

Prädiktive Relevanz des intraoperativen Neuromonitorings bei der elektiven Resektion von intrakraniellen Metastasen

Anne-Sophie Dorier

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Arthur Wagner
2. apl. Prof. Dr. Matthias Heck

Die Dissertation wurde am 04.10.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 13.03.2024 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. <i>Physiologische und anatomische Grundlagen</i>	1
1.1.1. Elektrophysiologische Grundlagen	1
1.1.2. Motorische Areale des Kortex.....	2
1.1.3. Anatomie der motorischen Bahnen	2
1.2. <i>Intraoperatives Neuromonitoring (IONM)</i>	3
1.2.1. Historischer Hintergrund des IONM.....	3
1.2.2. Ziele des IONM.....	4
1.2.3. Modalitäten des IONM	5
1.2.4. Generierung der motorisch evozierten Potentiale	6
1.2.5. Klinische Bedeutung und Einsatzgebiete des IONM	7
1.2.6. Risiken und Kontraindikationen des IONM	8
1.3. <i>Intrakranielle Metastasen</i>	9
1.3.1. Definition und Epidemiologie	9
1.3.2. Klinik und Diagnostik	10
1.3.3. Therapieansätze	11
1.3.4. Prognose	13
1.4. <i>Fragestellungen</i>	14
2. Material und Methoden	15
2.1. <i>Studiendesign</i>	15
2.2. <i>Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien</i>	15
2.3. <i>Prä- und postoperative Untersuchungen</i>	15
2.3.1. Erfassung der klinischen Daten	15
2.3.2. Klinische Untersuchung der Motorik	16
2.3.3. Bildgebende Verfahren	17
2.4. <i>Neurochirurgische Verfahren und Anästhesie</i>	18
2.5. <i>Intraoperatives Neuromonitoring</i>	19
2.5.1. Geräte und Software: Grundlegender Aufbau des Monitoring-Systems.....	19
2.5.2. Elektrophysiologische Parameter	20
2.6. <i>Statistische Methoden</i>	23
2.7. <i>Ethischer Standard</i>	23
3. Ergebnisse	24
3.1. <i>Charakteristika der Patienten</i>	24
3.2. <i>Charakteristika der Metastasen</i>	25
3.3. <i>Präoperativer motorischer Status</i>	27
3.4. <i>Auswertung der intraoperativen Monitoringdaten</i>	28
3.4.1. Ableitbarkeit der Potentiale	28
3.4.2. Auswertung der Potentialabfälle	30
3.5. <i>Postoperativer motorischer Status</i>	34
3.5.1. Eloquenz der Metastasen und postoperatives Defizit.....	34
3.5.2. Prä- und postoperativer motorischer Status	35
3.5.3. Reversibilität des motorischen Defizits	35
3.5.4. MEP-Abfälle und postoperatives Defizit	36
3.5.5. Prädiktive Werte und Testgütekriterien.....	38
3.5.6. Falsch negative und falsch positive Ergebnisse	40

3.5.7. Ableitbarkeit der Potentiale und postoperatives Defizit	41
3.5.8. Amplitude der Baseline und postoperatives Defizit	41
3.5.9. Weitere Kreuztabellenanalysen bezüglich postoperativer Defizite	42
3.6. <i>Postoperative Komplikationen</i>	43
3.6.1. Allgemeine Komplikationen	43
3.6.2. Postoperative Ischämien und Rezidive	43
3.7. <i>Überlebensanalysen</i>	45
3.7.1. Mittleres Überleben	45
3.7.2. Überleben mit und ohne signifikanten Potentialabfall	45
3.7.3. Kaplan-Meier-Überlebensanalysen weiterer Variablen	46
4. Diskussion	47
4.1. <i>Diskussion der Methoden</i>	47
4.1.1. Bewertung der klinischen Datenerhebung	47
4.1.2. Bewertung der Datenerhebung und Methodik des IONM	47
4.2. <i>Diskussion der Ergebnisse</i>	49
4.2.1. Patientenkollektiv und Epidemiologie	49
4.2.2. Modulierende Faktoren auf das IONM	49
4.2.3. Prädiktive Werte und Testgütekriterien des IONM	52
4.2.4. Bewertung der Überlebensanalysen	59
4.3. <i>Limitationen</i>	60
4.4. <i>Schlussfolgerung</i>	61
5. Zusammenfassung	62
6. Abbildungsverzeichnis	64
7. Tabellenverzeichnis	64
8. Literaturverzeichnis	65
9. Danksagung	75
10. Anhänge	76
10.1. <i>Patienteninformation und Einwilligungserklärung</i>	76
10.2. <i>Case Report Forms</i>	80

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch evoziertes Potential
BERA	Brainstem evoked response audiometry
BMRC	British Medical Research Council
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
DCS	Direkte kortikale Stimulation
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
KPS	Karnofsky Performance Status
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NPW	Negativ prädiktiver Wert
PPW	Positiv prädiktiver Wert
SSEP	Somatosensibel evoziertes Potential
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TMS	Transkranielle magnetische Stimulation
VEP	Visuell evoziertes Potential
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Physiologische und anatomische Grundlagen

1.1.1. Elektrophysiologische Grundlagen

Erregungsleitende Zellen wie Muskel- und Nervenzellen verfügen im unerregten Zustand über ein Ruhemembranpotential. Dieses Ruhepotential entsteht durch eine unterschiedliche Ionenzusammensetzung im intra- und extrazellulären Milieu, welche wiederum zu einer Spannungsdifferenz an der Innen- und Außenseite der Plasmamembran führt. Natrium und Kalium repräsentieren die wichtigsten Vertreter dieser Ionen. Der Ein- und Ausstrom der Elektrolyte wird über diverse Transporter und Ionenkanäle ermöglicht (Wright 2004).

Werden diese Zellen durch einen Reiz erregt, kommt es zu einer Veränderung der Ionenströme entlang der Membran. Wird dabei ein Schwellenpotential erreicht, öffnen sich spannungsabhängige Natriumkanäle und es erfolgt eine Depolarisation der Zelle. Silbernagl et al. definierten diese ‚*schnelle[n], stereotyp ablaufende[n] Änderungen des Membranpotenzials*‘ als Aktionspotential (Silbernagl et al. 2014, S.92).

Die Transitionen von nicht-exzitatorischen in exzitatorischen Zustand der Zellen bilden die Grundlage für die Informationsweiterleitung in den neuronalen Netzwerken (Colón-Ramos 2009). Aktionspotentiale führen an Synapsen, den sogenannten Schnittstellen zwischen erregungsleitenden Zellen, zur Ausschüttung von Neurotransmittern. Diese Botenstoffe erlauben eine chemische Kommunikation zwischen den Zellen und können an der postsynaptischen Zelle wiederum ein Aktionspotential auslösen (Shin et al. 2019).

Man unterscheidet dabei zwischen sensorischen und motorischen Aktionspotentialen, die für die Reizweiterleitung in den afferenten, respektiv efferenten, Bahnsystemen zuständig sind. Zur Ausführung einer Bewegung, wird das Signal über eine Kette von Aktionspotentialen vom motorischen Kortex bis zu den Muskelzellen weitergeleitet (Tavee 2019).

1.1.2. Motorische Areale des Kortex

Der Berliner Neurologe Korbinian Brodmann unterteilte den Kortex anhand seiner histologischen Merkmale in 52 Areale, die bis heute nur geringfügig verändert wurden (Brodmann 1909). Die Erforschung der funktionellen Zusammenhänge der Areale ist bis heute noch Aufgabe der Neurowissenschaftler (Strotzer 2009). Die Areale 4 und 6 nach Brodmann sind die Hauptvertreter der motorischen Kortexregionen. Das Areal 6 wird dem prämotorischen Kortex gleichgesetzt, welcher sich aus dem supplementär-motorischen Anteil und dem prämotorischen Anteil zusammensetzt. Hier kommt es zur primären Erstellung motorischer Befehle. Das Bewegungsprogramm wird dann an den primär-motorischen Kortex weitergeleitet, der vom Areal 4 repräsentiert wird und größtenteils im Gyrus präcentralis lokalisiert ist. Zu seinen Hauptaufgaben zählt die Ausführung der Bewegungsprogramme durch die Weiterleitung der Informationen über die Pyramidenbahn in die Körperperipherie. Befindet sich eine Pathologie im primär motorischen oder prämotorischen Kortex, bezeichnet man diese als motorisch eloquente Läsion.

Neben den oben genannten Kortexarealen, die hauptsächlich für die willkürliche Motorik zuständig sind, gibt es allerdings noch weitere bewegungsregulierende Zentren im Gehirn. Dazu gehören u.a. das Zerebellum, der Hirnstamm und die Basalganglien (Maria et al. 2016, S. 229).

1.1.3. Anatomie der motorischen Bahnen

Zur Ausführung einer willkürlichen Bewegung muss das Signal vom motorischen Kortex über absteigende Bahnen bis zu den Muskelfasern geleitet werden. Der Tractus corticospinalis, als Teil der Pyramidenbahn, repräsentiert dabei das wichtigste absteigende Bahnsystem für die motorische Ansteuerung der Extremitäten. Er wird auch dem lateralen absteigenden System zugeordnet. Seine Fasern haben ihren Ursprung im somatomotorischen Kortex und verlaufen durch die Capsula interna bis zur Medulla oblongata im Hirnstamm. Hier kommt es zu einer Abzweigung mehrerer Kollateralen zur Versorgung der Muskulatur des Kopfbereiches. Im Bereich der Decussatio pyramidum kreuzen etwa 80% der Fasern auf die Gegenseite und ziehen schließlich durch das Rückenmark bis zu ihrer jeweiligen Zielmuskulatur.

Läsionen dieses Tractus können bei intrakraniellen Eingriffen auf der kontralateralen Seite zu Paresen der Extremitäten führen (Sarnthein et al. 2011). Des Weiteren existiert zudem ein extrapyramidales Bahnsystem, dessen Fasern zum ventromedialen absteigenden System gehören. Dieses Faserbündel beteiligt sich an der Ansteuerung der Muskulatur von Rumpf und oberen Extremitäten.

1.2. Intraoperatives Neuromonitoring (IONM)

1.2.1. Historischer Hintergrund des IONM

Bereits im 19. Jahrhundert sammelte der britische Neurochirurg Richard Caton die ersten Erkenntnisse über elektrische Aktivität an der Kortexoberfläche von Affen und Kaninchen. Er vermutete einen Zusammenhang zwischen der Änderung der Hirnströme über gewissen Kortexarealen und deren funktionellen Aufgaben. So beobachtete er bei der Drehung des Kopfes eines Kaninchens eine Negativierung der elektrischen Aktivität über dem zugehörigen Areal der Hirnoberfläche (Caton 1875).

Der deutsche Psychiater und Erschaffer des Elektroenzephalogramms (EEG), Hans Berger, nutzte Catons Werke als Grundlage für seine eigene Forschung. Er führte seine Experimente zunächst an Hunden durch und registrierte schließlich 1929 anhand eines Doppelpulengalvanometers die ersten Potentialschwankungen an der Kopfhaut eines Menschen (Berger 1929).

Penfield und Boldrey veröffentlichten 1937 eine primäre Kartierung der sensorischen und motorischen Areale der Kortexoberfläche. In ihrer Studie stimulierten sie während 163 Operationen den Kortex punktuell anhand von uni- und bipolaren Elektroden und beobachteten die jeweiligen Muskelantworten. Es gelang ihnen am Ende eine Zuordnung bestimmter Muskelgruppen zu ihren entsprechenden Kortexarealen. Somit erhielten sie am Ende die ersten Ansätze des heute bekannten ‚Homunkulus‘ (siehe Abb. 1) (Penfield et al. 1937).

Dawson beschrieb 1947 zum ersten Mal das Phänomen der somatosensibel evozierten Potentiale (SEP): Er entdeckte, dass die elektrische Stimulation von peripheren Nerven zu messbaren Potentialschwankungen der kontralateralen Großhirn-Hemisphären führte. Er stellte dabei ebenfalls fest, dass die Stimulation der oberen und unteren Extremitäten in unterschiedlichen Arealen des Kortex zu einer ableitbaren Maximalantwort führte. Während eine Reizung des Beins sich

effektiver nahe der Mittellinie ableiten ließ, resultierte eine Reizung des Arms in Potentialschwankungen in weiter lateral gelegenen Kortexarealen (Dawson 1947). Somit bestätigten seine Experimente die Ergebnisse von Penfield et al..

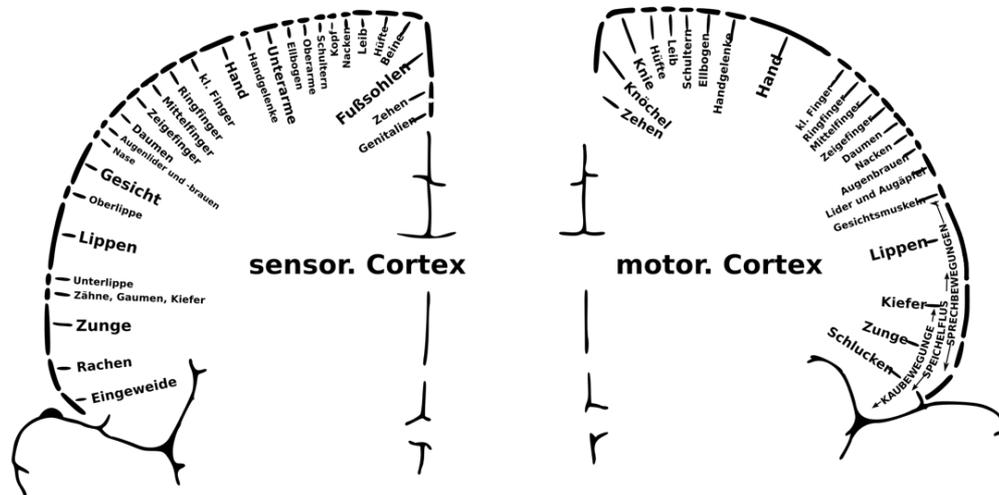


Abbildung 1: Sensorischer und motorischer Homunculus in Anlehnung an W. Penfield (Penfield and Boldrey 1937). Abbildung Wikimedia Commons.

Merton und Morton bildeten 1982 schließlich das Fundament der modernen intraoperativen Neuromonitoring-Techniken im Bereich der Neurochirurgie. Bisher war es während offenen chirurgischen Eingriffen lediglich durch direkte kortikale Stimulation gelungen, eine Muskelantwort zu generieren. Merton und Morton entdeckten jedoch, dass durch eine transdermale elektrische Stimulation ebenfalls eine Erregung des motorischen Kortex und der absteigenden motorischen Bahnen zu beobachten ist. Durch die Einführung der sogenannten ‚transkraniellen elektrischen Stimulation‘ (TES) erweiterten sie die Anwendungsgebiete der Monitoringtechniken auch auf gesunde Probanden und ermöglichten eine ganze Bandbreite an neuen Optionen in der neurologischen Diagnostik (Merton et al. 1980).

1.2.2. Ziele des IONM

Der Begriff ‚Intraoperatives Neuromonitoring‘ umfasst zahlreiche elektrophysiologische Methoden, die heutzutage zur Sicherung der funktionellen Integrität neuronaler Strukturen standardmäßig eingesetzt werden. Wagner definierte das IONM als ‚kontinuierliche Messung wichtiger physiologischer Parameter zur Überwachung des Nervensystems während neurochirurgischer

Operationen mit dem Ziel einer möglichen Änderung der operativen Strategie' (Stöhr et al. 1999, S.299).

Liegt ein pathologischer Prozess in einem funktionell wichtigen Bereich vor, wie zum Beispiel eine Raumforderung in einem motorisch eloquenten Areal, und ist die Indikation zur chirurgischen Behandlung gegeben, strebt man eine komplette Entfernung der pathologischen Läsion an. Für eine Vielzahl neoplastischer Entitäten konnte ein Zusammenhang zwischen Resektionsausmaß und verlängertem mittlerem Überleben hergestellt werden (Sanai et al. 2008). Ziel ist es allerdings, sowohl das infiltrierte als auch das gesunde benachbarte Gewebe funktionell und anatomisch zu erhalten, damit beim Patienten postoperativ keine neuen neurologischen Defizite auftreten. Operative Manipulationen in motorischen Kortexarealen können schnell zu einer Gefährdung der efferenten Bahnen führen, die postoperativ in Paresen resultieren kann (Paiva et al. 2019). So kommt es in der Regel zu einer Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen größtmöglichem Resektionsausmaß der Tumormasse und Minimierung der iatrogenen Gewebeschädigung, um die postoperative Lebensqualität der Patienten zu erhalten (Rahman et al. 2016).

Die Neuromonitoring-Techniken sollen dem Operateur als Tool dienen um die neurochirurgische Behandlung schonender zu gestalten und die postoperative Morbidität zu senken (Cabraja et al. 2009). Sie erlauben dem Chirurgen eine drohende neurologische Beeinträchtigung zu erkennen und vorzubeugen, beziehungsweise durch frühzeitiges Einschreiten und Änderung des operativen Vorgehens permanente neurologische Defizite zu vermeiden (Sarthein et al. 2011). Gleichzeitig ermöglichen sie auch die Resektion von Tumoren, die aufgrund ihrer riskanten Lage früher als inoperabel eingestuft worden wären (Nuwer et al. 1993). Das IONM ist dabei nicht nur eine Bereicherung für intrakranielle Eingriffe, sondern auch für spinale Entitäten und die periphere Nerven Chirurgie (Neumann 2000, Eager et al. 2011).

1.2.3. Modalitäten des IONM

Je nach Lokalisation der Pathologie, wird auf unterschiedliche Modalitäten des IONM zurückgegriffen. So lassen sich sowohl afferente als auch efferente Bahnen intraoperativ überwachen. Die meisten Neuromonitoring-Techniken beruhen auf der Beobachtung und Analyse von evozierten Potentialen (Hacke 1985). Letztere werden als *„elektrische Antworten auf modalitätsspezifische*

Stimuli definiert (Berlit 2014, S.20). Dabei führt ein externer Reiz zu einer objektiv messbaren Erregung. Zur Überprüfung der Sensorik und der Sensibilität wird ein peripherer Reiz gesetzt und die elektrische Antwort wird in Form eines EEG-Signals über dem Kortex abgeleitet. Die bekanntesten Vertreter sind die somatosensibel evozierten Potentiale (SSEP), visuell evozierten Potentiale (VEP) zum Monitoring des Nervus opticus und der nachgeschalteten Sehbahnen, sowie akustisch evozierten Potentiale (AEP) zum IONM des Hörnervs und der Hörbahnen (Walsh et al. 2005). Als Stimuli dienen direkte Nervenstimulationen bei den SSEPs, spezielle Lichtmuster bei den VEPs, sowie akustische Signale bei den AEPs (Nuwer 1982).

Soll hingegen die motorische Funktion überwacht werden, stimuliert man kortikal und leitet in dem Fall die respektive Antwort an der angesteuerten Muskulatur ab. Das Monitoring der efferenten Bahnen erfordert dementsprechend eine zentrale Stimulation und eine periphere Ableitung der elektrischen Korrelate. Die elektrische Antwort entspricht dem motorisch evozierten Potential (MEP).

Neben den evozierten Potentialen kommen auch EEG und Ruhe-EMG als Repräsentanten der neuronalen Spontanaktivität, sowie dopplersonographische Verfahren bei der intraoperativen Überwachung zum Einsatz (Kim et al. 2013, Seidel et al. 2020).

1.2.4. Generierung der motorisch evozierten Potentiale

Bei den elektrischen Stimulationsverfahren kann man zwischen transkranieller Stimulation und direkt kortikaler (DCS)/subkortikaler Stimulation unterscheiden. Die Generierung der MEPs erfolgt in der Regel anhand der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES). Dabei werden die elektrischen Stimuli über subdermale Nadelelektroden appliziert. Letztere werden entsprechend des 10-20-Systems an der Kopfhaut angebracht. Zur Ableitung der unteren Extremitäten platziert man die Nadelelektroden an C1 und C2, zur Überwachung der oberen Extremitäten an C3 und C4 (Amassian 2002). Standardmäßig hat sich zum Stimulieren die ‚Train-of-five‘-Technik durchgesetzt. Es handelt sich dabei um eine 5-malige Stimulation des Kortex mit Reizsalven einer Frequenz von 350 Hz (Bander et al. 2020). Dabei beträgt die Pulsdauer optimalerweise 0,5 ms (Szelényi et al. 2007). Die wichtigsten Parameter bei der Auswertung der Muskelaktionspotentiale stellen die Amplituden der Potentiale (repräsentativ für

die Nervenleitfähigkeit) sowie die Dauer der Latenzen als Ausdruck für die Nervenleitgeschwindigkeit dar (Kombos et al. 2001). Das intraoperative Monitoring dient sowohl der kontinuierlichen Echtzeit-Überwachung der Motorik als auch als Lokalisationstechnik zur Identifizierung bestimmter Strukturen (Stankovic et al. 2020). Bei sich in der Zentralregion befindlichen Pathologien beispielsweise, will der Operateur während riskanten operativen Schritten eine Rückmeldung über die Unversehrtheit der motorischen Integrität erhalten, sodass sich eine kontinuierliche (passive) Ableitung der Muskelaktionspotentiale im Abstand von wenigen Sekunden als sinnvoll erweist. Dabei kann die Stimulation sowohl monopolar als auch bipolar erfolgen (Kombos et al. 2009). Anhand von direkten Kortextstimulationen ist weiterhin auch ein intraoperatives Mapping der Kortexoberfläche und der subkortikalen deszendierenden Strukturen möglich. Bei der DCS wird in der Regel eine Streifenelektrode auf dem zu überwachenden Areal des Kortex platziert. Gleichermaßen können subkortikale Faserbahnen mit Hilfe eines modernen Ultraschallsaugers mit integrierter Stimulationsfunktion überwacht werden (Shiban et al. 2015). Durch aktive direkte Reizsetzung und Beobachtung der elektrischen Potentiale lassen sich so funktionelle Areale, wie beispielsweise der primär motorische Kortex mit angrenzendem Sulcus centralis, identifizieren und vor operativen Manipulationen schützen (Shiban et al. 2015).

