgerufen werden, sofort erkennen zu können und den Eingriff entsprechend gestalten zu können.

In der Literatur wird über eine signifikante und permanente Verminderung von Amplitude und Latenz der abgeleiteten MEP bei einer Operation eines petroclivialen Meningeoms berichtet (Son *et al.* 2012). Allerdings zeigten weitere Studien auch, dass

durch die Anpassung der Operationsstrategie nach dem Abfall der MEP Ableitungen unter einen vorher vereinbarten Wert, sowohl für Amplitude als auch für die Latenz, bei Eingriffen am Hirnstamm in vielen Fällen zu einem positiven *Outcome* führen. Vor allem ein Abfall der MEP durch mechanische Beeinträchtigungen der Bahnen während des Eingriffs kann schnell erkannt und behoben werden. Eine Gefahr für neue Defizite scheint vor allem dann zu bestehen, wenn die Reizstärke, die zur Aktivierung eingesetzt wird, um über 20mA erhöht werden muss (Neuloh *et al.* 2009), oder die Amplitude um mehr als 50% abfällt (Sarnthein *et al.* 2011). Als Konsequenz wird daher von beiden Arbeitsgruppen das Regime einer frühzeitigen Warnung bei einer MEP-Änderung favorisiert. Dieses Vorgehen können wir mit unseren Daten stützen. Damit zeigt sich, dass die Methode der Evozierten Potentiale in Bezug auf die Warnkriterien sich bei infratentoriellen Prozessen eher wie bei supratentoriellen Eingriffen verhält. Das für spinale Eingriffe geltende Alles-Oder-Nichts Gesetz als Warnkriterium greift bei infratentoriellen Eingriffen zu kurz. Denn wir konnten zeigen, dass auch MEP-Veränderungen von neurologischen Defiziten gefolgt werden, und nicht nur MEP-Verluste. Alle permanenten MEP-Verminderungen ohne SEP-Veränderungen führten postoperativ zu neuen Defiziten (n=2). Wenn zu den MEP-Verminderungen auch SEP-Änderungen verzeichnet wurden, war in drei von sechs Fällen ein neuer neurologischer Ausfall feststellbar (Tabelle 5).

Sowohl die Histopathologie als auch die Lokalisation der Läsion sind prädiktiv für intraoperative Veränderungen der evozierten Potentiale. Vor allem sind intraparenchymale Hirnstammläsionen und Läsionen neben dem Hirnstamm stark mit MEP und SEP Veränderung verbunden, wohingegen Operationen in der Kleinhirnregion oder an der Schädelbasis weniger zu messbaren Beeinträchtigungen der langen Bahnen führten.

4.2.3 Potentielle Läsionsmechanismen

Insbesondere bei in- und extrinsischen Hirnstammtumoren ist die Verletzung der vaskulären Hirnstammversorgung eine gefürchtete operative Komplikation. Die Verletzung der Perforansarterien während der Tumorsektion oder aber ein durch Manipulation induzierter Vasospasmus ist die häufigste Ursache von postoperativen Ischämien. Aufgrund der komplexen vaskulären Versorgung des Hirnstamms mit zahlreichen kleinen Gefäßterritorien ist eine Überwachung mittels der AEP, SEP und MEP unabdingbar.

Neben diesen direkten Effekten kann es auch indirekt durch eine Reduktion der Versorgung der Nervenbahnen mit Blut und Sauerstoff zu Änderungen der evozierbaren Potentiale kommen. Eine Änderung der SEP folgt zunächst einer Unterversorgung der Nervenbahnen mit Blut und Sauerstoff, durch die eine Blockade in der Weiterleitung entsteht. Im Zusammenhang mit der chirurgischen Maßnahme kann schon ein geringer Blutdruckabfall zu auffallenden Änderungen der SEP führen, die sich aber nach der Stabilisierung des Blutdrucks wieder normalisieren. In den Patientendaten, die der hier vorgelegten Studie zugrunde liegen, waren nicht in allen Fällen Daten zur Blutdrucksituation mit eingeschlossen. Daher kann eine als chirurgisch bedingt eingestufte MEP- oder SEP-Änderung dadurch revidiert worden sein.

Dieser Effekt kann aber auch indirekt durch die Ausübung von Druck auf Axone über eine damit verbundene Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration ausgelöst werden, ohne dass es zu einer mechanischen Läsion der Nervenbahnen kommt (Seyal & Mull 2002). Eine Erhöhung der extrazellulären Kaliumionenkonzentration wird auch für eine Reduktion der MEP-Amplituden als eine der Ursachen diskutiert (Iacovelli *et al.* 2011). Eine Senkung der Ca^+ -Konzentration kann durch eine Spülung erreicht werden, jedoch fehlen bisher direkte Daten, die den Einfluss der Spülung auf eine Änderung der evozierbaren Signale belegen.

In den meisten Fällen kann ein Abfall der Signale durch eine Verbesserung der Versorgung mit Blut und Sauerstoff mittels einer Erhöhung des Blutdrucks entgegengewirkt werden. Der direkte Effekt während eines Eingriffs warnt den Operateur innerhalb kürzester Zeit vor den drohenden Risiken. Vor allem wenn der Zeitpunkt der Änderung direkt mit einem chirurgischen Manöver korreliert (Zhuang *et al.* 2014). Somit kann der dauerhafte Verlust der MEP-Signale verhindert werden, indem die Operation unterbrochen wird, eine Spülung durchgeführt wird. Die zusätzliche Erhöhung des Blutdrucks unterstützt diesen Effekt.

Zusammenfassend ist damit festzustellen, dass neben der Lokalisation des Tumors in der Nähe von langen Bahnen auch die Blutversorgung der Nerven während der Operation für eine Veränderung der evozierbaren Potentiale verantwortlich sein kann. Weiterhin sind auch von außen leichter beeinflussbare Parameter wie die Lagerung des Patienten und die zur Anästhesie eingesetzten Substanzen möglicherweise an einer intraoperativen Änderung der evozierbaren Potentiale der langen Bahnen beteiligt.

4.3 Risiken für ein schlechtes *Outcome*

Um die Aussagekraft des intraoperativen Neuromonitorings der langen Bahnen anhand der evozierbaren Potentiale MEP und SEP abschätzen zu können, müssen zunächst die Qualitäten der Veränderungen dem entsprechenden postoperativen neurologischen Status der Patienten gegenübergestellt werden. Folgende Aspekte werden dabei genauer betrachtet: Chirurgie als Auslöser, Dauer der Änderung, betroffene lange Bahn, Lokalisation der Raumforderung.

In den hier gezeigten Fällen kam es nur bei drei Patienten zu einer intraoperativen Veränderung alleinig der MEP Signale (Tabelle 6). Eine permanente Veränderung dieses Parameters zeigte ein schweres postoperatives Defizit an. Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur. Einer intraoperativen Veränderung der MEP folgt in der Regel ein postoperatives neuromotorisches Problem. Diese Aussage trifft nicht nur für Eingriffe im infratentoriellen Raum zu (Fukuda *et al.* 2013, Gempt *et al.* 2013, Landazuri & Eccher 2013, Neuloh *et al.* 2009, Szeleni *et al.* 2010, Yue *et al.* 2014). Eine vorübergehende Änderung hatte in der hier vorliegenden Studie allerdings keine Konsequenzen (Tabelle 6).

Werden während der Prozedur Veränderungen der SEP durch nichtchirurgische Maßnahmen festgestellt, deuten diese in der Regel nicht auf ein neurologisches Problem hin. Kommt es allerdings durch die chirurgische Maßnahme selbst zu einem Verlust der abgeleiteten SEP, wobei es unerheblich ist, ob diese Veränderungen nur vorübergehend oder permanent sind, deuten diese auf die Manifestierung neuer neurologischer Ausfallerscheinungen hin. Dieser hohe Vorhersagewert der SEP Ableitungen stimmt mit den Berichten der letzten drei Jahrzehnte überein (Bejjani *et al.* 1998, Gentili *et al.* 1985, Kombos *et al.* 2009, Wiedemayer *et al.* 2004). Diese neurologischen Defizite können in der Erweiterung ebenfalls festgestellt werden, wenn beide Parameter, MEP und SEP während der Operation beeinträchtigt wurden. Nur in einem Fall erlitt ein Patient trotz der permanenten Verminderung der MEP und SEP während der Resektion eines petroclivialen Meningeoms keine neuen neurologischen Defizite (Tabelle 5).

4.3.1 Chirurgisch bedingte Änderungen

Durch chirurgische Manipulation bedingte Veränderungen, unabhängig von den davon betroffenen Signalen, führten in der Regel zu erheblichen neuen neurologischen Ausfäl-

len (Tabelle 6). Entsprechend des betroffenen Bahnsystems resultierten daraus Hemiparesen und Hemiataxien, oder eine Verschlimmerung einer Tetraparese, die sich in der Folge nur wenig besserte. In zwei Fällen folgte dem permanenten Verlust der MEP und SEP eine schwere Hemiparese, die sich nach drei Monaten noch nicht gebessert hatte.

Veränderungen der MEP oder SEP Werte, die nicht primär chirurgische Ursachen hatten, waren in der Regel nicht mit einer postoperativen neurologischen Verschlechterung verbunden (Tabelle 5). Auch die während einer Operation als permanente Veränderungen oder als permanenter Verlust klassifizierten Messungen waren in der Regel nach dem Eingriff reversibel. Nur in einem einzigen Fall führte die Resektion eines Ependyoms am IV. Ventrikel zu einem permanenten Verlust der SEP, der dem Auftreten eines Pneumocephalus zugeschrieben wurde. In diesem Fall entwickelte der Patient eine moderate Hemiataxie, die sich zwar besserte, aber nicht ausheilte. Eine Erklärung dafür ist, dass durch die nichtchirurgische Signaländerung eine weitere, chirurgisch bedingte Veränderung der SEP maskiert wurde und die postoperativen neuronalen Defizite letztendlich auf dieser versteckten Ursache zurückzuführen sind.

