

# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie**

**Klinikum rechts der Isar**

**(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Meyer)**

## **Intraoperatives Neuromonitoring während der Resektion von Hirnstamm-Kavernomen**

**Marina-Theresa Pesahl**

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Herbert Deppe  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Jens Lehmborg  
2. apl. Prof. Dr. Anja C. Pickhard

Die Dissertation wurde am 27.08.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2021 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
1    Einleitung.....	1
1.1    Einführung.....	1
1.2    Historische Einordnung .....	2
1.3    Kavernome.....	4
1.3.1    Lokalisation und Epidemiologie.....	6
1.3.2    Ätiologie und Prävalenz.....	6
1.3.3    Blutungen .....	7
1.4    Hirnstammkavernome .....	8
1.4.1    Diagnostik.....	9
1.4.2    Therapie der Hirnstammkavernome .....	10
1.4.2.1    Mikrochirurgie.....	11
1.4.2.2    Stereotaktische Radiochirurgie.....	13
1.5    Physiologische Grundlagen des IONM und technische Leistungsfähigkeit	14
1.5.1    Somatosensorisch evozierte Potentiale .....	15
1.5.2    Motorisch evozierte Potentiale .....	17
2    Zielsetzung.....	22
3    Material und Methodik.....	23
3.1    Patienten und Datenerhebung .....	23
3.2    Evozierte Potentiale .....	24
3.2.1    Somatosensorisch evozierte Potentiale .....	24
3.2.2    Motorisch evozierte Potentiale .....	24
3.3    Neurophysiologische Überwachungsmethoden .....	25
3.3.1    Anästhesie.....	25
3.3.2    MEP-SSEP-Überwachung.....	25
3.3.3    Analyse der evozierten Potentiale .....	26
3.4    Patientenbeurteilung .....	26
3.5    Postoperative Bildgebung .....	27
3.6    Dateninterpretation.....	28
4    Auswertung der Ergebnisse .....	28

4.1	Patienteneigenschaften .....	28
4.2	Evozierte Potentiale .....	29
4.3	Diagnostische Testverfahren.....	30
5	Diskussion .....	31
5.1	Leistungen und Einschränkungen des IONM .....	32
5.2	Nebenwirkungen und Komplikationen .....	33
5.3	Störfaktoren für das IONM .....	33
5.3.1	Chirurgische Faktoren .....	34
5.3.2	Lagerung der Patienten .....	34
5.3.3	Anästhesie.....	34
5.3.4	Histologie und Lage der Kavernome .....	35
5.3.5	Technische Auswirkungen .....	36
5.4	Gründe für falsch positive und falsch negative Befunde.....	36
5.4.1	Falsch positive Befunde .....	36
5.4.2	Falsch negative Befunde .....	38
5.4.3	Läsionen der hinteren Schädelgrube.....	39
5.4.4	Hirnstammkavernome .....	39
5.5	Operationsverlauf und das Wohl der Patienten .....	41
5.6	Kritische Betrachtung unserer Studie .....	42
6	Schlussfolgerung / Fazit .....	43
7	Danksagung .....	44
Anhang	.....	45
Literaturverzeichnis	.....	46
Anzeige der Vorveröffentlichung.....		62

## Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AVM	Arteriovenöse Malformationen
CMAP	Compound muscle action potential (Muskel-Aktionspotentiale)
CT	Computertomographie
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
DVA	Developmental venous anomalies (entwicklungsbedingte Venenanomalien)
DW-MRI	Diffusion weighted magnetic resonance imaging
EP	Evoziertes Potenzial
FN	False Negative
FP	False Positive
GOS	Glasgow Outcome Scale
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MRC	British Medical Research Council
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
PNS	Peripheren Nervensystem
SSEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TN	True Negative
TP	True Positive
ZNS	Zentrales Nervensystem

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Homunculus.....	3
Abbildung 2: MRT von DVA, Teleangiektasie und Kavernom.....	4
Abbildung 3: Verteilung der zerebralen Kavernome .....	6
Abbildung 4: Eingeblutetes Kavernom.....	10
Abbildung 5: Motorisch evoziertes Potential des M. tibialis anterior .....	17
Abbildung 6: Motorisches System und die Pyramidenbahn (Tractus pyramidalis) ...	18
Abbildung 7: Ableitung der MEP im M. tibialis anterior .....	20
Abbildung 8: Motorischer Homunkulus .....	21
Abbildung 9: Ansicht frontal auf den rechten Gyrus postcentralis.....	21
Abbildung 10: Ergebnisse.....	30

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Chirurgische Zugangswege zum Hirnstamm .....	13
Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala .....	23
Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale (GOS) .....	27
Tabelle 4: Ergebnisse diagnostischer Testverfahren .....	31
Tabelle 5: Cavernom-Daten Patienteneigenschaften .....	45

## **1 Einleitung**

### **1.1 Einführung**

Das intraoperative Neuromonitoring (IONM) hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und nimmt in der heutigen Neurochirurgie einen großen Stellenwert ein. Es stehen eine Reihe unterschiedlicher Methoden (akustisch (AEP), motorisch (MEP), somatosensibel (SSEP) und visuell evozierte Potentiale (VEP)) des IONM zur Verfügung, um die funktionelle Integrität neuronaler Bahnen während Gehirn- und Wirbelsäulenoperationen zu beurteilen. Das IONM wird aber nicht nur bei neurochirurgischen Operationen eingesetzt, sondern gewinnt unter anderem auch bei Thorax- und Schilddrüseneingriffen stetig mehr an Bedeutung. Die möglichen Einsatzgebiete des IONM werden immer erweitert, so dass es in Zukunft bei vielen weiteren chirurgischen Eingriffen dazu beitragen kann, Patienten vor postoperativen Schäden zu bewahren. Ein Beispiel hierfür ist das autonome Nervensystem bei urologischen Operationen (Skinner, 2014). Die Hauptaufgabe des IONM liegt in der kontinuierlichen Überwachung des narkotisierten Patienten und zielt durch ein ständiges Feedback an den Chirurgen darauf ab, einen drohenden neuronalen Schaden so früh wie möglich zu erkennen. Die eventuell daraus resultierende Dysfunktion kann zu diesem Zeitpunkt noch reversibel sein. Durch den Einsatz geeigneter Mittel kann ein Funktionsverlust für den Patienten verhindert werden, was sich positiv auf seine Lebensqualität auswirkt.

Bei der Resektion von Hirnstammkavernomen werden zur Überwachung der motorischen Funktionen die MEP eingesetzt. Über den Echtzeit-Status Quo der sensiblen Bahnen wird das Operationsteam während den Eingriffen über SSEP informiert. MEP und SSEP gelten als Goldstandard für die Echtzeit-Funktionsüberwachung der Pyramidenbahn während der Tumorchirurgie (Krieg et al., 2011). Das IONM hat sich während chirurgischen Eingriffen, die aufgrund von supratentoriellen Läsionen nötig waren, stark bewährt (Duffau et al., 2003) und wurde daher auch bei den Operationen von infratentoriellen Läsionen eingeführt. Es kann bei der Resektion von Hirnstammkavernomen dazu beitragen, eine drohende Verletzung dieses hoch eloquenten Bereichs des Gehirns zu verhindern. Im Moment liegt hierfür allerdings noch keine ausreichend belastbare Datenlage vor (Kang et al., 2007), was

eine kritische Betrachtung des IONM während der Resektion von Hirnstammkavernomen unerlässlich macht.

Der Zweck dieser Arbeit ist es, die Validität des IONM während der Resektion von Hirnstammkavernomen zu untersuchen und den klinischen Nutzen zu diskutieren.

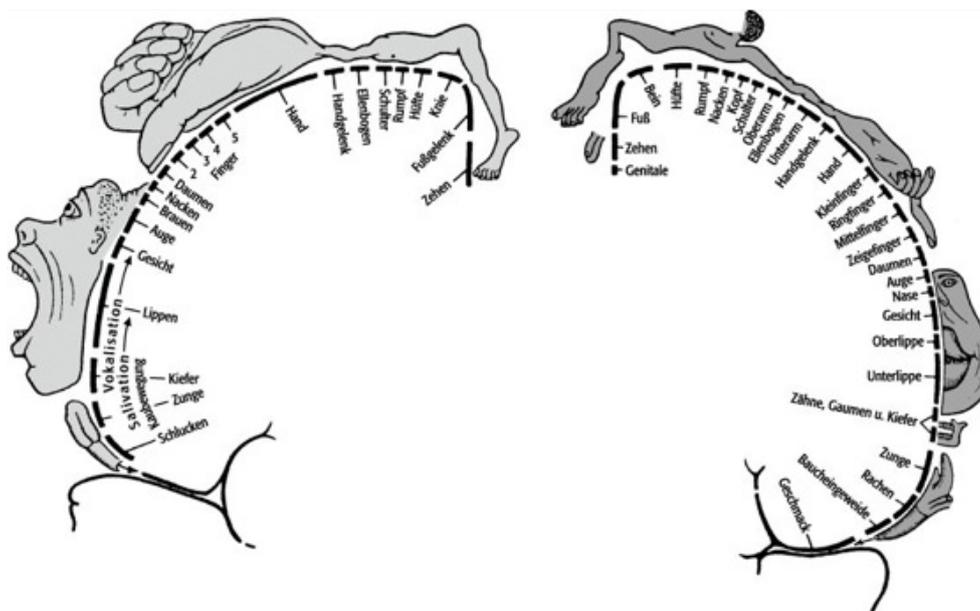
## **1.2 Historische Einordnung**

Die theoretischen Grundlagen der evozierten Potentiale (EP) gehen auf den Beginn des 19. Jahrhunderts zurück. Hier beschäftigte sich der Mediziner Marie-Jean-Pierre Flourens mit dem Gehirn von Tauben. Durch die Resektion verschiedener Teile des Vogelgehirns konnte er als einer der ersten zeigen, dass spezifische physiologische Funktionen durch bestimmte Teile des Gehirns kontrolliert werden. Er charakterisierte diese Teile als Großhirnrinde, Kleinhirn und Medulla Oblongata (Yildirim und Sarikcioglu, 2007).

1860 begannen Fritsch und Hitzig ihre experimentelle Forschung an Säugetieren. Nach der Kraniotomie verwendeten sie zehn galvanische Zellen um einen elektrischen Strom an das Gehirn von Hunden anzulegen. Sie konnten zeigen, dass das Gehirn in einen motorischen Teil und einen Teil ohne Motorik unterteilt ist (Fritsch und Hitzig, 2009).

Um die Jahrhundertwende gab es einige nennenswerte Wissenschaftler, die mit ihren Forschungsergebnissen zur Kartierung des menschlichen Gehirns beitragen konnten. Einer von Ihnen war Sir Victor Horsley, der als Pionier der neurochirurgischen Experimente das Gehirn von Affen studierte (Ellis, 2016). Korbinian Brodmann untersuchte histologische Hirnschnitte mithilfe der Nissl-Methode und veröffentlichte 1909 seinen Hirnatlas, in welchem er die Großhirnrinde in 52 Bereiche unterteilte. Die von ihm eingeführte Definition der Brodmann-Areale findet bis heute Anwendung (Brodmann, 1909).

Innovativ für das IONM waren Penfield und Boldreys Beobachtungen im Jahr 1937. Um Epilepsie zu behandeln, setzten sie intraoperativ den Kortex von Patienten bei Bewusstsein elektrischen Impulsen aus und erstellten aus den erhaltenen Resultaten ihren Homunkulus (vgl. Abbildung 1:). Mit dieser Elektrostimulation konnten sie bestimmte Bereiche des Gehirns präziser ansteuern und das postoperative Ergebnis ihrer Patienten verbessern (Penfield und Boldrey, 1937).



**Abbildung 1: Homunculus**

Das *Jasper-Penfield-Schema* beschreibt graphisch die Homunculi vor (links, sensorisch) und hinter (rechts, motorisch) der Zentralfurche (Penfield & Rasmussen, 1950)

Die Grundlage für das MEP-Monitoring wurde 1954 von Patton und Amassian geschaffen. Sie beschrieben die Wirkung eines einzelnen elektrischen Impulses auf die motorische Rinde eines Affen (Patton und Amassian, 1954).

1980 entwickelten Merton und Morton eine transkranielle elektrische Stimulation, die es Ihnen ermöglichte MEP von Menschen bei Bewusstsein zu erfassen (Merton und Morton, 1980).

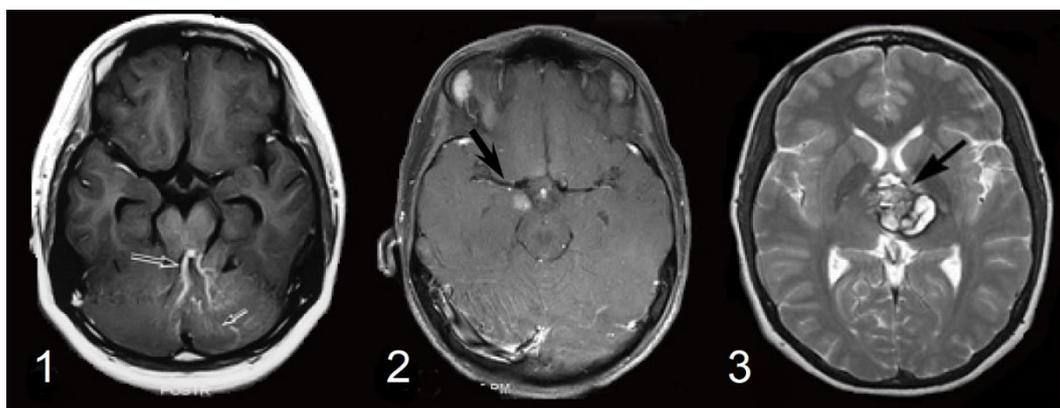
LeRoux et al. waren 1991 die ersten, die den Einsatz des MEP-Monitorings in der Neurochirurgie beschrieben haben. Sie verwendeten die Technik bei der Resektion von glialen Tumoren (LeRoux et al., 1991). Heute wird das IONM routinemäßig bei verschiedenen neurochirurgischen Operationen eingesetzt, wie z. B. bei der Operation von intramedullären Rückenmarkstumoren, Wirbelsäulendeformationen, posterioren Fossa-Tumoroperationen, Aneurysmaoperationen oder Gehirnoperationen (Dong et al., 2005; Kothbauer, 2017; Nuwer et al., 1995).

Historisch gesehen hat sich die intraoperative Neurophysiologie durch Versuch und Irrtum weiterentwickelt. Die Methodik zur Überwachung der Funktionsintegrität des Corticospinal Trakts hat sich in den letzten zehn Jahren zu einem zuverlässigen, schnellen und relativ einfachen Instrument entwickelt, das intraoperativ problemlos

eingesetzt werden kann. Dies hat zu einer Reihe unterschiedlicher Meinungen darüber geführt, wie nützlich das IONM während chirurgischer Operationen für den Operateur ist.

### 1.3 Kavernome

Zentrale Gefäßanomalien werden nach Ihrem radiologischen und histologischen Erscheinungsbild in arterielle, arteriovenöse (AVM) und venöse Malformationen eingeteilt. Die venösen Malformationen werden weiter unterteilt in entwicklungsbedingte Venenanomalien (developmental venous anomalies (DVA)), zerebrale Teleangiektasien und Kavernome.



**Abbildung 2:** MRT von DVA, Teleangiektasie und Kavernom.

1) DVA: Die mit Kontrastmittel angereicherte T1 gewichtete MRT-Aufnahme zeigt das für die DVA typische Caput medusae, bestehend aus einer medullären Vene (schmaler Pfeil) sowie einer Sammelvene (langer Pfeil) im Bereich des Mittelhirns und den cerebellären Hemisphären, 2) Teleangiektasie: T1-gewichtete MRT- Aufnahme nach Kontrastmittelgabe zeigt eine Anreicherung in der rechten mesotemporalen Region und 3) Kavernom: T2-gewichtete Aufnahme eines Kavernoms (Pfeil) mit einer linksseitig gelegenen DVA in der linken Thalamusregion (überarbeitete Bilder nach Abe, et al., 2003 (1), Sayama, et al., 2009 (2) und Abla, et al., 2008 (3))

DVAs werden auch „venöse Malformation“ oder „medulläre venöse Malformation“ genannt. Malformation ist irreführend, da sie eigentlich eine Norm-Variante darstellen und keine echte Gefäßfehlbildung sind. Mit über 60% sind sie die häufigste intrakranielle Venenanomalie. Sie bestehen aus einem Geflecht dilatierter Venen in dessen Inneren sich Hirngewebe befindet (Zimmer et al., 2007). Die Prävalenz der DVAs beträgt Autopsiestudien zufolge 2,5% (Ostertun und Solymosi, 1993). Sehr häufig treten sie zusammen mit Kavernomen auf (Awad et al., 1993). DVAs werden in 1,9% der Fälle symptomatisch und neigen zu spontanen Blutungen, wobei hierfür

die kavernösen Anteile und nicht die DVAs selbst ursächlich sind (Awad et al., 1993). Im Gegensatz zu Kavernomen lassen sich DVAs angiographisch darstellen und benötigen selbst keine Therapie. Einige Autoren vertreten die Meinung, dass DVAs durch die spezielle Hämodynamik die Angiogenese stimulieren und dadurch die Bildung von Kavernomen begünstigen (Rigamonti et al., 1988; Rigamonti et al., 1990). Die zerebralen Teleangiektasien machen 16-20% der intrakraniellen Gefäßmissbildungen aus. Sie bestehen aus multiplen, dünnwandigen und erweiterten Kapillaren. Sie weisen wie die DVAs funktionell normales Hirngewebe auf. Die Prävalenz der zerebralen Teleangiektasien beträgt Autopsiestudien zufolge ungefähr 0,7% (Carter und Spetzler, 1995). Teleangiektasien werden sehr selten symptomatisch und besitzen das geringste Blutungsrisiko von allen zerebralen Gefäßanomalien (Gross et al, 2013). Symptomatisch werden sie häufig durch Schwindel, Gangstörung und Hörminderung. Eine Operation wird auch bei symptomatischen Teleangiektasien nicht empfohlen, es wurden aber Fälle beschrieben, bei denen sich aus zerebralen Teleangiektasien ein Kavernom entwickelt hat (Awad et al., 1993; Lee et al., 1997).