1.2.5. Klinische Bedeutung und Einsatzgebiete des IONM

Das IONM kommt in fast allen großen Disziplinen der Kopf-Hals-Chirurgie standardmäßig zum Einsatz. So profitieren neben der Neurochirurgie vor allem die Fachbereiche Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie von den modernen Monitoring-Verfahren. Besonders etabliert hat sich das Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie zur Überwachung des N. laryngeus recurrens und des N. vagus. Auch bei Eingriffen im Kleinhirnbrückenwinkel sowie an der Parotisdrüse erlauben die Monitoringstechniken die präzise Identifizierung und Präparierung des N. facialis (Stankovic et al. 2020). In der Gefäßchirurgie erweist sich das Neuromonitoring bei riskanten Eingriffen ebenfalls als nützlich: Im Bereich der Karotis- und Aortenchirurgie dient es der Überwachung der benachbarten neuronalen Strukturen (So et al. 2016).

Elektrophysiologische Verfahren spielen auch außerhalb des operativen Settings eine wichtige Rolle in der neurologischen Diagnostik. Da die Ableitung der evozierten Potentiale auch an komatösen Patienten durchführbar ist, kann man anhand von EEG und SSEPs Rückschlüsse über die Hirnfunktion von Patienten auf der Intensivstation ziehen (Amantini et al. 2008). Gleichmaßen kann man evozierte Potentiale als Unterstützung in der Hirntoddiagnostik hinzuziehen (Cohen et al. 1982). Des Weiteren können sie in der Diagnosestellung der Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose (MS) wichtige Hinweise liefern. Veränderungen der visuell evozierten Potentiale können wegweisend auf den typischen Befund der Optikusneuritis bei MS sein (Habek et al. 2017). Ansonsten findet man die evozierten Potentiale ebenfalls im klinischen Alltag in der Pädiatrie: Anhand der Hirnstammaudiometrie (BERA) lassen sich Hörstörungen bei Neugeborenen feststellen (Goldie 1992).

1.2.6. Risiken und Kontraindikationen des IONM

Obwohl das IONM mittlerweile zur Standard-Ausrüstung in den neurochirurgischen Operationssälen gehört, gibt es einige Kontraindikationen zu beachten.

Eine erste Nebenwirkung, die bei TES-Anwendungen in der Literatur beschrieben wurde, ist eine erhöhte Rate an epileptischen Anfällen, die vor allem bei Patienten mit erniedrigter Krampfschwelle auftreten können. Dhuna et al. stellten dabei fest, dass das Risiko einen Krampfanfall auszulösen, bei repetitiven, hochfrequenten Kortexstimulationen deutlich höher ist als bei Einzelreizsetzung (Dhuna et al. 1991). Für Patienten mit herabgesetzter Anfallsschwelle ist die Anwendung der IONM-Verfahren nur unter Einhaltung gewisser Grenzwerte zugelassen (Wassermann 1998). Für gesunde Patienten ist das Risiko einen epileptischen Anfall zu erleiden zwar extrem niedrig, trotzdem werden einige Einzelfälle in der Literatur beschrieben (Kratz et al. 2011).

Weiterhin kann es zu lokalen Verletzungen der Kopfhaut kommen. MacDonald beschreibt 2002 in seiner Studie, dass die Wahrscheinlichkeit für Verbrennungen an der Kopfhaut nach transkranieller Stimulation ebenfalls extrem niedrig ist. Bei mehr als 15.000 untersuchten Fällen kam es bei zwei Patienten zu einem Gewebeschaden am Skalp (MacDonald 2002). Die hohe Stromdichte kann ebenfalls dazu führen, dass die Gesichtsmuskulatur sich kontrahiert. Das hat in

Einzelfällen zu leichten Verletzungen von Zunge oder Lippen geführt. Die Auftretenswahrscheinlichkeit ist hier allerdings sehr gering. Auch Zahnschäden sind in dem Rahmen möglich. Die Anwendung eines Beißblocks kann enorale Schäden effektiv reduzieren (Yoshida et al. 2019). Bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern ist ebenfalls Vorsicht geboten: Interferenzen durch TES sind vor allem in der spinalen Chirurgie bekannt (Hayashi 2016). MacDonald hat als relative Kontraindikationen für die IONM-Verfahren außerdem bestimmte Schädeldeformitäten, vorbestehende kortikale Läsionen und einen erhöhten intrakraniellen Druck aufgelistet, betont aber immer wieder die Rarität von Komplikationen und das Überwiegen der positiven Aspekte der Verfahren (MacDonald 2002).

1.3. Intrakranielle Metastasen

1.3.1. Definition und Epidemiologie

Als intrakranielle Metastasen bezeichnet man Tumorabsiedlungen, die über die Blutbahn im zentralen Nervensystem (ZNS) angeschwemmt werden. Durch Extravasation können sie die Hirnkapillaren verlassen und sich ins Hirngewebe ausdehnen. Durch die Anpassungsfähigkeit ihres Metabolismus ist eine rapide Ausbreitung der Tumorzellen im Hirnparenchym möglich. Die Ausläufer können zu bedeutenden Geschwulsten heranwachsen und das umgebende Milieu infiltrieren (Beasley et al. 2011).

Hirnmetastasen machen in der erwachsenen Bevölkerung die größte Fraktion der intrakraniellen Tumoren aus (Platta et al. 2010). Aufgrund der verbesserten Bildgebungsmöglichkeiten und des therapiebedingten verlängerten Überlebens von onkologischen Patienten zeigt sich vor allem in fortgeschrittenen Stadien von Malignomerkrankungen ein gehäuftes Auftreten der Tochtergeschwulste (Tabouret et al. 2013). Ist die Hirnmetastase der einzig nachweisbare Ausläufer im gesamten Körper des Erkrankten, spricht man von einer solitären Metastase. Als singuläre Hirnmetastase definiert man das Vorhandensein einer einzigen Metastase im Gehirn bei gleichzeitig bekannten extrakraniellen Metastasen. Bei 50% - 75% der Patienten finden sich schlussendlich multiple intrakranielle Metastasen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015).

Die epidemiologischen Daten zu Hirnmetastasen sind allgemein sehr vage. Fox et al. schätzen die globale Inzidenz auf 7 - 14 Personen von 100.000 Einwohnern

jährlich, mit einem Häufigkeitsgipfel im Alter von 50 - 80 Lebensjahren (Fox et al. 2011).

Achrol et al. gehen davon aus, dass etwa 20% der krebserkrankten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen entwickeln (Achrol et al. 2019). Ursprünglich stammen 67% - 80% der Tumorzellen aus den Primärtumoren Bronchialkarzinom, Mamma-Karzinom und Malignem Melanom (Nayak et al. 2012). Das Bronchialkarzinom ist dabei ursächlich für etwa die Hälfte der Metastasen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015).

1.3.2. Klinik und Diagnostik

Die Symptome werden durch Lage und Größenausdehnung der Metastasen bestimmt. Als häufigste Beschwerden bei Erstdiagnose werden Kopfschmerzen und fokal-neurologische Defizite (in 50% der Fälle) geschildert. Symptomatische Metastasen können sich aber auch als epileptische Anfälle, Wesensänderungen oder sonstige kognitive Beeinträchtigungen manifestieren und üben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus (Gállego Pérez-Larraya et al. 2014, Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015).

Als radiologisch-diagnostischer Goldstandard gilt die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) mit oder ohne Kontrastmitteldarstellung. Alternativ kann auch die Computertomographie (CT) zielführend sein. Zur Sicherung der Diagnose kann je nach Behandlungsansatz eine neuropathologische Untersuchung einer Gewebeprobe erfolgen. Die Indikation für eine Biopsie ist nicht immer gegeben und richtet sich nach dem individuellem Therapieplan der Betroffenen. Letztere ist vor allem bei unbekanntem Ursprungstumor relevant. Ansonsten kann die histologische Gewebeuntersuchung im Rahmen einer chirurgischen Behandlung anhand des entnommenen Tumorresektates erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015).

1.3.3. Therapieansätze

Die Therapie der Hirnmetastasen folgt einem interdisziplinären Behandlungsansatz und beinhaltet nach individueller Abwägung sowohl die operative Therapie wie auch die Chemo-, Immun- und Strahlentherapie (Achrol et al. 2019).

1.3.3.1. Chirurgische Therapie

Die Indikation zur chirurgischen Metastasenresektion ist vor allem bei Patienten mit singulären oder solitären Metastasen, multiplen strahlenresistenten Metastasen, symptomatischen oder stark größenprogredienten Metastasen > 3 cm gegeben. Ebenso sollten Patienten mit steigendem Hirndruck oder drohendem Hydrozephalus operativ behandelt werden. Ein einfacher operativer Zugang zur Raumforderung, sowie ein guter Allgemeinzustand und die Abwesenheit von extrakraniellen Metastasen spielen ebenfalls eine Rolle bei der Selektion der Patienten, damit eine Operation noch als sinnvoll angesehen wird (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015). Die operative Entfernung der Tumormasse kann nicht nur das mittlere Überleben der Patienten positiv beeinflussen, sondern trägt durch die Reduktion der neurologischen Symptomatik maßgeblich zu einer verbesserten postoperativen Lebensqualität bei (Mut 2012).

1.3.3.2. RadioOnkologie und Strahlentherapie

Der Fachbereich ‚RadioOnkologie und Strahlentherapie‘ bietet mehrere therapeutische Optionen für Patienten mit Hirnmetastasen.

Die fraktionierte stereotaktische Bestrahlung repräsentiert die radiotherapeutische Behandlungsmöglichkeit der Wahl bei Erkrankten mit bis zu drei simultanen Hirnmetastasen. Hierbei wird die Läsion während regelmäßigen Sitzungen aus mehreren Raumrichtungen bestrahlt, sodass die Gesamtdosis auf das Zielvolumen ausgerichtet ist und das umgebende Gewebe nur einer schwachen Strahlendosis ausgesetzt ist (Harris et al. 2020). Diese Therapieform kann sowohl prä- als auch postoperativ erfolgen und hat den Vorteil, dass der Strahlenschaden durch die geringe Strahlendosis minimiert wird (Specht et al. 2016). Die postoperative stereotaktische Bestrahlung der Resektionshöhle

repräsentiert dabei eine hochpräzise Methode zur lokalen Tumorkontrolle (Traylor et al. 2019).

Die Ganzhirnbestrahlung gehört zur Standardtherapie beim Vorliegen von mehr als vier Hirnmetastasen oder bei Diagnose einer Meningeosis carcinomatosa (Gaspar et al. 2010). Sie kann die Lebensqualität der Betroffenen deutlich erhöhen und das mediane Überleben um ein bis vier Monate verlängern (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015). Sie kann aber auch adjuvant nach Resektion oder radiochirurgischer Behandlung zum Einsatz kommen um zur verbesserten Symptomkontrolle und Reduktion des Rezidivrisikos für intrakranielle Metastasen beizutragen (Gaspar et al. 2010, Sankey et al. 2019). Brown et al. zeigten 2017 in ihrer Studie, dass die stereotaktische Bestrahlung und Ganzhirnbestrahlung ebenbürtig sind was ihren Effekt auf das mittlere Überleben angeht (Brown et al. 2017).

1.3.3.3. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie hat lange Zeit eine untergeordnete Rolle in der Behandlung von Hirnmetastasen gespielt, in den letzten Jahren hat sie jedoch zunehmend an Bedeutung gewonnen (Niranjan et al. 2019).

Eine systemische medikamentöse Tumorthherapie eignet sich als adjuvante Therapieoption, hat sich als alleinige Therapieoption allerdings noch kaum durchgesetzt (Sherman et al. 2019). Eine der großen Herausforderungen besteht in der Undurchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für viele pharmazeutische Substanzen (Arvanitis et al. 2020). Die medikamentöse Therapie folgt in der Regel dem Behandlungsschema des Primärtumors. Die Chemosensibilität der Hirnmetastasen ist dabei u.a. abhängig von der Histologie und den Oberflächenmarkern der Tumorzellen (Kotecha et al. 2018). Die Implementierung von Substanzen, die gezielt diese Oberflächenmoleküle angreifen, ist aus dem Grund aktuell Ansatz von vielen experimentellen Studien. Die Behandlung der Metastasen mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren hat sich in den letzten Jahren schon erfolgreich etabliert und erweist sich als vielversprechender Therapieansatzpunkt für die Zukunft (Tan et al. 2017, Franchino et al. 2018).

1.3.4. Prognose

Obwohl zielgerichtete molekulare Substanzen als therapeutische Hoffnungsträger der Zukunft gelten, ist die Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen aktuell noch sehr schlecht (Cacho-Díaz et al. 2018). Das mittlere Überleben nach Erstdiagnose wird ohne Behandlung auf einen bis zwei Monate geschätzt. Eine Therapie kann die Überlebenszeit auf bis zu sechs Monate verlängern (Fidler 2015). Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt im Schnitt 10% (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015).

Als prognostisch günstige Faktoren werden eine stabile Grunderkrankung, das Fehlen von extrakraniellen Metastasen, ein hoher Karnofsky-Performance-Status (KPS), sowie ein niedriges Alter und singuläre Hirnmetastasen angesehen (Soffietti et al. 2002).

Sperduto et al. konzipierten 2008 den Graded Prognostic Assessment Score (GPA-Score). Dieser soll das mediane Überleben für Patienten die eine Ganzhirnbestrahlung erhalten haben anhand ihres Alters, KPS, der Anzahl an Metastasen sowie dem Vorhandensein von extrakraniellen Tumormanifestationen für den jeweiligen Primärtumor einschätzen können (Sperduto et al. 2008). Der Index wurde 2012 und 2017 jeweils nochmal modifiziert und bezieht zudem genommutationsspezifische Daten in die Auswertung mit ein. Heute repräsentiert er einen der bedeutsamsten Prognose-Scores und kann in der individuellen Therapieplanung als Leitfaden dienen (Sperduto et al. 2012, Sperduto et al. 2017).

1.4. Fragestellungen

Das IONM hat sich in den letzten Jahrzehnten als unabdingbare Überwachungsmöglichkeit im neurochirurgischen Operationssaal bewährt und kommt standardmäßig zum Einsatz (Kinney et al. 2007).

Mehrere Studien untersuchten bereits die Relevanz des IONM aus retrospektiver Sicht (Obermueller et al. 2014, Sanmillan et al. 2017, Brandmeier et al. 2018). Die Anwendung des IONM wurde allerdings noch kaum aus prospektiver Perspektive analysiert.

Diese diagnostische Beobachtungsstudie soll dazu beitragen, die Datenlage zur Aussagekraft des IONM bei Metastasenresektionen im prospektiven Setting zu erweitern. Ziel ist es, eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für die intraoperative Beurteilung der Monitoring-Ableitungen zu erschaffen.

Als primäres Outcome sollen der positive sowie der negative prädiktive Wert des IONM untersucht werden. Kann man anhand von intraoperativen Potentialabfällen den postoperativen neurologischen Status des Patienten vorhersagen? Gehen Veränderungen der Monitoringparameter grundsätzlich mit postoperativen funktionellen Defiziten einher?

Des Weiteren sollen die Parameter ‚Sensitivität‘ und ‚Spezifität‘ des Verfahrens bei Hirnmetastasen weiter analysiert werden. Kann das IONM für alle Patienten zuverlässig eine Gefährdung neuronaler Strukturen erfassen und eventuell Auswirkungen auf das mittlere Überleben haben?

Außerdem soll die generelle Datenlage zum intraoperativen Verlauf und zur postoperativen Entwicklung der Patienten ergänzt werden. Anhand einer statistischen Auswertung sollen verschiedene Anwendungsparameter analysiert und epidemiologische Erkenntnisse vertieft werden.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Das Forschungsprojekt wurde als prospektive, beobachtende Diagnostikstudie ausgelegt. Präoperativ wurden die Patienten über die Studie und deren Nutzen im Detail informiert. Es erfolgte die Aufklärung über das Recht, die Teilnahme am Projekt jederzeit widerrufen zu können. Die Einwilligung der Probanden wurde durch die Unterschrift einer Teilnahme- und Datenschutzeinwilligung festgehalten (siehe Anhang).

2.2. Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum vom 01.03.2019 - 04.06.2021 wurden insgesamt 44 Patienten für die Teilnahme an der Studie selektioniert. In die Datenauswertung konnten nur 33 Patienten integriert werden (n = 33). Die Vorstellung dieser Patienten erfolgte zur elektiven neurochirurgischen Resektion von intrakraniellen Metastasen bei unterschiedlichen Primarius-Entitäten. Dabei wurden supratentorielle und zerebelläre Metastasen-Lokalisationen berücksichtigt. Es wurden ausschließlich volljährige Patienten selektioniert, bei denen die Hirnfunktion während der Operation routinemäßig mittels intraoperativem Neuromonitoring überwacht wurde. Patienten, bei denen der pathologische Befund postoperativ keine Metastasen, sondern primäre Gehirntumoren oder entzündliche Veränderungen ergab, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patienten eliminiert, bei denen intraoperativ der Entschluss gefasst wurde, das IONM aufgrund der Lokalisation der Raumforderung mit einer anderen Modalität als den MEPs, also z.B. rein mit SSEPs oder per direkter kortikaler oder subkortikaler Stimulation, umzusetzen.

2.3. Prä- und postoperative Untersuchungen

2.3.1. Erfassung der klinischen Daten

Grundlage für die Erfassung der klinischen Daten schufen die prä- und postoperative Anamnese sowie die klinische Untersuchung der Patienten.

Der neurologische Status der Patienten wurde von ärztlichem Personal der Klinik erhoben und schriftlich in den Arztbriefen festgehalten. Die präoperative neurologische Untersuchung erfolgte standardmäßig bei allen Patienten. Der Aufnahmebefund konnte somit zur Datenerhebung verwendet werden.

Postoperativ erfolgte die erste klinische Untersuchung in der Regel unmittelbar im Aufwachraum oder auf der Intensivstation. Anschließend wurde der neurologische Status am ersten und fünften postoperativen Tag, sowie am Tag der Entlassung erhoben. Die Untersuchungsbefunde zu jedem der oben genannten Zeitpunkte wurden in der Datenerhebung berücksichtigt. Der klinische Befund wurde jedoch nicht bei jedem einzelnen der Patienten zu allen oben genannten Zeitpunkten dokumentiert, sodass für die Einschätzung des postoperativen Status vor allem die Daten vom Tag der Entlassung als Leitfaden dienten.

Des Weiteren wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen von vier bis zwölf Wochen zur onkologischen Nachsorge einbestellt, in dessen Rahmen ebenfalls eine klinische Untersuchung erfolgte. Die Verlaufsbeobachtung (Follow-Up) umfasste den postoperativen klinisch-radiologischen Verlauf der Patienten im Intervall von einem, drei, sechs und zwölf Monaten. Ein geringer Anteil der Patienten erschien nicht zu den Nachsorge-Terminen. Teilweise konnten diese Patienten telefonisch kontaktiert werden und es erfolgte eine anamnestische Erhebung der wichtigsten Verlaufs-Daten zur Ergänzung der Studie.

Anhand von sechs ‚Case Report Forms‘ (CRFs, siehe Anhang) wurden die Patienten auf grundlegende neurologische Defizite sowie funktionelle Einschränkungen untersucht. Die klinischen Parameter, die anhand der CRFs ermittelt wurden, sind für jeden Untersuchungszeitpunkt identisch und umfassen unter anderem Orientierung, Sensomotorik, Hirnnervenstatus, das Auftreten von Krampfanfällen, Visusveränderungen und Sprachfähigkeiten der Patienten.

2.3.2. Klinische Untersuchung der Motorik

Die Untersuchung der motorischen Kraftgrade war für diese Studie von besonderer Bedeutung. Sie diente dem direkten Vergleich von prä- und postoperativem Status bezüglich funktioneller Defizite. Der ‚British Medical Research Council‘ (BMRC) unterteilte die Muskelaktivität 1943 in sechs unterschiedliche Kraftgrade. Diese erlauben eine international einheitliche

Klassifikation der Muskelkraft, und ermöglichen somit den direkten Vergleich der prä- und postoperativen motorischen Funktion (BMRC 1943).

Kraftgrad	Beschreibung der Muskelaktivität
0	Fehlende Muskelkontraktion
1	Muskelkontraktion ohne Bewegung
2	Bewegung unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich
3	Bewegung gegen die Schwerkraft noch möglich
4	Bewegung gegen leichten Widerstand möglich
5	Normale Muskelkraft

Tabelle 1: Einteilung der Kraftgrade nach dem BMRC

Ein motorisches Defizit wurde als reversibel definiert, wenn der Kraftgrad 5/5 der betroffenen Extremität, oder das präoperative motorische Ausgangsniveau wieder erreicht wurde. Bei einer Teilreversibilität steigerte der Patient seine Muskelkraft um mindestens einen Kraftgrad im postoperativen Verlauf ohne seine vollständigen motorischen Fähigkeiten wiederzuerlangen. Ein irreversibler motorischer Funktionsverlust lag vor, wenn bei Patienten mit postoperativen motorischen Defiziten keine Verbesserung der Kraftgrade im Verlauf festgestellt wurde.

2.3.3. Bildgebende Verfahren

Das MRT mit Kontrastmittelgabe repräsentiert den radiologischen Goldstandard zur Diagnosestellung und Therapieplanung bei intrakraniellen Raumforderungen (Soffietti et al. 2002). Die gewonnenen bildgebenden Datensätze konnten im Falle einer OP-Indikation in spezielle Navigationssysteme (Brainlab Curve®, München, Deutschland) eingelesen werden, die dem Chirurgen intraoperativ als Orientierungshilfe zur Metastasen-Lokalisation dienten (Wu et al. 2021). Leitliniengemäß erfolgen nach der Resektion von intrakraniellen Tumoren erneute radiologische Kontrollen, um den Erfolg der Operation zu bewerten (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015). Postoperativ wurde innerhalb der ersten 48 Stunden in der Regel eine cMRT (T1-Wichtung mit Kontrastmittel)

gefahren, anhand derer man das Resektionsausmaß, sowie eventuelle Komplikationen wie z.B. ischämische Ereignisse oder perifokale Ödeme erkennen konnte. Dabei wurden suspekte Kontrastmittelaufnahmen im Bereich der Resektionshöhle als Tumorreste gedeutet. Im Rahmen der onkologischen Nachsorge wurde ebenfalls alle drei Monate eine cMRT-Untersuchung durchgeführt, die primär dem Ausschluss eines Tumorrezidivs diene.