4.3.2 Dauer der Veränderungen

Im Weiteren wurde untersucht, inwieweit die Dauer der Veränderungen mit dem *Outcome* korrelierte. Dabei war von besonderem Interesse, ob die Veränderungen dem „Alles-oder Nichts-Gesetz“ der spinalen Operationen, oder dem 50% Warnkriterium der supratentoriellen Operationen folgte.

Die Patienten, deren IONM in diese Studie eingeflossen sind, zeigten in neun Fällen eine transiente Verminderung oder einen transienten Verlust von MEP und/oder SEP, wobei nur ein Patient ein neues neurologisches Defizit entwickelte (Tabelle 3, Abb. 13, Abb. 14). Alle anderen Patienten erholten sich nach dem Eingriff und zeigten nach drei Monaten keinerlei neurologische Folgen. Im Fall des Patienten mit neuen neurologischen Defiziten kam es gleichzeitig zu weiteren Komplikationen und er verstarb kurz nach der OP. Eine nur transiente Verschlechterung der Signale der langen Bahnen scheint daher kein Alarmsignal für ein drohendes neurologisches Defizit zu sein. Im Gegensatz dazu sind in der hier vorliegenden Studie permanente Veränderungen der MEP und/oder SEP starke Anzeichen für eine drohende neurologische Ausfallerscheinung (Tabelle 6).

Bei infratentoriellen Eingriffen ist somit der Effekt, den die Potentialveränderungen der langen Bahnen hervorrufen, einer Mischung der beiden Regeln, die für die supratentoriellen und die spinalen Eingriffe gelten. Ein dauerhafter Verlust der MEP und/oder SEP-Signale, der durch ein chirurgisches Manöver hervorgerufen wurde, führt zu einem lange anhaltenden neurologischen Ausfall. Dies stimmt überein mit den Befunden der Arbeitsgruppe um Neuloh (Neuloh *et al.* 2009), in deren Studie eine permanente schwere Parese nur nach einem irreversiblen Verlust der MEP-Signale zu verzeichnen war und eine transiente neue Parese nur nach einer zumindest teilweise irreversiblen Veränderung.

4.4 Gründe für falschpositive und falschnegative Befunde

Um die Aussagekraft der intraoperativen Potentialänderungen für das postoperative neurologische *Outcome* qualitativ einschätzen zu können, muss zunächst einmal beleuchtet werden, warum es zu falschpositiven und falschnegativen Befunden kommen kann. Dazu werden diese einzeln betrachtet und eine mögliche Begründung vorgestellt.

4.4.1 Falschpositive Befunde

Falschpositive Befunde sind intraoperative SEP und/oder MEP-Änderungen, ohne dass postoperativ ein neuer neurologischer Ausfall festgestellt werden konnte (Tabelle 2, Tabelle 5). Von den 39 Patienten, die eine Veränderung der SEP- und/oder MEP-Signale zeigten, trugen 23 (59%) postoperativ keine neuen Defizite davon und zählen damit zu dieser Gruppe. Diese Patienten sind von besonderem Interesse, da sich hier auch die Fälle finden, bei denen zwar intraoperativ eine Änderung der SEP und/oder MEP Signale stattgefunden hat, durch eine chirurgische oder sonstige intraoperative Maßnahme aber ein permanenter Schaden abgewendet werden konnte. In der gängigen chirurgischen Praxis werden diese reversiblen Signalveränderungen allerdings meist in der Statistik nicht berücksichtigt und die Informationen darüber gehen am Ende des Eingriffs verloren (Skinner & Holdefer 2014).

Ein wichtiges Kriterium für die postoperative Erholung ist die Fähigkeit der Nervenbahnen zur intraoperativen und postoperativen Regeneration, nachdem sie traumatisiert wurden. In den meisten Fällen, in denen unmittelbar nach der Operation ein neues neurologisches Defizit beobachtet wurde, erfolgte eine Besserung des Befundes innerhalb der ersten drei Monate. Über diese Fähigkeit von Nervenfasern des Zentralen Nerven-

systems ist bisher wenig bekannt. Die Regeneration von Nervenbahnen, die vollständig durchtrennt wurden, ist im ZNS bisher nur im Tierversuch möglich. Dem ZNS fehlt im Gegensatz zum peripheren Nervensystem die Fähigkeit, Axone nachwachsen zu lassen. Auch ist bisher nicht eindeutig bestimmt, wie lange Nervenbahnen Traumata während einer Operation ausgesetzt sein müssen, bevor sie die Regenerationsfähigkeit verlieren und endgültig zerstört sind.

In einer Untersuchung, die an Ratten durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass eine Quetschung des Rückenmarks mittels eines Ballondilatators bis zu dem Punkt, dass keine SEP mehr abgeleitet werden konnten, grundsätzlich reversibel ist. Erst wenn dieser Zustand mehr als 15min andauerte, wurden postoperativ neurologische Ausfälle festgestellt (Morris *et al.* 2013). Diese Tatsache kann erklären, warum transiente Verminderungen und auch Verluste der SEP über einen nicht zu langen Zeitraum damit einhergehen, dass postoperativ kein neuer neurologischer Defekt festzustellen ist. Andererseits ist ein transienter Verlust, der über einen längeren Zeitraum besteht eine gute Vorhersage für neue neurologische Ausfallerscheinungen. Die Funktion der Nerven kann jedoch über einen längeren Zeitraum regenerieren. Dies zeigte sich im *Follow-up* drei Monate nach der Entlassung (Tabelle 5). Bei diesem Vorgang könnte es sich um eine plastische Veränderung im Gehirn handeln. Diese Reorganisation des ZNS könnte als Mechanismus dienen, dass ausgefallene Bereiche oder Leitungsbahnen von anderen Strukturen ersetzt werden können.

Fehlende oder sich erholende motorische Defizite trotz des Verlustes der MEP können folgendermaßen erklärt werden (Maurer *et al.* 2005, Murakami & Okada 2006, Neuloh *et al.* 2004, Okada *et al.* 1983):

- (1) die Unfähigkeit zur Depolarisation der Wirbelsäulen- α -Motorneuronen in Folge der räumlichen und zeitlichen Summation von mehreren absteigenden D-Wellen
- (2) das als "MEP-Fading" bezeichnete Phänomen, ein Effekt, der besonders bei lange dauernden spinalen Operationen bekannt ist (MacDonanld *et al.* 2004). Dieses ist bei infratentoriellen Prozessen und dem hier verwendeten Konstantstromstimulator bislang nicht systematisch untersucht, erscheint aus empirischer Erfahrung nicht relevant zu sein.

Bei supratentorieller operativer Intervention führen selbst kleinere Änderungen, wie eine Zunahme der motorischen Schwelle oder eine Amplitudenverminderung, zu lange

andauernden neurologischen Beeinträchtigungen. Im Falle von geringfügigen Änderungen sind diese leichter ausgeprägt. Dabei sind in der Regel auch die involvierten Teile des *Tractus corticospinalis* betroffen, was mittels einer postoperativen kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) gezeigt werden konnte (Couldwell *et al.* 1996, Heisel 2007, Morota *et al.* 1995, Picton & Hillyard 1974, Szelényi 2010, Zentner *et al.* 1992).

Ein weiterer Grund für falschpositive Bewertungen des IONM ist die Empfindlichkeit der Messungen und die Schwelle, bei der ein Alarm an den Operateur weitergereicht wird. Weiterhin können auch Ermüdungserscheinungen des ständig gereizten Nervs für den Abfall der Werte verantwortlich sein, ohne dass es sich dabei um eine echte Schädigung des Nervs handelt (Kluger *et al.* 2012). Vor allem die Anfälligkeit der MEP für falschpositive Bewertungen stellt sich als problematisch für die weitere klinische Verwendbarkeit dar (Zhuang *et al.* 2014). Der derzeitige Stand der Forschung ist, dass anhaltende Verminderungen der MEP über 50% mit neuen Defiziten assoziiert sind (Kombos *et al.* 2001, Zhou & Kelly 2001). Die erste Schwierigkeit liegt aber bereits in der Bestimmung der Normalwerte vor der eigentlichen Operation, da selbst ein einzelnes Individuum eine starke Variabilität in den MEP-Ableitungen hat. Weiterhin wird vorgeschlagen, in die Bewertung der MEP-Ableitungen nur die Ereignisse einzubeziehen, die unmittelbar auf kritische Manöver des Operateurs folgen, da damit die Rate der falschpositiven Bewertungen erheblich reduziert werden kann (Zhuang *et al.* 2014).

Auch im präoperativen Blutdruck des Patienten kann ein Grund für eine falschpositive Änderung der Signale der langen Bahnen liegen. Untersuchungen der intraoperativen Veränderung des SEP Neuromonitoring Signals in Abhängigkeit vom präoperativen Blutdruck wurden durchgeführt. Dabei zeigte sich bei Nichthypertonikern, dass ein Blutdruck über 140mmHG direkt vor Beginn des Eingriffs während der Operation stark abfällt. Dies kann zu einer Reduzierung der SEP-Werte führen und damit eine intraoperative Schädigung vortäuschen. Dieser Effekt ist allerdings bei einem chronisch erhöhten Blutdruck nicht feststellbar (Kumar *et al.* 2014). Andererseits kann ein derartiger Effekt auch eine tatsächliche Schädigung maskieren. Wenn alle Modalitäten sich gleich verhalten, also eine Verminderung der SEP und MEP an allen Stellen feststellbar ist, dann handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen Anästhesieeffekt.