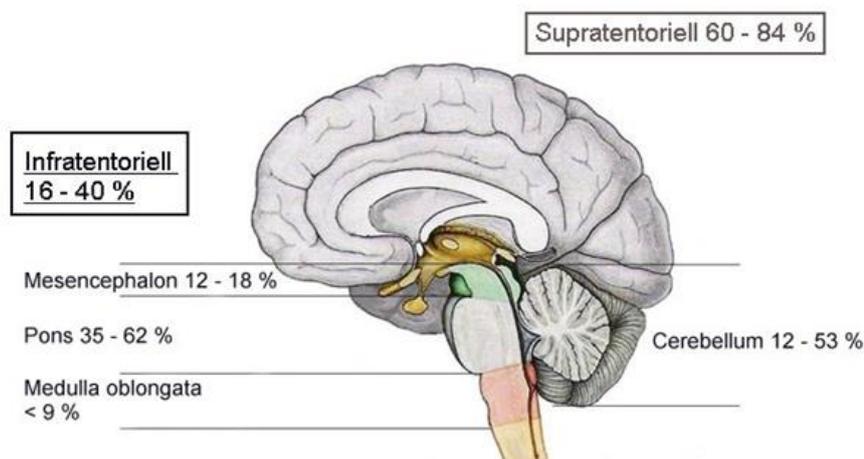
Kavernome machen 5-15% der vaskulären Malformationen des zentralen Nervensystems (ZNS) aus. Für Kavernom werden auch die Begriffe „kavernöses Hämangiom“, „kavernöses Angiom“ und "kavernöse Malformation“ verwendet. Makroskopisch sind sie dunkelrote, gut abgrenzbare, lobulierte, blutgefüllte Läsionen, die ein charakteristisches maulbeerenartiges Erscheinungsbild aufweisen.

Histologisch sind Kavernome dünnwandige Räume, die mit einer einzelnen Endothelschicht ausgekleidet sind. Durch die Abwesenheit einer Kapsel, eines elastischen Membrans oder einer Gefäßmuskulatur fehlt eine echte Abgrenzung des Kavernoms zum umgebenden Hirnparenchym. Die einzelnen Kavernen sind durch ihre Endothelien oder zusätzlich durch zwischengelagertes kollagenes Bindegewebe voneinander getrennt. Das entscheidende Merkmal von Kavernomen ist das Fehlen von Hirngewebe innerhalb der kavernösen Malformation.

Innerhalb von Kavernomen herrscht ein geringer Druck, da sie nur kapillar versorgt werden und keinen arteriellen Zufluss haben. Daher ist das Blutungsrisiko je nach Lokalisation relativ gering und liegt im Durchschnitt bei 0,5-1,0% pro Kavernom pro Jahr. Radiologisch lassen sich Kavernome von den anderen venösen Malformationen in MRT-Aufnahmen unterscheiden.

### 1.3.1 Lokalisation und Epidemiologie

Zerebrale Kavernome befinden sich in 60-84% der Fälle supratentoriell und in 16-40% infratentoriell (Requena et al., 1991; Robinson, Awad, Little, 1991; Maraire und Awad, 1995; Porter et al., 1997; Moriarity et al., 1999; Samii et al., 2001; Bertalanffy et al., 2002). Hirnstammkavernome machen 9-35% aller intrakraniellen Kavernome aus (Fritschi et al., 1994; Kondziolka et al., 1995; Porter et al., 1999; Samii et al., 2001; Braga, et al., 2006). Sie bekommen wegen ihrer tiefen Lage und der wichtigen nervalen Struktur in dieser Region eine besondere Stellung. Infratentorielle Kavernome befinden sich mit 35-62% am häufigsten im Pons (Requena et al., 1991; Fritschi et al., 1994; Samii et al., 2001; Bertalanffy et al., 2002; Wang et al., 2003).



**Abbildung 3:** Verteilung der zerebralen Kavernome (Samii, Eghbal, Carvalho, Matthies, 2001)

### 1.3.2 Ätiologie und Prävalenz

Zerebrale Kavernome werden ätiologisch in eine familiäre und eine sporadische Form eingeteilt. Typisch für Kavernome vom familiären Typ ist, dass sie multipel auftreten und weisen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine genetische Prädisposition hin (Zabramski et al., 1994). Diese Kavernome sind durch ein progredientes klinisches Erscheinungsbild charakterisiert und neigen vermehrt in jüngeren Jahren des Patienten zu Blutungen (Del Curling et al., 1991; Houtteville, 1997; Labauge et al., 1998). Das Durchschnittsalter der Patienten mit familiär bedingten Kavernomen liegt bei der Erstdiagnose bei ungefähr 35 Jahren, womit sie verglichen mit der

sporadischen Form im Durchschnitt ca. zehn Jahre früher auftreten (Del Curling et al., 1991; Robinson, Awad, Little, 1991; Zabramski et al., 1994).

70% aller zerebralen Kavernome sind von der sporadischen Form. In 75% dieser Fälle treten die Kavernome bei dieser Form solitär auf. Ein weiteres Merkmal ist die gleichzeitige Präsenz einer DVA.

Sogenannte de novo-Kavernome, also eine Neubildung von Kavernomen, können nach Radiotherapien entstehen (Detwiler et al., 1998; Amirjamshidi und Abbassioun, 2000; Heckl, Aschoff, Kunze, 2002; Jain et al., 2005). Insbesondere bei Kindern kann eine Bestrahlung des Gehirns mit einer Dosis von 30Gy die Bildung von Kavernomen zur Folge haben (Detwiler et al., 1998; Heckl, Aschoff, Kunze, 2002; Nimjee, Powers, Bulsara, 2006; Burn et al., 2007). Wahrscheinlich wird durch die Bestrahlung eine ischämische Läsion verursacht, welche Wachstumsfaktoren aktiviert (Viale et al., 2002). Bei der Anwesenheit von bestimmten Wachstumsfaktoren können Kavernome neu entstehen oder wachsen, wodurch Kavernome als dynamische Läsionen mit aktivem Wachstumspotential anzusehen sind.

Der genaue Mechanismus der Entstehung von Kavernomen ist nicht vollständig geklärt, es wird aber von einer multifraktionellen Genese bei der Entstehung, der Neubildung und dem Wachstum von Kavernomen ausgegangen.

### **1.3.3 Blutungen**

Es können Blutungen aus dem Kavernom in das umliegende Hirnparenchym (extraläsional) austreten oder innerhalb des Kavernoms (intraläsional) stattfinden. Auch die Kombination beider Varianten ist bekannt. Extraläsionale Blutungen treten bei Ruptur einer peripheren dünnen Kavernenwand auf. Sie scheinen aufgrund des langsamen Blutflusses und des niedrigen Blutdrucks der Läsion selbstlimitierend zu sein (Houtteville, 1997). Die Blutung selbst, wie auch die Resorption mit Ausbildung von Zysten (Pozzati et al., 1989) führen zu einer Größenzunahme der Läsion.

Das Risiko einer Kavernom-Blutung hängt hauptsächlich von vorausgegangenen Blutungen, dem Alter des Patienten und der Lokalisation des Kavernoms innerhalb des Gehirns ab. Kinder weisen verglichen mit Erwachsenen ein erhöhtes Blutungsrisiko auf (Di Rocco, Iannelli, Tamburrini, 1997). Bezüglich der Lokalisation haben

infratentorielle Kavernome eine deutlich höhere Blutungsrate als die supratentoriell gelegenen (Porter et al., 1997).

Das allgemeine Blutungsrisiko supratentorieller Kavernome ist mit einer jährlichen Blutungsrate von 0,5% und einer Reblutungsrate von 5% angegeben (Del Curling et al., 1991; Robinson, Awad, Little, 1991), während die jährliche Blutungsrate von Hirnstammkavernomen bis zu 6% pro Patient beträgt. Auch ihre jährliche Reblutungsrate ist mit 21-61% deutlich höher (Fritschi et al., 1994; Porter et al., 1999; Wang et al., 2003; Ferroli et al., 2005; Abla et al., 2011; Li et al., 2013).

#### **1.4 Hirnstammkavernome**

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen supratentoriellen Kavernomen weisen Hirnstammkavernome ein anderes Verhalten auf. Sie sind als eigene Entität aufzufassen.

Bei intratentoriellen kavernösen Läsionen ist das Blutungsrisiko in bis zu 30% der Fälle deutlich höher (Abla et al., 2011; Li et al., 2013; Gross et al., 2013; de Oliveira et al., 2010; Fahlbusch et al., 1990; Hauck et al., 2009; Porter et al., 1999; Recalde, Figueiredo, de Oliveira, 2008). Kavernome können aber auch über viele Jahre klein und asymptomatisch bleiben. Wenn Blutungen auftreten, kann dies je nach Lokalisation der Läsion Symptome auslösen. Blutungen aus Kavernomen sind im Gegensatz zu denen aus arteriell durchflossenen Malformationen (Aneurysmen und arteriovenöse Angiome) selten unmittelbar lebensbedrohlich. Das klinische Bild entwickelt sich bei Hirnstammkavernomen meist akut, wobei sich die neurologischen Defizite durch die Resorption der Blutung zurückbilden können oder einen progressiven Verlauf annehmen und mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen (Fritschi et al., 1994).

Zweitblutungen rufen deutlich ausgeprägtere Symptome hervor (Kupersmith et al., 2001; Samii et al., 2001; Ferroli et al., 2005; Li & Zhong, 2007). Die neurologischen Defizite bei Hirnstammkavernomen werden durch die enge Nachbarschaft zum funktionellen Parenchym mit den dicht anliegenden Bahnen und Nuklei und deren Verdrängung verursacht (Del Curling et al., 1991; Robinson, Awad, Little, 1991; Zimmermann et al., 1991; Bertalanffy et al., 2002). Somit kann im Hirnstamm bereits eine kleine Blutung zu einer schwerwiegenden Symptomatik führen (Fritschi et al.,

1994). Die Defizite sind oftmals von unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen begleitet (Fritschi et al., 1994).

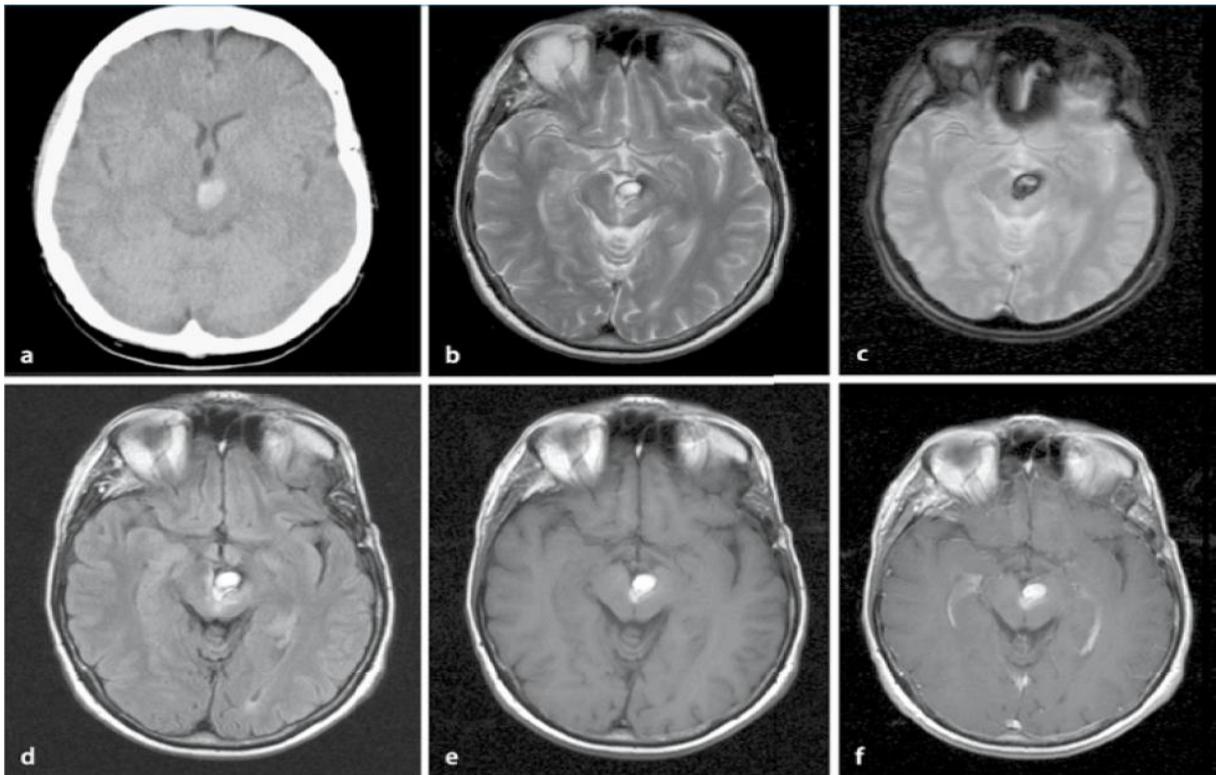
Die Lokalisation der Kavernome im Hirnstamm führt dazu, dass eine chirurgische Behandlung ausgesprochen schwierig ist. Eine Operation wird bei gebluteten und symptomatischen Kavernomen im Hirnstamm trotz der Risiken empfohlen. Die chirurgische Resektion in diesem Bereich kann jedoch zu direkten Nervenschädigungen führen.

#### **1.4.1 Diagnostik**

Die zerebralen Kavernome sind angiographisch in den meisten Fällen nicht darstellbar. Erst mithilfe von moderneren Bildgebungsverfahren, wie der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) wurde die Diagnose von Kavernomen möglich.

Vor allem die Einführung der MRT in den 1980er Jahren führte zu vermehrten Diagnosen von Kavernomen (Del Curling et al., 1991; Kondziolka, Lunsford, Kestle, 1995; Porter et al., 1997). Die CT ergibt für das Kavernom relativ einheitliche, aber nicht spezifische Befunde (Requena et al., 1991; Ahlhelm et al., 2007).

Die MRT stellt im Moment den Goldstandard in der Diagnostik des Hirnstammkavernoms dar. Mittels Kernspintomographie lassen sich präzise Aussagen über Morphologie, Lokalisation, Ausdehnung und raumfordernde Wirkung der Hirnstammkavernome machen (Ahlhelm et al., 2007). In der MRT weisen Hirnstammkavernome typischerweise eine Popkorn- oder Maulbeerenform mit einem Kern von gemischter Signalintensität auf. Der Kern des Kavernoms beinhaltet meist Blutungen unterschiedlichen Alters, die als Hämosiderinablagerungen sichtbar werden (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Eingeblytetes Kavernom

a) Im CCT ist die Blutung als hyperdense Läsion erkennbar, b) im MRT mit T2 gewichteter Turbospinechotechnik und c) in T2\*gewichteter Gradientenechotechnik mit Nachweis eines Halosaums um die popkornähnliche Struktur, d) in der FLAIR-Technik ist ein Ödem um die Läsion erkennbar, e) MRT in T1-Wichtung mit Nachweis einer sich hyperintens darstellenden Läsion, die auch nach f) Kontrastmittelgabe kein Enhancement aufweist

(Ahlhelm et al., 2007)

Differenzialdiagnostisch müssen vor allem Oligodendrogliome in Betracht gezogen werden. Einblutungen und Verkalkungen erschweren eine sichere Zuordnung, erst Verlaufsuntersuchungen klären die Diagnose. Spezielle MRT-Sequenzen ermöglichen die Darstellung von Hirnnerven wie das 3D-CISS (three-dimensional constructive interference in steady state imaging) (Zausinger et al., 2006) oder Nervenfasernzüge wie das Diffusion-Tensor-Imaging (DTI, DW-MRI aus dem englischen „diffusion weighted magnetic resonance imaging“), mit denen eine sehr detaillierte Auflösung zu erzielen ist.

#### 1.4.2 Therapie der Hirnstammkavernome

Obwohl die Resektion von Hirnstammkavernomen als eine sehr schwierige Operation anzusehen ist, wird bei gebluteten und symptomatischen Hirnstammkavernomen dazu

geraten. Das Behandlungskonzept richtet sich dabei nach mehreren Kriterien. Ausschlaggebend ist der neurologische Status des Patienten, die genaue Lokalisation im Hirnstamm, die Anzahl der Blutungen und das Alter des Patienten (Cantore, Missori, Santoro, 1999; Bertalanffy et al., 2002; Sandalcioglu et al., 2002; Wang et al., 2003; Ferroli et al., 2005). Abhängig von diesen Faktoren gibt es der Literatur nach zwei Therapieoptionen. Entweder die operative Entfernung des Hirnstammkavernoms (Mikrochirurgie) oder die Radiochirurgie.

#### **1.4.2.1 Mikrochirurgie**

Die Operation der Hirnstammkavernome erfordert spezielle Vorbereitungen, die einer besonderen Erwähnung bedürfen. Speziell die Narkoseführung muss ein intraoperatives Neuromonitoring (IONM) ermöglichen, deshalb sollte hier auf Pharmaka verzichtet werden, welche die Reizleitung beeinflussen.

Akustisch, somatosensorisch und motorisch evozierte Potentiale sind ebenso wie die direkte Stimulation von Hirnnervenkerengebieten oder ihres weiteren Verlaufs anwendbar, um eine Schädigung der Nervenbahnen oder deren Kerngebiete zu verhindern (Steinberg et al., 2000; Rostomily, Sekhar, Elahi, 2006).

Um Gefäße in der Umgebung erhalten zu können, ist eine ausreichende Freilegung mit adäquater Visualisierung unter dem Mikroskop, eventuell auch unter zusätzlicher Verwendung des Endoskops vorausgesetzt. Bei der Freilegung des Hirnstamms muss die normale Anatomie genau identifiziert werden. Die Anatomie kann durch das Kavernom verlagert sein (Porter et al., 1999). Durch elektrophysiologische Signale wird die topographische Zuordnung und die intraoperative Orientierung vereinfacht. Bei lateralen und anterior-lateralen Zugängen müssen die arteriellen Perforatoren des Hirnstamm-Parenchyms geschont werden. Die „safe entry zones“ also sichere Einstiegszonen des zentralen Hirnstammes, sind der medulläre anterior-laterale Sulcus sowie der paramediane Bereich des Pons (Cantore, Missori, Santoro, 1999; Porter et al., 1999; Recalde, Figueiredo, de Oliveira, 2008; Hauck et al., 2009; Wostrack, et al., 2012).