2.4. Neurochirurgische Verfahren und Anästhesie

Die Operations-Indikation wurde im Konsensus eines interdisziplinären neuroonkologischen Boards gestellt.

Nach Lagerung des Patienten wurden die Stimulations- und Ableitungselektroden fürs IONM vor Beginn der Inzision angebracht. Anschließend wurden die Navigationsdatensätze in die Neuronavigationseinheit (Brainlab Curve®, München, Deutschland) eingelesen. Diese erlaubten dem Operateur intraoperativ eine präzise Orientierung innerhalb des Kortex beim Aufsuchen des pathologischen Prozesses, durch Abgleich des OP-Situs mit präoperativ angefertigten Bildgebungen des Kopfes.

Der Kopf wurde steril abgewaschen und das Gewebe wurde bis zum Knochendeckel präpariert. Dieser wurde ausgesägt und die Dura wurde unter mikroskopischer Kontrolle vorsichtig eröffnet. Anschließend erfolgte die Kortikotomie mittels bipolarer Pinzette und Sauger bis zum Erreichen der Metastase. In der Regel bediente man sich zur Präparation des Hirngewebes eines speziellen Ultraschallaspirators. Die Metastasen wurden mit dem Ziel einer möglichst kompletten Entfernung reseziert. Zur Blutstillung dienten Tabotamp-Streifen. Zur Vermeidung des Auftretens von Vasospasmen kamen Nimodipin-Spüllösungen zum Einsatz. Abschließend erfolgten Duraplastik, Knochendeckel-Refixation sowie ein mehrschichtiger Wundverschluss. Bei bestimmten Patienten wurde im Anschluss an die Resektion eine intraoperative MRT-Aufnahme angefertigt, um das Resektionsausmaß zu überprüfen. Je nach Befund wurde die Operation fortgesetzt.

Des Weiteren bestand im Rahmen einer Studie auch die Möglichkeit einer intraoperativen Bestrahlung als Bestandteil der Tumorthherapie. Aufgrund der Interaktion zwischen inhalativen Anästhetika und evozierten Potentialen wurde

die Anästhesie als totalintravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt (Haghighi et al. 1990).

2.5. Intraoperatives Neuromonitoring

2.5.1. Geräte und Software: Grundlegender Aufbau des Monitoring-Systems

Die intraoperativen Monitoringdaten wurden anhand zweier unterschiedlicher Systeme erfasst. Der Großteil der Patienten wurde mit Hilfe des ISIS Xpert IOM Systems (Neuroexplorer Version 5.0.4.0.; inomed ® Medizintechnik GmbH; Emmendingen, Deutschland) überwacht. Das System ermöglicht eine multimodale Neuromonitoring-Überwachung bei intrakraniellen Eingriffen und bietet von MEP- bis zu SEP-Ableitungen eine große Bandbreite an Monitoring-Anwendungen. Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass einige Patienten mit dem NIM-Eclipse Programm (NIM-Eclipse Nerve Monitoring System Ver. 3.5.354; Medtronic ®; Axon Systems, Inc.; New York, USA) neurophysiologisch überwacht wurden. Beide Monitoring-Systeme bieten die gleichen Auswertungsmöglichkeiten.

In den folgenden Abschnitten liegt der Fokus auf den MEP-Ableitungen.



Die Ableitungselektroden wurden im Bereich der oberen und unteren Extremitäten der kontralateralen Operationsseite positioniert. Im Bereich der Handflächen wurden jeweils eine Nadelelektrode im Thenar und eine im Hypothenar (M. abductor digiti minimi) angebracht (siehe Abb. 3). Zur Auswertung der Daten wurden nur die MEPs der Thenar-Muskulatur berücksichtigt, da hier die Potentiale aufgrund der ausgeprägten kortikalen Repräsentation der Handmuskulatur am besten ableitbar waren.

Abbildung 2 -Inomed®- IONM-Station im neurochirurgischen Operationssaal des Klinikum rechts der Isar

An den unteren Extremitäten wurden der M. tibialis anterior und der M. abductor hallucis als Kennmuskeln definiert.

Die Ableitungselektroden ermöglichten die Registrierung des MEP-Signals nach kortikaler elektrischer Stimulation. Die Verkabelung erfolgte über eine EMG-Adapterbox und die ISIS Headbox, die der Verstärkung der Signale diente.



Abbildung 3: Ableitungselektroden an Thenar und Hypothenar (Inomed®)

Die Stimulationselektroden wurden bei der TES subkutan über den jeweiligen motorischen Arealen des Kortex angebracht. Die Positionierung der Elektroden erfolgte analog zu EEG-Messungen nach dem internationalen 10-20-System. Die Verkabelung erfolgte auch hier über eine Stimulations-

Adapterbox an den Hauptanschluss des ISIS Neurostimulators (inomed ® Medizintechnik GmbH; Emmendingen, Deutschland). Sowohl die mono- als auch die bipolare kortikale Stimulation haben sich wissenschaftlich bewährt und gelten als ebenbürtige Verfahrensweisen zur Kartierung des primär motorischen Kortex (Kombos et al. 1999). Zur Überwachung subkortikaler motorischer Faserbahnen erwies sich die monopolare anodale Stimulation als erfolgreiche Methode (Kombos and Suss 2009). Die intraoperative Identifizierung des motorischen Kortex erfolgte anhand der transkraniellen elektrischen Stimulation .

2.5.2. Elektrophysiologische Parameter

Zur Ableitung der Potentiale wurde auf die ‚Train of Five‘-Methode zurückgegriffen (Bander et al. 2020). Die Methode hat sich international als zuverlässiges Stimulationsverfahren beim IONM bewährt (Pechstein et al. 1996, Tsutsui et al. 2016). Es handelt sich dabei um die hochfrequente Abgabe (circa 350 Hz) von fünf elektrischen Stimulationsimpulsen. Die kortikale Stimulation erfolgte anfangs mit einer Stromintensität von 5 - 30 mA und wurde bis zum Erhalt einer ableitbaren Muskelpotentialantwort gesteigert. Das Inter-Stimulus-Intervall (ISI) betrug in der Regel 1 - 10 ms; die Pulsbreite typischerweise 500 µs. Der

Notch-Filter erlaubte die Filterung von Störsignalen im Frequenzbereich von 50/60 Hz.

Zu Beginn der Operation wurde jeweils eine ‚Baseline‘ festgelegt. Dabei handelte es sich um die anfänglich abgeleiteten Muskelpotentiale die somit Ausdruck der präoperativen motorischen Funktionalität waren und für die Dauer der Operation als Referenzwert definiert wurden. Intraoperative Amplitudenabfälle (oder Latenzverlängerungen) repräsentierten immer jeweils die relativen Potentialabfälle im Vergleich zur ursprünglichen Baseline.

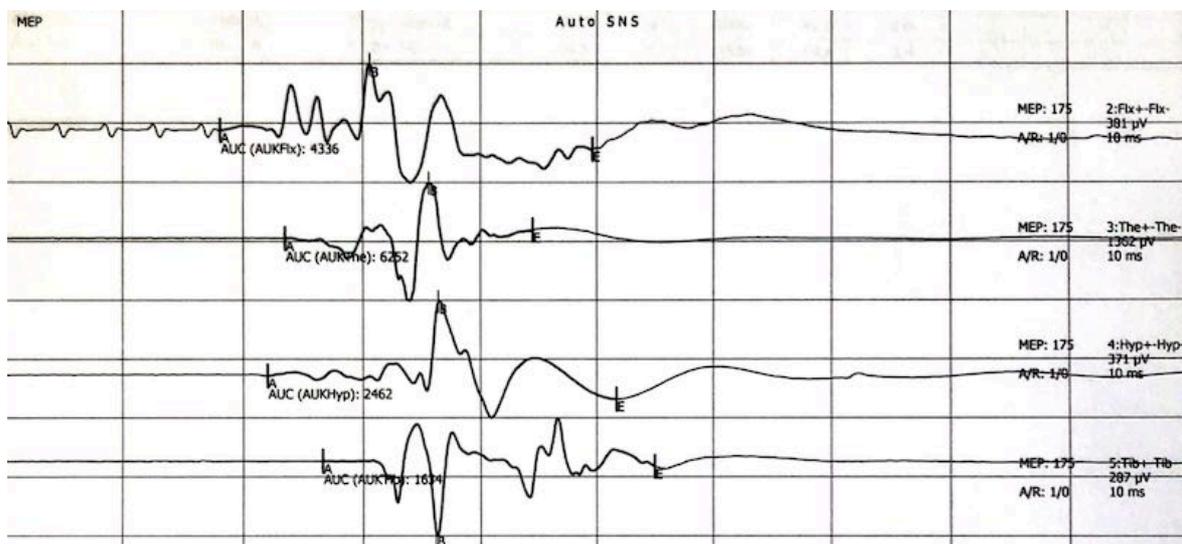


Abbildung 4: Beispiel einer Baseline der MEP-Ableitungen von Flexorengruppe, Thenar-, Hypothenar- und Tibialismuskulatur (von oben nach unten) mittels NIM-Eclipse Programm (NIM-Eclipse Nerve Monitoring System Ver. 3.5.354; Medtronic ©; Axon Systems, Inc.; New York, USA)

Die Ableitung der Potentiale erstreckte sich kontinuierlich in festgelegten zeitlichen Abständen (meistens alle 10 - 60 Sekunden) bis zum Ende des Eingriffs. Während kritischen Operationsschritten wurde die Stimulationsfrequenz erhöht und es wurden alle 2 - 10 Sekunden MEPs generiert. Die intraoperative Überwachung der Monitoring-Parameter erfolgte sowohl durch die Operateure als auch durch eine speziell ausgebildete Neurophysiologin.

Als Amplitude definierten wir die Differenz zwischen dem maximalen positiven und negativen Ausschlag eines motorischen Potentials. Als Einheit wurden Mikrovolt (μV) verwendet. Mit dem Begriff ‚Latenz‘ bezeichneten wir die Zeitspanne (in ms) vom Zeitpunkt der kortikalen Stimulation bis zum Beginn der sichtbaren Muskelpotentialantwort, also des ableitbaren MEP-Signals.

Als kritische Amplitudenabfälle wurden relative Potentialabfälle von mehr als 50% im Bezug zur Baseline gewertet. Die Datenanalyse umfasst auch kleinere Potentialabweichungen von > 25% sowie Abfälle von > 75%. Potentialabfälle > 25% beinhalten in der statistischen Auswertung ebenfalls Abfälle von > 50% und > 75%, also insgesamt die Abfälle von 25% - 100%. Potentialabfälle > 50% schließen dementsprechend alle Amplitudenverluste von 50% - 100% mit ein. Das Auftreten von signifikanten Potentialabfällen und/oder durchgehend schwachen/nicht ableitbaren MEPs wurde in den Ergebnissen zusammenfassend als Variable ‚kumulative Ereignisse im IONM‘ beschrieben. Eine komplette Erholung der Potentiale definierten wir als Erreichen einer Amplitude von mindestens 50% des Amplitudenausgangswertes vor dem Abfall. Bei einem irreversiblen Abfall fand keine Regeneration der Potentiale bis zum Operationsende statt.

Bei Latenzmessungen gelten Verlängerungen von > 10% des Ausgangswertes üblicherweise als Warnkriterium (Weinzierl et al. 2007).

Im Falle eines Überschreitens der Warngrenzen wurden die Operateure unverzüglich informiert. Falls der letzte Operationsschritt nicht rückgängig gemacht werden konnte, wurden jegliche operative Manipulationen bis zur sichtbaren Erholung der Potentiale pausiert und der Situs mit Nimodipin-Spülung irrigiert. In kritischen Fällen konnte ein Potentialabfall einen Operationsabbruch zur Folge haben.

2.6. Statistische Methoden

Die Speicherung und Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des statistischen Programms SPSS („Statistical package for the social sciences“) (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt. Die Patientendaten wurden zur statistischen Analyse pseudonymisiert. Ausschließlich das Studienpersonal erhielt Zugriff auf die Datensätze.

Die Ergebnisse der deskriptiven Datenanalyse wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt, sowie als Mittelwerte und Mediane mit Standardabweichungen präsentiert. Zum statistischen Vergleich von qualitativen Variablen wurden Kreuztabellen erstellt und der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fisher zu Prüfung auf Unabhängigkeit angewendet. Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und anhand des Log Rank (Mantel-Cox) Test auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt (p -Wert $< 0,05$).

2.7. Ethischer Standard

Die Studie entspricht dem ethischen Standard der Technischen Universität München und wurde durch die Ethikkommission des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt (Registrierungsnummer 18/19 S-SR). Die Richtlinien der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten. Präoperativ erfolgte die Aufklärung der Patienten über die Details der Studie und das Recht, die Teilnahme am Projekt jederzeit widerrufen zu können. Die Einwilligung der Probanden wurde durch die Unterschrift einer Teilnahme- und Datenschutzeinwilligung erteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Patienten

Von den 33 Patienten waren 17 weiblich (51,5%) und 16 männlich (48,5%). Die Personen waren zwischen 42 und 83 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patientenkohorte betrug 62,33 (+/- 2,10) Jahre, das mediane Lebensalter 60 Jahre.

Klinisch präsentierten sich die Patienten mit unterschiedlichen Leitsymptomen. Im folgenden Abschnitt wird jeweils nur das führende Symptom für jeden Patienten aufgelistet. Am häufigsten manifestierten sich die Metastasen durch eine (senso)motorische Hemiparese (30,3%). Präoperativ wiesen 12 Probanden (36,4%) ein motorisches Defizit auf. Insgesamt stellten sich 24,2% der Patienten mit fokalen oder generalisierten Krampfanfällen vor, 15,2% mit Kopfschmerzen. Feinmotorikstörungen, Aphasien, Fazialisparesen oder Gedächtnisstörungen repräsentierten weitere präoperative Symptome. Nur ein Patient war bei der Erstdiagnose neurologisch asymptomatisch.

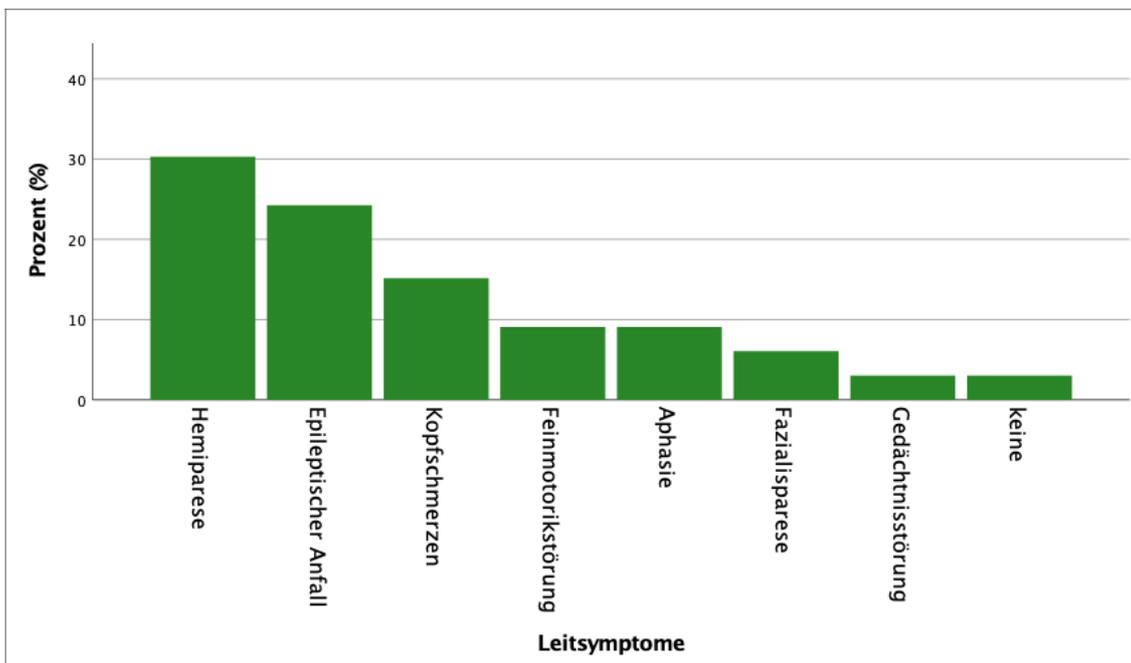


Abbildung 5: Präoperative Leitsymptomatik

Bei 28 Patienten (84,8%) handelte es sich um die Erstdiagnose der intrakraniellen Metastasen. 5 Patienten (15,2%) stellten sich bereits zur Zweitoperation bei Rezidivkrankung vor. Präoperativ waren 3 Patienten (9,1%)

mittels Strahlentherapie vorbehandelt worden, 1 Patient (3%) hatte eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Adjuvant wurden 23 Patienten (69,7%) chemotherapeutisch therapiert. 32 Patienten (97,0%) erhielten begleitend eine intra- oder postoperative strahlentherapeutische Behandlung.

3.2. Charakteristika der Metastasen

Die Patienten stellten sich mit Metastasen aufgrund unterschiedlicher onkologischer Grunderkrankungen vor. Am häufigsten (33,3%, n = 11) waren die Metastasen auf ein Bronchial-Karzinom zurückzuführen. Bei 6 Patienten (18,2%) war ein Malignes Melanom als Primärtumor ursächlich für die Metastasen, bei 4 Patientinnen (12,1%) ein Mamma-Karzinom. Die histologische Untersuchung der Resektate ergab weiterhin in 9,1% der Fälle ein Ösophagus-Karzinom, in 6,1% der Fälle ein Nierenzell-Karzinom und in 3,0% der Fälle ein Kolon-Karzinom als Primärtumor. Bei 6 Patienten (18,2%) waren die Metastasen auf seltene oder atypische Primarius-Entitäten zurückzuführen, diese wurden in der Abb. 6 unter „Sonstige“ kategorisiert.

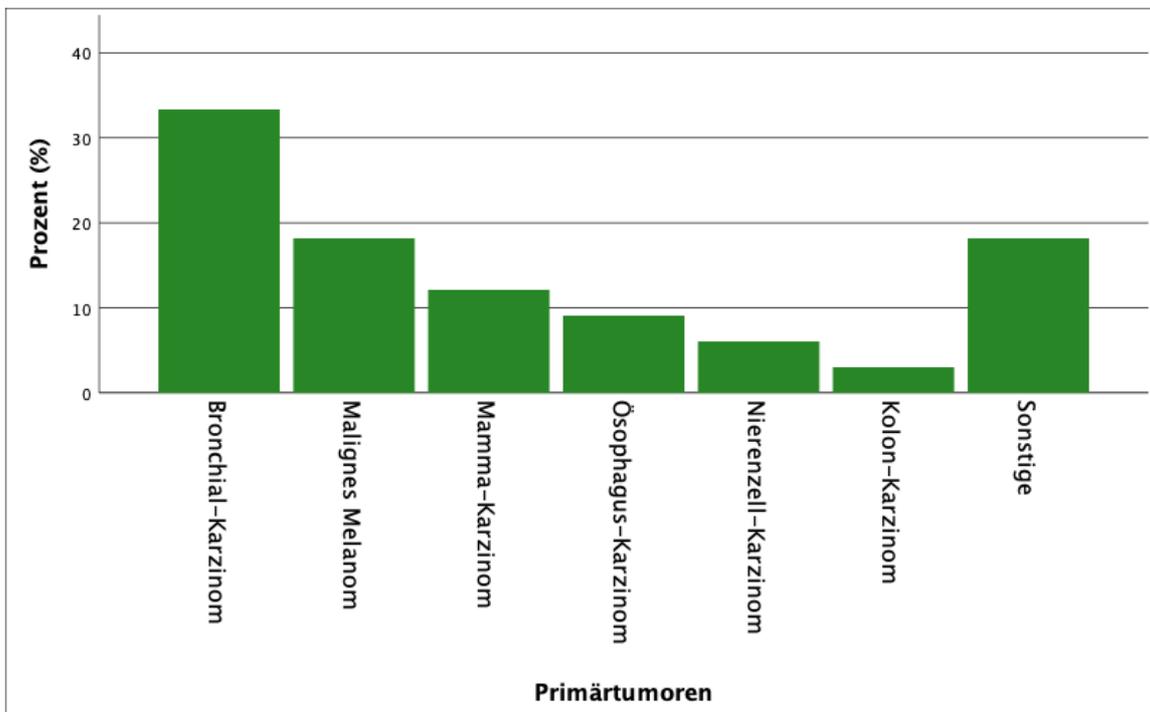


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren

Eine Metastase wurde als eloquent definiert, wenn sie in bekannten motorischen Kortextarealen nach Brodmann (Brodmann 1909) lokalisiert war, oder wenn bei

der präoperativen motorischen Kartierung eine Infiltration der deszendierenden Bahnen vermerkt wurde. Insgesamt 11 Patienten (33,3%) hatten somit eloquente Metastasen, bei 22 Patienten (66,7%) lag keine Beteiligung der motorischen Bahnen vor.

Die Metastasen waren am häufigsten präzentral und frontal (jeweils 24,2%) lokalisiert. Bei 6 Patienten (18,2%) befanden sich die Sekundärtumoren im parietalen Kortex, bei 5 Patienten (15,2%) im temporalen Kortex und bei 3 Patienten (9,1%) fanden sich die Tumorabsiedlungen im Cerebellum. Bei 3 Patienten (9,1%) waren die Metastasen im Kleinhirnbrückenwinkel, im Gyrus cinguli oder im okzipitalen Kortex lokalisiert und wurden in Abb. 7 unter „Sonstige Lokalisationen“ zusammengefasst.

Bei 20 Patienten (60,6%) konnten die Metastasen der linken Hemisphäre zugeordnet werden, bei 10 Patienten (30,3%) der rechten Hemisphäre. Zwei Patienten (6,1%) wiesen multiple Metastasen auf, welche über beide Hemisphären verteilt waren und bei einem Patienten (3%) wurde ein zentrale Lokalisation der intrakraniellen Raumforderung registriert.

Insgesamt imponierten bei 21 Patienten (63,6%) multiple Metastasen, 12 Patienten (36,4%) wiesen bei der Erstdiagnose eine solitäre Läsion auf. Bei 26 Patienten (78,8%) wurde nur eine Raumforderung reseziert, bei 7 Patienten (21,2%) erfolgte die chirurgische Exzision von zwei oder mehr Metastasen.