4.4.2 Falschnegative Befunde

Falschnegative Befunde sind im Zusammenhang mit der hier vorgestellten Studie fehlende SEP und/oder MEP-Änderungen während des IONM, die trotzdem von einem postoperativen, neuen neurologischen Ausfall gefolgt werden (Tabelle 4). Ein Teil dieser Fälle wird allerdings vom IONM der zusätzlich aufgezeichneten Parameter abgedeckt. Von den 210 in die Untersuchung aufgenommenen Fällen zeigten 73 eine Veränderung der BAEP, coMEP, des EMG oder der DNS. Wiederum 55 dieser Patienten entwickelten einen neuen Defekt nach der Operation. Ein Fall sticht aber besonders hervor: obwohl weder im MEP/SEP Monitoring, noch im Monitoring der anderen Parameter intraoperativ eine Veränderung oder ein Verlust festgestellt werden konnte, erlitt der Patient postoperativ einen neue neurologischen Ausfall der langen Bahnen (Tabelle 4).

Falschnegative MEP-Messungen scheinen sehr selten zu sein. Ein Fallbericht aus der spinalen Chirurgie eines mutmaßlich falschnegativen MEPs hat sich nicht bestätigt (Kiers *et al.* 1993). Ein weiterer Bericht einer falschnegativen MEP Änderung wurde 2009 veröffentlicht (Modi *et al.* 2009), wird aber seitdem stark angegriffen, ohne dass bisher eine Reaktion der Autoren erfolgte. Somit scheint es sich hier ebenfalls um einen nicht gesicherten Bericht zu handeln. In der Regel werden in den Studien falschnegative MEP-Ableitungen erwähnt, diese sind aber immer mit positiven Änderungen anderer evozierter Potentiale gekoppelt. Dabei handelt es sich meist um eine Änderung der SEP-Messungen, so dass eine konstante MEP-Ableitung, die ein postoperatives neurologisches Defizit nach sich gezogen hat, nicht isoliert zu betrachten ist.

Ein weiterer Aspekt der MEP-Messung und des Rückschlusses auf die postoperativen motorischen Fähigkeiten könnte aber auch die beobachtete Diskrepanz zwischen der Fähigkeit willkürlichen Kontraktion eines Muskels und einer gemessenen reduzierten MEP-Amplitude sein (Suzuki *et al.* 2014). Diese Beobachtung wurde bisher jedoch noch nicht von anderen Arbeitsgruppen verifiziert.

Bisher folgt die intraoperative MEP Bewertung einer „Alles oder Nichts Regel“ (Wessel *et al.* 2005). Nach dieser Regel wird der Operateur erst von den Änderungen der MEP informiert, wenn das Signal vollständig erloschen ist. Diese Praxis wird aber immer mehr in Frage gestellt, da diese Methode in einigen Fällen einen transienten Verlust eventuell nicht anzeigt. Allerdings gab es im Rahmen dieser Studie keinen Fall, bei dem

ein transienter Verlust der MEP-Signale und eine nachfolgende Erholung postoperativ von einem neuen neurologischen Ausfall gefolgt wurde.

In anderen Fällen führt diese Methode zu einer Verzögerung zwischen der Zeit, wenn ein motorisches Defizit auftritt und wenn das MEP-Signal eine Änderung anzeigt und dann der Alarm erst ausgelöst wird und sollte daher nicht verwendet werden. Dagegen sollte eine Schwellenwert-Regelung eingeführt werden, die eine höhere Sensitivität und Spezifität zeigt und den Alarm früher auslöst als wenn dies nach der „Alles-oder-Nichts-Regel“ erfolgt. Bei dieser Schwellenwert-Regelung wird zunächst die geringste Aktivierungsenergie ermittelt, unter der eine Muskelantwort gemessen werden kann. Bereits eine Erhöhung dieser zur Aktivierung nötigen Energieschwelle führt hier bereits zum Auslösen des Alarms (Calancie & Molano 2008).

Falschnegative SEP-Ableitungen werden relativ häufig beobachtet (Lesser *et al.* 1986, Neuloh & Schramm 2004). Was nicht überrascht, da sie nicht primär darauf angelegt sind, motorische Defizite anzuzeigen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass falschpositive Ereignisse in der Regel mit einem transienten Ereignis bei der Ableitung von SEP und/oder MEP zusammenhängen. Dies ist auch ein Erfolg der sofortigen Intervention des Operateurs, der damit einen permanenten Schaden für den Patienten abwenden kann. Diese falschpositiven Ereignisse zeigen, dass die Methode des IONM der langen Bahnen sehr sensitiv ist. Falschnegative Bewertungen dagegen beruhen vermutlich vor allem auf der Konvention, ab wann eine Signalveränderung als pathologisch angesehen wird. Wenn die Schwelle dafür zu hoch angesetzt wird, werden gefährliche Änderungen nicht als solche erkannt. Dass nur ein wirklich falschnegatives Ereignis aufgetreten ist, zeigt dass die Methode des IONM der langen Bahnen neben der hohen Sensitivität auch eine hohe Spezifität besitzt (Tabelle 2).

4.5 Richtig positive Befunde des IONM sagen ein schlechtes Outcome voraus

Richtig positive Befunde dieser Studie sind die Fälle, in denen eine Veränderung der Ableitungen von MEP und/oder SEP ein tatsächliches postoperatives neurologisches Defizit angezeigt haben. Bei den 39 Patienten, die intraoperativ eine derartige Veränderung erfahren haben, konnte bei 15 ein derartiger Ausfall nachgewiesen werden (Tabelle

2). Es zeigte sich damit eine enge Korrelation zwischen den Änderungen im IONM und dem klinischen *Outcome*. Der negativ prädiktive Wert von 0,994, ebenso wie die Sensitivität und Spezifität sind hoch. Dies demonstriert die Effektivität des Monitorings der langen Bahnen, um das postoperative *Outcome* vorherzusagen und ermöglicht somit, eine operative Strategie festzulegen.

Der positiv prädiktive Wert von 0,394 war hingegen niedrig. Dies liegt daran, dass bei dessen Berechnung nicht zwischen permanenten und vorübergehenden Veränderungen im Neuromonitoring unterschieden wurde. Transiente Veränderungen im IONM korrelierten weniger mit neurologischen Beeinträchtigungen, wohingegen permanente Verluste des IONM ausgelöst durch chirurgische Prozeduren fast immer mit ungünstigen Ergebnissen im neurologischen *Outcome* in Zusammenhang stehen. Die erhobenen Befunde stimmen mit bereits publizierten Daten überein. (Börm & Meyer 2008, Couldwell *et al.* 1996, Desmedt 1985, Thornton 1991, Wessel *et al.* 2005, Zentner *et al.* 1992).

Damit folgt das Verhalten der langen Bahnen bei infratentoriellen Interventionen einer „gemischten supratentoriellen/Wirbelsäule“ Regel: ein permanenter Verlust der MEP und SEP zeigt ein lang anhaltendes neurologisches Defizit an. In der hier vorgestellten Studie gab es lediglich eine Ausnahme von dieser Regel. In diesem Fall konnte kein klarer Zusammenhang zwischen der Veränderung der MEP/SEP Signale mit einer chirurgischen Prozedur festgestellt werden.

Das IONM der langen Bahnen in Form der Ableitungen von SEP und MEP waren während der Eingriffe nur ein Teil des Monitorings. Zusätzlich wurde unter anderem die Funktion des *N. cochlearis* über das FAEP und die des *N. facialis* über die Aufzeichnung des spontanen EMG an den Gesichtsmuskeln überwacht. Eine intraoperative Veränderung dieser Ableitungen wurde in 73 Fällen beobachtet, von denen 55 (75%) zu entsprechenden postoperativen Defiziten führten (Tabelle 2). Nur 18 Patienten blieb ein neuer postoperativer Ausfall erspart. Dies zeigt den hohen prognostischen Wert einer Änderung des IONM an, wobei nach einer intraoperativen Warnung nur wenige Möglichkeiten bestehen, den betroffenen Nerv doch noch zu retten. Die genaue Evaluation dieser Parameter ist jedoch nicht Thema dieser Arbeit.

4.6 Voraussagekraft des IONM bei den Patienten der Studie

Um die intraoperative Messung der SEP und MEP-Ableitungen sinnvoll einsetzen zu können, lohnt es sich, die Eingriffe in die einzelnen Hirnregionen und die Gefahr eines postoperativen neuen neurologischen Ausfalls zu betrachten. Wenn die Häufigkeit und Gefahr einer Verletzung während einer bestimmten Operation sehr gering ist, muss das eingesetzte Monitoring sehr sensitiv und spezifisch sein, um verwertbare und verlässliche Informationen zu generieren. Ist die Häufigkeit einer Verletzung dagegen sehr hoch, braucht die Sensitivität und Spezifität der Messmethode nicht so hoch sein (Stecker 2012).