Zur Erleichterung der Orientierung ist an der pialen Oberfläche oftmals als Zeichen einer stattgefundenen Einblutung ein schwarzer Punkt oder eine gelbliche Verfärbung sichtbar. Die Eröffnung an der Stelle der Verfärbung ermöglicht einen gefahrloseren Zugang zum Kavernom. Das Kavernom selbst stellt sich als beerenartige Struktur mit

vielen einzelnen, venösen Blasen (Fritschi et al., 1994; Maraire und Awad, 1995; Bertalanffy et al., 2002; Ferroli et al., 2005) dar. Dieses wird von innen verkleidet und im Anschluss in seinem ganzen Umfang aus der gliösen Randzone herausgelöst. Diese hämorrhagische, gliöse Randzone ermöglicht die sichere Entfernung des Kavernoms, diese dann aber teilweise oder ganz fehlen.

Bei Veränderungen der elektrophysiologischen Signale während der Präparation wird die Operation unterbrochen oder an anderer Stelle weiterpräpariert. Ziel ist die vollständige Entfernung des Kavernoms durch die Operation. Eine Blutstillung kann meist durch temporäre Einlage von Hämostyptika erreicht werden und stellt keine eigentliche Komplikation der Operation dar (Sandalcioglu et al., 2002; Rostomily, Sekhar, Elahi, 2006).

Grundsätzlich sind die neurochirurgischen Zugangswege zum Hirnstamm von der Lage des Kavernoms abhängig. Der risikoärmste Zugangsweg ist die kürzeste Distanz zwischen dem Kavernom und der Hirnstammoberfläche (Zimmermann et al., 1991; Fritschi et al., 1994; Porter et al., 1999; Ziyal et al., 1999; Bertalanffy et al., 2002; Hauck, et al., 2009; Wostrack et al., 2012). Somit ist die Kenntnis über die Lokalisation des Kavernoms und die der umgebenden Strukturen von äußerster Wichtigkeit für die Indikation einer Operation und die Auswahl des Zugangswegs. Besonders genaue Kenntnisse über das parenchymale Hirngewebe über der Läsion und die Topographie der kavernösen Malformation in Bezug zu den funktionell wichtigen Nuklei und Bahnen, besonders zu den benachbarten Hirnnerven und -gefäßen, bestimmen die Wahl des operativen Zugangs. Bedingt durch die anatomische Komplexität des Hirnstammes, müssen die chirurgischen Zugangswege sorgfältig geplant werden. Es ist sinnvoll, die Zugangswege nach der Lokalisation der Kavernome im Hirnstamm zu unterteilen (Rostomily, Sekhar, Elahi, 2006).

Im Folgenden werden die Lokalisationen der Kavernome und deren empfohlene chirurgischen Zugänge (nach Rostomily, Sekhar, Elahi, 2006) aufgeführt:

Lokalisationen Kavernome	Chirurgische Zugangswege
Mesencephalon posterior	- supracerebellär infratentoriell in sitzender Position
Mesencephalon anterior-lateral (sehr selten indiziert)	- transventrikulärer, transcallosaler Zugang - orbitozygomatisch- oder fronto-temporal transsylvisch
Pons posterior-lateral	- retrosigmoidaler infratentorieller Kleinhirnbrückenwinkel Zugang - präsigmoidal transpetrosal kombiniert supra-infratentorieller Zugang
Pons anterior-lateral	- subtemporal - petrosal retrolabyrinthär
Medulla oblongata anterior (sehr selten indiziert)	- transoral
Medulla oblongata posterior-lateral	- Median suboccipital, ggfs. mit lateraler Erweiterung - Transcondylär extrem lateral

*Eigene Darstellung nach Rostomily, Sekhar, Elahi, 2006*

**Tabelle 1:** Chirurgische Zugangswege zum Hirnstamm

#### 1.4.2.2 Stereotaktische Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiochirurgie ist nach Maßgabe der Literatur als mögliche Behandlungsalternative zur chirurgischen Resektion zu nennen. Hierbei handelt es sich um eine minimal-invasive Bestrahlungsmethode, bei der eine chirurgische Eröffnung des Kopfes nicht notwendig ist. Bei dieser Behandlungsmethode wird das Kavernom mit einer hohen Strahlendosis bestrahlt. Die Dosis wird am Computer hochpräzise berechnet, was zu einer geringeren Strahlenbelastung im gesunden Gewebe führt (Deisenberger, 2003; Rostomily, Sekhar, Elahi, 2006). Die Strahlendosis sollte unter 15Gy liegen, um einen maximalen therapeutischen Effekt zu erzielen und dabei eine minimale Komplikationsrate zu erhalten (Kim et al., 2005; Liscák et al., 2005).

Bei der stereotaktischen Radiochirurgie wird im Gegensatz zum chirurgischen Eingriff das Kavernom als Ursache der Beschwerden nicht beseitigt, sondern eine Obliteration der Malformation angestrebt (Liscák et al., 2005).

Eine Operation unter Vollnarkose stellt gerade für Patienten in hohem Lebensalter oder für Patienten mit Begleiterkrankungen eine hohe körperliche Belastung dar und birgt somit viele Risiken. In diesen wenigen speziellen Fällen oder weil sich die Läsion

sehr tief im Hirnstamm befindet kann eine stereotaktische Bestrahlung der chirurgischen Resektion des Hirnstammkavernoms vorgezogen werden.

Nach einer radiochirurgischen Behandlung werden die Blutungsraten in der Literatur von 11–15% innerhalb der ersten zwei Jahre (Gross et al., 2013; Wostrack, et al., 2012) und von 1–8% für die Zeit danach angegeben (Mathiesen, Edner, Kihlström, 2003; Gross et al., 2013). Sie liegen damit höher als die ermittelten Blutungsraten durch einen chirurgischen Eingriff mit bis zu 8,6% für die ersten zwei Jahre und bis zu 2,3% für die Zeit danach. Auch Angaben über die strahleninduzierte temporäre Morbidität mit 59% und die permanente Morbidität mit 41% (Pollock et al., 2000) sind höher als die Angaben nach chirurgischer Resektion von Hirnstammkavernomen mit Angaben über die temporäre Morbidität bis zu 56% und die permanente Morbidität bis zu 35%. Darüber hinaus darf die radiotherapieinduzierte Entstehung von Kavernomen nicht unberücksichtigt bleiben (Wostrack et al., 2012).

In Anbetracht der Ergebnisse aus der Literatur und der vorliegenden Studie sollte bei Hirnstammkavernomen, welche die genannten Indikationen erfüllen, als Therapieoption der chirurgische Eingriff empfohlen werden (Fritschi et al., 1994; Samii et al., 2001; Bertalanffy et al., 2002; Ferroli et al., 2005; Hauck et al., 2009; Abla et al., 2011; Gross et al., 2013; Wostrack et al., 2012; Li et al., 2013).

## **1.5 Physiologische Grundlagen des IONM und technische Leistungsfähigkeit**

Die zuvor beschriebenen Risiken bei Operationen im Bereich des Hirnstamms erfordern eine fundierte Methode der intraoperativen Überwachung.

Als evozierte Potentiale (außer 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 ZNS miteinbeziehen (Wedekind und 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).

Die MEP sowie die SSEP gelten als Goldstandard für die Überwachung der Pyramidenbahn (Krieg et al., 2011; Shibani et al., 2015; Duffau et al., 2003; Seidel et al., 2013). Für infratentorielle Läsionen, die sich im Hirnstamm oder im Kleinhirnbrückenwinkel befinden, werden häufig akustisch evozierte (AEP) verwendet, um Hirnstammpotentiale abzuleiten. Die Pyramidenbahn kann allerdings durch AEP nicht erfasst werden.

### **1.5.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale**

Mithilfe von somatosensorisch evozierte Potentiale kann die Funktion von peripheren sensiblen Nerven sowie zentralen somatosensiblen Leitungsbahnen des lemniskalen Systems überprüft werden. Die zu überprüfenden anatomischen Strukturen und die daraus resultierenden SSEP sind von der Unversehrtheit von peripheren Nerv, Spinalganglien, Hinterhorn, Hinterstränge, Hinterstrangkerne, Lemniskus medialis, Thalamus, Tractus thalamocorticalis sowie der primären sensiblen Rinde (Cortex) abhängig (Wessel, Moschner, Kopp, 2005). Darüberhinaus können mittels SSEP auch Rückschlüsse über die mechanische Belastung des Gewebes und die ausreichende Hirndurchblutung gezogen werden (Sarnthein et al., 2011).

Zur Auslösung der SSEP werden je nach Fragestellung die Nerven für die oberen Extremitäten (N. medianus, seltener N. ulnaris) und unteren Extremitäten (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.

Die Ableitpunkte an der Schädeldecke sind Cp3, der Medianus-SSEP-Ableitpunkt für die rechte Extremität, Cp2, der Tibialis-SSEP-Ableitpunkt und Cp4, der Medianus-

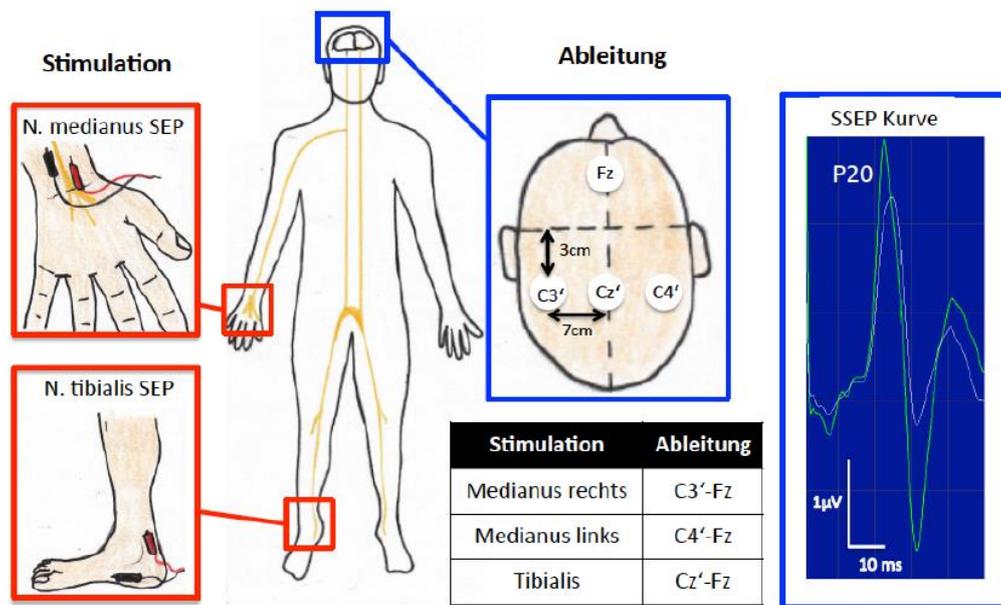
SSEP-Ableitpunkt für die linke Extremität. Die genaue Lage der Punkte wird folgendermaßen ermittelt: Cz liegt auf dem Schnittpunkt der Geraden zwischen den beiden präaurikulären Punkten und der gedachten Verlängerung des Nasions. Cpz befindet sich 3 cm dorsal von Cz, Cp3 ist zirka 7 cm links, Cp4 ist 7 cm rechts von Cpz. Der Punkt für die Referenzelektrode Fz liegt per Definition in der projizierten Nasenlinie an dem Schnittpunkt zur Stirn-Haar-Grenze (Dodel und Klockgether, 2010).

Die SSEP werden nach einer Medianusreizung in frühe (bis 20 ms), mittlere (zwischen 20-40 ms) und späte Potentiale (nach 60 ms) eingeteilt. Wegen 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 die Latenz, welche im Wesentlichen der Überleitungszeit entspricht und die Amplitude. Die Amplitude ist direkt proportional zur Anzahl der gleichzeitig aktivierten Zellen. Die Potentiale resultierend aus Latenz und Amplitude können an jedem Ort entlang des Erregungspfades ermittelt werden.

Am Erbschen Punkt lässt sich ein triphasisches Potential mit initial positiver Auslenkung ableiten. 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, Lang, Eckert, 2005).

Oberhalb der Processus spinosi von C2 und C7 können mit Nadelelektroden die zervikalen Potentiale abgeleitet werden. Es ist zu beachten, dass bei der Ableitung der kortikalen Antwort gegen eine extrazephalere Referenzelektrode anstelle der Referenzelektrode Fz auch die im Rückenmark und Hirnstamm erzeugte Feldaktivität mit eingeht (Lowitzsch et al., 2000; Sarnthein et al., 2012; Yvert et al., 2001).

## Somatosensorisch Evozierte Potentiale ( SSEP)



**Abbildung 5:** Motorisch evoziertes Potential des M. tibialis anterior (Shiban, Meyer, Stoffel, Weinzierl, 2017)

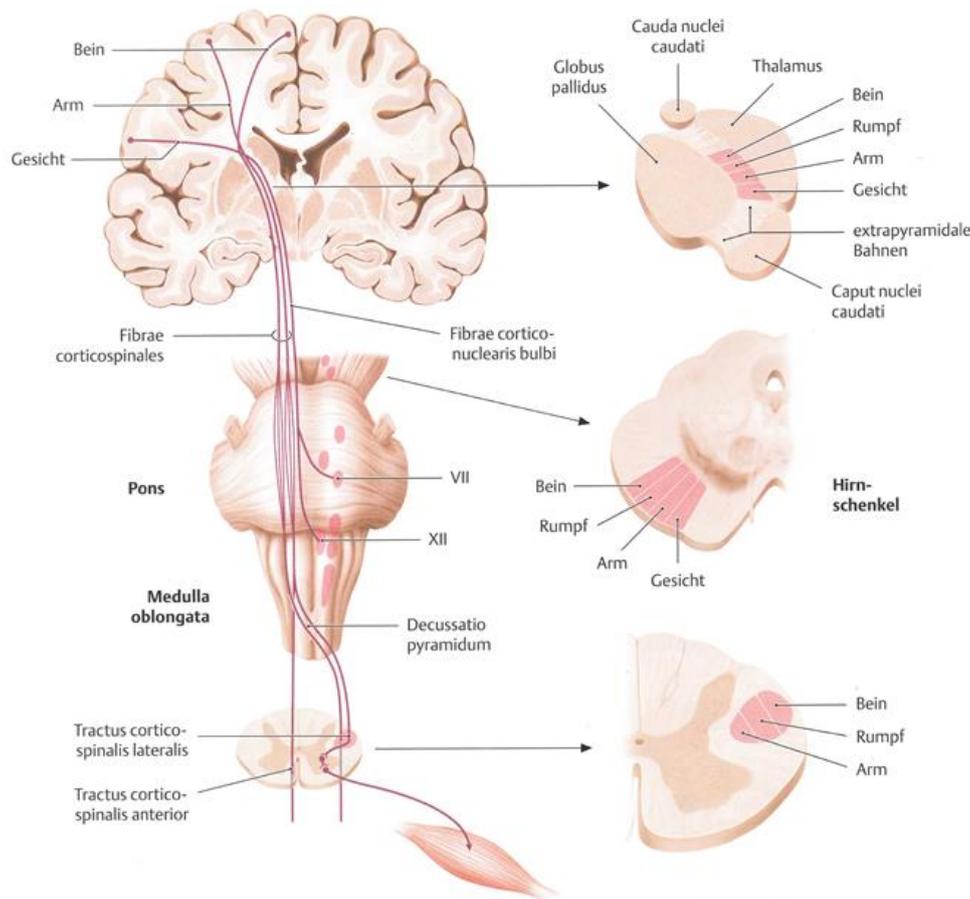
Während einer Operation wird das SSEP-Monitoring vor allem eingesetzt, um die Versorgung der Nervenzellen beurteilen zu können (Astrup et al., 1977), was vorallem bei vaskulären Eingriffen nötig ist. Ebenso können zerebrale Blutungen über die Ableitung der SSEP erfasst werden (Stöhr, Riffel, Pfadenhauer, 1991).

### 1.5.2 Motorisch evozierte Potentiale

Wenn der motorische Kortex während der Operation Gefahr läuft beschädigt zu werden, führt dies zu einer Abnahme des MEP-Signals und lenkt die Aufmerksamkeit des Chirurgen auf eine potenzielle Bedrohung für die motorische Integrität des Patienten. Das MEP-Monitoring basiert auf der Neuroanatomie und der physiologischen Funktion des motorischen Kortex und der Pyramidenbahn (Tractus pyramidalis, Tractus corticospinalis).

Der primär motorische Kortex ist bei Menschen Ort der unmittelbaren Bewegungssteuerung. Er liegt laut Brodmann-Einteilung im Gyrus precentralis, von wo aus die Pyramidenbahn ihren Ursprung nimmt. In der Pyramidenbahn laufen hauptsächlich Fasern aus dem Gyrus precentralis. Die Axone ziehen durch die Capsula Interna kaudalwärts. In der Pyramidenbahnkreuzung (Decussatio

pyramidum), auf Höhe der Medulla Oblongata, kreuzen 70-90% der Fasern und ziehen als Pyramidenseitenstrangbahn (Tractus corticospinalis lateralis) im Rückenmark. Die angekreuzten Fasern ziehen als Pyramidenvorderstrang (Tractus corticospinalis anterior) im Rückenmark und kreuzen später auf Segmentebene. Die meisten Axone enden an Schaltzellen, deren Synapsen an den Motoneuronen enden. Diese Motoneurone innervieren beim Menschen die Skelettmuskulatur und bewirken eine Muskelkontraktion.



**Abbildung 6:** Motorisches System und die Pyramidenbahn (Tractus pyramidalis) (Schünke, Schulte, Schumacher, 2006)

Durch das gezielte Setzen eines transkraniellen oder direkt kortikalen Reizes im motorischen Kortex werden die kortikalen Axone besonders der schnellleitenden Pyramidenzellen aktiviert. Deren deszendierende Aktivität depolarisiert die spinalen Alpha-Motoneuron, wodurch die Erregung über die Wurzelfasern zum Zielorgan „Muskel“ weitergeleitet werden. Dort können messbare Potentiale als elektrische Spannungsänderungen eines Muskels (MEP) erfasst werden (Deletis, Isgum, Amassian, 2001; Deletis, Rodi, Amassian, 2001; Barker, Jalinous, Freeston, 1985).

Die abgeleiteten Potentiale ermöglichen anschließend, anhand ihrer Latenz und Amplituden, die funktionelle Integrität der motorischen Bahnen und Kerngebiete abzubilden und durch rechtzeitige Intervention einen dauerhaften Schaden abzuwenden.