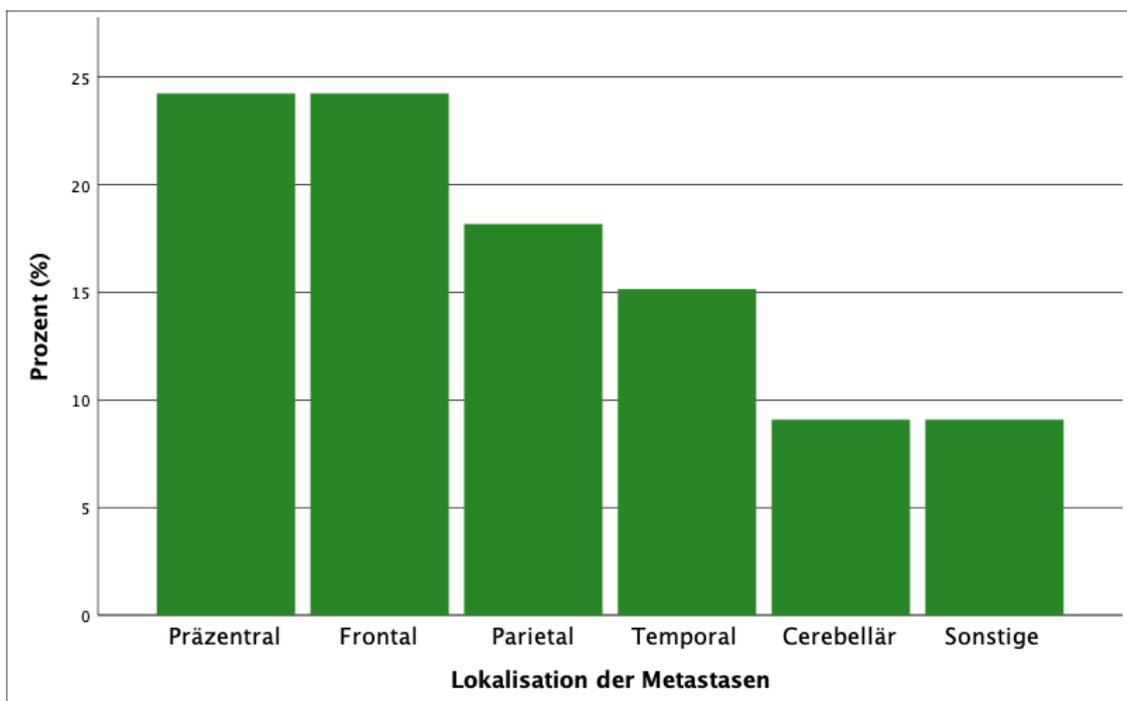


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der intrakraniellen Lokalisationen der Metastasen

3.3. Präoperativer motorischer Status

Präoperativ wiesen bereits 12 Patienten (36,4%) ein motorisches Defizit im Sinne eines Kraftgrad-Verlustes der oberen oder unteren Extremitäten auf.

In Abb. 8 wird der Zusammenhang zwischen präoperativen motorischen Defiziten und Eloquenz der Läsionen dargestellt. Die Analyse der Auswirkungen der Eloquenz auf die motorische Funktion ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,052$). Bei 77,3% der Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen konnte kein präoperativer Funktionsverlust festgestellt werden, während in der Patientengruppe mit eloquenten Raumforderungen 63,6% der Erkrankten präoperativ ein motorisches Defizit aufwiesen.

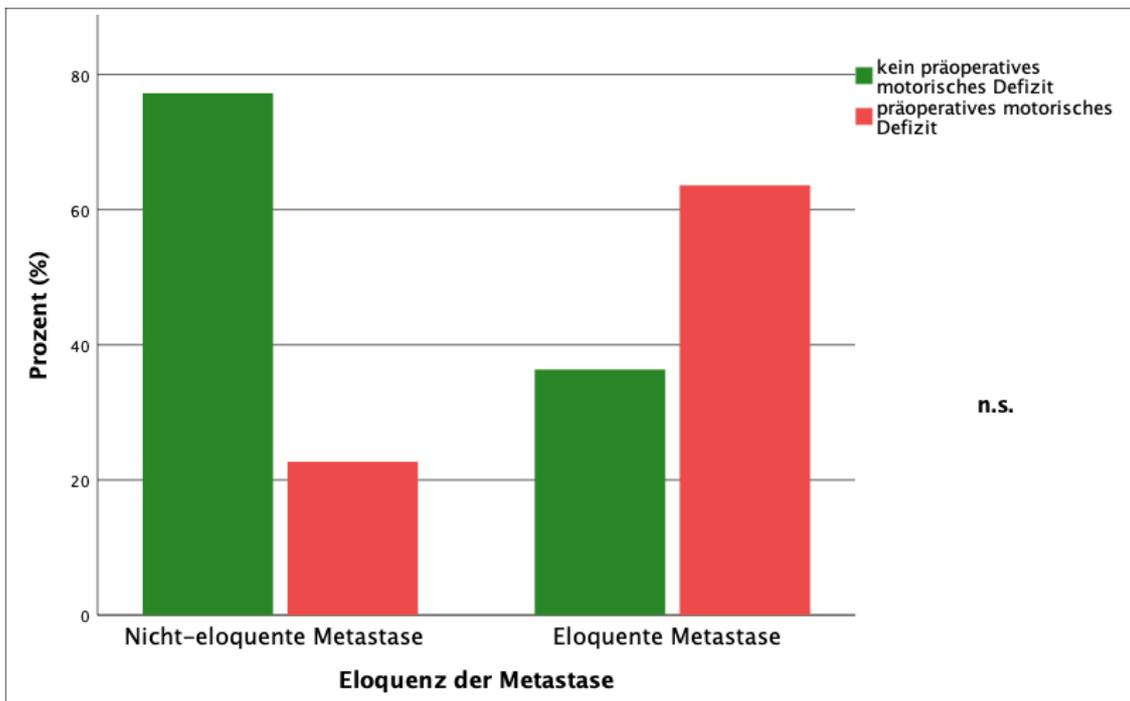


Abbildung 8: Präoperatives Defizit in Bezug auf die Eloquenz der Metastasen

Des Weiteren wurden die Auswirkungen des Vorliegens multipler Metastasen auf die präoperative motorische Funktion untersucht. Bei 83,3% der Patienten mit einer solitären Läsion konnten präoperativ keine Einschränkungen der motorischen Funktion festgestellt werden. Lagen multiple Metastasen vor, wiesen 47,6% der Patienten ein Defizit auf. Die statistische Analyse zeigte auch hier keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ($p = 0,133$).

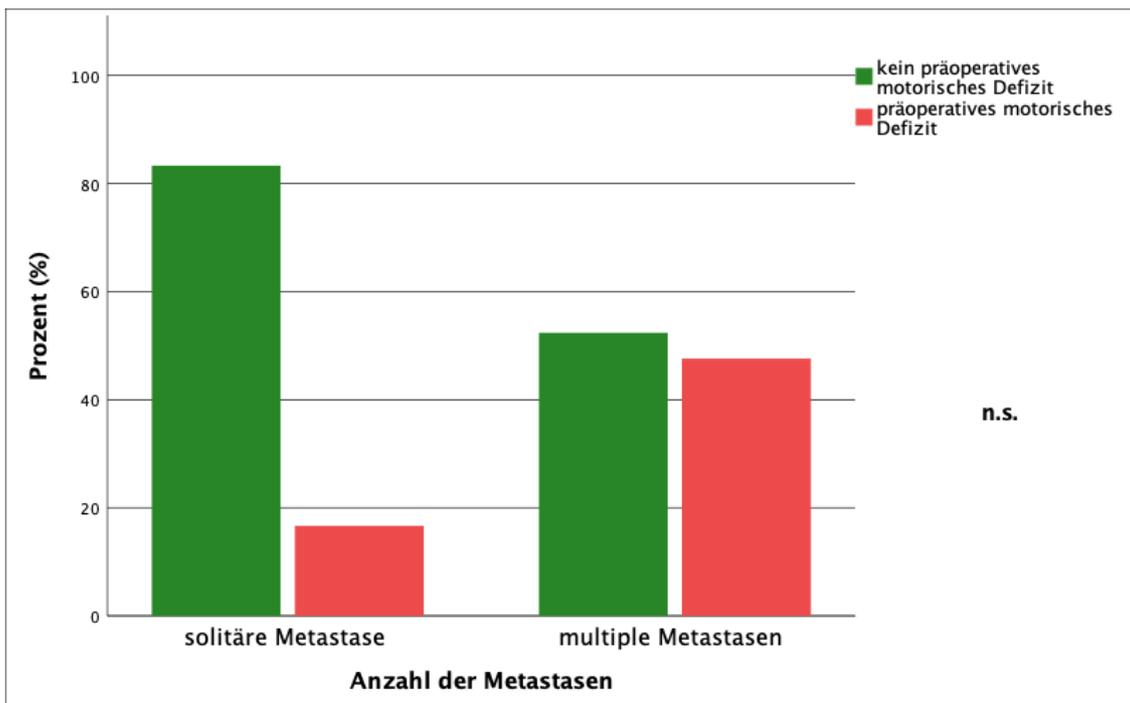


Abbildung 9: Präoperatives Defizit in Bezug auf die Anzahl der Metastasen

3.4. Auswertung der intraoperativen Monitoringdaten

Bei 31 Patienten erfolgte das intraoperative Neuromonitoring ausschließlich durch die Ableitung von MEPs anhand der TES. Eine simultane intraoperative Überwachung sowohl durch TES als auch durch DCS wurde bei zwei Patienten vorgenommen. Im Durchschnitt erfolgte die transkranielle Stimulation in Intervallen von jeweils 29,6 Sekunden (+/- 38,4 s, Bandbreite 5,0 – 180,0 s) und mit einer Stromintensität von 100,5 mA (+/- 32,9 mA, Bandbreite 29,0 - 175,0 mA). Die mittlere Amplitude der Baseline betrug 1326,8 μ V (+/- 1103,1 μ V, Bandbreite 21,0 - 4746,0 μ V); die mittlere Latenzzeit der Baseline 32,1 ms (+/- 4,5 ms; Bandbreite 23,1 – 39,4 ms).

Des Weiteren berechnete sich die mittlere Operationsdauer auf 159 Minuten (Bandbreite 84 – 322 Minuten). Das subjektive Resektionsausmaß lag in 84,8% der Fälle bei 100% und in 15,2% der Fälle < 100%.

3.4.1. Ableitbarkeit der Potentiale

Bei 28 Patienten (84,8%) waren die Potentiale problemlos ableitbar. Bei 4 Patienten (12,1%) wurden intraoperativ durchgehend sehr schwache MEPs (Amplitude kontinuierlich < 150 μ V) aufgezeichnet. Nur bei einer Person (3%) konnten zu keinem Zeitpunkt Potentiale registriert werden. Insgesamt 29

Erkrankte (90,6%) zeigten intraoperativ kontinuierlich vorhandene MEPs, bei 3 Erkrankten (9,4%) waren die Potentiale erst im Operationsverlauf ableitbar.

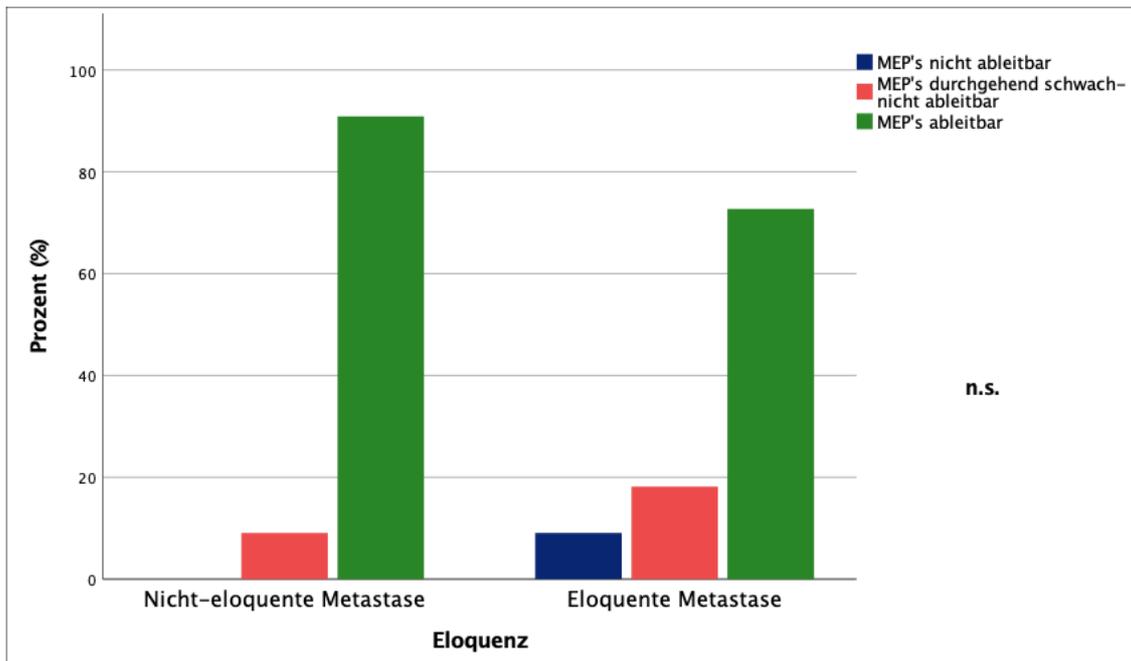


Abbildung 10: Ableitbarkeit der MEPs in Bezug auf die Eloquenz der Metastasen

Abb. 10 demonstriert, dass die Evozierbarkeit der MEPs bei Patienten mit nicht-eloquenten Läsionen in 90,9% der Fälle durchgehend gegeben war, während in der Patientengruppe mit eloquenten Metastasen in 72,7% der Fälle eine kontinuierliche Potentialableitung möglich war und in 18,2% der Fälle durchgehend schwache Potentiale aufgezeichnet wurden. Die erkrankte Person, bei der keine MEP-Ableitung möglich war, gehörte ebenfalls zur Patientengruppe mit eloquenter Filiarisierung.

Gleichermaßen wurde der Einfluss des Vorliegens multipler Metastasen auf die Ableitbarkeit der Potentiale untersucht: Bei Patienten mit solitären Metastasen ließen sich die Potentiale in 91,7% problemlos evozieren, in 8,3% der Fälle imponierten sie schwach ableitbar. Die Erkrankten mit multiplen Metastasen zeigten in 81% d.F. kontinuierliche MEP-Signale, in 14,3% d.F. nur schwache MEPs und in 4,8% d.F. (n = 1) war kein Signal registrierbar (p = 0,638).

3.4.2. Auswertung der Potentialabfälle

3.4.2.1. Deskriptive Analyse der Potentialabfälle

Die deskriptive Analyse der MEPs umfasste die Beurteilung der Potentiale der Patienten, bei denen sich die Potentiale mindestens schwach evozierbar zeigten (n = 32). Die Person, bei der keine MEPs ableitbar waren, wurde in die folgende Analyse nicht mit eingeschlossen. In den Kategorien ‚Anzahl‘ und ‚Dauer‘ der Potentialabfälle wurden diejenigen Patienten als ‚fehlend‘ definiert, bei denen kein Abfall der MEPs festgestellt wurde, oder bei denen die Informationen in den Monitoringgeräten nicht gespeichert worden und somit nicht auswertbar waren. Aus Tabelle 2 lassen sich folgende Informationen herauslesen: 13 Patienten (40,6%) zeigten intraoperativ durchgehend stabile Potentiale ohne Amplitudenverluste. Bei 19 Patienten (59,4%) wurden Potentialabfälle von mindestens 25% vermerkt, bei 17 Patienten (53,1%) wurden signifikante MEP-Abfälle von jeweils > 50% und > 75% festgestellt. In 25% der Fälle wurde der Abfall von > 75% gegen Ende der Operation registriert.

Die durchschnittliche Dauer der Abfälle betrug 20,33 (+/- 30,08) Minuten mit einer minimalen Dauer von 1 Minute und einer maximalen Dauer von 110 Minuten. Bei den signifikanten MEP-Verlusten (> 50%) dauerten die Potentialabfälle 22,30 (+/- 31,38) Minuten. Insgesamt kam es pro Patient im Durchschnitt zu 2 (+/- 0,82) Abfällen pro Operation, mit einer maximalen registrierten Anzahl von 3 separaten Abfällen pro Eingriff.

	Potentialabfall > 25%		Anzahl Abfälle > 25%	Dauer Abfälle > 25% (Min)	Potentialabfall > 50%		Anzahl Abfälle > 50%	Dauer Abfälle > 50% (Min)	Potentialabfall > 75%		Anzahl Abfälle > 75%	Dauer Abfälle > 75% (Min)	Abfall 75% am OP-Ende		Erholung bis OP-Ende	
	kein Potentialabfall > 25%	Potentialabfall > 25%			kein Potentialabfall > 50%	Potentialabfall > 50%			kein Potentialabfall > 75%	Potentialabfall > 75%			Abfall > 75% vor Ende der OP	Abfall > 75% am Ende der OP	keine Erholung bis OP-Ende	Erholung bis OP-Ende
absolute Anzahl	13	19			15	17			15	17			24	8	6	11
relative Anzahl (%)	40,6%	59,4%			46,9%	53,1%			46,9%	53,1%			75,0%	25,0%	35,3%	64,7%
Mittelwert			2,00	20,33			2,00	22,30			1,71	19,44				
Standardabweichung			,82	30,08			,79	31,38			,77	27,53				
Median			2,00	6,00			2,00	8,25			2,00	6,50				
Minimum			1,00	1,00			1,00	2,00			1,00	,50				
Maximum			3,00	110,00			3,00	110,00			3,00	90,00				
Summe			38,00	325,25			34,00	312,25			29,00	252,75				
Fehlend			14	17			16	19			16	20				

Tabelle 2: Deskriptive Auswertung der MEPS

3.4.2.2. Potentialabfälle und Eloquenz der Metastasen

Abb. 11 erlaubt folgende Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit nicht-eloquenten Läsionen (n = 22) wurden in 50% d.F. signifikante Potentialabfälle erfasst. In 50% d.F. präsentierten sich die MEPs durchgehend stabil. Patienten mit eloquenten Metastasen (n = 11) zeigten intraoperativ in 60% d.F. signifikante Amplitudenveränderungen und in 40% d.F. keine relevanten Potentialschwankungen. In der Auswertung zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Potentialabfälle zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,712$).

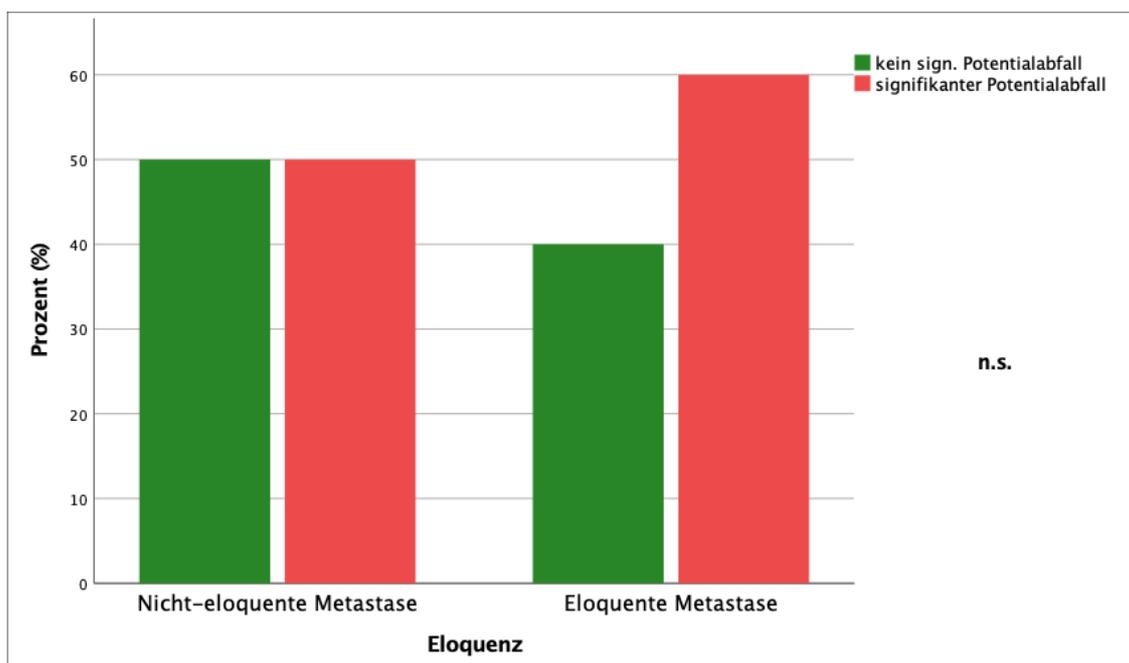


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Potentialabfälle in Bezug auf die Eloquenz der Metastase

Fasste man signifikante Potentialabfälle und schwache/nicht-ableitbare MEPs als Variable ‚Ereignisse‘ zusammen und untersuchte wiederum die Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit eloquenten und nicht-eloquenten Metastasen erhielt man das folgende nicht-signifikante Ergebnis ($p = 0,132$): Bei 81,8 % der Patienten mit motorisch relevanten Läsionen war ein intraoperatives ‚Ereignis‘ im IONM eingetreten während nur 18,2 % der Patienten stabile, störungsfrei ableitbare Potentiale aufwiesen. In der Patientengruppe mit nicht-eloquenten Metastasen lag die Verteilung wieder bei jeweils 50%.