4.6.1 Zerebellum

Bei 63 Eingriffen im Bereich des Zerebellums und des Tentoriums waren in den Fällen, die dieser Studie zugrunde liegen, keine Beeinträchtigungen der langen Bahnen feststellbar (Tabelle 1). Zwar konnten intraoperativ Änderungen der MEP- und SEP-Ableitungen gemessen werden, allerdings hatten diese keine Defizite zur Folge (Tabelle 4). In der Regel handelte es sich dabei um nichtchirurgisch bedingte SEP-Verminderungen. Nur eine chirurgisch bedingte transiente Verminderung der SEP-Ableitungen konnte festgestellt werden. Dieser Patient erlitt allerdings postoperative Komplikationen, von denen er sich aber gut erholte (Tabelle 5). Die Meningeome des Tentoriums sind nicht infiltrierend und die Hämangioblastome des Kleinhirns sind klar von einer Zyste begrenzt. Daher besteht während der Resektion dieser Tumore nicht die Gefahr einer Beeinträchtigung der langen Bahnen. Daher dient bei Operationen im Zerebellum das IONM von MEP und SEP zur Absicherung.

4.6.2 Kleinhirnbrückenwinkel

Der Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels ist ein schwieriges Operationsfeld, da neun der Hirnnerven durch diesen kleinen Bereich verlaufen und während einer Operation verletzt werden können. Die häufigsten Tumore in diesem Bereich sind Vestibularisschwannome (n=53, Tabelle 1), Epidermoide (n=7) und Meningeome (n=10). Bei der Resektion der Vestibularisschwannome kommt es in erster Linie darauf an, die Funktion von *N. cochlearis* und *N. facialis* zu erhalten. Dies kann über FAEP und EMG überwacht werden, ist aber in den meisten Fällen nicht möglich (Tabelle 4, Hirnnervdefizite bei Eingriffen am Kleinhirnbrückenwinkel). Erst wenn ein Vestibularschwannom das

Stadium T4 erreicht hat, kommt es zu einer Beeinträchtigung des Hirnstamms durch Verlagerung, was sich in Lähmungserscheinungen der Extremitäten äußern kann. Wenn ein Tumor dieses Stadiums behandelt werden soll, ist eine Überwachung der langen Bahnen mittels MEP- und SEP-Ableitung sinnvoll und sollte eingesetzt werden.

Die Exstirpation der Epidermoide des Kleinhirnbrückenwinkels sollte die langen Bahnen nicht beeinträchtigen, solange die Tumorkapsel belassen wird, wenn sie adhärent am Hirnstamm liegt. Ein IONM der SEP und MEP-Werte ist in diesem Zusammenhang möglich. Da aber während aller Eingriffe im Kleinhirnbrückenwinkel nur eine einzige Änderung der MEP/SEP-Werte festgestellt wurde, die auch kein postoperatives Defizit der langen Bahnen zur Folge hatte, sollten diese Messungen nicht die höchste Priorität haben (Tabelle 4), aber dennoch in die Methoden einbezogen werden.

4.6.3 Hirnstamm und IV. Ventrikel

Die Eingriffe am Hirnstamm dienten in den meisten Fällen der Resektion von Kavernomen (8/12; Tabelle 1). Bei sieben dieser acht Operationen kam es zu einer Signalveränderung der MEP- und/oder SEP-Werte, immer im Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff (Tabelle 5). Sechs der sieben Patienten, die intraoperativ eine Signalveränderung erlitten hatten, entwickelten postoperativ neue neurologische Defizite (Tabelle 6). Diese Defizite bestanden, wenn zum Teil auch in abgemilderter Form, auch bei der *Follow-up*-Untersuchung nach drei Monaten. Die Gefahr, die von den Hirnstammkavernomen ausgeht ist eine Blutung in den Hirnstamm, der bereits bei geringstem Ausmaß katastrophale Schädigungen nach sich zieht. Vor allem beim IONM während dieser Eingriffe zeigt sich die Prognosefähigkeit der Potentialableitungen der langen Bahnen. Jede chirurgisch bedingte Veränderung der Werte zeigte ein erhebliches postoperatives Defizit an. Allerdings konnte in den hier untersuchten Fällen nur ein einziger Patient, der intraoperativ eine permanente Verminderung der SEP-Ableitungen zeigte, vor einem neuen neurologischen Ausfall bewahrt werden (Tabelle 1, Tabelle 5, Tabelle 6).

Häufige Raumforderungen des IV. Ventrikels sind Ependymome. In der hier vorgelegten Studie waren von 28 Tumorresektionen in diesem Bereich 21 Ependymome (Tabelle 1). Bei sieben dieser Tumore kam es intraoperativ zu Signalveränderungen bei der Überwachung der langen Bahnen. Drei dieser Signalveränderungen blieben folgenlos, eine, die auf einen Pneumocephalus zurückzuführen war, resultierte in einer postoperativ moderaten, später leichten Hemiataxie (Tabelle 5). Die letzten drei Patienten erlitten

neue Ausfälle, die sich bis zum Nachuntersuchungstermin zwar besserten, aber nicht verschwanden (Tabelle 6). Auch bei Eingriffen am IV. Ventrikel sollte daher unbedingt ein IONM der langen Bahnen stattfinden, zumal in etwa der Hälfte der Fälle nach eingetretener Signalveränderung im postoperativen *Outcome* durch eine daraufhin erfolgte Änderung der Operationsstrategie ein neues neurologisches Defizit abgewendet werden konnte.

4.6.4 Schädelbasis

Meningeome der Schädelbasis sind sehr schwer zu operierende Tumore, wobei in dieser Analyse die Meningeome des Kleinhirnbrückenwinkels nicht berücksichtigt werden. Hier sind nur die 26 petroklivialen und petrosalen Raumforderungen eingeschlossen (Tabelle 1). Bei neun dieser Eingriffe wurde im IONM eine Veränderung der SEP/MEP-Werte festgestellt, wobei dies nur für drei Patienten ohne Folgen blieb, ein Patient erlitt Defizite aufgrund postoperativer Komplikationen (Tabelle 4). Bei den übrigen fünf Patienten hingegen folgte auf den permanenten Verlust oder die Verminderung von SEP oder SEP und MEP in jedem Fall ein schweres Defizit (Tabelle 6). Dabei machte es keinen Unterschied, ob die Veränderungen in einem Verlust oder in einer Verminderung der Signale bestanden. Dies macht deutlich, wie ernst auch nur eine Verminderung der Signale genommen werden muss. Weiterhin war in der Nachuntersuchung nach drei Monaten nur in vier der fünf Fälle eine Besserung zu beobachten. Ein IONM der langen Bahnen bei diesen Operationen ist damit von einem sehr hohen prognostischen Wert. Allerdings zeigt sich auch, dass zumindest in einem Drittel der Fälle durch das IONM eine neue postoperative Ausfallerscheinung vermieden werden kann. Ohne das IONM hätten vermutlich auch diese Patienten nach der Operation ein neues Defizit präsentiert.

4.6.5 Kraniozervikaler Übergang

Operationen am kraniozervikalen Übergang waren in der hier vorgestellten Studie kaum vertreten (n=3, Tabelle 1). Allerdings entwickelte ein Patient postoperativ eine Hemiparese, obwohl das IONM unauffällig war (Tabelle 4). Dieser wichtige falschnegative Befund zeigt, dass das IONM der langen Bahnen noch nicht ausgereift ist. Solche Fälle sind auch für den Operateur unbefriedigend. Da in dieser Studie nur wenige Daten zu Eingriffen in diesem Übergangsbereich generiert wurden und auch aus der Literatur

keine weiteren Berichte bekannt sind, sollte auf keinen Fall auf ein IONM der langen Bahnen verzichtet werden, da in dieser Region alle langen Bahnen von einer Operation betroffen sein können. In diesem Fall ist die Sensitivität und Spezifität der Messung der SEP und MEP vermutlich nicht hoch genug.

In der Übersicht kann festgestellt werden, dass bei Operationen im Bereich des Kleinhirns und des Kleinhirnbrückenwinkels das IONM der langen Bahnen zur Absicherung sinnvoll ist. In der Regel werden hier während des Eingriffs keine langen Bahnen beeinträchtigt. Obwohl in der hier vorliegenden Studie bei Eingriffen im kraniozervikalen Übergang keine Störungen der langen Bahnen festzustellen waren, ist auch hier ein IONM von MEP und SEP sinnvoll. Bei allen anderen Eingriffen am Hirnstamm, dem IV. Ventrikel und der Schädelbasis ist das IONM unbedingt durchzuführen, da immer die Gefahr einer Verletzung des medialen Lemniskus und des kortikospinalen Trakts besteht. Änderungen der abgeleiteten Potentiale im Verlauf dieser Eingriffe besitzen den größten prognostischen Wert.

4.7 Voraussetzungen für ein aussagekräftiges IONM

Diese Studie zeigt, dass das IONM auch für infratentorielle Operationen eingesetzt werden kann und dabei gute Dienste bei der Vorhersage des postoperativen neurologischen Status des Patienten leisten kann. Allerdings hängt die Genauigkeit dieser Aussagen in einem entscheidenden Maß von der Erfahrung der Personen ab, die das Neuromonitoring durchführen und auch von dem Willen des Operateurs, die Warnungen bei seiner Arbeit zu berücksichtigen.

Zunächst muss präoperativ der Blutdruck bestimmt werden. Dabei muss auch berücksichtigt werden, ob der Patient Hypertoniker ist, da bei dieser Patientengruppe ein intraoperativer Signalabfall nicht einfach auf den Blutdruckabfall zurückzuführen ist. Weiterhin muss intraoperativ für eine ausreichende Perfusion gesorgt werden. Erst dann sollten die Ausgangswerte des IONM bestimmt werden. Dieser Schritt darf auf keinen Fall vernachlässigt werden (Epstein & Stecker 2014). Vor allem bei der Bestimmung der MEP gibt es von Patient zu Patient große Unterschiede. Ein Individuum zeigt sogar unterschiedliche MEP-Werte, ohne dass eine Intervention stattgefunden hat.