Die Messung der Leitfähigkeit der motorischen Bahn, die sich aus dem Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) und dem peripheren Nerv zusammensetzt, erfolgt mittels der 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; Neuloh, Pechstein, Schramm, 2007; Szelényi, Kothbauer, Deletis, 2007). Die Stimulation erfolgt elektrisch transkraniell 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, Albrecht, Heuser, 1992) und bietet keinerlei Vorteile (Buchner und Noth, 2005).

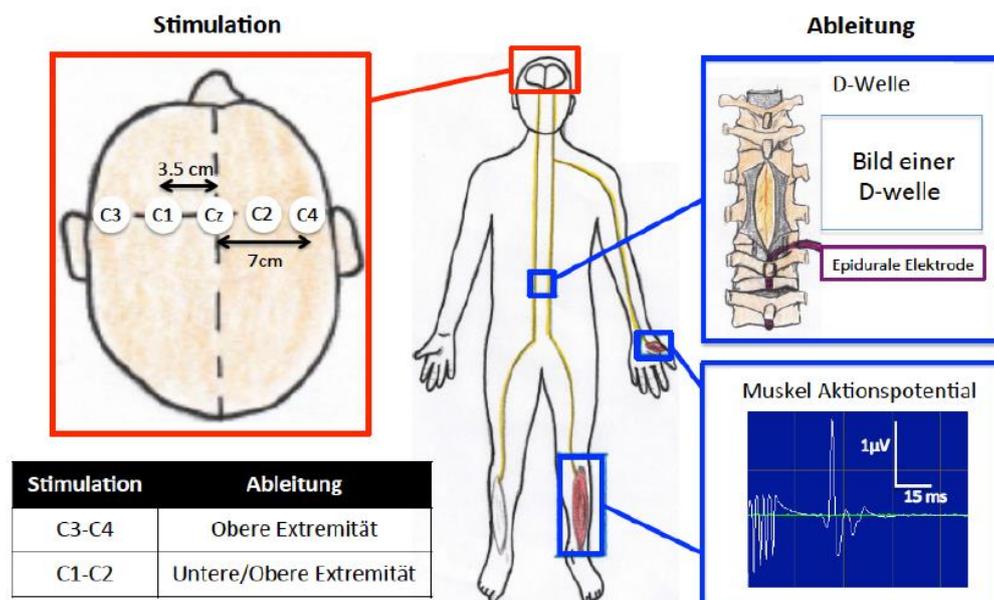
Weiterhin ist es möglich, spinale motorisch evozierte Potentiale (sMEP, D-Welle) abzuleiten. Bei den spinal abgeleiteten Potentialen erfolgt die Messung sub- oder epidural am Spinalkanal als direktes Signal des Tractus corticospinalis. Dagegen sind die MEP Alpha-Motoneuron-depolarisierende Summenpotentiale, 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 und 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 und Morton, 1980). Stimulationsorte sind bei MEP-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).

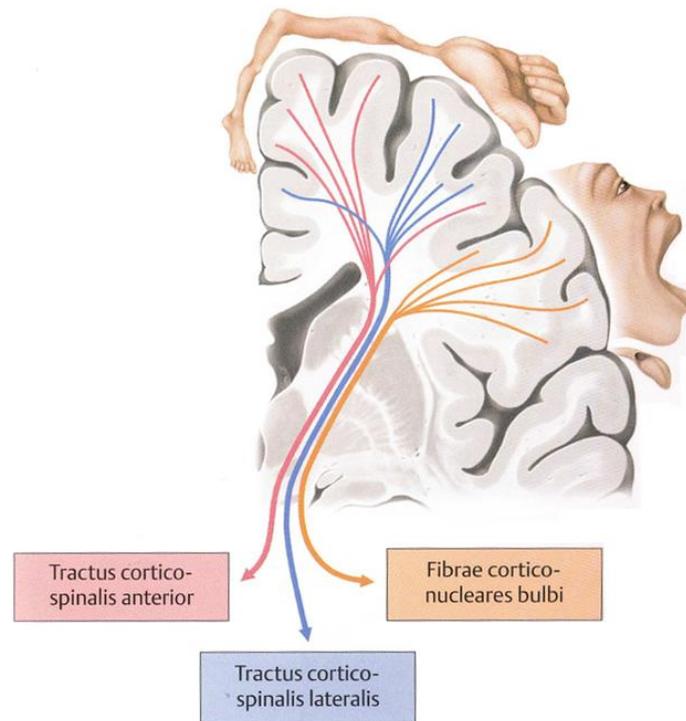
Um erfolgreich MEP unter Narkoseeinflüssen ableiten zu können, ist eine hochfrequente Pulsserie je Stimulation notwendig. Dies wurde erstmals intraoperativ von Taniguchi und seinen Mitarbeitern (Taniguchi et al., 1993) berichtet. Die kortikospinale Erregungsausbreitung erfolgt durch die repetitive Stimulation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

### Motorisch Evozierte Potentiale (MEP)

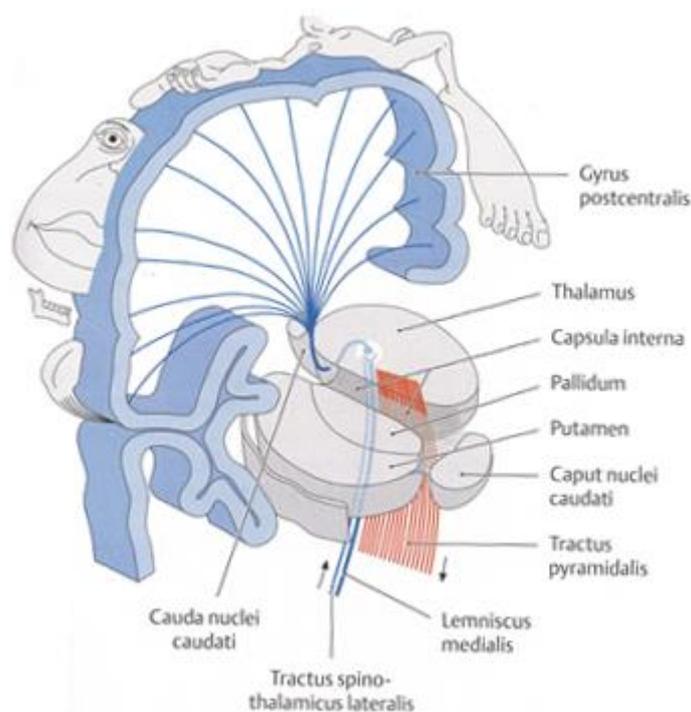


**Abbildung 7:** Ableitung der MEP im M. tibialis anterior (Shiban, Meyer, Stoffel, Weinzierl, 2017)

Durch die somatotope Gliederung des Gyrus precentralis und Gyrus postcentralis im sogenannten Homunkulus ist es möglich, bestimmte motorisch und sensible Bereiche gezielt anzusprechen.



**Abbildung 8:** Motorischer Homunkulus (Schünke, Schulte, Schumacher, 2006)



**Abbildung 9:** Ansicht frontal auf den rechten Gyrus postcentralis (Schünke, Schulte, Schumacher, 2006)

## 2 Zielsetzung

Auf der Grundlage der oben erläuterten anatomischen und physiologischen Theorie soll ein Verlust der IONM-Signale den Chirurgen während der Resektion von Hirnstammkavernomen vor einer drohenden Verletzung an den sensiblen Strukturen des Hirnstamms warnen und somit idealerweise postoperative neurologische Defizite des Patienten vollständig verhindern (Taniguchi, Cedzich, Schramm, 1993; Neuloh et al., 2004; Duffau et al., 2003; Kombos et al., 2009; De Witt Hamer et al., 2012; Krieg et al., 2011; Shiban et al., 2015).

Allerdings liegen über das IONM im infratentoriellen Bereich, speziell für den Hirnstamm, noch keine ausreichend belastbaren Daten vor (Kang et al., 2007; Neuloh, Bogucki, Schramm, 2009; Sarnthein et al., 2011; Kodama et al., 2014).

Beim Studium der Literatur wurde deutlich, dass es trotz der Vorteile auch Probleme beim IONM während der Resektion von Hirnstammkavernomen gibt. Während ein permanenter Verlust des IONM-Signals mit einem verschlechterten postoperativen neurologischen Zustand des Patienten einherzugehen schien, gibt es noch keine nennenswerten Aufzeichnungen darüber, wie sich ein temporärer Verlust des IONM-Signals auf die neurologische Integrität des Patienten auswirkt. Weiterhin ist nicht klar ob ein dauerhaft konstantes IONM-Signal bedeutet, dass der Patient mit Sicherheit keine neurologischen Defizite davontragen wird.

Dies wirft die Frage auf, ob MEP und SSEP während der Operation von Hirnstammkavernomen den gewünschten Vorteil für das Operationsteam bringt und ob eine Abnahme des MEP- und SSEP-Signals zum einen das postoperative Ergebnis richtig vorhersagen kann und zum anderen das Patientenergebnis wirklich verbessern kann.

Ziel dieser Arbeit war die Erstellung einer retrospektiven Studie anhand unserer klinischen Beobachtungen und Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität von IONM im Hinblick auf die Vorhersagekraft bei der Resektion von Hirnstammkavernomen.

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Patienten und Datenerhebung

Die vorliegende Studie wurde von uns als retrospektive Untersuchung an der Klinik für Neurochirurgie der Technischen Universität München zwischen Juni 2007 und September 2014 durchgeführt. 27 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 48 Jahren haben sich in diesem Zeitraum einer chirurgischen Entfernung eines Hirnstammkavernoms unterzogen. Darunter befanden sich 14 Frauen und 13 Männer. Der Mittelwert auf der modifizierte Rankin-Skala (mRS) betrug für die Patientengruppe 2,0. Eine ausführliche Übersicht aller Patienten findet sich im Anhang (Tabelle 5). Alle Operationen wurden gemäß des mikrochirurgischen Standards durchgeführt. IONM wurde in allen Fällen angewandt. Es erfolgte ein kontinuierliches Ableiten und Speichern von MEP- und SSEP-Daten, welche mit den postoperativ neu hinzugekommenen motorischen und sensorischen Defiziten des Patienten verglichen wurden. Die klinischen Ergebnisse wurden während der Nachsorge beurteilt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigte alle Studienprotokolle (Projekt Nr. 2826/10).

Punkt	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod

*Eigene Darstellung nach Dr. John Rankin*

**Tabelle 2:** Modifizierte Rankin-Skala

## **3.2 Evozierte Potentiale**

### **3.2.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale**

Mittels SSEP wurde die Integrität des Hinterstrangs des Rückenmarks überwacht. Hierbei wurde meistens für die unteren Extremitäten der Nervus tibialis posterior und für die oberen Extremitäten der Nervus medianus stimuliert. Die Ableitung erfolgte über die Kopfhaut oder über die Nackenmuskulatur. Diese Überwachung wurde kontinuierlich durchgeführt, wobei sich eine Amplitudenminderung von mehr als 50% und/oder eine Latenzverzögerung von mehr als 10% als zuverlässige Warnkriterien bewährt haben.

Die Funktionalität des motorischen Systems kann mittels SSEP jedoch nicht erfasst werden, sodass bei einer isolierten Schädigung der motorischen Bahnen falsch negative Ableitungen entstehen können.

Als Limitierung der SSEP Ableitung ist die Verzögerung bis zum Auftreten von Signalveränderungen weiterhin anzuführen. Die Analyse der SSEP erfolgt über mehrere hundert Ableitungen, was zu einer mehrminütigen Verzögerung und somit zu einem verspäteten Erkennen von Rückenmarksverletzungen führen kann.

### **3.2.2 Motorisch evozierte Potentiale**

Mittels MEP wurde die Integrität der Pyramidenbahn kontrolliert, um die postoperativ motorische Integrität des Patienten zu verbessern. Hierbei wurde über Nadelelektroden die Kopfhaut stimuliert. Für die oberen Extremitäten werden Nadelelektroden ca. 4 cm und für die unteren Extremitäten ca. 2 cm von der Mittellinie platziert. Die Ableitung des MEP wurde elektromyographisch als zusammengesetzte Muskelaktionspotenziale (compound muscle action potential (CMAP)) in peripheren Muskelgruppen des Thenars, am häufigsten der M. Adduktor pollicis sowie hypothernaren Muskeln auf der angesteuerten Seite aufgezeichnet. Durch den Einsatz von MEP kann der ganze motorische Weg überwacht werden. Der aufgezeichnete CMAP wurde engmaschig auf plötzliche Änderung der Amplitude oder der Latenz der Muskelreaktion überwacht.

### **3.3 Neurophysiologische Überwachungsmethoden**

#### **3.3.1 Anästhesie**

Die anästhetischen Wirkungen auf die IONM-Überwachung wurden in verschiedenen Studien beschrieben (Hemmer et al., 2014; Sloan et al., 2002; Sloan et al., 2015; Glassman et al., 1993; Kalkman et al., 1992; Kano und Shimoji, 1974) und müssen bei allen Formen des IONM berücksichtigt werden. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei flüchtigen Anästhetika eine signifikante Abnahme der MEP-Amplitude zu beobachten ist, da sie die Erregbarkeit von Alpha-Motoneuronen verringern.

Eine durch Opioide, Benzodiazepine und Propofol induzierte intravenöse Vollnarkose (TIVA) ist daher Stand der Technik im neurophysiologischen Monitoring. Die Wirkung von Opioiden und Benzodiazepinen wurden als minimal beschrieben und scheinen keinen Effekt auf ein ausreichendes IONM-Signal zu haben (Sloan et al., 2015).

Am Wichtigsten ist, dass die Verwendung von Muskelrelaxantien aufgrund ihres störenden Einflusses auf die periphere Übertragung am Endorgan des überwachten Muskels, eingeschränkt werden muss (Xie et al., 2018). Muskelrelaxantien beruhen auf einem kompetitiven Antagonismus am n-Cholino-Rezeptor des Muskelendorgans und hemmen hierdurch eine Depolarisation, die eine Muskelkontraktion auslöst. Wenn ein Muskel vollständig antagonisiert ist, kann kein MEP-Überwachungssignal abgeleitet werden.

In unseren Fällen wurde eine TIVA durch die Anwendung von 0,03 mg/kg Mikazolam, 4-6 µg/mL Propofol und Remifentanyl induziert. Aufgrund des zuvor beschriebenen Einflusses von Muskelrelaxantien auf das IONM-Signal wurde eine Gabe von Muskelrelaxantien während der Operationen vermieden und fand nur während der Intubation des Pharynx statt. Verwendet wurde Vecuronium. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde Propofol angewandt. Durch den dauerhaften Einsatz von Fentanyl wurde die intraoperative Schmerzfreiheit sichergestellt.

Zusätzlich wurde eine kontinuierliche Überwachung von Blutdruck, Temperatur, Herzfrequenz und Blutsauerstoffkonzentration durchgeführt.

#### **3.3.2 MEP-SSEP-Überwachung**

Mithilfe eines ISIS-Stimulators (Inomed, Inomed Medizintechnik, Deutschland) wurde die TES sowie die Stimulation des Mittelarmnervs (Nervus medianus) durchgeführt.

Bei diesen Operationen wurde das sogenannte „Train of Five“-Verfahren für die TES verwendet. Dabei wurde eine Folge von fünf anodischen Rechteckimpulsen mit einer Dauer von 300  $\mu$ sec angewandt (Taniguchi, Cedzich, Schramm, 1993). Die Elektroden wurden gemäß dem international standardisierten 10-20-System zur Elektrodenplatzierung an den Positionen C3 und C4 subkutan angebracht. Für die Stimulation der linken Gehirnhälfte sorgten die C3-Anode und die C4-Kathode, während die C4-Anode und die C3-Kathode die Reize für die Stimulation der rechten Gehirnhälfte lieferten.

Die Bestimmung der MEP erfolgte über Nadelelektroden, welche bipolar mit einem Abstand von 10 mm bei dem Thenar- und Hypothenarmuskel auf beiden Seiten angebracht wurden. Die Stimulation des Nervus Medianus erfolgt durch anodische Rechteckimpulse auf einem leicht überschwelligem Niveau mit einer Dauer von 200  $\mu$ sec am Handgelenk.

Zur Bestimmung des SSEP wurden die Nadelelektroden gemäß dem 10-20-EEG-System an den Positionen C3 und C4 sowie eine Referenzelektrode an FZ angebracht. Bei den verwendeten Nadeln handelte es sich um herkömmliche, subdermale Einweg-Nadelelektroden, welche der Gauge-Einheit 27 entsprachen (Inomed needle electrode, Inomed Germany).

### **3.3.3 Analyse der evozierten Potentiale**

Eine Amplitudenminderung sowohl des MEP als auch des SSEP von 50% und mehr – in Bezug zum Ausgangswert – wurde als Warnkriterium für eine mögliche postoperative Abnahme der neurologischen Fähigkeiten des Patienten angesehen. Das Operationsteam wurde allerdings schon bei einem Amplitudenrückgang von weniger als 50% gewarnt. Jede Signaländerung führte zum sofortigen Unterbrechen der Resektion, vorhandene Hirnspatel wurden aus dem Operationsfeld entfernt und dieses mit warmer Ringerlösung oder Nimodipin Lösung gespült.

### **3.4 Patientenbeurteilung**

Eine neurologische Beurteilung wurde präoperativ, direkt postoperativ und drei Monate postoperativ mithilfe des Bewertungssystems des British Medical Research Council (MRC) und der mRS durchgeführt.

Folgende Kriterien wurden für die funktionelle Genesung der Patienten definiert:

- eine Verbesserung des MRC um eine Stufe,
- eine Verbesserung des mRS um mindestens einen Punkt,
- sowie eine Verbesserung des somatosensorischen Zustands eines Patienten 90 Tage nach der Behandlung

Punkt	Bezeichnung
1	Tod
2	Apallisches Syndrom; bleibender vegetativer Zustand.
3	Sehr schwere Behinderung. Körperliche/geistige Behinderung. Patienten sind auf tägliche Unterstützung angewiesen.
4	Schwere Behinderung Patienten sind in den Alltagsverrichtungen weitgehend unabhängig. Patienten weisen aber psychische/neurologische Störungen auf (z. B. Hemiparese, Ataxie, Persönlichkeitsveränderungen, Gedächtnisstörungen).
5	Keine/leichte Behinderung Normale Lebensführung möglich. Eventuell geringe neurologische oder psychische Defizite

*Eigene Darstellung*

**Tabelle 3:** Glasgow Outcome Scale (GOS)

Tabelle 3 zeigt den sogenannten Glasgow Outcome Scale, welcher den postoperativen klinischen Zustand eines Patienten angibt. Eine Abstufung von 1 bis 5 beschreibt den Zustand der Patienten, wobei 1 der schlechteste Wert (Tod) und 5 der beste Wert (gute Regeneration des Patienten, kaum physische und psychische Einschränkungen) ist.