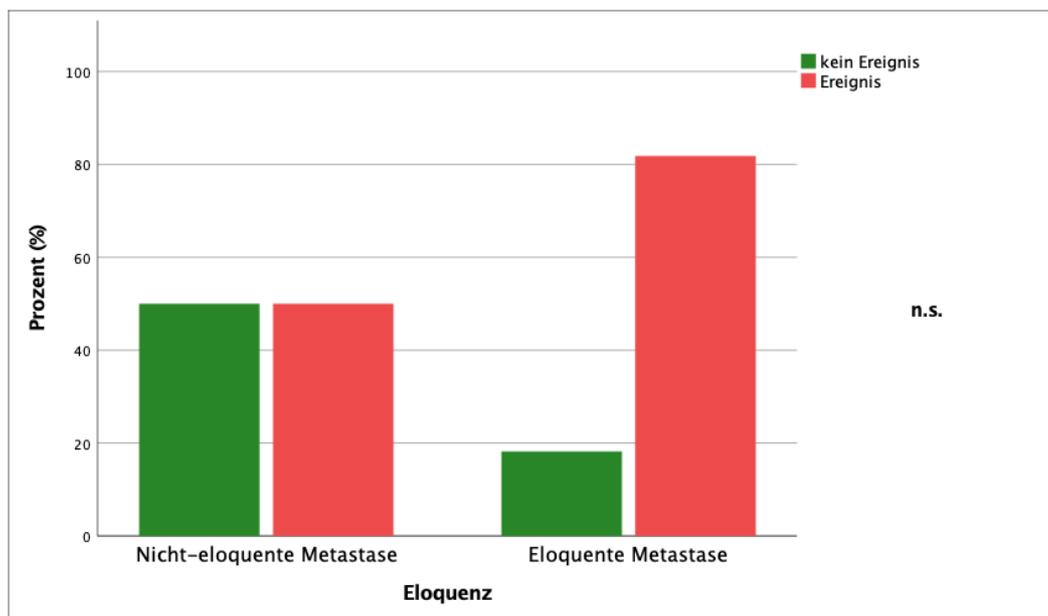


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der kumulativen IONM-Ereignisse in Bezug auf die Eloquenz der Metastasen

3.4.2.3. Potentialabfälle und anästhesiologische Faktoren

Insgesamt wurde die Narkose in 97% der Fälle (n = 32) mittels Propofol und Remifentanyl geführt. Bei 54,8% der Patienten wurden Amplitudenverluste von mehr als 50% im IONM registriert. Nur bei einem Patienten (3%) kam das volatile Anästhetikum Sevofluran zum Einsatz. In diesem Einzelfall lag intraoperativ ebenfalls ein signifikanter Potentialabfall vor.

3.4.2.4. Erholung der Potentialabfälle

Bei Patienten mit intraoperativen signifikanten Potentialabfällen (n = 17) wurde in 64,7% d.F. (n = 11) eine Erholung der Amplitudenverluste bis zum Eingriffsende registriert. Bei 35,3% (n = 6) der Patienten zeigten sich die MEP-Abfälle bis zum Operationsende nicht mehr reversibel (siehe Tabelle 2).

Unterteilte man die Patienten wiederum anhand der Eloquenz der Metastasen und machte den Vergleich der Untergruppen in Bezug auf eine Erholung der Potentialabfälle, erhielt man kein signifikantes Ergebnis (p = 1,00). Bei den Patienten mit nicht-eloquenten Läsionen kam es in 62,5% zu einer kompletten Remission und in 37,5% zu keiner Erholung der Amplitudenverluste. In der Patientengruppe mit eloquenten Metastasen zeigten sich die MEP-Abfälle in 66,7% komplett regredient und in 33,3% nicht mehr rückläufig.

3.5. Postoperativer motorischer Status

Postoperativ wiesen 22 Patienten (66,7%) keinen verschlechterten motorischen Funktionsstatus auf. Bei 11 Patienten (33,3%) fiel in der klinischen Untersuchung ein neues motorisches Defizit im Sinne eines Kraftgradverlustes der Extremitäten auf. Bei keinem der Patienten mit präoperativem Defizit wurde direkt im Anschluss an den Eingriff eine imminente Verbesserung der motorischen Fähigkeiten beobachtet.

3.5.1. Eloquenz der Metastasen und postoperatives Defizit

Die Untersuchung des quantitativen Zusammenhangs zwischen der Metastasenlokalisierung und dem Auftreten von postoperativen motorischen Funktionsverlusten ergab kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,117$). Abb. 13 zeigt: 77,3% ($n = 17$) der Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen wiesen einen unveränderten postoperativen motorischen Status auf; bei 22,7% ($n = 5$) wurde ein Funktionsverlust vermerkt. In der Patientengruppe mit eloquenten Läsionen wurden stattdessen mehr Fälle mit postoperativen Funktionseinschränkungen beobachtet: 54,5% ($n = 6$) litten unter einem neuen postoperativen Defizit während der postoperative Status bei 45,5% ($n = 5$) der Patienten unverändert verblieb.

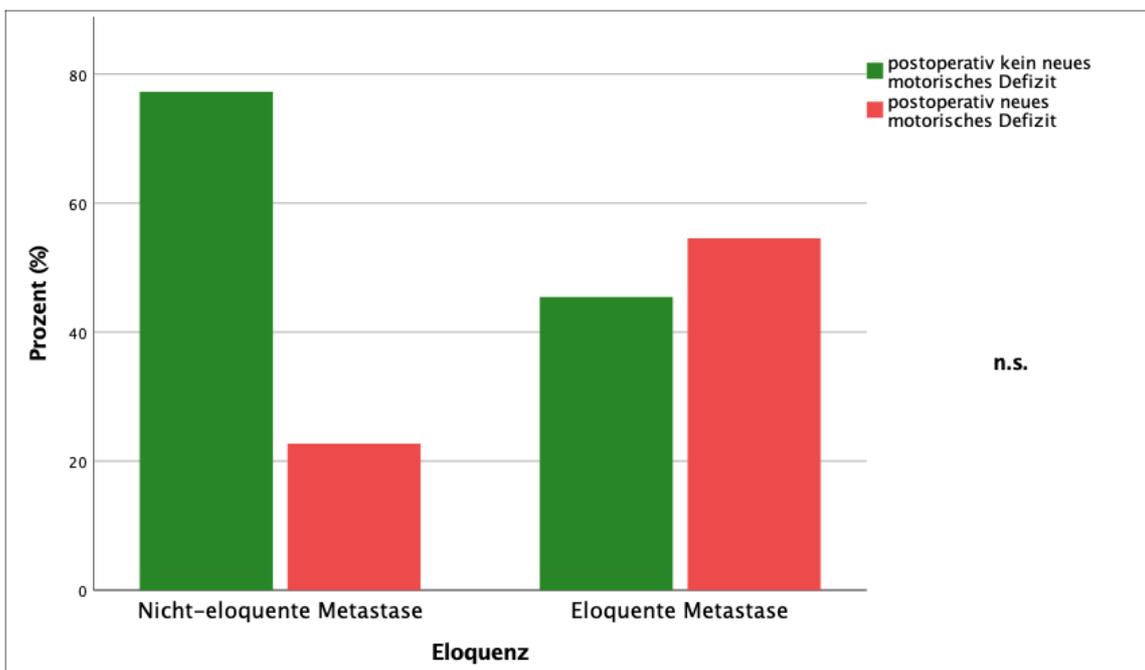


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Defizite in Bezug auf die Eloquenz

3.5.2. Prä- und postoperativer motorischer Status

Weiterhin wurde untersucht ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen präoperativen und postoperativen motorischen Defiziten gab: auch hier fiel das Ergebnis nicht-signifikant aus ($p = 0,149$). Bei Patienten mit präoperativ intakter motorischer Leistungsfähigkeit lag nur in 23,8% ($n = 5$) der Fälle ein Verlust der Kraftgrade vor. Patienten mit präoperativen Defiziten wiesen in der Hälfte der Fälle ($n = 6$) eine Verschlechterung der motorischen Funktion in der postoperativen klinischen Untersuchung auf.

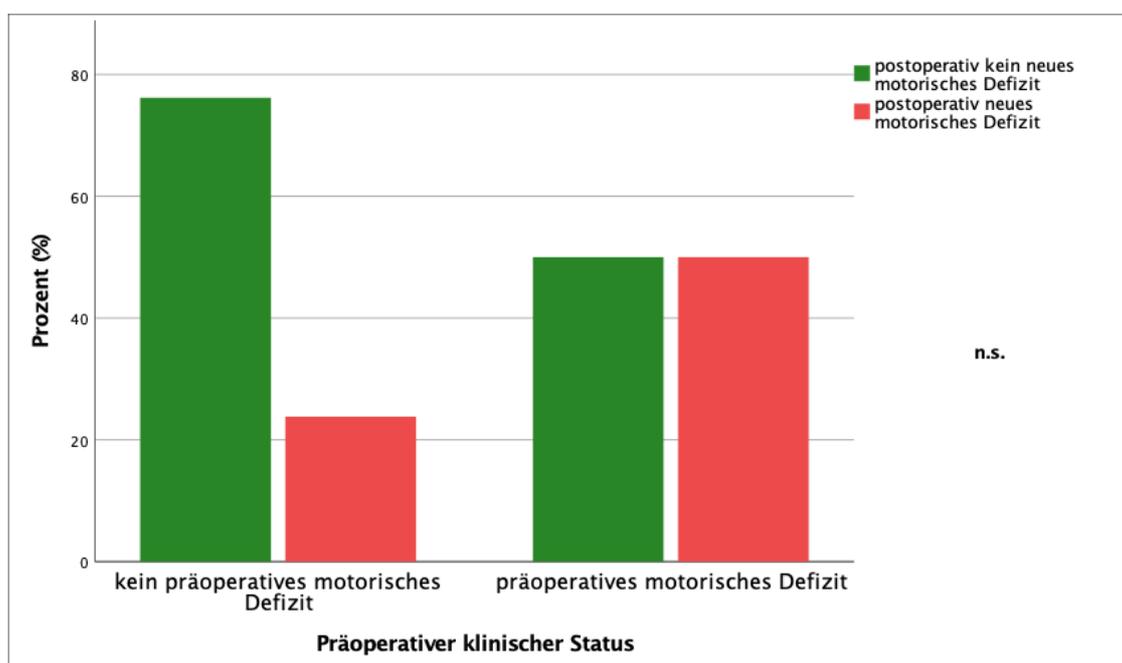


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen präoperativen und postoperativen Defiziten

3.5.3. Reversibilität des motorischen Defizits

Von den 11 Patienten mit neuen postoperativen motorischen Defiziten präsentierten 5 Personen (45,5%) ein komplett reversibles Defizit und jeweils 5 Personen (45,5%) einen teilreversiblen Ausfall. Nur ein Patient (9,1%) litt unter einem irreversiblen Kraftgradverlust. Die Verbesserung der klinischen Ausfälle bei Patienten mit komplett oder partiell reversiblen motorischen Paresen wurde bei 6 Patienten (60,0%) bis zum Tag der Entlassung beobachtet. Bei 4 Patienten (40,0%) fand die Erholung der Motorik innerhalb des ersten postoperativen Monats statt. Spätere Wiederherstellungen des motorischen Status konnten nicht festgestellt werden.

3.5.4. MEP-Abfälle und postoperatives Defizit

Insgesamt wiesen von den 15 Patienten ohne relevante intraoperative MEP-Abfälle 8 Personen (53,3%) kein neues postoperatives Defizit und 7 Personen (46,7%) eine neue Parese auf. In der Patientengruppe, in der ein Potentialabfall von > 50% registriert wurde (n = 17), präsentierten sogar 14 Personen (82,4%) postoperativ einen unveränderten klinischen Status. Bei 3 Patienten (17,6%) wurde ein neues Defizit beobachtet. Dieses Ergebnis ist nicht signifikant ($p = 0,128$). Bei der erkrankten Person mit dem längsten MEP-Abfall ließ sich auch als Einzige im Verlauf ein irreversibles motorisches Defizit nachweisen.

Im Folgenden wurden die Patientengruppen nach Eloquenz der Läsionen unterteilt. Es erfolgte eine separate Untersuchung der Einflüsse der alleinigen signifikanten Potentialabfälle sowie der kumulativen Ereignisrate im IONM auf den postoperativen klinischen Status.

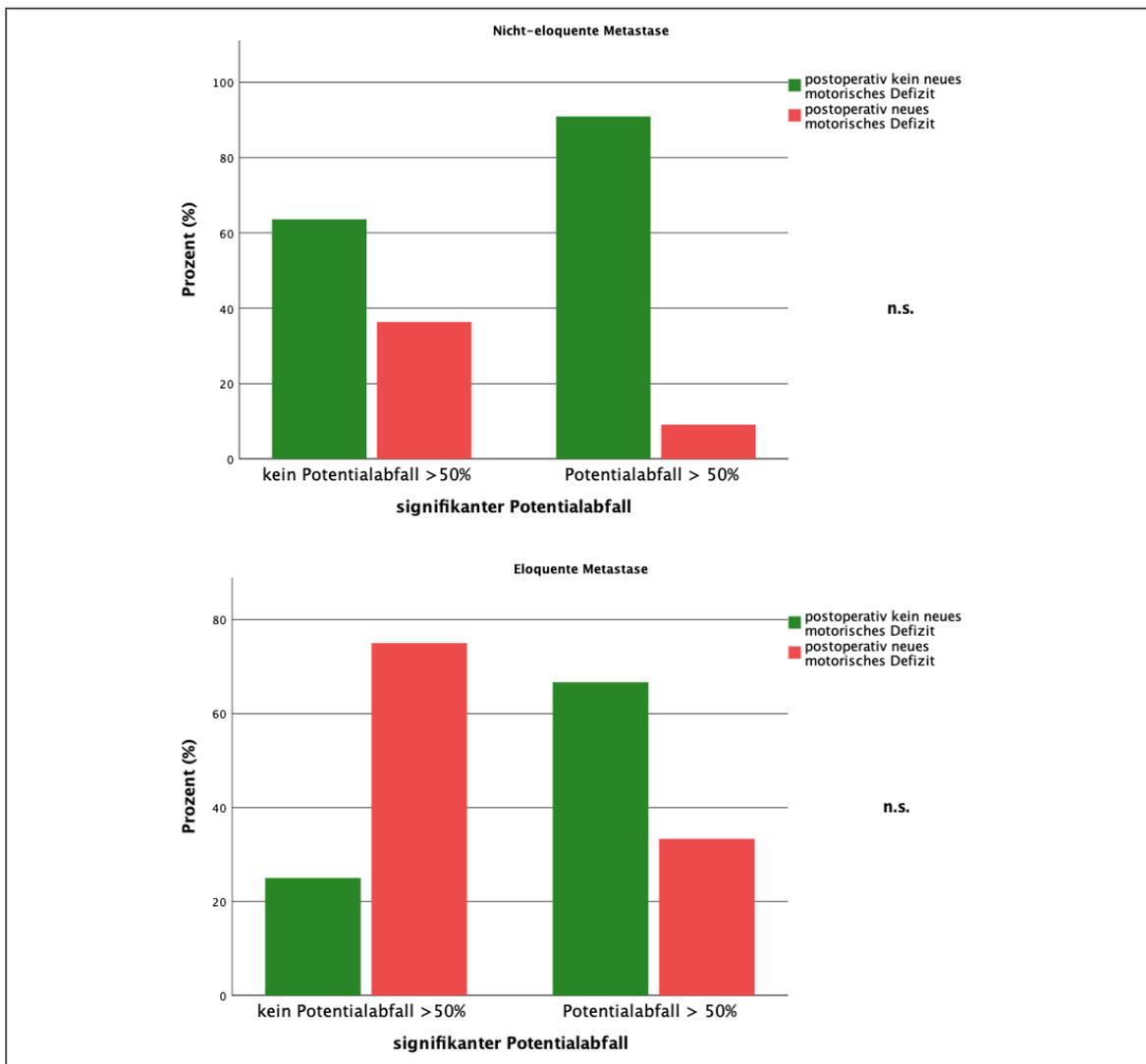


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der signifikanten Potentialabfälle in Bezug auf die postoperativen Defizite

Abb. 15 erlaubt folgende Aussage: In der Patientengruppe ohne signifikante Potentialabfälle ist es im Vergleich zur Patientengruppe mit signifikanten MEP-Abfällen sowohl bei eloquenten als auch bei nicht-eloquenten Läsionen häufiger zu motorischen Defiziten gekommen ($p > 0,05$). Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen zeigten in 36,4% der Fälle neue postoperative Paresen, Patienten mit eloquenten Raumforderungen in 9,1% der Fälle.

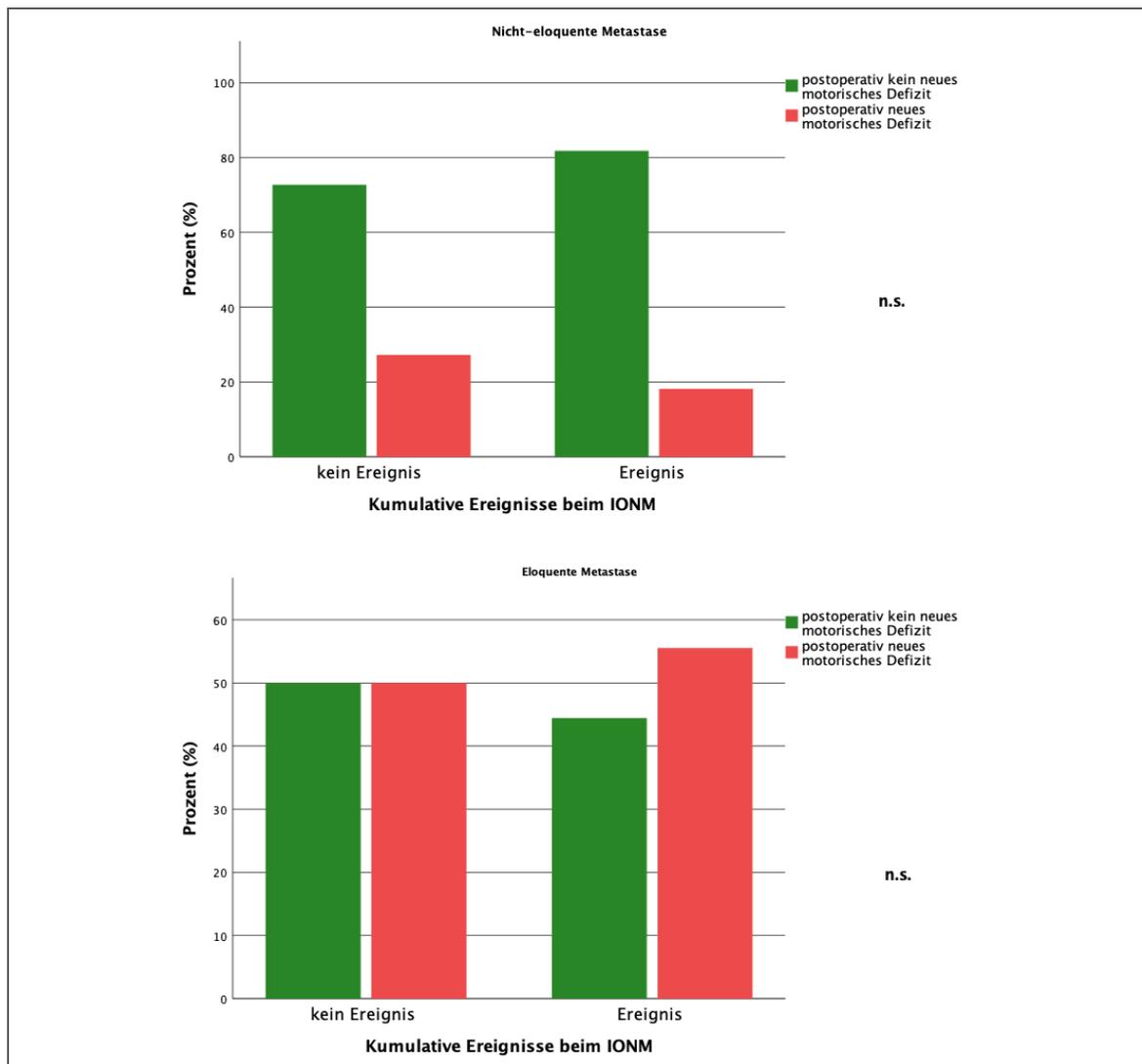


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der kumulativen IONM-Ereignisse in Bezug auf die postoperativen Defizite

Analysierte man die Patientengruppen in Bezug auf die kumulative Ereignisrate im IONM, dann fällt bei Betrachtung von Abb. 16 auf, dass sich die Untergruppen nicht sonderlich voneinander unterscheiden ($p > 0,05$). Bei nicht-eloquenten Metastasen zeigten sich in beiden Untergruppen in $> 70\%$ der Fälle keine neuen postoperativen Defizite. Klinische Ausfälle wurden bei 27,3% der Personen ohne Vorfall im Monitoring und bei 18,2% der Personen mit Ereignis registriert. In der

eloquenten Patientengruppe stellte man wiederum fest dass die Rate an neuen postoperativen Defiziten allgemein anstieg. In dem Fall wurde in der Ereignisgruppe in 55,6% der Fälle ein klinischer Ausfall der Motorik beobachtet. In der Patientengruppe ohne Ereignis wurde jeweils in der Hälfte der Fälle ein Defizit erfasst.

3.5.5. Prädiktive Werte und Testgütekriterien

In den Tabellen 3, 4 und 5 sind jeweils die positiven und negativen prädiktiven Werte (blau) sowie die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität (gelb) hinterlegt. In den linksseitigen Spalten lassen sich die negativ prädiktiven Werte (blau) und die Spezifität (gelb) herauslesen. Rechtsseitig werden die positiv prädiktiven Werte (blau) und die Sensitivität (gelb) dargestellt. Die Tabellen 3 und 4 stellen die o.g. Kriterien für signifikante Potentialabfälle sowie für die kumulative Ereignisrate jeweils separat für nicht-eloquente und eloquente Metastasen dar. In Tabelle 5 werden die Kriterien in Bezug auf die Reversibilität der MEP-Abfälle präsentiert. Die postoperativen motorischen Defizite wurden in den drei Tabellen als Outcome-Parameter definiert.