Während des Eingriffs sollten die Ableitungen kontinuierlich erfolgen, da ansonsten kurzzeitige Signalverluste übersehen werden oder aber langsam sich entwickelnde Ver-

änderungen als „plötzliche“ Veränderungen missinterpretiert werden. Vor allem bei der Ableitung des SEP wurde im Zusammenhang mit spinalen Operationen bei Kindern die „*three strikes*“ Regel postuliert (Cheng *et al.* 2014). Diese besagt, dass sich der erste Abfall des SEP-Signals, der operativ verursacht wurde, sofort erholt. Ein zweiter Abfall auf 75-80% erholt sich innerhalb weniger Minuten. Ein dritter Einbruch der Signale erholt sich sehr langsam innerhalb von Minuten bis Stunden und die Messwerte erreichen nur noch 25-30% der Basiswerte. Da ein derartiges Muster bei erwachsenen Patienten mit infratentoriellen Tumoren nicht ausgeschlossen werden kann, sollte jede kleine Veränderung der SEP-Ableitungen sehr ernst genommen werden, um nicht den Punkt zu erreichen, bei dem eine Schädigung und ein neues postoperatives Defizit droht, zumal es sich dabei um einen Sammelwert handelt, der Messwerte über Minuten mittelt und damit zusätzlich einen Faktor der Zeitverzögerung einführt.

Gleichzeitig muss eine Ableitung des MEP erfolgen, da dies nicht zeitverzögert gemessen wird, sondern einer chirurgischen Maßnahme direkt folgt. Bei der Bewertung des MEP sollte jedoch nicht die „Alles-oder-Nichts-Regel“ eingesetzt werden, bei der der Operateur erst bei einem vollständigen Verlust der Signale informiert wird. Dieser „Alles-oder-Nichts-Regel“ vorzuziehen ist es, den Chirurgen bereits dann zu informieren, wenn die Energie erhöht werden muss, um ein am Muskel ableitbares Potential zu generieren. „Um im Falle einer Veränderung der MEP nicht einen permanenten Ausfall zu übersehen, sollte die Stimulationsintensität diskret überschwellig gewählt werden und die Operation gestoppt werden, wenn die Schwelle der Aktivierung („motor threshold“, MT) um 20% ansteigt. Bereits diese Auswirkung einer chirurgischen Maßnahme kann ein späteres Defizit anzeigen (zusammengefasst in Stecker 2012). Bei der Bewertung der MEP-Ableitungen muss zusätzlich eine Änderung der Wellenform des Signals beobachtet werden, da eine Verschiebung von polyphasischen zu biphasischen Wellen ebenfalls bereits eine postoperative Beeinträchtigung der motorischen Möglichkeiten des Patienten anzeigen kann. Jüngere Publikationen haben besonders mit den MEPs bei infratentoriellen Prozessen analysiert und gezeigt, dass letztlich weder das „Alles-Oder-Nichts-Gesetz“, noch die 50% Regel zur Anwendung zu bringen sind (Sloty *et al.* 2016)

Eine weitere Möglichkeit, den postoperativen neuromotorischen Status eines Patienten abzuschätzen ist die zusätzliche Messung der D-Wellen. Sie hängen eng mit den MEP zusammen, werden aber nur nach einem einzelnen Stimulus gemessen. Eine Verringe-

rung der Amplitude um 50% sagt zuverlässig ein postoperatives Defizit voraus (Morota *et al.* 1997). Dieses Verfahren wird überwiegend in der spinalen Chirurgie eingesetzt. Es gibt jedoch auch Berichte des Einsatzes bei supratentoriellen Eingriffen (Fujiki *et al.* 2006).

Ein empfindliches intraoperatives Neuromonitoring allein reicht jedoch nicht. Eine weitere notwendige Voraussetzung für ein aussagekräftiges IONM, das zum Wohl des Patienten dient, ist eine gute Zusammenarbeit im Team. Um eine Verletzung des Nervensystems zu verhindern muss bei einer Warnung schnell reagiert werden. Dies ist nur gewährleistet, wenn das Monitoringteam mit dem Anästhesieteam und dem eigentlichen Operationsteam zusammenarbeiten und die gleichen Standards unterstützen. Dies ist aber nur zu erreichen, wenn sich alle Beteiligten bereits im Vorfeld des Eingriffes über die verwendeten Protokolle und die zu erwartenden Komplikationen verständigt haben (Stecker 2012). In der hier vorgestellten Studie kam es in einem Fall zu einem postoperativen neurologischen Defizit, ohne dass intraoperativ eine MEP/SEP-Änderung festgestellt wurde. Im Nachhinein stellte sich aber heraus, dass es während des Eingriffes durchaus Warnungen gegeben hat. Trotz des Bedenkens des Monitoring-Teams, wurde aber intraoperativ davon ausgegangen, dass diese Änderung im Zusammenhang mit der Narkose oder der Lagerung stand. Dieser Fall zeigt eine mangelhafte Abstimmung bei der Zusammenarbeit der einzelnen Teams im Operationssaal.

In der Zusammenfassung lässt sich feststellen, dass für ein brauchbares IONM bereits im Vorfeld der Operation einige Parameter stimmen müssen. Zunächst muss das Team sich über die zu erwartenden Probleme während der Operation verständigt haben. Die Parameter für den Ausspruch einer Warnung durch das Monitoring Team müssen allgemein akzeptiert sein. Weiterhin müssen für die eigentliche Messung unbedingt Nullwerte bestimmt werden, um eine intraoperative Änderung der Messwerte richtig einordnen zu können.

4.8 Operationsverlauf und das Wohl der Patienten

Das Ziel des IONM der langen Bahnen ist in erster Linie, während der sehr anspruchsvollen Resektionen von infratentoriellen Raumforderungen sicherzustellen, dass neben dem Schaden, den der Tumor selbst verursacht hat nicht noch mehr Verletzungen und damit neue neurologische Ausfälle durch den Eingriff herbeigeführt werden. Gleichzeitig soll das Neuromonitoring dem Operateur helfen, während der Resektion die Nerven-

bahnen lokalisieren zu können und somit evtl. um die kritischen Stellen herumnavigieren zu können. Weiterhin ermöglicht es in manchen Fällen mehr Tumormaterial zu entfernen, da sich der Operateur sicher fühlt. Er wird gewarnt, wenn er einem Nerv zu nahe kommt. Dies konnte direkt bei Gliomoperationen gezeigt werden, bei denen durch IONM eine Erhöhung der Rate der Totalresektionen auf das fünffache bei einer gleichzeitigen Reduktion postoperativer permanenter Defizite erreicht werden konnte (Maris *et al.* 2014).

In dieser Studie kam es bei 39 Patienten zu Veränderungen der MEP/SEP-Ableitungen während der Operation. Davon hatten 24 Patienten keine neuen neurologischen Ausfälle davongetragen (Tabelle 2). In diesen Fällen kann davon ausgegangen werden, dass die Maßnahmen, die nach dem Alarm eingeleitet wurden, zum gewünschten Erfolg geführt haben.

Das hier vorgestellte intraoperative Neuromonitoring bei Operationen im infratentoriellen Bereich zeigt, dass die Änderungen der SEP/MEP-Ableitungen eine angemessene Empfindlichkeit für die Erkennung kritischer Schritte haben. Fälle mit hohem Risiko einer Verletzung der langen Bahnen können so erkannt und eine mehrzeitigen Intervention kann in Betracht gezogen werden. Dies gilt vor allem für Eingriffe zur Resektion von petroclivalen Meningeomen. Bei einem bereits beeinträchtigten neurologischen Status ist die Anfälligkeit und Empfindlichkeit bezüglich einer chirurgischen Manipulation deutlich höher als bei einem intakten neurologischen Zustand. Dies ist von Bedeutung für die Kommunikation innerhalb des teilnehmenden Teams: Es ist vor allem wichtig, sehr aufmerksam während der letzten kritischen Schritte der Tumorentfernung zu sein. Somit ist die Überwachung der langen Bahnen für die chirurgische Resektion im Hirnstammbereich oder deren Umgebung ratsam wenn nicht zwingend erforderlich. In allen anderen Operationen bei Läsionen im infratentoriellen Bereich wurden Veränderungen der evozierbaren Potentiale beobachtet, aber nie von einem neurologischen Defizit gefolgt.

4.9 Schlussfolgerung

Zusammenfassend hat das Monitoring der langen Bahnen mittels SEP und MEP bei infratentoriellen Operationen eine hohe Sensitivität und einen hohen negativ prädiktiven Wert, der den postoperativen neurologischen Status angibt. Aufgrund seiner sicheren Verwendung ist es besonders geeignet für Operationen im intraaxialen Hirnstammbereich und im Bereich der Perforansarterien entlang des Hirnstammes.

Wenn die falsch positiven Potentialänderungen erkannt werden und vor allem auf die Warnungen hin gehandelt wird, die direkt mit einer Maßnahme des Chirurgen verbunden sind, stellt das IONM auch bei infratentoriellen Eingriffen eine wertvolle Maßnahme zum Schutz des Patienten dar. Damit können Raumforderungen behandelt werden, die direkt an den langen Bahnen lokalisiert sind. Dazu muss jedoch die Möglichkeit bestehen, sowohl MEP als auch SEP kontinuierlich abzuleiten. Bei einer weiteren Verfeinerungen der Messmethoden können vielleicht schon bald Tumore operiert werden, von denen heute wegen des intraoperativen Risikos einer Schädigung wichtiger Nervenbahnen Abstand genommen wird.