### 3.5 Postoperative Bildgebung

Binnen 48 Stunden nach der Operation wurden alle Patienten einem MRT unterzogen. Besonderes Augenmerk lag dabei auf dem Ausmaß der Resektion, Ödembildung, Diffusionsstörungen und Blutungen.

### **3.6 Dateninterpretation**

Richtig negative Resultate (true negative results) wurden als stabile EP-Signale mit stabilem oder verbessertem klinischen Ergebnis definiert. Richtig positive Resultate (true positive results) hingegen wurden als dauerhafter Ausfall oder Verminderung von EP-Signalen mit einer dauerhaften postoperativen neurologischen Verschlechterung beschrieben. Als stabile EP-Signale mit dauerhafter postoperativer Verschlechterung wurden falsch negative Resultate (false negative results) definiert. Dahingegen wurde der dauerhafte Rückgang oder die Minderung von EP-Signalen mit stabilem oder verbessertem postoperativen klinischem Ergebnis als falsch positive Resultate (false positive results) bezeichnet. Sensibilität, Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert wurden mit Hilfe von standardisierten Formeln ermittelt.

## **4 Auswertung der Ergebnisse**

### **4.1 Patienteneigenschaften**

Im Verlauf der Studie unterzogen sich 27 Patienten mit der Diagnose Hirnstammkavernom chirurgischen Entfernungen dieser Kavernome.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 48 Jahren (Spanne von 23 Jahren bis 81 Jahren), wobei 14 Patienten weiblich waren und somit 52% der Gesamtzahl einnehmen. Die am häufigsten betroffene Stelle war der Pons (10x Pons, 6x Mittelhirn, 5x Medullär, 3x Pontomedullär, 3x Pontomesencephalonär). Das Durchschnittsvolumen der Kavernome betrug  $14,2 \pm 11,8 \text{ cm}^3$ . Der häufigste Anlass der Patienten bei einem Arzt vorstellig zu werden war die Diplopie, sie trat bei 13 Patienten (48%) auf.

Zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung der Patienten betrug der durchschnittliche mRS-Wert 2,0. Direkt postoperativ lag der Durchschnittswert bei 2,9 und bei der nach drei Monaten erfolgten Nachkontrolle ergaben sich durchschnittliche Werte von 2,0.

Die meisten Patienten wiesen bereits im Vorfeld der Operation Symptome auf. Zwei Patienten (Fall Nummer 20 und 25) wurden aufgrund einer asymptomatischen Blutung, die während des routinemäßigen MRI-Scans in der Dreimonats-Nachsorge erkannt wurde, erneut operiert. Bei acht Patienten (30%) ließen sich neue motorische Störungen erkennen, von denen sechs als dauerhafte Defizite einzustufen sind (22%).

Zwei der Patienten (7%) wiesen neue postoperative somatosensorische Störungen auf, hierbei handelte es sich jedoch nur in einem Fall um ein dauerhaftes Defizit.

#### **4.2 Evozierte Potentiale**

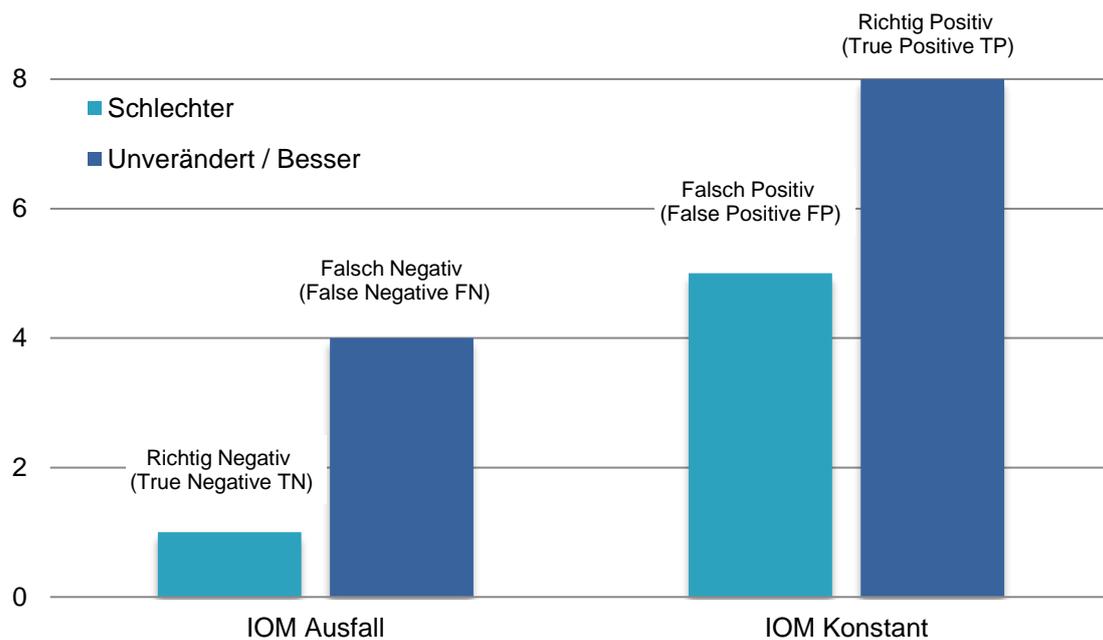
Das MEP-Monitoring war in allen Fällen, bis auf einen, erfolgreich. Die Ausnahme bildete Fall Nummer 26 aufgrund von Anzeichen einer hochgradigen Hemiparese im Vorfeld der Operation. Die Amplitude der MEP zeigte in 19 Fällen (70%) einen stabilen Verlauf, davon hatten 15 Patienten (56%) kein neues motorisches Defizit (richtig negativ). In vier Fällen (15%) wurde jedoch bei der Untersuchung der Patienten ein neues motorisches Defizit festgestellt (falsch negativ).

Die MEP-Amplitude verschlechterte sich dauerhaft in sechs Fällen (22%), von denen nur zwei (7%) ein neues motorisches Defizit (richtig positiv) aufwiesen, wohingegen bei vier (15%) keine neuen motorischen Störungen (falsch positiv) festgestellt wurden.

Das SSEP-Monitoring war ebenfalls in jedem der untersuchten Fälle erfolgreich. Einer der Patienten (Fall Nummer 22) wurde nach einem Motorradunfall bereits in intubierten Zustand an uns übergeben. Der Unfallhergang ist unklar, es wird jedoch angenommen, dass der Patient die Kontrolle über das Motorrad infolge einer Blutung des Kavernoms verloren hat. Der neurologische Zustand des Patienten konnte vor seiner Intubation daher nicht eindeutig bestimmt werden, sodass der IONM-Vorhersagewert für diesen Patienten nicht bewertet wurde.

In 22 Fällen (81%) war die SSEP-Amplitude stabil. Davon wurde in 18 Fällen (67%) kein neues somatosensorisches Defizit beobachtet (richtig negativ), wohingegen in vier Fällen (15%) eine neue somatosensorische Störung entwickelt wurde (falsch negativ).

In vier Fällen (15%) verschlechterte sich die SSEP-Amplitude stetig, wobei hierbei nur ein Patient eine neue somatosensorische Schwäche aufwies (richtig positiv) und die anderen drei Patienten keinerlei neue somatosensorische Ausfälle zeigten (falsch positiv).



*Eigene Darstellung*

**Abbildung 10:** Ergebnisse

### 4.3 Diagnostische Testverfahren

Die Auswertung der IONM-Testdurchführung verglichen mit dem klinischen Zustand der Patienten in der Dreimonats-Nachsorge ergab eine MEP-Sensibilität von 50% und eine Spezifität von 79%. Die für das MEP-Verfahren positiven und negativen Vorhersagewerte betragen 33% beziehungsweise 79%. Die SSEP betreffend, konnten für die Sensibilität beziehungsweise Spezifität Werte von 20% und 86% verzeichnet werden. Der positive Vorhersagewert nahm hierbei 25% ein, wohingegen der negative Vorhersagewert bei 82% lag (siehe Tabelle 4).

		IONM Amplitude	
		Permanente Minderung / Ausfall	Konstant
Resultat	Unverändert / Besser	Falsch Positiv (False Positive FP)	Richtig Negativ (True Negative TN)
	Schlechter	Richtig Positiv (True Positive TP)	Falsch Negativ (False Negative FN)

Sensibilität =  $TP/(TP+FN)$ , Spezifität =  $TN/(TN+FP)$ , Positiver Vorhersagewert =  $TP/(TP+FP)$ , Negativer Vorhersagewert =  $TN/(TN+FN)$

	MEP	SSEP
Sensibilität	50%	20%
Spezifität	79%	86%
Positiver Vorhersagewert	33%	25%
Negativer Vorhersagewert	79%	82%

*Eigene Darstellung*

**Tabelle 4:** Ergebnisse diagnostischer Testverfahren

## 5 Diskussion

Während Operationen am Gehirn besteht immer die Gefahr der direkten oder indirekten Schädigung von Nerven oder Nervenbahnen durch chirurgische Schnitte. Dies kann für den Patienten im schlimmsten Fall eine dauerhafte Behinderung bedeuten. Deshalb sollte im Vorfeld und während der Operation alles unternommen werden, um die postoperativen Defizite für den Patienten zu minimieren.

Das intraoperative Neuromonitoring hat während Operationen im supratentoriellen Bereich bereits erfolgreich dazu beigetragen, diese negativen Folgen für den Patienten zu verhindern (Keles et al., 2004; Mikuni et al., 2007; Sanai und Berger, 2010; Krieg et al., 2011; Neuloh et al., 2004; Neuloh, Bogucki, Schramm, 2009; Seidel et al., 2013; Shiban et al., 2015).

Allerdings können diese Resultate von Operationen aus dem supratentoriellen Bereich, aufgrund deutlicher Unterschiede zur Anatomie des infratentoriellen Bereichs, nicht einfach spiegelbildlich für Operationen am Hirnstamm übernommen werden. Vor

allem das Monitoring von MEP und SSEP haben das Potential neurologische Ausfallerscheinungen vorherzusagen.

Das Anliegen unserer Studie war es, die Vorhersagekraft von MEP und SSEP während der Entfernung von Hirnstammkavernomen zu untersuchen.

Um die in unserer Studie gewonnenen Erkenntnisse vollständig zu bewerten, müssen einige Überlegungen angestellt werden und die Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen werden.

### **5.1 Leistungen und Einschränkungen des IONM**

Das IONM ist ein großer Gewinn bei der Untersuchung von Nervenbahnen. Es kann bei unkooperativen Patienten in Vollnarkose die Funktion des Hirnstamms und des CT überprüfen (Stecker, 2012). Bei Operationen im Hirnstammbereich kann es immer zu Verletzung von Bahnen kommen, allerdings trägt die Möglichkeit während Operationen am Hirnstamm die Nervenbahnen in situ zu testen, zu verbesserten postoperativen Ergebnissen der Patienten bei.

Derzeit stehen keine anderen Verfahren zur Verfügung, um einen nervenschonenden Eingriff im infratentoriellen Bereich durchzuführen.

Die Ableitung der MEP und SSEP sind seit vielen Jahren etabliert (Burke et al., 1992). IONM wurde bei spinalen (Calancie et al., 1991; Kothbauer, Deletis, Epstein, 1998; Kothbauer, 2007; Morota et al., 1996), supratentoriellen (Neuloh et al., 2004, Neuloh et al., 2007, Sala et al., 2007, Szelényi et al., 2005) und infratentoriellen Eingriffen (Sarthein et al., 2011) durchgeführt. 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, bei denen ein Hirnstammkavernom operativ entfernt wurde eingesetzt werden und insbesondere die MEP und SSEP konnten erfolgreich bei allen Patienten abgeleitet werden.

## 5.2 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 Herzschrittmacher 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 (Calò et al., 2013; Calò, et al., 2016).

Die vorgenannten Beobachtungen zeigen, dass das IONM zumindest einen positiven Vorhersagewert besitzen kann und das Monitoring von MEP und SEP den Operateur auf das postoperative Szenario vorbereiten kann .

Allerdings ist die Reduktion der Wertigkeit des IONMs auf den positiven Vorhersagewert kritisch zu sehen, da es bei der Interpretation der intraoperativen Veränderungen der EP zu Missverständnissen kommen kann.

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

## 5.3 Störfaktoren für das IONM

Es gibt einige Faktoren, die das IONM-Signal beeinflussen können. Hierzu zählen chirurgische, positionelle, pharmakologische, physiologische und technische Faktoren.

### **5.3.1 Chirurgische Faktoren**

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

Entsprechend des betroffenen Bahnsystems resultierten daraus Hemiparesen und Hemiataxien. In einem Fall folgte dem permanenten Verlust der MEP und SEP eine Hemihypästhesie, 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. Auch die während einer Operation als permanente Veränderungen oder als permanenter Verlust klassifizierten Messungen waren in der Regel nach dem Eingriff reversibel.

### **5.3.2 Lagerung der Patienten**

Ein Pneumocephalus kann eine Veränderung im IONM auslösen. Dieser kann durch die Lagerung des Patienten während der OP hervorgerufen werden. Der Pneumocephalus tritt durch eine Verschiebung des Hirnparenchyms durch Liquorverlust oder die Massenentfernung eines Tumors auf.

### **5.3.3 Anästhesie**

Es gibt bekannte Fälle, in denen die Anästhesie zur Veränderung in den MEP- und SSEP-Signalen geführt hat.

Eine Verringerung der evozierbaren Signale aufgrund der Verwendung halogenierter flüchtiger Substanzen ist bekannt, daher wurden die Eingriffe zu dieser Studie mit Remifentanyl und Propofol durchgeführt (vgl. 3.3.1). 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., 1991, Strahm et al., 2003). Eine Anästhesie mit Propofol beeinträchtigt die Ableitung 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 als sehr unwahrscheinlich angesehen wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei flüchtigen Anästhetika ein signifikanter Rückgang der MEP-Amplitude beobachtet werden kann, was zu einer Präferenz für intravenöse Anästhesie führt. Diese Effekte werden auch eine Depression der synaptischen Aktivität verursacht und die MEP-Antworten werden durch minimale Konzentrationen beeinflusst. Daher ist eine TIVA Stand der Technik im IONM.

Obwohl es weit verbreitet ist, muss ein Nachteil von Propofol erwähnt werden: Im Vergleich zu flüchtigen Anästhetika muss ein langsameres Aufwachen akzeptiert werden. Dies verzögert die postoperative neurologische Untersuchung. Vor allem muss der Einsatz von Muskelrelaxantien aufgrund ihrer Störung der peripheren Übertragung am Endorgan des überwachten Muskels eingeschränkt werden (Xie et al., 2018). Muskelrelaxantien basieren auf einem kompetitiven Antagonismus auf dem n-cholin-Rezeptor des Muskelendorgans und hemmen hiermit eine Depolarisation, die eine Muskelkontraktion initialisiert. Wenn ein Muskel vollständig antagonisiert ist, kann kein MEP-Signal abgeleitet werden. Es sollten kurz bis intermedialwirkende neuromuskuläre Blockierungsmittel während der endotracheale Intubation und Kraniotomie verwendet werden (Xie et al., 2018).

Die Effekte von Opioiden und Benzodiazepinen wurden als minimal beschrieben und scheinen keinen Einfluss auf ein ausreichendes IONM Signal zu haben (Sloan T., 2002).

#### **5.3.4 Histologie und Lage der Kavernome**

Die Histologie und die Lage der Raumforderung beeinflussen die Signalveränderung im IONM. Während die chirurgische Entfernung eines gewebeinfiltrierenden Tumors auch eine Beeinträchtigung der langen Bahnen erwarten lässt, ist diese Gefahr bei einer deutlich abgegrenzten Tumorentität geringer. Auch die Lage des Tumors in

enger Nachbarschaft zu somatosensiblen oder motorischen Leitungsbahnen, oder deren vaskulärer Versorgung, führt mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Signaländerungen in den abgeleiteten Potentialen. Diese Gefahr reduziert sich mit zunehmendem Abstand zu den überwachten Leitungsbahnen. Die Signalveränderungen, die unmittelbar mit der Resektion in Verbindung stehen, erfolgen oftmals als direkte Antwort auf ein chirurgisches Manöver.

So sind Unterschiede bei Läsionen der hinteren Schädelgrube und Hirnstammkavernomen festzustellen (vgl. 5.4.3 und 5.4.4).

### **5.3.5 Technische Auswirkungen**

Technische Störungen können das IONM beeinflussen. Eine Fehlfunktion der Stimulations- oder Aufzeichnungselektroden sind möglich. Auch eine Dislokation und Ortswechsel durch Ödeme beeinflusst das MEP und SSEP-Signal.

## **5.4 Gründe für falsch positive und falsch negative Befunde**

Um die Aussagekraft der intraoperativen Potentialänderung für das postoperative neurologische Outcome qualitativ beurteilen zu können, sollte bestimmt werden, warum es zu falsch positiven und falsch negativen Befunden kommt. Dazu werden diese einzeln betrachtet und eine mögliche Begründung vorgestellt.

### **5.4.1 Falsch positive Befunde**

Falsch positive Befunde sind intraoperative SEP- und/oder MEP-Änderungen, ohne dass postoperativ ein neues neurologisches Defizit festgestellt werden kann (Patiententabelle Nummer 21 und 23).

Von den acht Patienten, bei denen es Signalveränderungen des MEP und/oder SEP gegeben hat, trugen drei postoperativ keine neuen Defizite davon.

Diese Patienten sind von Interesse, da sie zu der Gruppe zählen, bei denen intraoperativ zwar eine Signalveränderung des IONM stattgefunden hat, eine geeignete Maßnahme des Operationsteams aber einen permanenten Schaden für den Patienten verhindern konnte.