				Postoperativer Status		Gesamt
				kein neues motorisches Defizit	neues motorisches Defizit	
Eloquenz Nicht-eloquente Metastase	Signifikanter Potentialabfall	kein Potentialabfall > 50%	Anzahl	7	4	11
			% von Signifikanter Potentialabfall	63,6%	36,4%	100,0%
			% von Postoperativer Status	41,2%	80,0%	50,0%
		Potentialabfall > 50%	Anzahl	10	1	11
			% von Signifikanter Potentialabfall	90,9%	9,1%	100,0%
			% von Postoperativer Status	58,8%	20,0%	50,0%
	Gesamt		Anzahl	17	5	22
			% von Signifikanter Potentialabfall	77,3%	22,7%	100,0%
			% von Postoperativer Status	100,0%	100,0%	100,0%
Eloquente Metastase	Signifikanter Potentialabfall	kein Potentialabfall > 50%	Anzahl	1	3	4
			% von Signifikanter Potentialabfall	25,0%	75,0%	100,0%
			% von Postoperativer Status	20,0%	60,0%	40,0%
		Potentialabfall > 50%	Anzahl	4	2	6
			% von Signifikanter Potentialabfall	66,7%	33,3%	100,0%
			% von Postoperativer Status	80,0%	40,0%	60,0%
	Gesamt		Anzahl	5	5	10
			% von Signifikanter Potentialabfall	50,0%	50,0%	100,0%
			% von Postoperativer Status	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3: ‚4-Felder-Tafel‘: Quantitative Zusammenhänge zwischen signifikanten Potentialabfällen und postoperativen Defiziten (Einteilung nach Eloquenz)

				Postoperativer Status		Gesamt
				kein neues motorisches Defizit	neues motorisches Defizit	
Eloquenz Nicht-eloquente Metastase	Kumulative Ereignisse beim IONM	kein Ereignis	Anzahl	8	3	11
			% von Kumulative Ereignisse beim IONM	72,7%	27,3%	100,0%
			% von Postoperativer Status	47,1%	60,0%	50,0%
		Ereignis	Anzahl	9	2	11
			% von Kumulative Ereignisse beim IONM	81,8%	18,2%	100,0%
			% von Postoperativer Status	52,9%	40,0%	50,0%
	Gesamt	Anzahl	17	5	22	
		% von Kumulative Ereignisse beim IONM	77,3%	22,7%	100,0%	
		% von Postoperativer Status	100,0%	100,0%	100,0%	
	Eloquente Metastase	Kumulative Ereignisse beim IONM	kein Ereignis	Anzahl	1	1
% von Kumulative Ereignisse beim IONM				50,0%	50,0%	100,0%
% von Postoperativer Status				20,0%	16,7%	18,2%
Ereignis			Anzahl	4	5	9
			% von Kumulative Ereignisse beim IONM	44,4%	55,6%	100,0%
			% von Postoperativer Status	80,0%	83,3%	81,8%
Gesamt		Anzahl	5	6	11	
		% von Kumulative Ereignisse beim IONM	45,5%	54,5%	100,0%	
		% von Postoperativer Status	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4: ,4-Felder-Tafel': Quantitative Zusammenhänge zwischen kumulativen Ereignissen im IONM und postoperativen Defiziten (Einteilung nach Eloquenz)

			Postoperativer Status		Gesamt
			kein neues motorisches Defizit	neues motorisches Defizit	
Reversibilität der MEP-Abfälle	reversibler MEP- Abfall	Anzahl	9	2	11
		% von Reversibilität der MEP-Abfälle	81,8%	18,2%	100,0%
		% von Postoperativer Status	75,0%	40,0%	64,7%
	irreversibler MEP- Abfall	Anzahl	3	3	6
		% von Reversibilität der MEP-Abfälle	50,0%	50,0%	100,0%
		% von Postoperativer Status	25,0%	60,0%	35,3%
Gesamt	Anzahl	12	5	17	
	% von Reversibilität der MEP-Abfälle	70,6%	29,4%	100,0%	
	% von Postoperativer Status	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 5: ,4-Felder-Tafel': Quantitative Zusammenhänge zwischen der Reversibilität der Potentialabfälle und postoperativen Defiziten

3.5.6. Falsch negative und falsch positive Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aus Tabelle 3 in Bezug auf falsch positive und falsch negative Werte beleuchtet. Unabhängig von der Eloquenz wurden 7 falsch negative (21,9%) und 8 richtig negative Fälle (25,0%) dokumentiert. Von den 7 falsch negativen Ergebnissen ließ sich ein Kasus bildgebend auf eine Ischämie zurückführen. Bei zwei Patienten imponierten Tumorreste im MRT. Insgesamt drei Teilnehmer wiesen bereits präoperativ ein vorbestehendes motorisches Defizit auf. Die Anzahl falsch positiver Ergebnisse belief sich auf 14 Fälle (43,8 %), während drei Fälle (9,4 %) sich postoperativ als richtig positiv bewährten.

3.5.7. Ableitbarkeit der Potentiale und postoperatives Defizit

Insgesamt ließen sich die MEPs bei 28 Patienten komplikationslos ableiten. Bei vier Patienten zeigten sich durchgehend schwache Amplituden und bei einem Patienten blieben die Versuche, MEPs zu evozieren, erfolglos (siehe Punkt 3.4.1.). Dabei stellte man fest, dass bei den Personen mit gut registrierbaren MEPs, 75% der Patienten (n = 21) keine postoperativen Defizite aufwiesen und 25% (n = 7) der Patienten einen motorischen Funktionsverlust erlitten. Bei Patienten mit schwach ableitbaren Potentialen kehrte sich das Verhältnis hingegen um: bei drei Personen (75%) wurde ein neues postoperatives Defizit identifiziert und nur eine Person (25%) zeigte einen unveränderten klinischen Status. Bei der Person mit nicht ableitbaren Potentialen wurde postoperativ ebenfalls ein motorischer Funktionsverlust beobachtet. Dieses Ergebnis ist nach Prüfung auf Unabhängigkeit anhand des exakten Tests nach Fisher-Freeman-Halton als statistisch signifikant bestätigt worden ($p = 0,033$)

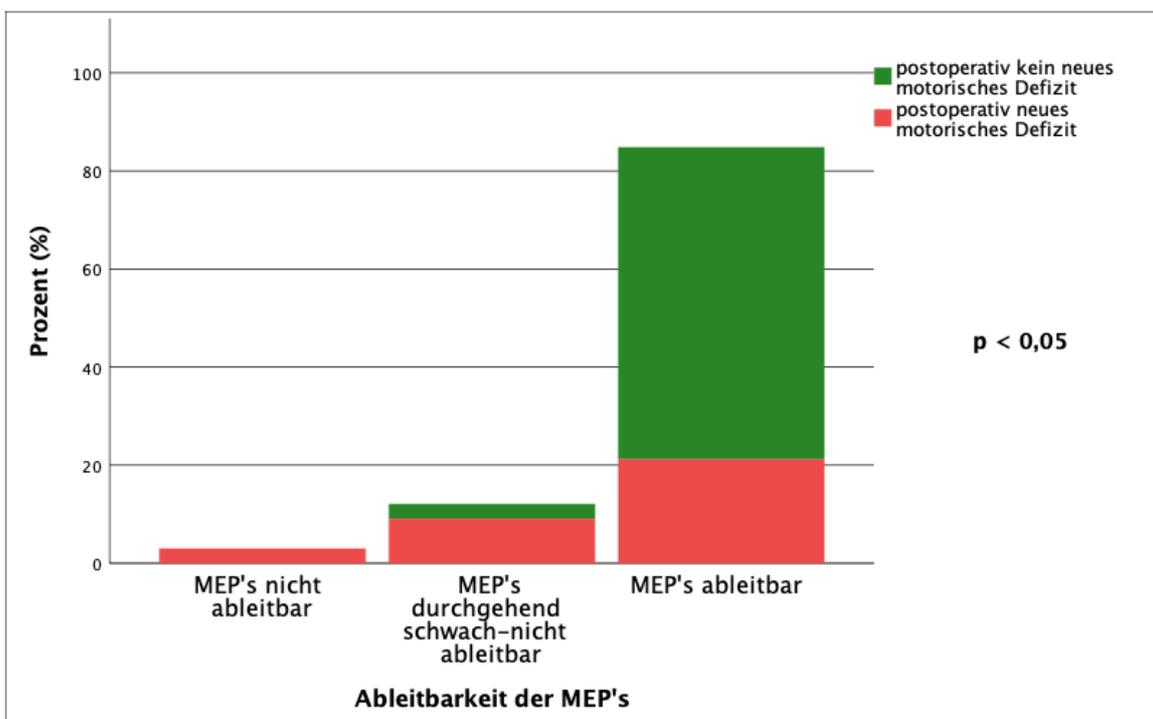


Abbildung 17: Quantitativer Zusammenhang zwischen Ableitbarkeit der MEPs und postoperativem Defizit

3.5.8. Amplitude der Baseline und postoperatives Defizit

In der folgenden Analyse wurden die Patienten in 2 Untergruppen unterteilt: eine Gruppe umfasste die Patienten bei der die Amplitude der ursprünglichen

Baseline weniger als 1000 μV betrug, die zweite Personengruppe wies eine Amplitude von mehr als 1000 μV auf. Beim Vergleich der Untergruppen in Bezug auf den postoperativen Status fällt in Abb. 18 auf, dass insgesamt 38,7% der Patienten ($n = 12$) eine Baseline von $< 1000 \mu\text{V}$ und 61,3% der Patienten ($n = 19$) eine Baseline von $> 1000 \mu\text{V}$ präsentierten. In der Personengruppe mit den niedrigeren Referenzwerten hatte ein signifikant größerer Anteil der Patienten ein postoperatives Defizit als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,021$): bei 58,3% ($n = 7$) der Patienten wurde ein motorischer Funktionsverlust beobachtet. Die Rate an Defiziten in der Gruppe mit den Amplituden $> 1000 \mu\text{V}$ betrug hingegen nur 15,8% ($n = 3$), während bei 84,2% ($n = 16$) keine postoperativen klinischen Auffälligkeiten beobachtet wurden.

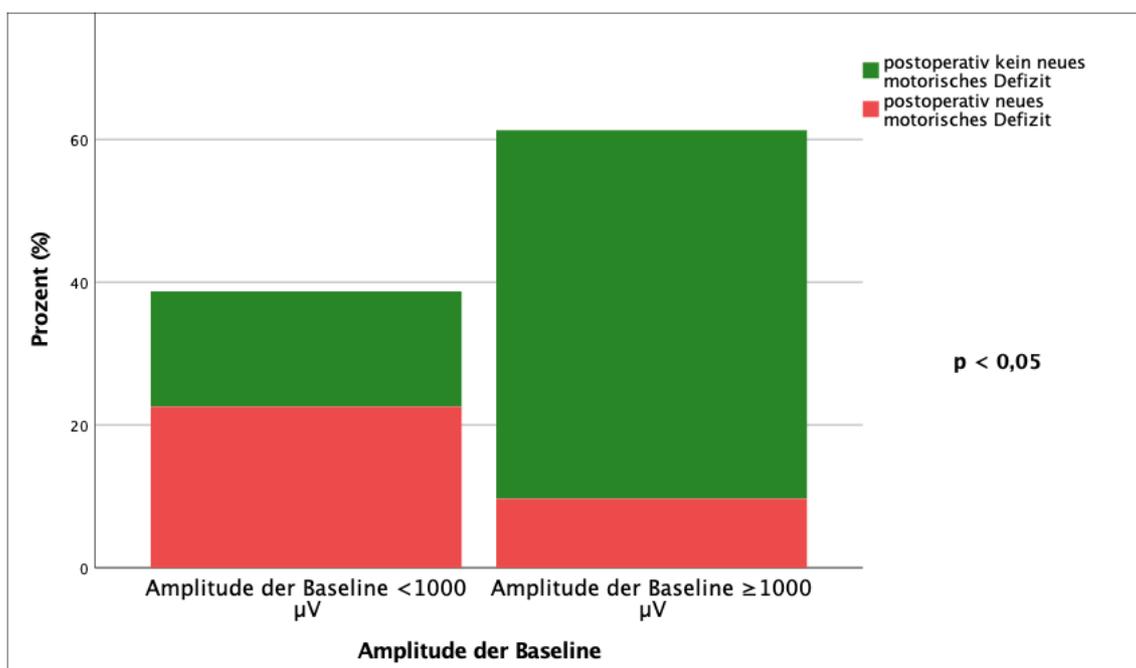


Abbildung 18: Quantitativer Zusammenhang zwischen Amplitude der Baseline und postoperativem Defizit

3.5.9. Weitere Kreuztabellenanalysen bezüglich postoperativer Defizite

Untersuchte man den Zusammenhang zwischen postoperativem neuem motorischen Defizit und Operateur, Eingriffsdauer, Anzahl der Metastasen oder Alter der Patienten in einer Kreuztabelle, erhielt man jeweils statistisch nicht-signifikante Ergebnisse ohne relevante Tendenzen.

3.6. Postoperative Komplikationen

3.6.1. Allgemeine Komplikationen

Der postoperative stationäre Verlauf gestaltete sich bei 25 Patienten (78,8%) komplikationslos. Bei einem Patienten (3%) kam es zu fokalen epileptischen Anfällen, die sich durch Levetiracetam-Gabe unterbrechen ließen. 3 Patienten (9,1%) entwickelten intrakranielle Blutungen, die eine notfallmäßige Hämatomausräumung notwendig machten. In vereinzelt Fällen (jeweils 3%) kam es während des stationären Aufenthaltes zu einer postoperativen Fazialisparese, zunehmender Hörminderung oder zu einer Aphasie. Bei einem Patienten (3%) ergab der histologische Befund eine Meningeosis carcinomatosa. Weitere Komplikationen im 1-Jahres-Verlauf umfassten Sinusvenenthrombosen, erhöhte intrakranielle Drücke mit intrazerebralen Einklemmungen, generalisierte Krampfanfälle, Einblutungen, Enzephalopathien oder die Entwicklung eines Hydrocephalus malresorptivus. Insgesamt entwickelten 5 Patienten (15,2%) innerhalb eines Jahres eine Meningeosis carcinomatosa. In 2 Fällen (6%) machten eine Größenprogredienz oder eine Einblutung intrakranieller Metastasen eine notfallmäßige chirurgische Nachresektion erforderlich.

3.6.2. Postoperative Ischämien und Rezidive

Im Anschluss an die Metastasenresektion erfolgten bei jedem Patienten 48 Stunden postoperativ sowie im Rahmen der Tumornachsorge MRT-Kontrollen. Diese dienten dem Ausschluss eines Rezidivs oder ischämischer Komplikationen. Bis zum Tag der Entlassung zeigten sich bei 20 Patienten (60,6%) regelrechte bildgebende Befunde. In 6 Fällen (18,2%) imponierten intrakranielle Tumorreste im MRT, in 7 Fällen (21,2%) stellten sich ischämische Herde dar.

In Abb. 19 wurde der postoperative motorische Status prozentual für die jeweiligen bildgebenden Befunde dargestellt. Das Ergebnis ist zwar nicht statistisch signifikant ($p = 0,441$), die Abbildung lässt jedoch erkennen, dass in der Untergruppe der Patienten mit unauffälligem radiologischen Befund prozentual betrachtet weniger Patienten ein motorisches Defizit aufwiesen (25%; $n = 5$). In der Patientengruppe in der ein Resttumor nachgewiesen wurde, wurde in der Hälfte der Fälle ($n = 3$) ein neues Kraftgraddefizit diagnostiziert. Bei

Patienten mit ischämischen Komplikationen zeigten sich in 42,9% (n = 3) der Fälle motorische Funktionsverluste.

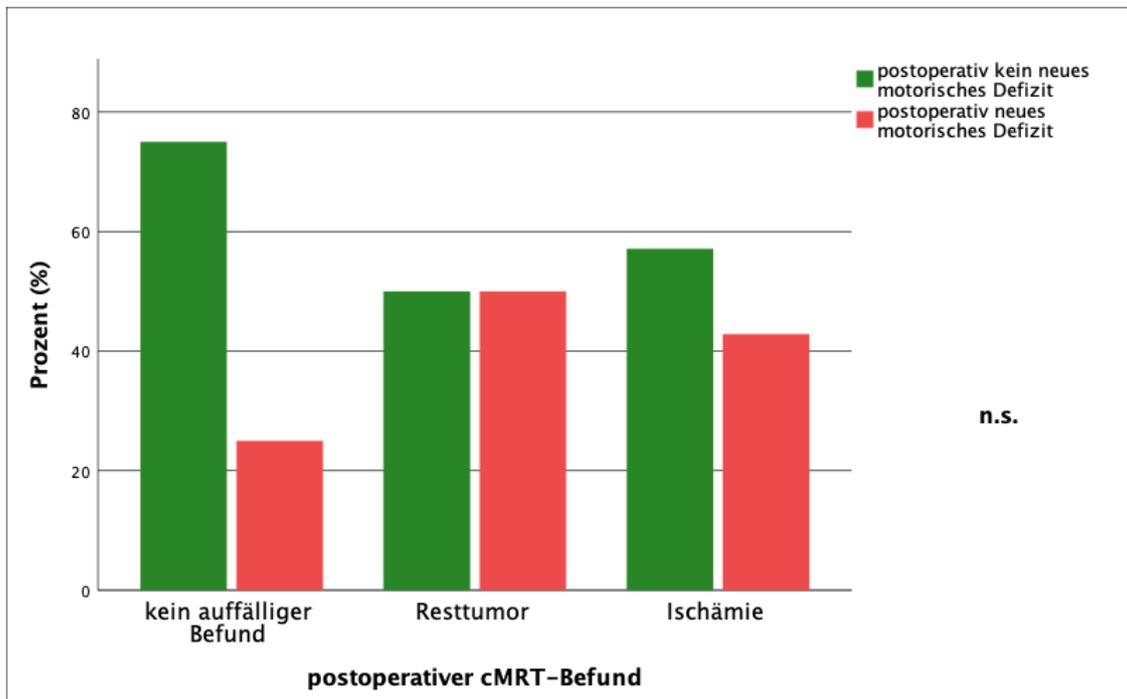


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung zwischen den cMRT-Befunden am Tag der Entlassung und dem motorischen Status

Die bildgebenden Daten des 1-Jahres Verlaufes lagen bei 28 der 33 Patienten vor (n = 28). Innerhalb eines Jahres wurde bei 8 dieser 28 Patienten (28,6%) ein Rezidiv diagnostiziert, bei 7 Patienten (25,0%) kam es zu ischämischen Ereignissen. Eine Person (3,6%) entwickelte beide Komplikationen im Verlauf. Bei 12 Patienten (42,9%) ergaben die bildgebenden Kontrollen keine pathologischen Befunde.

3.7. Überlebensanalysen

3.7.1. Mittleres Überleben

Insgesamt lagen zu 30 Patienten Follow-Up-Daten vor ($n = 30$). Das Gesamtüberleben lag im Durchschnitt bei 18,9 ($\pm 2,0$) Monaten. Der früheste Todesfall wurde am 11. postoperativen Tag vermerkt. Abb. 20 stellt das kumulative Überleben der untersuchten Patienten dar.

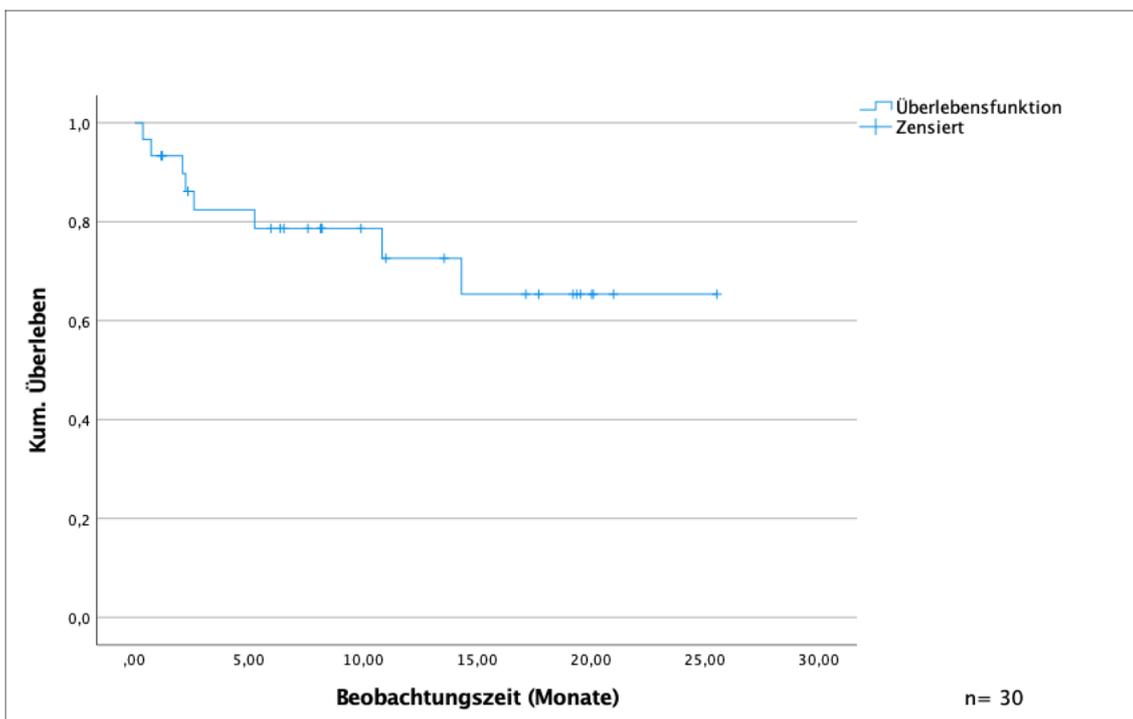


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Mittleres Überleben

3.7.2. Überleben mit und ohne signifikanten Potentialabfall

In Abb. 21 wurden Patienten mit und ohne signifikanten Potentialabfall in Bezug auf das kumulative Überleben gegenübergestellt. Im Gesamtvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,173$). Die durchschnittliche Überlebenszeit lag bei Personen ohne Potentialabfall von $> 50\%$ bei 21,7 ($\pm 2,5$) Monaten, bei Personen mit signifikantem Potentialabfall bei 13,0 ($\pm 2,1$) Monaten.