Bei allen Eingriffen sollte jedoch nicht die Machbarkeit durch den Neurochirurgen im Vordergrund stehen, sondern immer das Wohl des Patienten, der mit dem Ergebnis des Eingriffs, ob gut oder schlecht, leben muss.

5 Literaturverzeichnis

- Abla AA, Lekovic GP, Turner JD, de Oliveira JG, Porter R, Spetzler RF. Advances in the treatment and *Outcome* of brainstem cavernous malformation surgery: a single-center case series of 300 surgically treated patients. *Neurosurgery*. 2011; **68**: 403-414.
- Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ. Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain* 1991; **114**: 2465-503.
- Almefty R, Dunn IF, Pravdenkova S, Abolfotoh M, Al-Mefty O. True petroclival meningiomas: results of surgical management. *J Neurosurg*. 2014; **120**: 40-51.
- Asouhidou I, Katsaridis V, Vaidis G, Ioannou P, Givissis P, Christodoulou A, Georgiadis G. Somatosensory Evoked Potentials suppression due to remifentanyl during spinal operations; a prospective clinical study. *Scoliosis*. 2010; **5**:8.
- Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977; **8**: 51-57.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;**1**:1106-1107.
- Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. Physiologie. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart, 2012.
- Bejjani GK, Nora PC, Vera PL, Broemling L, Sekhar LN. The predictive value of intraoperative somatosensory evoked potential monitoring: review of 244 procedures. *Neurosurgery*. 1998; **43**: 491-500.
- Bender A, Remi J, Feddersen B, Fesl G. mediscript Kurzlehrbuch Neurologie. Elsevier, Amsterdam, 2012.
- Bicket MC, Ritzl EK, Tamargo RJ, Mintz CD. Conversion of hemiblock to complete heart block by intraoperative motor-evoked potential monitoring. *A Case Rep*. 2014; **3**: 137-139.
- Börm W, Meyer F. Spinale Neurochirurgie: Operatives Management von Wirbelsäulenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart, 2008.
- Bricolo AP, Turazzi S, Talacchi A, Cristofori L. Microsurgical removal of petroclival meningiomas: a report of 33 patients. *Neurosurgery*. 1992; **31**:813-828.
- Bruneau M, Bijenga P, Reverdin A, Riliet B, Regli L, Villemure JG, Porchet F, de Tribolet N. Early surgery for brainstem cavernomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006; **148**: 405-414.
- Buchner H. Noth J. Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie. Thieme, Stuttgart; 2005.
- Buchner H. Praxisbuch Evozierte Potenziale: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung. Thieme, Stuttgart; 2014.
- Burke D, Hicks R, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Assessment of corticospinal and somatosensory conduction simultaneously during scoliosis surgery. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; **85**: 388-396.

- Calancie B, Klose KJ, Baier S, Green BA. Isoflurane-induced attenuation of motor evoked potentials caused by electrical motor cortex stimulation during surgery. *J Neurosurg*. 1991; **74**: 897-904.
- Calancie B, Molano MR. Alarm criteria for motor-evoked potentials: what's wrong with the "presence-or-absence" approach? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; **33**: 406-414.
- Calò PG, Pisano G, Medas F, Pittau MR, Gordini L, Demontis R, Nicolosi A. Identification alone versus intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: experience of 2034 consecutive patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; **43**: 16.
- Calò PG, Pisano G, Medas F, Tatti A, Pittau MR, Demontis R, Favoriti P, Nicolosi A. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it really useful? *Clin Ter*. 2013; **164**: 193-198.
- Cheng JS, Ivan ME, Stapleton CJ, Quinones-Hinojosa A, Gupta N, Auguste KI. Intraoperative changes in transcranial motor evoked potentials and somatosensory evoked potentials predicting *Outcome* in children with intramedullary spinal cord tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; **13**: 591-599.
- Couldwell WT, Fukushima T, Giannotta SL, Weiss MH. Petroclival meningiomas: surgical experience in 109 cases. *J Neurosurg*. 1996; **84**: 20-28.
- de Aguiar PH, Zicarelli CA, Isolan G, Antunes A, Aires R, Georgeto SM, Tahara A, Haddad F. Brainstem cavernomas: a surgical challenge. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012; **10**: 67-73.
- Deiner SG, Kwatra SG, Lin HM, Weisz DJ. Patient characteristics and anesthetic technique are additive but not synergistic predictors of successful motor evoked potential monitoring. *Anesth Analg*. 2010; **111**: 421-425.
- Deletis V, Isgum V, Amassian VE. Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans (Part1). Recovery time of corticospinal tract direct waves elicited by pairs of transcranial electrical stimuli. *Clin Neurophysiol*. 2001a; **3**: 438-444.
- Deletis V, Isgum V, Amassian VE. Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans (Part2). Relationship between epidurally and muscle recorded MEPs in man. *Clin Neurophysiol*. 2001b; **3**: 445-452.
- Dequanter D, Charara F, Shahla M, Lothaire P. Usefulness of neuromonitoring in thyroid surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; **272**: 3039-3043.
- Desmedt JE. Critical neuromonitoring at spinal and brainstem levels by somatosensory evoked potentials. *Central Nervous System Trauma*. 1985; **2**: 169-186.
- Dodel RC, Klockgether T. Roter Faden Neurologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart; 2010.
- Dong CCL, MacDonald DB, Ahagami R, Westerberg B, Alkahani A, Kanaan I, Hasounah M. Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. *Clin Neurophysiol*. 2005; **3**: 588-596.
- Epstein NE, Stecker MM. Intraoperative neuro-monitoring corner editorial: The need for preoperative sep and mep baselines in spinal surgery: Why can't we and our monitoring colleagues get this right? *Surg Neurol Int*. 2014; **5**: 548-551.

- Fujiki M, Furukawa Y, Kamida T, Anan M, Inoue R, Abe T, Kobayashi H. Intraoperative corticomuscular motor evoked potentials for evaluation of motor function: a comparison with corticospinal D and I waves. *J Neurosurg.* 2006; **104**: 85-92.
- Fukuda M, Oishi M, Takao T, Hiraishi T, Kobayashi T, Aoki H, Ogura R, Saito A, Fujii Y. Intraoperative monitoring of motor evoked potentials during glioma removal. *No Shinkei Geka.* 2013; **41**: 219-227.
- Furmaga H, Park HJ, Cooperrider J, Baker KB, Johnson M, Gale JT, Machado AG. Effects of ketamine and propofol on motor evoked potentials elicited by intracranial microstimulation during deep brain stimulation. *Front Syst Neurosci.* 2014; **8**: 89.
- Gempt J, Krieg SM, Hüttinger S, Buchmann N, Ryang YM, Shibani E, Meyer B, Zimmer C, Förschler A, Ringel F. Postoperative ischemic changes after glioma resection identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and their association with intraoperative motor evoked potentials. *J Neurosurg.* 2013; **119**: 829-836.
- Gentili F, Loughheed WM, Yamashiro K, Corrado C. Monitoring of sensory evoked potentials during surgery of skull base tumours. *Can J Neurol Sci.* 1985; **12**: 336-340.
- Goodie D, Traill R. Intraoperative subdural tension pneumocephalus arising after opening of the dura. *Anesthesiology.* 1991; **74**: 193-195.
- Guérit JM, Amantini A, Amodio P, Andersen KV, Butler S, de Weerd A, Facco E, Fischer C, Hantson P, Jääntti V, Lamblin MD, Litscher G, Péréon Y. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin.* 2009; **39**: 71-83.
- Guérit JM. Neurophysiological testing in neurocritical care. *Curr Opin Crit Care.* 2010; **16**: 98-104.
- Hauck EF, Barnett SL, White JA, Samson D. Symptomatic brainstem cavernomas. *Neurosurgery.* 2009; **64**: 61-70.
- Heisel J. Neurologische Differenzialdiagnostik, Praxiswissen Halte- und Bewegungsorgane, Thieme, Stuttgart. 2007.
- Herculano-Houzel S, Catania K, Manger PR, Kaas JH. Mammalian Brains Are Made of These: A Dataset of the Numbers and Densities of Neuronal and Nonneuronal Cells in the Brain of Glires, Primates, Scandentia, Eulipotyphlans, Afrotherians and Artiodactyls, and Their Relationship with Body Mass. *Brain Behav Evol.* 2015 Sep 30. [Epub ahead of print]
- Huang AP, Chen JS, Yang CC, Wang KC, Yang SH, Lai DM, Tu YK. Brain stem cavernous malformations. *J Clin Neurosci.* 2010; **17**: 74-79.
- Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, Alahuhta S, Remes R, Hartikainen KM, Jääntti V. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *Br J Anaesth.* 2004; **92**: 18-24.