Ein Kriterium für die postoperative Erholung ist die Fähigkeit von traumatisierten Nervenfasern sich intraoperativ oder postoperativ zu regenerieren. Bei 13 Patienten wurde kurz nach der Operation ein neues neurologisches Defizit diagnostiziert, davon erfolgt eine Besserung des Befundes innerhalb der ersten drei Monate bei acht Patienten.

Über diese Fähigkeit von Nervenfasern des ZNS gibt es bis heute nicht viele Erkenntnisse. Menschliche Nervenfasern im ZNS die vollständig durchtrennt wurden, können sich nicht regenerieren. Dem ZNS fehlt im Gegensatz zum peripheren Nervensystem (PNS) die Fähigkeit, Axone nachwachsen zu lassen.

Es ist noch nicht erforscht, wie lange Nervenbahnen einem Trauma ausgesetzt sein müssen, bevor sie endgültig zerstört werden. Bei einer Untersuchung mit Ratten wurde eine Quetschung des Rückenmarks mittels eines Ballondilatator bis zu dem Punkt erzeugt, an dem kein SEP mehr abgeleitet werden konnte. Dies war grundsätzlich reversibel. Erst als dieser Zustand länger als 15 Minuten andauerte, wurden postoperativ neurologische Ausfälle festgestellt (Morris et al., 2013).

Dies kann erklären, warum transiente Verminderungen und auch Verluste der SEP über einen nicht zu langen Zeitraum nicht unbedingt ein neues neurologisches Defizit mit sich bringen müssen. Die Funktion der Nerven kann über einen längeren Zeitraum regenerieren, was eine Verbesserung des Outcomes drei Monate nach der Entlassung zeigt.

Für falsch positive Bewertungen des IONM wird auch die Empfindlichkeit der Messungen und die Schwelle, bei der ein Alarm an den Operateur weitergereicht wird, verantwortlich gemacht. Ebenfalls Ermüdungserscheinungen des gereizten Nervs können zu einer Abnahme des Signals führen, ohne dass der Nerv beschädigt wurde (Kluger et al., 2012).

Vor allem die Anfälligkeit der MEP für falsch positive 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 und 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 falsch positiven Bewertungen erheblich reduziert werden kann (Zhuang et al., 2014).

Ein weiterer Grund für eine falschpositive Änderung der Signale der langen Bahnen kann der präoperativen Blutdruck des Patienten sein. Es wurden Untersuchungen der intraoperativen Veränderung des SEP-Neuromonitoring-Signals in Abhängigkeit vom präoperativen Blutdruck durchgeführt. Dabei zeigte sich bei Nihthypertonikern, dass ein Blutdruck über 140 mm HG direkt vor Beginn des Eingriffs während der Operation stark abfällt. Dies kann zu einer Reduzierung der SSEP-Werte führen und so eine intraoperative Schädigung vortäuschen. Dieser Effekt ist jedoch 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 SSEP und MEP an allen Stellen feststellbar ist, dann handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen Anästhesieeffekt.

#### **5.4.2 Falsch negative Befunde**

Falsch negative Befunde sind im Zusammenhang mit der hier vorgestellten Studie stabile SSEP- und/oder MEP-Signale während des IONM, die trotzdem von einem postoperativen, neuen neurologischen Defizit gefolgt werden (Tabelle 5).

Von den 27 operierten Patienten waren die MEP und SSEP Signale während der Operation bei 18 Patienten (19 MEP Konstant, 22 SEP konstant) konstant, trotzdem wurde bei acht von Ihnen ein neues neurologisches Defizit nach der Operation festgestellt (Tabelle 5, Patienten: 1,2,5,13,14,20,24,25).

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien im supratentoriellen Bereich, bei denen falschnegative Befunde als äußerst selten zu betrachten sind, waren die falschnegativen Meldungen des MEP in unserer Studie bei der Resektion eines Hirnstammkavernoms häufig vertreten.

Irie et al. waren die ersten, die das Problem der falsch negativen Werte im MEP-Monitoring aufzeigten. In Ihrer retrospektiven Studie mit 111 Patienten, die von 2003 bis 2009 behandelt wurden, beobachteten Sie sechs Patienten ohne intraoperative

MEP-Veränderungen, aber postoperativer motorischer Einschränkung (Irie, et al., 2010).

Falsch negative SEP-Ableitungen werden relativ häufig beobachtet (Lesser et al., 1986; Neuloh und Schramm, 2004).

### **5.4.3 Läsionen der hinteren Schädelgrube**

Um die Frage zu klären, welchen Nutzen IONM bei der Resektion von Hirnstammkavernomen hat, wurden Erfahrungsberichte gesammelt und ausgewertet. Mehrerer Operateure haben ihre Erkenntnisse über IONM bei Operationen im infratentoriellen Bereich veröffentlicht. Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, dass es sich in den vorangegangenen Studien um Läsionen unterschiedlicher Pathologien in verschiedenen Bereichen der hinteren Schädelgrube handelt. Diese befinden sich zwar alle in unmittelbarer Nähe, aber nicht alle im Hirnstamm. Es hat sich herausgestellt, dass der Nutzen des IONM abhängig von der Lage des Tumors in der hinteren Schädelgrube ist (Neuloh, Bogucki, Schramm, 2009; Sarnthein et al., 2011; Kodama et al., 2014).

### **5.4.4 Hirnstammkavernome**

Sie beeinträchtigen oft bereits durch den Tumor selbst wichtige Leitungsbahnen. Es wurden über Störungen des Trigemminusnervs, 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 oft während der Resektion von Hirnstammkavernomen. Bei diesen Eingriffen kommt es auch häufig zu postoperativen neurologischen Ausfällen (de Aguiar et al., 2012).

Auch in der von uns durchgeführten Studie wurde bei 13 Patienten postoperativ ein neues neurologisches Defizit diagnostiziert. Die Amplitude der MEP wies in unserer Studie in 19 Fällen (70%) eine stabile Form auf, jedoch konnte bei sechs Patienten postoperativ eine neue motorische Störung diagnostiziert werden. In sechs Fällen (22%) ging die MEP Amplitude stetig zurück, allerdings entstanden hieraus nur bei zwei Patienten ein neues motorisches Defizit. Die SSEP-Amplitude verhielt sich

wiederum in 22 Fällen (81%) stabil, wobei bei vier Patienten eine neue somatosensorische Ausfallerscheinung zu verzeichnen war. Die oben erwähnte SSEP-Amplitude verschlechterte sich in vier Fällen (15%) stetig, von welchen jedoch nur ein einzelner Patient ein neues somatosensorisches Defizit aufzeigte.

Neuloth et al. analysierten 70 Patientenfälle bei denen MEP angewandt wurde, um genauere Rückschlüsse über die Bedeutung von MEP bei Hirnstammoperationen zu erhalten. In 39% der Fälle handelte es sich um intraparenchymale Läsionen. Sie stellten fest, dass bei stabilem oder kurzzeitig abnehmendem MEP-Signal keiner der Patienten neue postoperative Defizite entwickelte. Demnach gab es keine falsch negativen Ergebnisse. Bei einem Patienten sagte die permanente Verschlechterung des MEP-Signals eine dauerhafte Parese voraus.

In 37% der Fälle wurde eine irreversible MEP-Verschlechterung mit einem vorübergehenden neuen motorischen Defizit in Verbindung gebracht. Bei der Analyse der Ergebnisse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen intra- und extraparenchymalen Läsionen festgestellt werden.

Das SEP Monitoring korrelierte nicht mit dem postoperativen motorischen Ergebnis.

Sarnthein et al. (Sarnthein et al., 2011) veranschaulichten den Vorhersagewert des intraoperativen Monitorings anhand von 104 infratentoriellen chirurgischen Eingriffen. In 60 Fällen handelte es sich um intraparenchymale Läsionen.

Bei 65 Patienten gab es während der Operation keine signifikanten MEP-Schwankungen. Diese Patienten entwickelten auch kein neues Defizit (richtig negativ). bei 16 Patienten kam es zu starken MEP-Schwankungen und neuen neurologischen Defiziten nach der Operation (richtig positiv). Bei 23 Patienten waren die MEP-Schwankungen ausgeprägt, diese Patienten entwickelten aber kein neues motorischen Defizit (falsch positiv). In einem Fall war das MEP-Signal während der ganzen Operation stabil, allerdings hatte dieser Patient nach der Operation bleibende neurologische Schäden (falsch negativ). Diese Befunde resultieren aus einer Sensibilität von 94%, Spezifität von 74% und aus einem positiven und negativen Vorhersagewert von 41% beziehungsweise 98%.

Kodama et al. (Kodama et al., 2014) wandten bei einer fortlaufenden Serie von 210 Patienten mit intraparenchymalen Hirnstammläsionen bei zwölf Patienten die Methode

des IONM während der Resektion an. Darunter waren acht Kavernome, drei Astrozytome und ein Hämangiom. In neun Fällen traten Veränderungen im MEP- und SSEP-Signal auf, was ein neues neurologisches Defizit in sechs Fällen vorhersagte. In zwei Fällen war der Rückgang des Signals vorübergehend, in sieben Fällen kam es zu einem dauerhaften Rückgang oder zum totalen Verlust des Signals. In neun von zwölf Fällen (75%) konnte das IONM das Operationsteam nicht vor dem drohenden neurologischen Schaden für den Patienten warnen. Demzufolge hatte das MEP- und SEP-Monitoring nicht den erhofften Nutzen bei intraparenchymalen Hirnstammläsionen.

Dies ist mit unseren Ergebnissen übereinstimmend. In unserer Studie war das IONM bei der Resektion von Hirnstammkavernomen weder für die Vorhersage der klinischen Ergebnisse von Nutzen, noch war es während der meisten Operationen nützlich.

Zusammenfassend sei gesagt, dass es bislang keiner der Publikationen gelang, die Vorhersagekraft von transkraniellem MEP- und SSEP-Monitoring speziell für intraparenchymale Läsionen im Hirnstamm zu belegen. Für eine solch anatomisch extrem sensible Region kann eine zusammengefasste Auswertung des IONM-Datenmaterials hinsichtlich intra- und extraparenchymaler Läsionen irreführende Ergebnisse hervorbringen.

## **5.5 Operationsverlauf und das Wohl der Patienten**

Das Ziel des IONM der langen Bahnen ist vor allem, während der sehr anspruchsvollen chirurgischen Entfernung von Hirnstammkavernomen sicherzustellen, dass neben dem Schaden, den der Tumor selbst verursacht hat nicht noch mehr Verletzungen und damit neue neurologische Defizite durch den Eingriff herbeigeführt werden. Darüberhinaus soll das Neuromonitoring dem Operateur helfen, während der Operation die Nervenbahnen zu lokalisieren und so um die kritischen Stellen herum navigieren zu können. In manchen Fällen kann es dazu beitragen mehr Tumormaterial zu entfernen, da sich der Operateur sicher fühlt. Er wird vor einem drohenden Nervenschaden gewarnt.

In dieser Studie kam es bei acht Patienten zu Veränderungen der MEP-/SSEP-Ableitungen während der Operation. Davon hatten drei Patienten keine neuen neurologischen Ausfälle davongetragen (Tabelle 5). In diesen Fällen kann davon

ausgegangen werden, dass die Maßnahmen, die nach dem Alarm eingeleitet wurden, zum gewünschten Erfolg geführt haben. Im Hirnstammbereich nimmt die chirurgische Erfahrung des Operationsteams Einfluss auf den postoperativen Outcome des Patienten. Es ist vor allem wichtig, besonders aufmerksam während der letzten kritischen Schritte der Tumorentfernung zu sein. Nach unseren Ergebnissen ist die Überwachung der langen Bahnen für die chirurgische Resektion im Hirnstammbereich ratsam. In allen anderen Operationen bei Läsionen im infratentoriellen Bereich wurden Veränderungen der evozierbaren Potentiale festgestellt, aber nie von einem neurologischen Defizit gefolgt.

## **5.6 Kritische Betrachtung unserer Studie**

In unserer Studie des IONM bei der Resektion von Hirnstammkavernomen, welche an der neurochirurgische Abteilung des Klinikums rechts der Isar durchgeführt wurde, gab es einige Einschränkungen.

Vor allem die geringe Anzahl an Patienten und die damit verbundene begrenzte Möglichkeit der statistischen Analyse ist hierbei zu erwähnen.

Ein weiteres Problem besteht in dem retrospektiven Charakter der Studie. Die Analyse basierte auf Operationsschreiben und Entlassungspapiere, was es im Einzelfall erschwerte, die intraoperativen Verfahren vollständig zu verstehen.

Die postoperative Genesung eines Patienten nach einer Hirnstammoperation ist komplex und Interferenzfaktoren müssen in jedem Fall berücksichtigt werden. Eine sorgfältige Interpretation der erhobenen Daten war notwendig, um eine daraus resultierende Verzerrung der Diagnose zu vermeiden.

Weiterhin führten alle signifikanten MEP- und SEP-Veränderungen zur sofortigen Unterbrechung der Resektion, sowie zu Nimotop Gabe und gegebenenfalls der Entfernung von Watten und Hirnspatel aus dem Operationsgebiet. Aus diesen Gründen kann der Einfluss des IONM auf die klinischen Folgen nicht exakt untersucht werden.

Allerdings konnten aufgrund der detailreichen Notizen und elektronischen Aufzeichnung bedeutende Schlüsse gezogen werden.

## **6 Schlussfolgerung / Fazit**

Eine kontinuierliche MEP- und SSEP-Überwachung hat einen hohen negativen Vorhersagewert. Bei der Resektion von Hirnstammkavernomen kann durch das Monitoring in den meisten Fällen ein intakter neurologischer Status vorausgesagt werden. Die prognostische Aussage bei dem intraoperativen Verlust der MEP- und SEP-Signale ist hingegen gering. Deshalb muss der Operateur diese kritisch bewerten, um nicht voreilig die Resektion abubrechen und unverhältnismäßig häufig nur Teilresektionen der Hirnstammkavernome durchzuführen

## **7 Danksagung**

Ein großer Dank geht an Prof. Dr. med. B. Meyer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie am Klinikum rechts der Isar, für die Möglichkeit diese wissenschaftliche Arbeit durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. E. Shiban und meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jens Lehmborg für die hilfreiche Unterstützung bei der Erfassung meiner Doktorarbeit sowie die positive Motivation zur rechten Zeit bei der Durchführung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinem Mann für die stete moralische Unterstützung.

Anhang

#	Alter	Geschlecht	Lokation	Preoperativer Status		IOM		Postoperativer Status				IOM Interpretation	
				Symptome	mRS	MEP	SSEP	Entlassung		3 Monate		MEP	SSEP
								Symptome	mRS	Symptome	mRS		
1	42	Weiblich	Mittelhirn	Doppelbilder, Facialisparese & Ataxie	2	Konstant	Konstant	Komatos	5	Facialisparese	2	TN	TN
2	63	Weiblich	Pontomesencephalonär	Doppelbilder & Ataxie	2	Konstant	Konstant	Doppelbilder & Facialisparese & Hemiparese 3/5	4	Doppelbilder, Hemiparese 3/5 & Hemihypästhesie	4	FN	FN
3	47	Weiblich	Mittelhirn	Doppelbilder & Hemiparese 4/5	3	Konstant	Konstant	Doppelbilder & Hemiparese 4/5	3	Hemiparese 4/5	3	TN	TN
4	27	Weiblich	Pontomesencephalonär	Doppelbilder & Hemiparese 4/5	3	Permanenter Ausfall	Permanenter Ausfall	Doppelbilder, Hemiparese 2/5 & Hemihypästhesie	5	Doppelbilder, Hemiparese 3/5 & Hemihypästhesie	3	TP	TP
5	55	Männlich	Pontomesencephalonär	Doppelbilder	1	Konstant	Konstant	Komatos	5	Paraspastik	3	FN	FN
6	53	Weiblich	Mittelhirn	Doppelbilder	1	Konstant	Konstant	Doppelbilder	1	Keine	0	TN	TN
7	32	Weiblich	Mittelhirn	Trochlearisparese & Hemihypästhesie	1	Konstant	Konstant	Trochlearisparese & Hemihypästhesie	1	Trochlearisparese & Hemihypästhesie	1	TN	TN
8	31	Weiblich	Pons	Facialisparese & Hemiparese 4/5	2	Konstant	Konstant	Facialisparese & Hemiparese 4/5	2	Facialisparese & Hemiparese 4/5	2	TN	TN
9	36	Weiblich	Pons	Doppelbilder & Hemihypästhesie	1	Konstant	Permanenter Ausfall	Doppelbilder, Ataxie & Hemihypästhesie	3	Doppelbilder & Hemihypästhesie	1	TN	FP
10	38	Männlich	Pons	Hemihypästhesie	1	Konstant	Konstant	Hemihypästhesie	1	Keine	1	TN	TN
11	68	Weiblich	Pons	Dysarthrie & Ataxie	3	Temporärer Ausfall	Temporärer Ausfall	Dysarthrie & Ataxie	3	Ataxie	2	TN	TN
12	77	Männlich	Medullär	Hemihypästhesie & Ataxie	2	Konstant	Konstant	Hemihypästhesie	2	Hemihypästhesie	2	TN	TN
13	68	Männlich	Pontomedullär	Doppelbilder	2	Konstant	Konstant	Doppelbilder & Facialisparese	2	Doppelbilder	1	TN	TN
14	47	Weiblich	Pontomedullär	Dysphagie & Dysarthrie	3	Konstant	Konstant	Dysphagie, Dysarthrie & Hemiparese 2/5	5	Tod einen Monat nach Operation	6	FN	FN
15	47	Männlich	Medullär	Dysarthrie & Doppelbilder	3	Konstant	Konstant	Dysarthrie & Doppelbilder	3	Doppelbilder	2	TN	TN
16	81	Männlich	Medullär	Ataxie & Dysphagie	4	Permanente Minderung	Konstant	Hemiparese 3/5 & Dysphagie	4	Hemiparese 3/5 & Dysphagie	5	TP	TN
17	63	Männlich	Pons	Ataxie	1	Permanente Minderung	Konstant	Ataxie & Trochlearisparese	1	Trochlearisparese	1	FP	TN
18	33	Männlich	Pons	Hemihypästhesie	1	Konstant	Konstant	Keine	0	Keine	0	TN	TN
19	70	Männlich	Pons	Doppelbilder & Ataxie	3	Permanente Minderung	Konstant	Hemiplegie	4	Ataxie	2	FP	TN
20	46	Männlich	Pons	Hemihypästhesie & Ataxie	1	Konstant	Konstant	Trochlearisparese & Ataxie	2	Keine	0	TN	TN
21	27	Weiblich	Medullär	Doppelbilder & Hemihypästhesie	2	Permanenter Ausfall	Konstant	Doppelbilder & Hemihypästhesie	2	Doppelbilder	1	FP	TN
22	23	Männlich	Pontomedullär	Komatos	5	Konstant	Konstant	Komatos	5	Paraparese 4/5	2	NA	NA
23	41	Weiblich	Mittelhirn	Hemihypästhesie & Hemiparese 4/5	2	Permanente Minderung	Permanente Minderung	Hemihypästhesie & Hemiparese 4/5	2	Hemihypästhesie & Hemiparese 4/5	1	FP	FP
24	55	Weiblich	Mittelhirn	Doppelbilder	2	Konstant	Konstant	Hemihypästhesie & Doppelbilder	2	Doppelbilder	2	TN	TN
25	46	Männlich	Pons	Postoperativer MRT zeigt Einblutung	0	Konstant	Konstant	Komatos	5	Hemiplegie & Dysarthrie	4	FN	FN
26	51	Weiblich	Pons	Hemiparese 2/5 & Dysarthrie	4	keine	Permanente Minderung	Hemiparese 2/5 & Dysarthrie	4	Dysarthrie	2	NA	FP
27	36	Männlich	Medullär	Dysarthrie & Hemihypästhesie	3	Konstant	Konstant	Dysarthrie & Hemihypästhesie	3	Dysarthrie	2	TN	TN