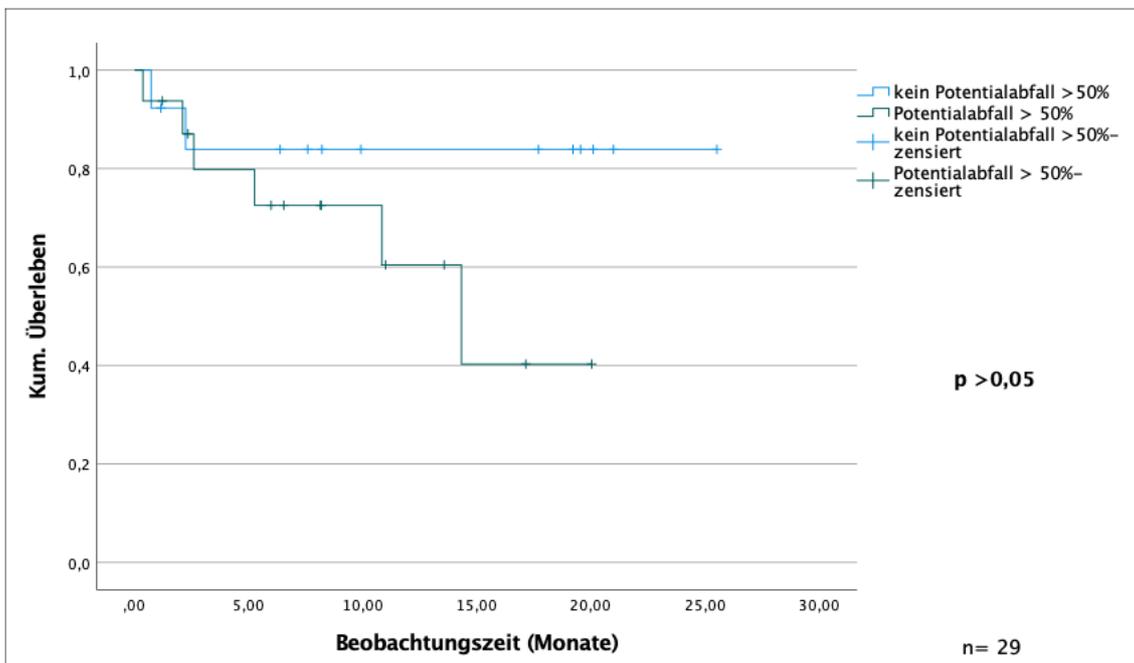


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Vergleich der Patientengruppe mit und ohne signifikanten Potentialabfall

3.7.3. Kaplan-Meier-Überlebensanalysen weiterer Variablen

Anhand von Kaplan-Meier-Überlebensanalysen wurden verschiedenste Patientengruppen auf Unterschiede im Gesamtüberleben geprüft: Die Patienten wurden nach Anzahl und Eloquenz der Metastasen, Alter, Reversibilität der Ereignisse im IONM und bildgebenden Befunden unterteilt und auf Gleichheit zwischen den Gruppen untersucht. Es konnten jeweils keine signifikanten Differenzen festgestellt werden. Ebenso erbrachte die perioperative Strahlen- und Chemotherapie keinen signifikanten Überlebensvorteil in diesem Patientenkollektiv.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden

4.1.1. Bewertung der klinischen Datenerhebung

Die Erfassung der klinischen Daten beruhte auf der prä- und postoperativen Anamnese sowie auf den neurologischen Untersuchungsbefunden der Patienten. Den relevantesten Parameter für diese Studie stellten die motorischen Kraftgrade dar. Aufgrund der genauen Klassifikationsmöglichkeiten nach dem BMRC (British Medical Research Council 1943) sollte eine akkurate Zuordnung der motorischen Funktion gegeben, und somit ein präziser Vergleich zwischen prä- und postoperativem motorischem Status möglich sein. Die Erfassung der Daten erfolgte für jeden Patienten einheitlich anhand von 6 CRFs (siehe Anhang) um eine möglichst komplette und übersichtliche Zusammenschau der klinischen Befunde zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf zu gewährleisten.

4.1.2. Bewertung der Datenerhebung und Methodik des IONM

Das intraoperative Neuromonitoring erfolgte je nach Verfügbarkeit und OP-Räumlichkeiten anhand von zwei unterschiedlichen Monitoring-Geräten (siehe Punkt 2.5.1.). Zur Ableitung der MEPs wurde auf die ‚train-of-five‘ Technik zurückgegriffen: diese Vorgehensweise hat sich als sehr zuverlässig bewährt und entspricht dem aktuellen methodischen Standard (Bander et al. 2020). Intraoperativ überwachten die Operateure sowie eine Mitarbeiterin aus dem Bereich der Neurophysiologie die abgeleiteten evozierten Potentiale um eine Gefährdung neurologischer Strukturen frühzeitig erkennen und bei Bedarf zügig handeln zu können. Die Monitoring-Daten wurden in den Geräten gespeichert und erst im Verlauf für die Studie ausgewertet. Bei einem Teil der Patienten ließen sich die Amplituden und Latenzen anhand des Monitoring-Programmes mit hoher Exaktheit bestimmen, sodass signifikante Abfälle qualitativ und quantitativ genau analysiert werden konnten. Bei einem kleineren Anteil der Patienten erfolgte die Datenauswertung allerdings mit Ausdrucken der MEPs auf Papier. Es wurden in dem Fall jeweils nur die zeitlichen Abschnitte begutachtet, welche intraoperativ von den Verantwortlichen als relevant eingestuft worden waren. In diesen Fällen ließ sich zwar immer noch gut erkennen, ob signifikante

Potentialabfälle vorlagen, die Auswertung der genauen Amplitudenbestimmungen gestaltete sich jedoch weniger präzise.

Die Tatsache, dass der zeitliche OP-Verlauf im Kontext der Potentialschwankungen nicht dokumentiert wurde, stellt ebenfalls einen Nachteil dar: Die Frage, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen eventuellen äußeren Einflussfaktoren (siehe Punkt 4.2.2.) und Potentialschwankungen bestand, konnte anhand dieser Studie nur eingeschränkt beantwortet werden.

Zur erleichterten Vergleichbarkeit der Ergebnisse, wurden in dieser Studie nur sehr präzise auserwählte Parameter des Monitorings beurteilt. Es erfolgte eine isolierte Analyse der MEPs ohne Berücksichtigung weiterer IONM-Modalitäten. Die Hand repräsentiert prozentual betrachtet einen sehr großen Anteil des motorischen Kortex (Penfield et al. 1937). Es wurden ausschließlich die durch TES erworbenen motorisch evozierten Potentiale der Thenar-Ableitung der Patienten ausgewertet. Somit waren Aussagen zu postoperativen motorischen Ausfällen der unteren Extremitäten in Zusammenschau mit Potentialveränderungen nur bedingt möglich. Aufgrund der erheblichen Repräsentation der oberen Extremität im motorischen Kortex, haben weitere Studien allerdings ebenfalls ausschließlich Ableitungen der Handregion in ihren Auswertungen berücksichtigt (Suess et al. 2006). Des Weiteren wurden in dieser Analyse nur Amplitudenabfälle ausgewertet. Latenzverlängerungen wurden nicht beachtet, obwohl mehrere Studien gezeigt haben, dass Latenzverlängerungen von mehr als 10% - 15% Effekte auf den postoperativen Status haben könnten (Kombos et al. 2001, Suess et al. 2006). In dieser Studie definierten wir Amplitudenverluste von > 50% als signifikant und untersuchten ebenfalls Abfälle von > 75%. In der Literatur wurden unterschiedliche Schwellenwerte als Warnkriterien abgegrenzt: Krieg et al. erachteten Potentialabfälle von > 80% der Baseline als Warnsignal für neurologische Defizite in der Metastasen Chirurgie (Krieg et al. 2013). Liu et al. hoben in ihrer Studie die Schwierigkeit hervor, einen definierten Schwellenwert als Warnkriterium zu bestimmen und legten Abfälle von 50% - 100% als Indikatoren für eine mögliche postoperative Verschlechterung des motorischen Funktionalität fest (Liu et al. 2017).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Patientenkollektiv und Epidemiologie

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasste insgesamt 33 Patienten und ist somit von der Fallzahl her als gering einzustufen. Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 62,33 (+/- 2,10) Jahre und die Geschlechterverhältnisse zeigten sich mit 51,5% weiblichen und 48,5% männlichen Erkrankten ausgeglichen. Rotta et al.'s Patientenkollektiv zeigte in ihrer Studie mit 60,1 Jahren ein ähnliches mittleres Lebensalter bei Erstdiagnose der Metastasen (Rotta et al. 2018). Bronchialkarzinome machten mit 33,3% den häufigsten Primarius der intrakraniellen Metastasen aus, gefolgt vom Malignen Melanom (18,2% der Fälle) und dem Mamma-Karzinom (12,1%). Die Primärtumoren der Studie deckten sich mit den Häufigkeitsangaben der Primärherde weiterer Publikationen (Gállego Pérez-Larraya and Hildebrand 2014, Hao et al. 2022).

Mit Ausnahme von einem Patienten, imponierten die Metastasen neurologisch symptomatisch: führend waren dabei (senso)motorische Hemiparesen (30,3%) und epileptische Anfälle (24,2%). Als dritthäufigstes Symptom wurden Kopfschmerzen beschrieben (15,2%). In der Literatur finden sich ähnliche Symptomkonstellationen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen: Im Review von Lamba et al. erwiesen sich die Leitsymptome als identisch (Lamba et al. 2021). In Bezug auf die Primarius-Entitäten, Alter und Klinik der Patienten schien die Kohorte mit aktuellen Ergebnissen der Literatur übereinzustimmen und somit epidemiologisch repräsentativ zu sein.

4.2.2. Modulierende Faktoren auf das IONM

4.2.2.1. Anästhesie

Inhalationsanästhetika üben einen supprimierenden Effekt auf evozierte Potentiale aus. Die volatilen Narkotika Isofluran, Halothan und Enfluran erschweren die Ableitung der MEPs deutlich (Haghighi et al. 1990). Auch Desfluran und Sevofluran können dosisabhängig zu signifikanten Potentialschwankungen führen (Chong et al. 2014, Xiang et al. 2021). Die Anwendung von Lachgas wirkt sich gleichermaßen negativ auf das Neuromonitoring aus (Zentner et al. 1989). Bei Operationen mit IONM sollte

deshalb optimalerweise auf eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil zurückgegriffen werden (Macdonald et al. 2013, Nunes et al. 2018). Dabei ist zu beachten, dass fast alle Narkotika, darunter auch Propofol, dosisabhängig MEP-Abweichungen provozieren können (Nathan et al. 2003). Man geht davon aus, dass während einer Vollnarkose insgesamt nur 20% der motorischen Einheiten durch TES rekrutiert werden können (Tsutsui et al. 2013). In unserer Studie erfolgte die Narkose wie oben beschrieben mittels TIVA anhand von Propofol und Remifentanil. Nur bei einem Patienten wurde Sevofluran angewendet. Interessanterweise kam es bei diesem Patienten intraoperativ zu einem signifikanten Potentialabfall ($p > 0,05$). Der Einfluss anästhesiologischer Faktoren auf das IONM wurde also möglichst gering gehalten.

4.2.2.2. Technische und chirurgische Einflussfaktoren

Manche Umgebungsbedingungen im Operationssaal können die Morphologie der MEPs verändern und somit zu einer erschwerten Auswertung der Monitoring-Daten führen. Die in diesem Abschnitt erwähnten Faktoren wurden zwar im Rahmen der Studie nicht aktiv untersucht, trotzdem sollten sie aus Gründen der Vollständigkeit erwähnt werden.

Temperaturschwankungen können zu einer verminderten Nervenleitungsgeschwindigkeit führen und somit zur Entwicklung verlängerter Latenzzeiten der MEPs beitragen. Browning et al. haben gezeigt, dass in dem Sinne vor allem Hypothermien zu vermeiden sind. In ihrer Studie haben sie zudem den Effekt eines erhöhten arteriellen CO₂-Partialdrucks auf die MEPs untersucht. Dieser führte zu erniedrigten Amplituden und verlängerten Latenzen der elektrischen Potentiale (Browning et al. 1992). Analog dazu, können auch Hypokapnien die Ableitungen negativ beeinflussen (Ledsome et al. 1996). Hämodynamische Veränderungen können somit einen großen Impact auf die evozierten Potentiale ausüben (Kim et al. 2013).

Von chirurgischer Seite aus gibt es ebenfalls mehrere Aspekte zu beachten, die in Veränderungen der Potentiale resultieren können:

Bei MEP-Abfällen handelt es sich in der Regel um relative Potentialverluste im Vergleich zur ursprünglichen Baseline. Bei Anwendung von längeren Nadelelektroden zur Ableitung der MEPs wurden deutlich höhere Amplitudenwerte der Baseline beobachtet. Die Dicke der Haut kann dabei als

Orientierungshilfe bei der Auswahl der benötigten Nadellänge dienen (Gonzalez et al. 2018). Watanabe et al. demonstrierten 1989 weiterhin, dass subdurale Luftansammlungen unterhalb der Elektroden zu Potentialschwankungen führen können (Watanabe et al. 1989). Die als Pneumozephalus bezeichneten Luftansammlungen können während Tumorresektionen zu Verlagerungen des Hirnparenchyms führen. Dadurch wiederum kann es zum Verrutschen der Stimulationselektroden in ihrer Position auf dem Kortex kommen, sodass unzuverlässige Ergebnisse im IONM daraus resultieren können (Suess et al. 2002). Eine Positionierung der Elektroden mit Hilfe von Navigationseinheiten kann dabei im Vergleich zum 10-20-System die Qualität der MEP-Ableitungen maßgeblich verbessern (Wagner et al. 2022). Zur Vermeidung der Entstehung eines solchen Pneumozephalus ist vor allem die korrekte Lagerung der Patienten unabdinglich: insbesondere eine halbsitzende oder sitzende Lagerung scheint das Auftreten subduraler Luftansammlungen zu favorisieren und sollte dementsprechend vermieden werden (Kombos et al. 2000). Weiterhin können wiederholte Kraniotomien in der Vorgeschichte aufgrund einer möglichen veränderten Stromleitung zwischen Schädel und motorischem Kortex einen Effekt auf die MEP-Schwellenwerte ausüben (Tomio et al. 2017). Kompressionen oder eine mangelnde Blutversorgung der auf- und absteigenden Bahnsysteme aufgrund von Ischämien, können ebenfalls zu erschwerten Bedingungen für eine zuverlässige MEP-Ableitung führen (Bennett 1983).

Insgesamt ist für die korrekte Deutung von Potentialabfällen eine interdisziplinäre Zusammenarbeit dementsprechend unentbehrlich.

4.2.2.3. Patientenbezogene Faktoren

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die den Einfluss patientenabhängiger Faktoren auf das IONM untersuchten. So können metabolische Risikofaktoren, wie z.B. ein arterieller Hypertonus oder ein Diabetes mellitus, sich nachteilig auf die MEP-Ableitungen auswirken (Deiner et al. 2010). Veränderte MEPs wurden auch im Rahmen von Anästhetika-induzierten Hypotonien beobachtet. Diese Veränderungen zeigten sich nach Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks auf mehr als 85 mmHg in 20% der Fälle wieder rückläufig (Yang et al. 2018). Der Faktor ‚Übergewicht‘ wurde ebenfalls mit erschwert ableitbaren MEPs assoziiert (Kim et al. 2007, Deiner et

al. 2010). In unserer Studie lag der Fokus vor allem auf dem neurologischen Funktionsstatus der Patienten, trotzdem spielen die o.g. Faktoren für unsere Patientenkohorte sicherlich eine nicht zu unterschätzende Rolle, und sollten deshalb erwähnt werden. Unterteilte man die Patienten unserer Studie in unterschiedliche Altersgruppen, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, was die Rate an Potentialveränderungen anging. Weitere Studien untersuchten ebenfalls den Faktor ‚Alter‘ im Hinblick auf das IONM. Deiner et al. definierten ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für unzuverlässige MEP-Signale während weitere Studien keinen signifikanten Unterschied feststellen konnten (Deiner et al. 2010, De la Maza Krzeptowsky et al. 2021).

4.2.3. Prädiktive Werte und Testgütekriterien des IONM

Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Studie zielte darauf hinaus, die prädiktiven Werte sowie Sensitivität und Spezifität des IONM in Bezug auf postoperative Defizite zu ermitteln. Dabei wurden die Patienten nach Eloquenz der Metastasen unterteilt.

Die prädiktiven Werte erwiesen sich in ihrer Gesamtheit in unserem Patientenkollektiv als niedrig: Der positiv prädiktive Wert (PPW) betrug in der eloquenten Teilnehmergruppe für signifikante Potentialabfälle 33,3%, der negativ prädiktive Wert (NPW) 25,0%. Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen wiesen in dem Fall einen PPW von 9,1% und einen NPW von 63,3% auf (Tabelle 3).

Untersuchte man die Werte bezogen auf die ‚kumulative Ereignisrate‘, so stiegen die Werte deutlich an: der PPW betrug in der eloquenten Gruppe 55,6%, der NPW 50,0% (Tabelle 4). Bei Teilnehmern mit nicht-eloquenten Raumforderungen berechnete sich der PPW auf 18,2%; der NPW auf 72,2%.

In Bezug auf die Eloquenz, zeigten sich plausible Verhältnisse der NPW und PPW in den verschiedenen Gruppen: der NPW zeigte sich jeweils bei nicht-eloquenten Metastasen höher als bei eloquenten Metastasen. Für die PPW kehrte sich das Verhältnis um. Es scheint grundsätzlich wahrscheinlicher zu sein, dass es bei eloquenten Metastasen zu Potentialabfällen kommt, die auf eine Manipulation motorischer Areale zurückzuführen sind, und dass diese dann auch tatsächlich mit postoperativen Defiziten korrespondieren. Die Eloquenz intrakranieller Raumforderungen scheint in der Literatur generell einen großen

Impakt auf den postoperativen Status zu haben, und gilt als prädiktiver Parameter für postoperative Defizite (Zetterling et al. 2020). In unserem Patientenkollektiv wurde bei Patienten mit nicht-eloquenten Metastasen, im Vergleich zur Gruppe mit eloquenten Metastasen, eine prozentual betrachtet deutlich geringere Rate an postoperativen Defizite festgestellt (siehe Abb. 13). Abb. 15 demonstriert, dass signifikante Potentialabfälle bei eloquenten Metastasen ebenfalls deutlich häufiger zu motorischen Einschränkungen führten. Nichtsdestotrotz wurden bei nicht-eloquenten Tumoren immerhin in 22,7% der Fälle ($p > 0,05$) motorische Funktionsverluste nach dem Eingriff festgestellt. Dies könnte möglicherweise durch den infiltrativen Charakter der Metastasen bedingt sein (Beasley and Toms 2011). Um das intraoperative Sicherheitsgefühl zu steigern bietet es sich an, bei eloquenten Raumforderungen zusätzlich eine subkortikale MEP-Kartierung vorzunehmen, um die Distanz der Tumoren zu den motorischen Bahnsystemen besser abschätzen zu können. Diese Methode minimiert wiederum nachweislich das Risiko für postoperative Paresen (Shiban et al. 2015).

Die Unausgeglichenheit der Patientengruppen war sicherlich als Hauptfaktor für die global niedrigen prädiktiven Werte mitverantwortlich. Insgesamt 22 Patienten wiesen nicht-eloquente Raumforderungen auf; nur bei 10 Teilnehmern ließen sich eloquente Metastasen abgrenzen. Innerhalb dieser Gruppen herrschte ebenfalls ein Ungleichgewicht in Bezug auf die Anzahl an Patienten mit signifikanten MEP-Veränderungen sowie die Anzahl postoperativer motorischer Defizite. Diese Dysbalance führte in Kombination mit der geringen Teilnehmerzahl zu einer etwas geminderten Power der Aussage der Daten. Die Untersuchung eines umfangreicheren Patientenkollektivs hätte die Ergebnisse vermutlich positiv beeinflusst.

Bei Betrachtung der prädiktiven Werte fällt auf, dass der NPW in unserer Studie bei einigen Gruppenvergleichen deutlich höher ausfiel als der PPW. Nach dem aktuellstem wissenschaftlichen Stand findet sich eine erhebliche Variabilität der prädiktiven Werte und Testgütekriterien innerhalb verschiedener Studien. Manche Studien geben prädiktive Werte und Testgütekriterien von 100% an (Boex et al. 2016). Krammer et al. berechneten einen NPW für spinale und intrakranielle Tumoren von 95%/100% während der PPW bei 63%/31% lag (Krammer et al. 2009). In einer weiteren Studie, die zervikale spinale Eingriffe retrospektiv bewertete, wurde ein PPW von nur 17% berechnet (Kim et al. 2007).

Die Divergenz zwischen NPW und PPW zeigt sich somit zum Teil kongruent zu den Ergebnissen unserer Studie.

Im Umkehrschluss bedeuten die grundsätzlich niedrigen prädiktiven Werte und Testgütekriterien, dass die Anzahl falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse erheblich war. In den folgenden Abschnitten sollen Erklärungsansätze für solche falsch positiven oder negativen Befunde veranschaulicht werden:

4.2.3.1. Gründe für falsch positive Ergebnisse

Als falsch positiv bezeichnete man im Zusammenhang mit der Studie Patienten, bei denen intraoperativ zwar signifikante MEP-Veränderungen festgestellt wurden, die postoperativ aber einen unveränderten motorischen Status präsentierten. In unserer Studie fiel die Rate an falsch-positiven Fälle sehr hoch aus: in 14 von 17 Fällen wurde ein falsch positives Ergebnis dokumentiert. In solchen Fällen kann eine Änderung des operativen Vorgehens als Reaktion auf die Potentialabfälle den Operationserfolg gefährden und stellt nicht immer die empfehlenswerte Strategie dar. Shigematsu et al. beobachteten in ihrer Studie 251 Fälle in denen es während spinalen Eingriffen zu MEP-Abfällen kam. Dabei stellten sich ebenfalls nur 62 Meldungen als richtig positiv heraus, während 189 sich als falsch positiv entpuppten und größtenteils auf nicht-chirurgische Faktoren zurückgeführt werden konnten (Shigematsu et al. 2020).