- Iacovelli E, Gilio F, Mascia ML, Scillitani A, Romagnoli E, Pichiorri F, Fucile S, Minisola S, Inghilleri M. Acute and chronic effects of hypercalcaemia on cortical excitability as studied by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 2011; **589**: 1619-1626.
- Jameson LC. Transcranial motor evoked potentials. In: Koht A, Sloan TB, Toleikis JR (Hrsg.) *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals*. Springer Berlin, 2012; 27-46.
- Kalkman CJ, ten Brink SA, Been HD, Bovill JG. Variability of somatosensory cortical evoked potentials during spinal surgery. Effects of anesthetic technique and high-pass digital filtering. *Spine* 1991a; **16**: 924-929.
- Kalkman CJ, Traast H, Zuurmond WW, Bovill JG. Differential effects of propofol and nitrous oxide on posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during alfentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1991b; **66**: 483-489.
- Kamel IR, Drum ET, Koch SA, Whitten JA, Gaughan JP, Barnette RE, Wendling WW. The use of somatosensory evoked potentials to determine the relationship between patient positioning and impending upper extremity nerve injury during spine surgery: a retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2006; **102**: 1538-1542.
- Kane N, Oware A. Somatosensory evoked potentials aid prediction after hypoxic-ischaemic brain injury. *Pract Neurol*. 2015 Jul 27. doi: 10.1136/practneurol-2015-001122. [Epub ahead of print]
- Karakis I. Brainstem mapping. *J Clin Neurophysiol*. 2013; **30**: 597-603.
- Kawaguchi M, Sakamoto T, Shimizu K, Ohnishi H, Karasawa J. Effect of thiopentone on motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation in humans. *Br J Anaesth*. 1993; **71**: 849-853.
- Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephal Clin Neurophysiol*. 1993; **89**: 415-423.
- Kim CH, Kong DS, Lee JA, Kwan-Park. The potential value of the disappearance of the lateral spread response during microvascular decompression for predicting the clinical *Outcome* of hemifacial spasms: a prospective study. *Neurosurgery*. 2010; **67**: 1581-1588.
- Kluger BM, Palmer C, Shattuck JT, Triggs WJ. Motor evoked potential depression following repetitive central motor initiation. *Exp Brain Res*. 2012; **216**: 585-590.
- Kombos T, Picht T, Derdilopoulos A, Suess O. Impact of intraoperative neurophysiological monitoring on surgery of high-grade gliomas. *J Clin Neurophysiol*. 2009; **26**: 422-425.
- Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M. Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg*. 2001; **95**: 608-614.
- Kothbauer KF, Deletis V, Epstein FJ. Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Neurosurg Focus*. 1998; **4**: e1
- Kothbauer KF. Intraoperative neurophysiologic monitoring for intramedullary spinal-cord tumor surgery. *Neurophysiol Clin*. 2007; **37**: 407-414.

- Kumar A, Chen Y, Lin HM, Deiner S. Elevated preoperative blood pressure predicts the intraoperative loss of SSEP neuromonitoring signals during spinal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2014; **28**: 187-192.
- Künel H. Das EEG in der neurologischen Diagnostik. In: Schliack H, Hopf HC. (Hrsg.) Diagnostik in der Neurologie. Thieme, Stuttgart; 1988.
- Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H, Kuroyanagi T. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. Report of three cases. *J Neurosurg.* 1993; **78**: 987-993.
- Landazuri P, Eccher M. Simultaneous direct cortical motor evoked potential monitoring and subcortical mapping for motor pathway preservation during brain tumor surgery: is it useful? *J Clin Neurophysiol.* 2013; **30**: 623-625.
- Lehnhardt E, Laszig R. Praxis der Audiometrie. Thieme, Stuttgart; 2009.
- Lesser RP, Raudzens P, Lüders H, Nuwer MR, Goldie WD, Morris HH, III, Dinner DS, Klem G, Hahn JF, Shetter AG, Ginsburg HH, Gurd AR. Postoperative neurological deficits may occur despite unchanged intraoperative somatosensory evoked potentials. *Ann Neurol.* 1986; **19**: 22-25.
- Lim YC, Doblár DD, Fisher W. Intraoperative monitoring of brainstem auditory evoked potentials during resection of a cavernous hemangioma in the fourth ventricle: an indirect monitor of the fifth and seventh nerves. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1994; **6**: 128-131.
- Lowitzsch K, Hopf HC, Buchner H, Claus D, Jörg J, Rappelsberger P, Tackmann W. Das EP-Buch. Thieme, Stuttgart, 2000.
- MacDonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C; American Society of Neurophysiological Monitoring. Intraoperative motor evoked potential monitoring - a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clin Neurophysiol.* 2013; **124**: 2291-2316.
- MacDonald DB, Streletz LJ, Al-Zayed Z, Abdool S, Stigsby B. Intraoperative neurophysiologic discovery of uncrossed sensory and motor pathways in a patient with horizontal gaze palsy and scoliosis. *Clin Neurophysiol.* 2004; **115**: 576-582.
- MacDonald DB. Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. *J Clin Monit Comput.* 2006; **5**: 347-377.
- Macri S, De Monte A, Greggi T, Parisini P, Zanoni A, and Merlini L. Intra-operative spinal cord monitoring in orthopaedics. *Spinal Cord.* 2000; **38**: 133-139.
- Mantzaridis H, Kenny GN. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia.* 1997; **52**: 1030-1036.
- Mariş D, Nica D, Mohan D, Moisa H, Ciurea AV. Multidisciplinary management of adult low grade gliomas. *Chirurgia (Bucur).* 2014; **109**: 590-599.
- Maurer K, Lang N, Eckert J. Praxis der evozierten Potentiale. Steinkopff, Darmstadt, 2005.
- McLaughlin N, Kelly DF. Corticospinal tractography as a prognosticator for motor improvement after brainstem cavernoma resection. *Br J Neurosurg.* 2013; **27**: 108-110.

- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980; **285**: 227.
- Modi HN, Suh SW, Yang JH, Yoon JY. False-negative transcranial motor-evoked potentials during scoliosis surgery causing paralysis: a case report with literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009; **34**: E896-900.
- Morota N, Deletis V, Constantini S, Kofler M, Cohen H, Epstein FJ. The role of motor evoked potentials during surgery for intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurgery*. 1997; **41**: 1327-1336.
- Morota N, Deletis V, Epstein FJ, Kofler M, Abbott R, Lee M, Ruskin K. Brain stem mapping: neurophysiological localization of motor nuclei on the floor of the fourth ventricle. *Neurosurgery*. 1995; **37**: 922-929.
- Morota N, Deletis V, Lee M, Epstein FJ. Functional anatomic relationship between brain-stem tumors and cranial motor nuclei. *Neurosurgery*. 1996; **39**: 787-793.
- Morris SH, El-Hawary R, Howard JJ, Rasmusson DD. Validity of somatosensory evoked potentials as early indicators of neural compromise in rat model of spinal cord compression. *Clin Neurophysiol*. 2013; **124**: 1031-1036.
- Murakami S, Okada Y. Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. *J Physiol*. 2006; **575**: 925-936.
- Neu M, Strauss C, Romstöck J, Bischoff B, Fahlbusch R. The prognostic value of intraoperative BAEP patterns in acoustic neurinoma surgery. *Clin Neurophysiol*. 1999; **110**: 1935-1941.
- Neuloh G, Bogucki J, Schramm J. Intraoperative preservation of corticospinal function in the brainstem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; **80**: 417-422.
- Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J. Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery*. 2007a; **61**: 337-348.
- Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J. Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery*. 2004; **54**: 1061-1072.
- Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg*. 2007b; **4**: 582-592.
- Neuloh G, Schramm J. Intraoperative Neurophysiological Mapping and Monitoring. In: Deletis V, Shils J (Hrsg.): *Neurophysiology in Neurosurgery: A modern intraoperative approach*. Academic Press, New York; 2002, 386-387.
- Neuloh G, Schramm J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg*. 2004; **100**: 389-399.
- Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD, Dore CJ. Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. *Br J Anaesth*. 1992; **69**: 122-129.
- Nuwer MR, Daube J, Fischer C, Schramm J, Yingling CD. Neuromonitoring during surgery. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophys*. 1993; **87**: 263-276.

- Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, Kanim LE, Sherman JE. Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995; **96**: 6-11.
- Nuwer MR. Electrocorticography and intraoperative electroencephalography. In: Galloway GM, Nuwer MR, Lopez JR, Zamel KM. Intraoperative neurophysiologic monitoring. Cambridge University Press, Cambridge; 2010; 77-89.
- Nwachuku EL, Balzer JR, Yabes JG, Habeych ME, Crammond DJ, Thirumala PD. Diagnostic value of somatosensory evoked potential changes during carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2015; **72**: 73-80.
- Okada YC, Kaufmann L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983; **55**: 417-426.
- Paisansathan C, Koenig HM, Wheeler PJ, Baughman VL, Hoffman WE. Loss of SSEP during sitting craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003; **15**: 327-329.
- Paradiso G, Lee GY, Sarjeant R, Fehlings MG. Multi-modality neurophysiological monitoring during surgery for adult tethered cord syndrome. *J Clin Neurosci.* 2005; **12**: 934-936.
- Pelosi L, Lamb J, Grevitt M, Mehdian SM, Webb JK, Blumhardt LD. Combined monitoring of motor and somatosensory evoked potentials in orthopaedic spinal surgery. *Clin Neurophysiol.* 2002; **113**: 1082-1091.
- Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1974; **36**: 191-199.
- Romstock J, Strauss C, Fahlbusch R. Continuous electromyography monitoring of motor cranial nerves during cerebellopontine angle surgery. *J Neurosurg.* 2000a; **93**: 586-593.
- Romstock J, Strauss C, Fahlbusch R. Identification of cranial nerve nuclei. *Muscle Nerve.* 2000b; **23**:1445-1446.
- Sala F, Manganotti P, Tramontano V, Bricolo A, Gerosa M. Monitoring of motor pathways during brain stem surgery: what we have achieved and what we still miss? *Neurophysiol Clin.* 2007; **37**: 399-406.
- Samii M, Ammirati M, Mahran A, Bini W, Sepehrnian A. Surgery of petroclival meningiomas: report of 24 cases. *Neurosurgery.* 1989; **24**: 12-17.
- Samii M, Tatagiba M. Experience with 36 surgical cases of petroclival meningiomas. *Acta Neurochirurgica.* 1992; **118**: 27-32.
- Sarnstein J, Krayenbuehl B, Actor B, Bozinov O, Bernays R. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring verbessert das *Outcome* in der Neurochirurgie. *Praxis.* 2012; **101**: 99-105.
- Sarnstein J, Bozinov O, Melone AG, Bertalanffy H. Motor-evoked potentials (MEP) during brainstem surgery to preserve corticospinal function. *Acta Neurochir (Wien).* 2011; **153**: 1753-1759.