Eigene Darstellung

Tabelle 5: Cavernom-Daten Patienteneigenschaften

## Literaturverzeichnis

- Abla, A., Lekovic, G., Garrett, M., Wilson, D., Nakaji, P., Bristol, R., Spetzler, R. (2010). Cavernous Malformations of the Brainstem Presenting in Childhood: Surgical Experience in 40 Patients. *Neurosurgery*, 6(67), S. 1589–1599.
- Abla, A., Lekovic, G., Turner, J., de Oliveira, J., Porter, R., Spetzler, R. (2011). Advances in the Treatment and Outcome of Brainstem Cavernous Malformation Surgery: A Single-Center Case Series of 300 Surgically Treated Patients. *Neurosurgery*, 2(68), S. 403-415.
- Ahlhelm, F., Hagen, T., Schulte-Altendorneburg, G., Grunwald, I., Reith, W., Roth, C. (2007). Kavernöse Malformationen. *Der Radiologe*, 10(47), S. 863-867.
- Amirjamshidi, A., Abbassioun, K. (2000). Radiation-induced tumors of the central nervous system occurring in childhood and adolescence Four unusual lesions in three patients and a review of the literature. *Child's Nervous System*, 7(16), S. 390-397.
- Astrup, J., Symon, L., Branstrom, N., Lassen, N. (1977). Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke*, 1(8), S. 51-57.
- Awad, I., Robinson, J., Mohanty, S., Estes, M. (1993). Mixed Vascular Malformations of the Brain: Clinical and Pathogenetic Considerations. *Neurosurgery*, 2(33), S. 179-188.
- Barker, A., Jalinous, R., Freeston, I. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*(1), S. 1106-1107.
- Bender, A., Rémi, J., Feddersen, B., & Fesl, G. (2012). *Kurzlehrbuch Neurologie*. Amsterdam: Elsevier.
- Bertalanffy, H., Benes, L., Miyazawa, T., Alberti, O., Siegel, A., Sure, U. (2002). Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurgical Review*, 1-2(25), S. 1-53.
- Bertalanffy, H., Gilsbach, J., Eggert, H., Seeger, W. (1991). Microsurgery of deep-seated cavernous angiomas: Report of 26 cases. *Acta Neurochirurgica*, 3-4(108), S. 91-99.
- Bicket, M., Ritzl, E., Tamargo, R., Mintz, C. (2014). Conversion of Hemiblock to Complete Heart Block by Intraoperative Motor-Evoked Potential Monitoring. *A & A Practice: Case Report*, 10(3), S. 137-139.

- Braga, B., Costa, L. J., Lemos, S., Vilela, M. (2006). Cavernous malformations of the brainstem in infants. *Journal of Neurosurgery*, 6(104), S. 429-433.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenaufbaus*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Bruneau, M., Bijlenga, P., Reverdin, A., Rilliet, B., Regli, L., Villemure, J., Porchet, F., de Tribolet, N. (2006). Early surgery for brainstem cavernomas. *Acta Neurochirurgica*, 4(148), S. 405-414.
- Buchner, H. (Hrsg.). (2014). *Praxisbuch Evozierte Potentiale: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung*. Stuttgart: Thieme.
- Buchner, H., Noth, J. (Hrsg.). (2005). *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*. Stuttgart: Thieme.
- Burke, D., Hicks, R., Stephen, J., Woodforth, I., Crawford, M. (1992). Assessment of corticospinal and somatosensory conduction simultaneously during scoliosis surgery. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology / Evoked Potentials Section*, 6(85), S. 388-396.
- Burn, S., Gunny, R., Phipps, K., Gaze, M., Hayward, R. (2007). Incidence of cavernoma development in children after radiotherapy for brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, 5(106), S. 379-383.
- Calancie, B., Klose, J., Baier, S., Green, B. (1991). Isoflurane-induced attenuation of motor evoked potentials caused by electrical motor cortex stimulation during surgery. *Journal of Neurosurgery*, 6(74), S. 897-904.
- Calò, P., Pisano, G., Medas, F., Pittau, M., Gordini, L., Demontis, R., Nicolosi, A. (2016). Identification alone versus intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: experience of 2034 consecutive patients. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 16(43).
- Calò, P., Pisano, G., Medas, F., Tatti, A., Pittau, M., Demontis, R., Favoriti, P., Nicolosi, A. (2013). Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it really useful? *Clinical Therapeutics*, 3(164), S. 193-198.
- Cantore, G., Missori, P., Santoro, A. (1999). Cavernous angiomas of the brain stem: Intra-axial anatomical pitfalls and surgical strategies. *Surgical Neurology*, 1(52), S. 84-94.
- Carter, L., Spetzler, R. (1995). Angiographically occult vascular malformations. In M. Hamilton (Hrsg.), *Neurovascular Surgery*. McGraw-Hill.

- Cenzato, M., Stefini, R., Ambrosi, C., Giovanelli, M. (2008). Post-operative remnants of brainstem cavernomas: incidence, risk factors and management. *Acta Neurochirurgica*, S. 879–887.
- de Aguiar, P., Zicarelli, C., Isolan, G., Antunes, A., Aires, R., Georgeto, S., Tahara, A., Haddad, F. (2012). Brainstem cavernomas: a surgical challenge. *Einstein (São Paulo)*, 1(10), S. 67-73.
- de Oliveira, J., Lekovic, G., Safavi-Abbasi, S., Reis, C., Hanel, R., Porter, R., . Preul, M., Spetzler, R. (2010). Supracerebellar infratentorial approach to cavernous malformations of the brainstem: surgical variants and clinical experience with 45 patients. *Neurosurgery*(66), S. 389-399.
- De Witt Hamer, P., Gil-Robles, S., Zwinderman, A., Duffau, H., Berger, M. (2012). Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*(30), S. 2559-2565.
- Deiner, S., Kwatra, S., Lin, H., Weisz, D. (2010). Patient Characteristics and Anesthetic Technique Are Additive but Not Synergistic Predictors of Successful Motor Evoked Potential Monitoring. *Anesthesia & Analgesia*, 2(111), S. 421-425.
- Deisenberger, R. (2003). Stereotaktische Radiochirurgie mit dem Linearbeschleuniger. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 3(4), S. 16-20.
- Del Curling, O. J., Kelly, D. J., Elster, A., Craven, T. (1991). An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *Journal of Neurosurgery*, 5(75), S. 702-708.
- Deletis, V., Isgum, V., Amassian, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans.: Part 1. Recovery time of corticospinal tract direct waves elicited by pairs of transcranial electrical stimuli. *Clinical Neurophysiology*, 3(112), S. 438-444.
- Deletis, V., Rodi, Z., Amassian, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans.: Part 2. Relationship between epidurally and muscle recorded MEPs in man. *Clinical Neurophysiology*, 3(112), S. 445-452.
- Desmedt, J. (2 1985). Critical neuromonitoring at spinal and brainstem levels by somatosensory evoked potentials. *Cent Nerv Syst Trauma*, S. 169-186.
- Detwiler, P., Porter, R., Zabramski, J., Spetzler, R. (1998). Radiation-induced cavernous malformation. *Journal of Neurosurgery*, 1(89), S. 167-169.

- Di Rocco, C., Iannelli, A., Tamburrini, G. (1997). Cavernous Angiomas of the Brain Stem in Children. *Pediatric Neurosurgery*, 2(27), S. 92-99.
- Dodel, R., Klockgether, T. (2010). *Roter Faden Neurologie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- Dong, C., MacDonald, D., Akagami, R., Westerberg, B., Alkhani, A., Kanaan, I., Hassounah, M. (2005). Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. *Clinical Neurophysiology*, 3(116), S. 588-596.
- Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Taillandier, L., Lopes, M., Mitchell, M., Roche, S., Muller, J., Bitar A., sichez, J., Effenterre, R. (2003). Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: Functional results in a consecutive series of 103 patients. *Journal of Neurosurgery*(98), S. 764-778.
- Ellis, H. (2016). Sir Victor Horsley: pioneer neurosurgeon, physiologist and medical politician. *British Journal of Hospital Medicine*, 5(77).
- Fahlbusch, R., Strauss, C., Huk, W., Röckelein, G., Kömpf, D., Ruprecht, K. (1990). Surgical removal of pontomesencephalic cavernous hemangiomas. *Neurosurgery*(26), S. 449-456.
- Ferrolì, P., Sinisi, M., Franzini, A., Giombini, S., Solero, C., Broggi, G. (2005). Brainstem Cavernomas: Long-term Results of Microsurgical Resection in 52 Patients. *Neurosurgery*, S. 1203-1212.
- Fritsch, G., Hitzig, E. (2009). Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy & Behavior*, 2(15).
- Fritschi, J., Reulen, H., Spetzler, R., Zabramski, J. (1994). Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases. *Acta Neurochirurgica*, 1-4(130), S. 35-46.
- Furmaga, H., Park, H., Cooperrider, J., Baker, K., Johnson, M., Gale, J., Machado, A. (2014). Effects of ketamine and propofol on motor evoked potentials elicited by intracranial microstimulation during deep brain stimulation. *Frontiers Systems Neuroscience*(8), S. 89.
- Glassman, S., Shields, C., Linden, R., Zhang, Y., Nixon, A., Johnson, J. (1993). Anesthetic effects on motor evoked potentials in dogs. *Spine*, 8(18), S. 1083-1089.

- Goodie, D., Traill, R. (1991). Intraoperative Subdural Tension Pneumocephalus Arising after Opening of the Dura. *Anesthesiology*(74), S. 193-194.
- Gross, B., Batjar, H., Awad, I., Bendok, B., Du, R. (2013). Brainstem Cavernous Malformations: 1390 Surgical Cases from the Literature. *World Neurosurgery*, 1-2(80), S. 89-93.
- Gross, B., Puri, A., Popp, A., Du, R. (2013). Cerebral capillary telangiectasias: a meta-analysis and review of the literature. *Neurosurgical Review*, 2(36), S. 187-194.
- Hauck, E., Barnett, S., White, J., Samson, D. (2009). Symptomatic brainstem cavernomas. *Neurosurgery*(64), S. 61-70.
- Heckl, S., Aschoff, A., Kunze, S. (2002). Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain. A late effect predominantly in children. *Cancer*, 12(94), S. 3285-3291.
- Heisel, J. (2007). *Neurologische Differenzialdiagnostik, Praxiswissen Halte- und Bewegungsorgane.* (J. Grifka, Hrsg.) Stuttgart: Thieme.
- Hemmer, L., Zeeni, C., Bebawy, J., Bendok, B., Cotton, M., Shah, N., Gupta, D., Koht, A. (2014). The Incidence of Unacceptable Movement with Motor Evoked Potentials During Craniotomy for Aneurysm Clipping. *World Neurosurgery*, 1(81), S. 99-104.
- Houtteville, J. (1997). Brain Cavernoma: A Dynamic Lesion. *Surgical Neurology*, 6(48), S. 610-614.
- Huang, A., Chen, J., Yang, C., Wang, K., Yang, S., Lai, D., Tu, Y. (2010). Brain stem cavernous malformations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 1(17), S. 74-79.
- Huotari, A., Koskinen, M., Suominen, K., Alahuhta, S., Remes, R., Hartikainen, K., Jääntti, V. (2004). Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 1(92), S. 18-24.
- Irie, T., Yoshitani, K., Ohnishi, Y., Shinzawa, M., Miura, N., Kusaka, Y., Miyazaki, S., Miyamoto, S. (2010). The Efficacy of Motor-evoked Potentials on Cerebral Aneurysm Surgery and New-onset Postoperative Motor Deficits. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 3(22), S. 247-251.
- Jain, R., Robertson, P., Gandhi, D., Gujar, S., Muraszko, K., Gebarski, S. (2005). Radiation-Induced Cavernomas of the Brain. *American Journal of Neuroradiology*, 5(26), S. 1158-1162.

- Jameson, L. (2012). Transcranial Motor Evoked Potentials. In A. Koht, T. Sloan, J. Toleikis, *Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals*. Boston, MA: Springer.
- Kalkman, C., Drummond, J., Ribberink, A., Patel, P., Sano, T., Bickford, R. (1992). Effects of propofol, etomidate, midazolam, and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans. *Anesthesiology*, 4(76), S. 502-509.
- Kalkman, C., ten Brink, S., Been, H., Bovill, J. (1991). Variability of somatosensory cortical evoked potentials during spinal surgery. Effects of anesthetic technique and high-pass digital filtering. *Spine*, 8(16), S. 924-929.
- Kalkman, C., Traast, H., Zuurmond, W., Bovill, J. (1991). Differential effects of propofol and nitrous oxide on posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during alfentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, S(66), S. 483-489.
- Kang, D., Wu, Z., Lan, Q., Yu, L., Lin, Z., Wang, C., Lin, Y. (2007). Combined monitoring of evoked potentials during microsurgery for lesions adjacent to the brainstem and intracranial aneurysms. *Chinese medical journal*(120), S. 1567-1573.
- Kano, T., Shimoji, K. (1974). The effects of ketamine and neuroleptanalgesia on the evoked electrospinogram and electromyogram in man. *Anesthesiology*, 3(40), S. 241-246.
- Kawaguchi, M., Sakamoto, T., Shimizu, K., Ohnishi, H., Karasawa, J. (1993). Effect Of Thiopentone On Motor Evoked Potentials Induced By Transcranial Magnetic Stimulation In Humans. 6(71), S. 849-853.
- Keles, G., Lundin, D., Lamborn, K., Chang, E., Ojemann, G., Berger, M. (2004). Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispheric peritrolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *Journal of Neurosurgery*, 3(100), S. 369-375.
- Kim, M., Pyo, S., Jeong, Y., Lee, S., Jung, Y., Sim, J. ( 2005). Gamma knife surgery for intracranial cavernous hemangioma. *Journal of Neurosurgery*(102), S. 102-106.

- Kluger, B., Palmer, C., Shattuck, J., Triggs, W. (2012). Motor evoked potential depression following repetitive central motor initiation. *Experimental Brain Research*, 4(216), S. 585-590.
- Kodama, K., Javadi, M., Seifert, V., Szelényi, A. (2014). Conjunct SEP and MEP monitoring in resection of infratentorial lesions: lessons learned in a cohort of 210 patients. *Journal of Neurosurgery*(121), S. 1-9.
- Kombos, T., Picht, T., Derdilopoulos, A., Suess, O. (2009). Impact of Intraoperative Neurophysiological Monitoring on Surgery of High-Grade Gliomas. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*(26), S. 422-425.
- Kombos, T., Suess, O., Ciklatekerlio, Ö., Brock, M. (2001). Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *Journal of Neurosurgery*, 4(95), S. 608-614.
- Kondziolka, D., Lunsford, L., Kestle, J. (1995). The natural history of cerebral cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 5(83), S. 820-824.
- Kondziolka, D., Lunsford, L., Flickinger, J., Kestle, J. (1995). Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 5(83), S. 825-831.
- Kondziolka, D., Monaco, I., Lunsford, L. (2013). Cavernous Malformations and Hemorrhage Risk. *Progress in Neurological Surgery*(27), S. 141-146.
- Kothbauer, K. (2007). Intraoperative neurophysiologic monitoring for intramedullary spinal-cord tumor surgery. *Neurophysiologie Clinique*, 6(37), S. 407-414.
- Kothbauer, K. (2017). The Interpretation of Muscle Motor Evoked Potentials for Spinal Cord Monitoring. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1(34), S. 32-37.
- Kothbauer, K., Deletis, V., Epstein, F. (1998). Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Journal of Neurosurgery*, 5(4), S. E3.
- Krieg, S., Shiban, E., Droese, D., Gempt, J., Buchmann, N., Pape, H., Ryang, Y., Ringel, F. (2011). Predictive Value and Safety of Intraoperative Neurophysiological Monitoring With Motor Evoked Potentials in Glioma Surgery. *Neurosurgery*(70), S. 1060-1070.