- Schönle PW, Isenberg C, Crozier TA, Dressler D, Machetanz J, Conrad B. Changes of transcranially evoked motor responses in man by midazolam, a short acting benzodiazepine. *Neurosci Lett.* 1989; **101**: 321-324.
- Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Faber-Zullig E, Golling W, Poppel E, Peter K. Anesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and mid-latency auditory evoked potentials. *Anaesthesist* 1994; **43**: 289-297.
- Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses-a neurophysiological indicator of depth of anaesthesia? *Br J Anaesth.* 1985; **57**: 841-842.
- Seidel K, Beck J, Stieglitz L, Schucht P, Raabe A. The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors. *J Neurosurg.* 2013; **118**: 287-296.
- Seyal M, Mull B. Mechanisms of signal change during intraoperative somatosensory evoked potential monitoring of the spinal cord. *J Clin Neurophysiol.* 2002; **19**: 409-415.
- Skinner SA, Holdefer RN. Intraoperative neuromonitoring alerts that reverse with intervention: treatment paradox and what to do about it. *J Clin Neurophysiol.* 2014; **31**: 118-126.
- Sloan T. The incidence, volume, absorption, and timing of supratentorial pneumocephalus during posterior fossa neurosurgery conducted in the sitting position. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010; **22**: 59-66.
- Slotty PJ, Abdulazim A, Kodama K, Javadi M, Hänggi D, Seifert V, Szelényi A. Intraoperative neurophysiological monitoring during resection of infratentorial lesions: the surgeon's view: PMID: 26918482 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- Son BC, Lee SW, Kim S, Hong JT, Sung JH, Yang SH. Transzygomatic approach with intraoperative neuromonitoring for resection of middle cranial fossa tumors. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2012; **73**: 28-35.
- Stecker MM. A review of intraoperative monitoring for spinal surgery. *Surg Neurol Int.* 2012; **3**: 174-187.
- Stettin E, Schwanbeck A, Schulz C, Kunz U, Weber F, Mauer U. Erfahrung aus 105 neurochirurgischen Eingriffen mit intraoperativem elektrophysiologischen Monitoring. *Wehrmedizinische Monatsschrift* 2012; **5-6**; ohne Seite.
- Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW, Altenmüller E (Hrsg.). Evozierte Potentiale. Springer Berlin, 1996.
- Stöhr M, Riffel B, Pfadenhauer K. Neurophysiologische Untersuchungen in der Intensivmedizin. Springer; Berlin 1991.
- Strahm C, Min K, Boos N, Ruetsch Y, Curt A. Reliability of perioperative SSEP recordings in spine surgery. *Spinal Cord.* 2003; **41**: 483-489.
- Strauss C, Romstock J, Fahlbusch R, Rampp S, Scheller C. Preservation of facial nerve function after postoperative vasoactive treatment in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery.* 2006; **59**: 577-584.

- Suzuki K, Mikami T, Sugino T, Wanibuchi M, Miyamoto S, Hashimoto N, Mikuni N. Discrepancy between voluntary movement and motor-evoked potentials in evaluation of motor function during clipping of anterior circulation aneurysms. *World Neurosurg.* 2014; **82**: e739-745.
- Szelényi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U. Intraoperative motor evoked potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery.* 2010; **67**: 302-313.
- Szelényi A, Kothbauer K, de Camargo AB, Langer D, Flamm ES, Deletis V. Motorevoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery: technical aspects and comparison of transcranial and direct cortical stimulation. *Neurosurgery.* 2005; **57**: 331-338.
- Szelényi A, Kothbauer KF, Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clin Neurophysiol.* 2007; **7**: 1586-1595.
- Szelényi A. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring bei spinalen Eingriffen. *Neurophysiologie Labor.* 2010; **32**: 67-79.
- Tanaka S, Kobayashi I, Utsuki S, Iwamoto K, Takanashi J. Biopsy of brain stem glioma using motor-evoked potential mapping by direct peduncular stimulation and individual adjuvant therapy. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2005; **45**: 49-55.
- Taniguchi M, Nadstawek J, Langenbach U, Bremer F, Schramm J. Effects of four intravenous anesthetic agents on motor evoked potentials elicited by magnetic transcranial stimulation. *Neurosurgery.* 1993; **33**: 407-415.
- Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE, Jones JG. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth.* 1989; **63**: 113-115.
- Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; **8**: 89-107.
- Vaughan HG The significance of human sensori-motor potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; **26**: 636.
- Vishnevskii AA, Posokhina OV, Ivanova TA, Tikhodeev SA. The role of somatosensory evoked potentials in evaluating the treatment of patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbosacral spine. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko.* 2000; Apr-Jun: 14-20.
- Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol.* 2003; **59**: 444-454.
- Wedeking C, Klug F. Elektrophysiologie für Neurochirurgen. In: Moskopp D, Wassmann H. (Hrsg.) Neurochirurgie, Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. Schattauer, Stuttgart; 2004; 76-86.
- Weiner M. Intraoperatives Monitoring von motorischen Hirnnerven bei Operationen im Boden in der Rautengrube. Dissertation Universität Halle; 2009.
- Wessel K, Moschner C, Kopp B. Möglichkeiten und Bedeutung neurophysiologischer Untersuchungsmethoden. In: Wallesch CW (Hrsg.). Neurologie Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis. Urban und Fischer, München. 2005; 37-59.

- Wiedemayer H, Sandalcioglu IE, Armbruster W, Regel J, Schaefer H, Stolke D. False negative findings in intraoperative SEP monitoring: analysis of 658 consecutive neurosurgical cases and review of published reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; **75**: 280-286.p
- Wöhrle JC. Neurophysiologische Diagnostik. In: Berlit P. (Hrsg.) *Klinische Neurologie*. Springer, Berlin, 2006: 86-93.
- Yue Q, Zhu W, Gu Y, Xu B, Lang L, Song J, Cai J, Xu G, Chen L, Mao Y. Motor evoked potential monitoring during surgery of middle cerebral artery aneurysms: a cohort study. *World Neurosurg*. 2014; **82**: 1091-1099.
- Yvert B, Crouzeix A, Bertrand O, Seither-Preisler A, Pantev C. Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans. *Cereb Cortex*. 2001; **11**: 411-423.
- Zentner J, Albrecht T, Heuser D, Oro J, Daube JR. Influence of halothane, enflurane, and isoflurane on motor evoked potentials. *Neurosurgery*. 1992; **31**: 298-305.
- Zentner J, Meyer B, Vieweg U, Herberhold C, Schramm J. Petroclival meningiomas: is radical resection always the best option? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; **62**: 341-345.
- Zhou HH, Kelly PJ. Transcranial electrical motor evoked potential monitoring for brain tumor resection. *Neurosurgery*. 2001; **95**: 608-614.
- Zhuang Q, Wang S, Zhang J, Zhao H, Wang Y, Tian Y, Zhao Y, Li S, Weng X, Qiu G, Shen J. How to make the best use of intraoperative motor evoked potential monitoring? Experience in 1162 consecutive spinal deformity surgical procedures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; **39**: E1425-1432.
- Zschocke S. *Klinische Elektroenzephalographie*. Springer, Berlin; 1995.

Danksagung

Mein Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. A. Szelényi für die freundliche Überlassung des Themas, die stets hervorragende Betreuung in sowohl fachlicher als auch menschlicher Sicht. Frau Prof. Szelényi hat sich immer Zeit genommen, um auf meine offenen Fragen einzugehen und gemeinsam Lösungen zu finden. Ohne ihre Hilfe wäre das Erheben, Analysieren und Verfassen dieser Studie nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich auch herzlichst Herrn Prof. Dr. med. J. Vesper, der sich trotz seiner vielen Verpflichtungen Zeit genommen hat, mir wertvolle Anregungen bei der Ausfertigung der Arbeit zu geben.

In gleicher Weise bedanke ich mich auch sehr bei Herrn PD Dr. med. P.J. Slotty, sein unermüdlicher Einsatz war mir eine große Hilfe.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. V. Seifert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt, für seine Unterstützung und die Bereitstellung von Räumlichkeiten.

Auch möchte ich all denen Danken, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Irfan Jaffary und Mehdi Shajari, die während und nach meiner Studienzeit stets eine große Hilfe waren und immer noch sind. Eure Freundschaft möchte ich nicht missen.

Meiner Partnerin Caroline Liehr, die in den richtigen Momenten die richtigen Worte fand und mir in schlechten Zeiten ein Lächeln auf die Lippen zauberte. Sie gab mir letztendlich die nötige Energie diese Arbeit zu vollenden.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Mutter Farideh Aghvami, meinem Vater Fereydoun Djavadi und meinem Bruder Pasha Javadi bedanken. Sie ermöglichten mir erst das Studium und sind Zeit meines Lebens immer für mich da. Ohne Ihre Liebe und Zuwendung wäre diese Arbeit nie zustande gekommen. Danke, dass ihr immer zu mir gestanden habt und an mich geglaubt habt.

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, den 20.11.2017

Mani Javadi