- Kumar, A., Chen, Y., Lin, H., Deiner, S. (2014). Elevated preoperative blood pressure predicts the intraoperative loss of SSEP neuromonitoring signals during spinal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 2(28), S. 187-192.
- Kupersmith, M., Kalish, H., Epstein, F., Yu, G., Berenstein, A., Woo, H., Mandel, G., De Lara, F. (2001). Natural History of Brainstem Cavernous Malformations. *Neurosurgery*, 1(48), S. 47-54.
- Labauge, P., Laberge, S., Brunereau, L., Levy, C., Tournier-Lasserre, E. (1998). Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Societe Francaise de Neurochirurgie. The Lancet*, S. 1892-1897.
- Lee, R., Becher, M., Benson, M., Rigamonti, D. (1997). Brain capillary telangiectasia: MR imaging appearance and clinicohistopathologic findings. *Radiology*, 3(205), S. 797-805.
- LeRoux, P., Berger, M., Haglund, M., Pilcher, W., Ojemann, G. (1991). Resection of intrinsic tumors from nondominant face motor cortex using stimulation mapping: Report of two cases. *Surgical Neurology*, 1(36), S. 44-48.
- Lesser, R., Raudzens, P., Lüders, H., Nuwer, M., Goldie, W., Morris III, H., Dinner, D., Reegt, G., Hahn, J., Shetter, A., Ginsburg, H., Gurd, A. (1986). Postoperative neurological deficits may occur despite unchanged intraoperative somatosensory evoked potentials. *Annals of Neurosurgery*, 1(19), S. 22-25.
- Li, D., Yang, Y., Hao, S., Wang, L., Tang, J., Xiao, X., Zou, H., Jia, G., Wu, Z., Zhang, L., Zhang, J. (2013). Hemorrhage risk, surgical management, and functional outcome of brainstem cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 4(119), S. 996-1008.
- Li, S., Zhong, J. (2007). Surgery for mesencephalic cavernoma: case report. *Surgical Neurology*, 4(67), S. 413-417.
- Lim, Y., Doblár, D., Fisher, W. (1994). 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. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, S. 128-131.
- Liscák, R., Vladyka, V., Simonová, G., Vymazal, J., Novotny, J. J. (2005). Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas. *Journal of Neurosurgery*(102), S. 207-213.

- Lowitzsch, K., Kopf, H., Buchner, H., Claus, D., Jörg, J., Rappelsberger, P., Tackmann, W. (2000). *Das EP-Buch*. Stuttgart: Thieme.
- MacDonald, D. (2006). Intraoperative Motor Evoked Potential Monitoring: Overview and Update. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 5(20), S. 347-377.
- MacDonald, D., Skinner, S., Shils, J., Yingling, C. (2013). Intraoperative motor evoked potential monitoring – A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clinical Neurophysiology*, 12(124), S. 2291-2316.
- Maraire, J., Awad, I. (1995). Intracranial Cavernous Malformations: Lesion Behavior and Management Strategies. *Neurosurgery*, 4(37), S. 591-605.
- Mathiesen, T., Edner, G., Kihlström, L. (2003). Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. *Journal of Neurosurgery*, 1(99), S. 31-37.
- Maurer, K., Lang, N., Eckert, J. (2005). *Praxis der evozierten Potentiale*. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- Merton, P., & Morton, H. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, S. 227-.
- Mikuni, N., Okada, T., Nishida, N., Taki, J., Enatsu, R., Ikeda, A., Miki, Y., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Hashimoto, N. (2007). Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, 1(106), S. 128-133.
- Moriarty, J., Wetzell, M., Clatterbuck, R., Javedan, S., Sheppard, J., Hoenig-Rigamonti, K., Crone, N., Breiter, S., Lee, R., Rigamonti, D. (1999). The Natural History of Cavernous Malformations: A Prospective Study of 68 Patients. *Neurosurgery*, 6(44), S. 1166-1171.
- Morota, N., Deletis, V., Epstein, F., Kofler, M., Abbott, R., Lee, M., Ruskin, K. (1995). Brain Stem Mapping: Neurophysiological Localization of Motor Nuclei on the Floor of the Fourth Ventricle. *Neurosurgery*, 37(5), S. 922–930.
- Morota, N., Deletis, V., Lee, M., Epstein, F. (1996). Functional Anatomic Relationship between Brain Stem Tumors and Cranial Motor Nuclei. *Neurosurgery*, 4(39), S. 787-793.
- Morris, S., El-Hawary, R., Howard, J., Rasmusson, D. (2013). Validity of somatosensory evoked potentials as early indicators of neural compromise in rat model of spinal cord compression. *Clinical Neurophysiology*, 5(124), S. 1031-1036.

- Neuloh, G., Schramm, J. (2004). Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *Journal of Neurosurgery*, 3(100), S. 389-399.
- Neuloh, G., Bogucki, J., Schramm, J. (2009). Intraoperative preservation of corticospinal function in the brainstem. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*(80), S. 417-422.
- Neuloh, G., Pechstein, U., Schramm, J. (2007). Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *Journal of Neurosurgery*, 4(106), S. 582-592.
- Neuloh, G., Pechstein, U., Cedzich, C., Schramm, J. (2004). Motor Evoked Potential Monitoring with Supratentorial Surgery. *Neurosurgery*, 5(54), S. 1061-1072.
- Neuloh, G., Pechstein, U., Cedzich, C., Schramm, J. (2007). Motor Evoked Potential Monitoring with Supratentorial Surgery. *Neurosurgery*, 1(61), S. 1061-1072.
- Nimjee, S., Powers, C., Bulsara, K. (2006). Review of the literature on de novo formation of cavernous malformations of the central nervous system after radiation therapy. *Journal of Neurosurgery*, 1(21), S. 1-6.
- Nuwer, M., Dawson, E., Carlson, L., Kanim, L., Sherman, J. (1995). Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(96), S. 6-11.
- Ostertun, B., Solymosi, L. (1993). Magnetic resonance angiography of cerebral developmental venous anomalies: its role in differential diagnosis. *Neuroradiology*, 2(35), S. 97-104.
- Paisansathan, C., Koenig, H., Wheeler, P., Baughman, V., Hoffman, W. (2003). Loss of SSEP During Sitting Craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 4(15), S. 327-329.
- Patton, H., Amassian, V. (1954). Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, 4(17), S. 345-363.
- Penfield, W., Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 4(60), S. 389-443.
- Penfield, W., Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. New York: Macmillan.

- Pollock, B., Garces, Y., Stafford, S., Foote, R., Schomberg, P., Link, M. (2000). Stereotactic radiosurgery of cavernous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 6(93), S. 987-991.
- Porter, P., Willinsky, R., Harper, W., Wallace, M. (1997). Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 2(87), S. 190-197.
- Porter, R., Detwiler, P., Spetzler, R., Lawton, M., Baskin, J., Derksen, P., Zabramski, J. (1999). Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients. *Journal of Neurosurgery*(90), S. 50-58.
- Pozzati, E., Giuliani, G., Nuzzo, G., Poppi, M. (1989). The Growth of Cerebral Cavernous Angiomas. *Neurosurgery*, 1(25), S. 92-97.
- Recalde, R., Figueiredo, E., de Oliveira, E. (2008). Microsurgical Anatomy of The Safe Entry Zones on the Anterolateral Brainstem Related to Surgical Approaches to Cavernous Malformations. *Operative Neurosurgery*(62), S. 9-17.
- Requena, I., Arias, M., López-Ibor, L., Pereiro, I., Barba, A., Alonso, A., Montón, E. (1991). Cavernomas of the central nervous system: clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 7(54), S. 590-594.
- Rigamonti, D., Hadley, M., Drayer, B., Johnson, P., Hoenig-Rigamonti, K., Knight, J., Spetzler, R. (1988). Cerebral Cavernous Malformations. *New England Journal of Medicine*(319), S. 343-347.
- Rigamonti, D., Spetzler, R., Medina, M., Rigamonti, K., Geckle, D., Pappas, C. (1990). Cerebral venous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 4(73), S. 560-564.
- Robinson, J., Awad, I., Little, J. (1991). Natural history of the cavernous angioma. *Journal of Neurosurgery*, 5(75), S. 709-714.
- Robinson, J., Awad, I., Magdinec, M., Paranandi, L. (1993). Factors Predisposing to Clinical Disability in Patients with Cavernous Malformations of the Brain. *Neurosurgery*, 5(32), S. 730-736.
- Robinson, J., Awad, I., Masaryk, T., Estes, M. (1993). Pathological Heterogeneity of Angiographically Occult Vascular Malformations of the Brain. *Neurosurgery*, 4(33), S. 547-555.
- Rostomily, R., Sekhar, L., Elahi, F. (2006). Cavernous malformations of the brain. In L. Sekhar, & R. Fessler, *Atlas of neurosurgical techniques*. Brain. New York: Thieme.

- Sala, F., Manganotti, P., Tramontano, V., Bricolo, A., Gerosa, M. (2007). Monitoring of motor pathways during brain stem surgery: What we have achieved and what we still miss? *Clinical Neurophysiology*, 37(6), S. 399-406.
- Samii, M., Tatagiba, M. (1992). Experience with 36 surgical cases of petroclival meningiomas. *Acta Neurochirurgica*, 1-2(118), S. 27-32.
- Samii, M., Ammirati, M., Mahran, A., Bini, W., Sepehrnia, S. (1989). Surgery of Petroclival Meningiomas: Report of 24 Cases. *Neurosurgery*, 1(24), S. 12-17.
- Samii, M., Eghbal, R., Carvalho, G., Matthies, C. (2001). Surgical management of brainstem cavernomas. *Journal of Neurosurgery*, 5(95), S. 825-832.
- Sanai, N., Berger, M. (2010). Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Journal of Neurosurgery*, 2(28), S. E1.
- Sandalcioglu, I., Wiedemayer, H., Secer, S., Asgari, S., Stolke, D. (2002). Surgical removal of brain stem cavernous malformations: surgical indications, technical considerations, and results. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 3(72), S. 351-355.
- Sarnthein, J., Bozinov, O., Melone, A., Bertalanffy, H. (2011). Motor-evoked potentials (MEP) during brainstem surgery to preserve corticospinal function. *Acta Neurochirurgica*, 9(153), S. 1753-1759.
- Sarnthein, J., Krayenbuehl, B., Actor, B., Bozinov, O., Bernays, R. (2012). Intraoperatives Neurophysiologisches Monitoring verbessert das Outcome in der Neurochirurgie. *Praxis*, 2(101), S. 99-105.
- Schönle, P., Isenberg, C., Crozier, T., Dressler, D., Machetanz, J., Conrad, B. (1989). Changes of transcranially evoked motor responses in man by midazolam, a short acting benzodiazepine. *Neuroscience Letters*, 3(101), S. 321-324.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2006). *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Kopf und Neuroanatomie*. Stuttgart: Thieme.
- Seidel, K., Beck, J., Stieglitz, L., Schucht, P., Raabe, A. (2013). The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors. *Journal of Neurosurgery*(118), S. 287-296.
- Shiban, E., Krieg, S., Haller, B., Buchmann, N., Obermueller, T., Boeck-Behrens, T., Wostrack, M., Meyer, B., Ringel, F. (2015). Intraoperative subcortical motor

- evoked potential stimulation: how close is the corticospinal tract? *Journal of Neurosurgery*(123), S. 711-720.
- Shiban, E., Krieg, S., Obermueller, T., Wostrack, M., Meyer, B., Ringel, F. (2015). Continuous subcortical motor evoked potential stimulation using the tip of an ultrasonic aspirator for the resection of motor eloquent lesions. *Journal of Neurosurgery*, 2(123), S. 1-6.
- Shiban, E., Meyer, B., Stoffel, M., Weinzierl, M. (2017). Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring (IOM) in der Wirbelsäulen Chirurgie. *Die Wirbelsäule*, 3(1), S. 203-218.
- Skinner, S. (2014). Pelvic Autonomic Neuromonitoring: Present Reality, Future Prospects. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 4(31), S. 302-312.
- Sloan, T. (2002). Anesthetics and the brain. *Anesthesiology Clinics of North America*, 2(20), S. 265-292.
- Sloan, T. (2010). The Incidence, Volume, Absorption, and Timing of Supratentorial Pneumocephalus During Posterior Fossa Neurosurgery Conducted in the Sitting Position. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 1(22), S. 59-66.
- Sloan, T., Toleikis, J., Toleikis, S., Koht, A. (2015). Intraoperative neurophysiological monitoring during spine surgery with total intravenous anesthesia or balanced anesthesia with 3 % desflurane. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1(29), S. 77-85.
- Stecker, M. (2012). A review of intraoperative monitoring for spinal surgery. *Surgical Neurology International*, 3(3), S. 174-187.
- Steinberg, G., Chang, S., Gewirtz, R., Lopez, J. (2000). Microsurgical Resection of Brainstem, Thalamic, and Basal Ganglia Angiographically Occult Vascular Malformations. *Neurosurgery*, 2(46), S. 260-271.
- Stettin, E., Schwanbeck, A., Schulz, C., Kunz, U., Weber, F., Mauer, U. (2012). Erfahrung aus 105 neurochirurgischen Eingriffen mit intraoperativem elektrophysiologischen Monitoring. *Wehrmedizinische Monatsschrift*(5-6).
- Stöhr, M., Dichgans, J., Buettner, U., Hess, C. (1996). *Evozierte Potentiale*. (W. Altenmüller, Hrsg.) Heidelberg: Springer.
- Stöhr, M., Riffel, B., Pfadenhauer, K. (1991). *Neurophysiologische Untersuchungsmethoden in der Intensivmedizin*. Berlin: Springer.
- Strahm, C., Min, K., Boos, N., Ruetsch, Y., Curt, A. (2003). Reliability of perioperative SSEP recordings in spine surgery. (41), S. 483-389.

- Szelényi, A., Kothbauer, K., Deletis, V. (2007). Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clinical Neurophysiology*, 7(118), S. 1586-1595.
- Szelényi, A., Kothbauer, K., de Camargo, A., Langer, D., Flamm, E., Deletis, V. (2005). Motor Evoked Potential Monitoring during Cerebral Aneurysm Surgery: Technical Aspects and Comparison of Transcranial and Direct Cortical Stimulation. *Operative Neurosurgery*, 4(57), S. 331-338.
- Taniguchi, M., Cedzich, C., Schramm, J. (1993). Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery*(32), S. 219-226.
- Taniguchi, M., Nadstawek, J., Langenbach, U., Bremer, F., Schramm, J. (1993). Effects of Four Intravenous Anesthetic Agents on Motor Evoked Potentials Elicited by Magnetic Transcranial Stimulation. *Neurosurgery*, 3(33), S. 407-415.
- Viale, G., Castellani, P., Dorcaratto, A., Pau, A., Sehrbundt, E., Siri, A., Biro, A., Zardi, L. (2002). Occurrence of a Glioblastoma-associated Tenascin-C Isoform in Cerebral Cavernomas and Neighboring Vessels. *Neurosurgery*, 4(50), S. 838-842.
- Wang, C., Liu, A., Zhang, J., Sun, B., Zhao, Y. (2003). Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surgical Neurology*, 6(59), S. 444-454.
- Wedekind, C., Klug, N. (2004). Elektrophysiologie für Neurochirurgen. In D. Moskopp, & H. Wassmann (Hrsg.), *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk* (S. 76-86). Stuttgart: Schattauer.
- Wessel, K., Moschner, K., Kopp, B. (2005). Möglichkeiten und Bedeutung neurophysiologischer Untersuchungsmethoden. In C. Wallesch (Hrsg.), *Neurologie Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis* (S. 37-59). München: Urban und Fischer.
- Wiedemayer, H., Sandalcioglu, I., Armbruster, W., Regel, J., Schaefer, H., Stolke, D. (2004). False negative findings in intraoperative SEP monitoring: analysis of 658 consecutive neurosurgical cases and review of published reports. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*(75), S. 280-286.
- Wöhrle, J. (2006). Neurophysiologische Diagnostik. In P. Berlit (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (S. 83-116). Berlin: Springer-Verlag.

- Wostrack, M., Shibani, E., Harmening, K., Obermueller, T., Ringel, F., Ryang, Y., Meyer, B., Stoffel, M. (2012). Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. *Acta Neurochirurgica*, 8(154), S. 1419-1430.
- Xie, S., Ma, W., Guo, Q., Liu, J., Li, W., McLeod, H., He, Y. (2018). The pharmacogenetics of medications used in general anesthesia. *Pharmacogenomics*, 3(19), S. 285-298.
- Yildirim, F., Sarikcioglu, L. (2007). Marie Jean Pierre Flourens (1794–1867): an extraordinary scientist of his time. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, S. 78.
- Yvert, B., Crouzeix, A., Bertrand, O., Seither-Preisler, A., Pantev, C. (2001). Multiple Supratemporal Sources of Magnetic and Electric Auditory Evoked Middle Latency Components in Humans. *Cerebral Cortex*, 5(11), S. 411-423.
- Zabramski, J., Wascher, T., Spetzler, R., Johnson, B., Golfinos, J., Burton, P., Drayer, B., Brown, B., Rigamonti, D., Brown, G. (1994). The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *Journal of Neurosurgery*, 3(80), S. 422-432.
- Zausinger, S., Yousry, I., Brueckmann, H., Schmid-Elsaesser, R., Tonn, J. (2006). Cavernous Malformations of the Brainstem: Three-Dimensional-Constructive Interference in Steady-State Magnetic Resonance Imaging for Improvement of Surgical Approach and Clinical Results. *Neurosurgery*, 2(58), S. 322-330.
- Zentner, J., Albrecht, T., Heuser, D. (1992). Influence of Halothane, Enflurane, and Isoflurane on Motor Evoked Potentials. *Neurosurgery*, 2(31), S. 298-305.
- Zhou, H., Kelly, P. (2001). Transcranial Electrical Motor Evoked Potential Monitoring for Brain Tumor Resection. *Neurosurgery*, 5(48), S. 1075-1081.
- Zhuang, Q., Wang, S., Zhang, J., Zhao, H., Wang, Y., Tian, Y., Zao, Y., Shugang, L., Weng, X., Qiu, G., Shen, J. (2014). How to Make the Best Use of Intraoperative Motor Evoked Potential Monitoring? Experience in 1162 Consecutive Spinal Deformity Surgical Procedures. *Spine*, 24(39), S. 1425-1432.
- Zimmer, A., Hagen, T., Ahlhelm, F., Viera, J., Reith, W., Schulte-Altendorneburg, G. (2007). Developmental Venous Anomaly (DVA). *Der Radiologe*, 10(47), S. 868-874.

- Zimmermann, R., Spetzler, R., Lee, K., Zabramski, J., Hargraves, R. (1991). Cavernous malformations of the brain stem. *Journal of Neurosurgery*, 1(75), S. 32-39.
- Ziyal, I., Sekhar, L., Salas, E., Sen, C. (1999). Surgical management of cavernous malformations of the brain stem. *British Journal of Neurosurgery*, 4(13), S. 366-375.

**Anzeige der Vorveröffentlichung**

Shiban, E., Zerr, M., Huber, T., Boeck-Behrends, T., Wostrack, M., Ringel, F., Meyer, B., Lehmborg, J. (2015). Poor diagnostic accuracy of transcranial motor and somatosensory evoked potential monitoring during brainstem cavernoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. Online-Vorveröffentlichung.

2015 Nov;157(11):1963-9; discussion 1969.

DOI: 10.1007/s00701-015-2573-7. Epub 2015 Sep 7.