Häufig wird das Auftreten von falsch-positiven Befunden auch mit den vorab definierten Warngrenzen in Zusammenhang gebracht: Zhuang et al. beschrieben eine deutlich niedrigere Rate an falsch positiven Ergebnissen, wenn man sich intraoperativ auf Potentialabfälle beschränkte, die unmittelbar in Folge riskanter Operationsmanöver (z.B. beim Einbringen von Schrauben im Rahmen spinaler Eingriffe) registriert wurden (Zhuang et al. 2014). Weiterhin wurde beobachtet, dass der Schweregrad des postoperativen Funktionsdefizites direkt mit dem prozentualen Ausmaß des Potentialabfall korrelieren kann (Zhou et al. 2001). Eine Neudefinierung der Warnkriterien beim IONM kann sich als durchaus sinnvoll erweisen, und sollte auf die Tumorentitäten abgestimmt werden. Auch die Höhe der Amplitudenverluste sollte dabei berücksichtigt werden: Krieg et al. etablierten eine Warngrenze von > 80% Amplitudenverlusten als zuverlässiges Kriterium zur Vorhersage postoperativer Defizite bei Metastasenresektionen (Krieg et al. 2013). Obermüller et al. bestätigten Potentialabfälle > 80% als

Warngrenze in der Metastasen Chirurgie, zeigten aber auch, dass eine strengere Grenzwelle von 50% bei Gliomresektionen respektiert werden sollte (Obermueller et al. 2015). Sensitivität und Spezifität variieren ebenfalls erheblich abhängig vom Schwellenwert der Signifikanz der Potentialabfälle (Abboud et al. 2018). In unserer Studie ließen sich keine Aussagen über die Warngrenzen deduzieren, da bei allen Patienten, bei denen ein MEP-Abfall > 50% erfasst wurde, intraoperativ ebenfalls ein MEP-Abfall von > 75 % verzeichnet wurde. Auch die Operationsdauer scheint einen Einfluss auf den postoperativen Status zu haben: Mit zunehmender Eingriffsdauer wurde in Studien auch eine höhere Anzahl falsch positiver Ergebnisse vermerkt (Kim et al. 2007). Ein Erklärungsansatz dafür beinhaltet die Annahme, dass der supprimierende Effekt, den Anästhetika auf MEPs ausüben können, sich mit zunehmender Operationsdauer steigert (Lyon et al. 2005). In unserem Patientenkollektiv hatte die Operationsdauer weder Einfluss auf die Amplituden der MEPs, noch auf den postoperativen Status.

Wie oben bereits erwähnt, können modulierende Faktoren wie Anästhetika, Patientenlagerung oder hämodynamische Parameterveränderungen das IONM beeinflussen und somit auch die Entstehung falsch-positiver Ergebnisse begünstigen (Han et al. 2018) (siehe Punkt 4.2.2.).

4.2.3.2. Gründe für falsch negative Ergebnisse

Als falsch negativ wurden Patienten definiert, bei denen intraoperativ stabile Monitoring-Parameter registriert wurden, postoperativ aber trotzdem ein neues motorisches Defizit diagnostiziert wurde.

Falsch negative Monitoring-Daten wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben und können zu einem falschen Sicherheitsgefühl der Operateure führen (Modi et al. 2009, Hong et al. 2010, Shiban et al. 2015). Lesser et al. zeigten bereits 1986, dass das IONM keine absolute Gewissheit über das postoperative Outcome liefern kann: Sie berichteten von 6 Fällen, in denen es bei konstanten intraoperativen Monitoring-Parametern zu neurologischen Defiziten kam (Lesser et al. 1986). Ein möglicher Grund für die Entstehung falsch negativer Befunde liegt am Monitoring-Verfahren an sich: Die TES kann bei der Resektion von Pathologien, die in der Nähe des primärmotorischen Kortex liegen, tieferliegende motorische Strukturen stimulieren. Dies kann Potentialabfälle

maskieren, was in falsch-negativen Ergebnissen resultieren kann. Um diesen Effekt möglichst zu minimieren, kann die Stimulationsintensität reduziert werden. Dadurch kann die Sensitivität des IONM nachweislich gesteigert werden (Umemura et al. 2018). Durch die Kombination von TES und DCS lässt sich die Anzahl falsch negativer Fälle ebenfalls verringern (Do et al. 2018). Ein weiterer intraoperativer Risikofaktor für die Entstehung falsch negativer Befunde besteht in der Schädigung supplementär-motorischer Areale (Ritzl 2012).

Aber auch prä- und postoperative Faktoren können zu MEP-unabhängigen neurologischen Ausfällen führen. Krieg et al. definierten präoperative motorische Defizite, präoperative Strahlentherapien und die prognostisch bedeutsame RPA-Klasse 3 (Recursive Partitioning Analysis Klasse) als unabhängige Risikofaktoren bei der Entstehung von neuen postoperativen motorischen Funktionseinschränkungen (Krieg et al. 2013). Im Hinblick auf den präoperativen klinischen Status, lässt sich in unserer Studie in Abb. 14 ebenfalls eine Tendenz zu postoperativen motorischen Schwächen erkennen, wenn präoperativ bereits Einschränkungen nachgewiesen wurden. Der Einfluss postoperativer Komplikationen auf den neurologischen Status wurde ebenfalls analysiert: Das Ergebnis fiel zwar nicht signifikant aus, doch Abb. 19 zeigt eine höhere Rate an motorischen Einschränkungen bei Patienten, bei denen in der postoperativen MRT-Bildgebung ein Resttumor oder eine Ischämie nachgewiesen wurde. Lee et al. führten postoperative Paresen bei stabilem IONM vor allem auf reaktive intrakranielle Ödembildungen im Resektionsbett und postoperative Blutungen zurück (Lee et al. 2014).

Im Rahmen der in dieser Arbeit vorgestellten Studie, ergab die statistische Analyse insgesamt 7 (21,9 %) falsch negative Ergebnisse und 8 (25,0 %) richtig negative Ergebnisse. Dabei war in einem Fall eine Ischämie ursächlich für die Parese. Somit lagen 6 (18,8 %) ‚echte‘ falsch negative Ergebnisse vor, für die postoperative Komplikationen keinen Erklärungsansatz liefern konnten. Weiterhin zeigten 3 der Patienten bereits präoperativ tumorbedingte motorische Einschränkungen mit postoperativer Funktionsverschlechterung. Ein Patient hatte eine präoperative Bestrahlungstherapie erhalten. Diese Elemente entsprechen den o.g. Risikofaktoren für die Entstehung falsch negativer Ergebnisse. Bildgebend wurde außerdem bei insgesamt 6 Patienten (18,2 %) ein Tumorrest in der Resektionshöhle diagnostiziert. Ein Zusammenhang wurde in der Literatur zwar bisher noch nicht beschrieben, wäre aber vorstellbar.

Velayutham et al. machten auf die Tatsache aufmerksam, dass Sensitivität und Spezifität des IONM auch von der Tumorlokalisierung abhängig sein können (Velayutham et al. 2016). So wurden z.B. hohe Raten an falsch negativen und falsch positiven Fällen bei der Resektion von Kavernomen im Hirnstamm vorbeschrieben (Shiban et al. 2015). Obermüller et al. unterstrichen auch die Bedeutung der Histologie der Raumforderung: 2015 untersuchten sie in ihrer Studie den Unterschied zwischen Patienten mit intrakraniellen Metastasen und Gliomen. Dabei stellten sie fest, dass bei Patienten mit Metastasen, die Monitoring-Parameter eine höhere intraoperative Stabilität zeigten, postoperative Paresen aber deutlich häufiger festgestellt wurden. Die falsch negativen Fälle konnten allerdings ausnahmslos durch das Auftreten postoperativer Komplikationen erklärt werden (Obermueller et al. 2015). Insgesamt sind ‚echte‘ falsch negative Ergebnisse, die sich nicht durch sekundäre Ereignisse begründen lassen, in der Literatur nur äußerst selten beschrieben worden (Tsutsui and Yamada 2016). Durch die Einführung eines multimodalen Monitoring-Konzeptes, lassen sich falsch negative Ergebnisse auf ein Minimum reduzieren, wohlwissend, dass Paresen die durch postoperative Komplikationen entstehen, nicht vorhergesehen werden können (Tamkus et al. 2018).

4.2.3.3. Einfluss der Reversibilität der MEP-Abfälle

Neben den festgelegten Warnkriterien spielt auch die Reversibilität der MEP-Abfälle eine bedeutende Rolle bei der Interpretation des IONM. Kombos et al. beobachteten 2003, dass irreversible Potentialabfälle mit postoperativen neurologischen Defiziten korrelierten, während es bei reversiblen Abfällen postoperativ in der Regel nicht zu klinischen Ausfallserscheinungen kam (Kombos et al. 2003). Weitere Studien suggerieren, dass irreversible MEP-Abfälle auch mit irreversiblen postoperativen Paresen korrelieren (Neuloh et al. 2007). In der von uns vorgestellten Studie bestätigte sich diese Tendenz ($p > 0,05$): Bei reversiblen MEP-Abfällen wurde nur bei 18,2% der Patienten ein neues postoperatives Defizit festgestellt, während bei irreversiblen Abfällen bereits die Hälfte der Patienten unter postoperativen Paresen litt. Der Einzelfall mit irreversiblen motorischen Defizit wies zudem einen irreversiblen Potentialabfall auf. Interessanterweise lag bei dem Patienten gleichzeitig auch der zeitlich längste Potentialabfall vor. Allerdings muss man auch hier wieder erwähnen,

dass die Aussagekraft der Daten durch die unterschiedliche Teilnehmeranzahl innerhalb der Gruppen limitiert ist.

4.2.3.4. Einfluss der Ableitungsbedingungen

Die Analyse der Evozierbarkeit der MEPs ergab ein statistisch signifikant höheres Auftreten postoperativer Defizite bei schlechten Ableitungsbedingungen. Bei 3 der 4 Patienten, bei denen eine korrekte Ableitbarkeit nicht möglich war, wurden postoperativ motorische Schwächen dokumentiert. Die Ableitung der MEPs schien bei eloquenten Metastasen zusätzlich erschwert: in 72,7% war eine kontinuierliche Potentialableitung möglich, während in einem Fall überhaupt keine Potentiale evoziert werden konnten und in 18,2% durchgehend schwache MEPs registriert wurden. Bei Erkrankten mit nicht-eloquenter Filiarisierung zeigten sich die MEPs in > 90% d.F. kontinuierlich evozierbar. Eine schlechte Ableitbarkeit spiegelt dabei häufig präoperative Defizite wider (Tamkus et al. 2018). Beim Teilnehmer mit nicht ableitbaren MEPs lag sowohl ein präoperatives Defizit als auch eine Metastase in einem eloquenten Hirnareal vor. Auch hier besteht eine große Diskrepanz was die Patientenzahl innerhalb der Vergleichsgruppen angeht, sodass die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse limitiert ist. Sollten keine präoperativen Defizite vorhanden sein, sollte man eine nicht vorhandene Baseline als Alarmsignal werten (Tamkus et al. 2018). Um zu verdeutlichen, dass die Ableitbarkeit eine wichtige Rolle spielt, haben wir in der statistischen Analyse signifikante Potentialabfälle und schwach ableitbare MEPs als ‚kumulative Ereignisse‘ zusammengefasst und für diese Variable ebenfalls die prädiktiven Werte berechnet: diese zeigten sich deutlich höher (PPW 55,6 % und NPW 50 % bei eloquenten Metastasen).

Weiterhin beobachteten wir das postoperative Outcome in Bezug auf die anfangs erhobene Baseline. Dabei stellten wir fest, dass Patienten, bei denen das ursprüngliche Referenzpotential eine Amplitude von < 1000 μ V betrug, signifikant öfters postoperative Defizite diagnostiziert wurden. Kobayashi et al. empfehlen in dem Fall, auf ein multimodales Vorgehen umzusteigen (Kobayashi et al. 2021). Weiterhin kann die Verwendung längerer Nadelelektroden die Ableitung der Baseline positiv beeinflussen (Gonzalez et al. 2018).

4.2.4. Bewertung der Überlebensanalysen

In der hier vorgestellten Studie betrug das mittlere Überleben im Durchschnitt 18,9 (SD +/- 2,0) Monate. Vergleich man die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit und ohne signifikanten Potentialabfällen, stellte man fest, dass Patienten mit stabilem IONM durchschnittlich 8,7 Monate länger lebten ($p > 0,05$). Das Ergebnis erwies sich zwar als nicht-signifikant, Abb. 21 lässt jedoch die Vermutung zu, dass Patienten mit signifikantem Potentialabfall tendenziell früher versterben könnten. Grundsätzlich ist ein Zusammenhang zwischen dem Resektionsausmaß von Raumforderungen und dem mittleren Überlebenszeitraum vorbeschrieben (Coppola et al. 2016). Potentialabfälle können einen Abbruch der Operation zur Folge haben, sodass in manchen Fällen keine komplette Resektion der Raumforderung erfolgt. Dies wiederum geht mit einer schlechteren Prognose einher (Sarnthein et al. 2012). In unserer Studie wurde keine Resektion als Reaktion auf IONM-Veränderungen abgebrochen. In der Regel handelt es sich jeweils um Einzelfallentscheidungen: Der Operateur muss abwägen, ob er eventuelle postoperative Defizite im Fall von signifikanten Potentialabfällen in Kauf nimmt um ggf. die Prognose des Patienten durch eine Komplettresektion zu verbessern. Weiterhin könnte man argumentieren, dass Potentialabfälle häufig mit postoperativen Defiziten einhergehen, was zu einer höheren Morbidität und einem schlechteren Allgemeinzustand der Betroffenen führt. Ein frühzeitigeres Versterben dieser Patienten wäre durchaus vorstellbar. In der Literatur finden sich variierende Angaben bezüglich des mittleren Überlebens von Patienten, die an Hirnmetastasen erkrankt sind. Die deutsche Gesellschaft für Neurologie gibt eine 1-Jahres-Überlebensrate von 10% und ein medianes Überleben von 2 Monaten ohne Therapie an (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2015). In weiteren Studien wurde die Überlebensdauer zwischen 6,9 und 18,7 Monaten angegeben (Sivasanker et al. 2018, Cirak et al. 2020). Im Vergleich zu den Angaben aus der Fachliteratur, scheinen die Patienten unserer Studie dementsprechend eine tendenziell eher längere Überlebensdauer vorzuweisen. Eine möglicher Erklärungsansatz dafür wäre, dass in der Regel Patienten mit günstiger prognostischer Konstellation für eine Metastasenresektion selektioniert werden. Patienten, bei denen die Erkrankung schon zu weit fortgeschritten ist, werden nur in Einzelfällen chirurgisch behandelt (Soffietti et al. 2006). In der Regel versterben die Erkrankten nicht an den Folgen

der Metastasen, sondern der Tod der Betroffenen ist in mehr als 50 % der Fälle auf die Primärerkrankung zurückzuführen (Soffiatti et al. 2006). Die Todesursachen innerhalb unseres Patientenkollektivs waren häufig aufgrund extern durchgeführter palliativer Behandlungen nicht dokumentiert worden. Gesicherte Todesursachen waren zerebrale Einklemmungen, Multiorganversagen oder eine Sepsis. Weiterhin entwickelten 5 Patienten (15,2%) im Verlauf eine Meningeosis carcinomatosa, die mit einer hohen Letalität assoziiert ist.

4.3. Limitationen

Wir sind uns bewusst, dass die Datenerhebung im Rahmen klinischer Studien teilweise der subjektiven Einschätzung der Untersucher unterliegt, wodurch wertvolle Informationen verloren gehen können. Der Vergleich von prä- und postoperativem Status kann so z.B. durch wechselndes ärztliches Personal an Präzision verlieren, da die klinische Patienteneinschätzung nicht immer durch den gleichen Arzt durchgeführt wurde. Da die Erfassung des motorischen Status allerdings einheitlich anhand der motorischen Kraftgrade erfolgte, schätzen wir die klinische Datenerhebung als wenig fehlerbehaftet ein.

Das Ausmaß des Zeitraumes der Verlaufsbeobachtung variierte außerdem sehr stark, je nachdem ob die Patienten sich zur postoperativen Nachsorge erneut im ‚Klinikum rechts der Isar‘ vorstellten oder sich zur postoperativen Betreuung in externe Einrichtungen begaben. Dies erschwerte die Erhebung der Überlebensdaten und Auswertung der Überlebenszeiten.

Es wäre für zukünftige Forschungsprojekte sicherlich von Vorteil, wenn die IONM-Daten einheitlich anhand des selben Monitoring-Gerätes erhoben werden würden und die Erfassung von Potentialveränderungen für Studienzwecke in Echt-Zeit erfolgen würde. Dies würde eine präzisere ätiologische Zuordnung von MEP-Abfällen und ein breiteres Verständnis für falsch positive oder negative Ergebnisse ermöglichen, da sich bei retrospektiver Erhebung intraoperative Ereignisse nur eingeschränkt mit Amplitudenverlusten assimilieren lassen.

Die Anzahl der selektionierten Patienten repräsentiert den hauptsächlich limitierenden Faktor dieser Studie. Wie bereits mehrfach in der Diskussion des Ergebnisteils erwähnt, war die Fallzahl etwas zu gering gewählt, um eine ausreichende Aussagekraft für die Studie zu erreichen. Die geringe Fallzahl in Kombination mit den teilweise erhebliche Differenzen der Teilnehmerverteilung der zu vergleichenden Gruppen, führte zu einem insgesamt etwas eingeschränkten Aussagewert der Ergebnisse.

4.4. Schlussfolgerung

Die Mehrheit der Studien in der Literatur hebt die positiven Aspekte des IONM für den Operateur wie für den Patienten hervor: Vor allem bei einer multimodalen Anwendung gewährleistet das Verfahren eine maximale Tumorresektion und eine zuverlässige Überwachung relevanter Strukturen und damit den postoperativen Erhalt der Lebensqualität des Erkrankten. Die prädiktiven Werte und Testgütekriterien fielen in unserer Studie gering aus, sodass eine zuverlässige Vorhersage des postoperativen neurologischen Status allein durch die Anwendung des IONM nicht gewährleistet werden konnte. Sowohl bei eloquenten als auch bei nicht-eloquenten Metastasen wurden trotz stabilen Monitoring-Parametern postoperative Defizite dokumentiert. Die hohe Rate an falsch positiven und negativen Befunden führten wir vor allem auf die zahlreichen Einflussfaktoren und die infiltrierenden Eigenschaften der Metastasen zurück. Der Einfluss der primären Ableitbarkeit der Potentiale sollte dabei nicht unterschätzt werden: Wir empfehlen, schwach evozierbare oder nicht ableitbare MEPs analog zu signifikanten Potentialabfällen als Warnsignal zu interpretieren. Es erscheint sinnvoll, die Studie in einem prospektiven Setting mit erweiterter Fallzahl zu wiederholen. Dabei sollten die MEP-Abfälle in Echtzeit analysiert und dokumentiert werden, um Potentialveränderungen zuverlässiger intraoperativen Ereignissen zuordnen zu können. In dem Rahmen wäre es sicherlich auch interessant, den Einfluss patientenbezogener Faktoren, wie intraoperative Lagerung, Vitalparameter und BMI bei Metastasenresektionen in die Auswertung mit einzubeziehen. Nach wie vor reiht sich das IONM in das Arsenal chirurgischer Hilfsmittel ein, welche zur Erhaltung des Patientenwohls als höchstes Gut dienen. Die richtige Deutung und Einschätzung der Signale dieses Instruments stellt hierbei seit jeher die größte Herausforderung dar.

5. Zusammenfassung

Das intraoperative Neuromonitoring (IONM) umfasst zahlreiche elektrophysiologische Überwachungsmethoden, welche die intraoperative Unversehrtheit neurophysiologischer Funktionen des Nervensystems gewährleisten sollen. Das IONM hat sich im Bereich der Neurochirurgie schon lange als Standardverfahren bei riskanten Eingriffen etabliert, und dient dem Operateur routinemäßig als Hilfsmittel zur intraoperativen Einschätzung der potentiellen Gefährdung neurologisch relevanter Strukturen. Die Kunst im Bereich der Tumorchirurgie liegt darin, den Spagat zwischen möglichst kompletter Tumorresektion und dem Erhalt der postoperativen Lebensqualität der Patienten durch Vermeidung einer Schädigung von intaktem zerebralen Gewebe zu schaffen. Zahlreiche retrospektive Studien haben den Mehrwert des IONM bereits hervorgehoben, während die aktuelle Datenlage im prospektiven Setting weiterhin mangelhaft ist.

Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, den Vorhersagewert des IONM für postoperative motorische Defizite bei Patienten mit intrakraniellen Metastasen zu ermitteln und zu analysieren. Zu diesem Zwecke wurden die intraoperativen IONM-Daten sowie der klinische Status der selektionierten Patienten präoperativ und während einer 12-monatigen Verlaufsbeobachtung erfasst und in einer statistischen Analyse ausgewertet. Im Zeitraum vom 01.03.2019 – 04.06.2021 wurden 33 Patienten für die Studie selektioniert. Intraoperativ erfolgte die Ableitung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) mittels transkranieller elektrischer Stimulation (TES). In unserer Studie lag der Fokus auf der Auswertung der Potentiale der Muskulatur an Thenar und Hypothenar. Als signifikante Amplitudenabfälle wurden dabei relative Potentialabfälle von mehr als 50% in Bezug zur ursprünglichen Baseline gewertet. Insgesamt wurden bei 17 von 33 untersuchten Patienten signifikante Potentialabfälle von > 50% registriert. Elf Patienten litten postoperativ unter einem neuen motorischen Defizit, davon stellten sich 45,5% (n = 5) als komplett reversibel, 45,5% (n = 5) als teilreversibel, und 9,1% (n = 1) als irreversibel heraus. Der PPW für signifikante MEP-Abfälle lag bei eloquenten Metastasen bei 33,3% und bei nicht-eloquenten Metastasen bei 9,1% (14 falsch positive Befunde). Der NPW betrug bei eloquenten Läsionen 25,0% und bei eloquenten Metastasen 63,6% (7 falsch negative Befunde). Die berechneten prädiktiven Werte fielen also insgesamt

gering aus, sodass postoperative Paresen nicht zuverlässig vorhergesehen werden konnten. Sowohl bei eloquenten als auch bei nicht-eloquenten Metastasen zeigte sich ein erhebliches Risiko für postoperative motorische Schwächen; ein Effekt, der vermutlich auf den infiltrierenden Charakter von Hirnmetastasen zurückzuführen ist: Bei eloquenten Tumoren wurden in 54,4% der Fälle postoperative Defizite festgestellt, bei nicht-eloquenten Tumoren jeweils in 22,7% der Fälle ($p > 0,05$). Aufgrund der zahlreichen bekannten Einflussfaktoren auf das IONM empfehlen wir, bei Metastasenresektionen auf eine multimodale Neuromonitoring-Anwendung zurückzugreifen. Um die Anzahl falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse weiterhin zu minimieren, sollte die Interpretation der MEPs in enger Zusammenarbeit zwischen chirurgischem, neurophysiologischem und anästhesiologischem Team erfolgen. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten ohne Potentialabfälle 21,7 (+/- 2,5) Monate, bei Erkrankten mit Potentialabfällen 13,0 (+/- 2,1) Monate ($p > 0,05$).

Zusammenfassend bleibt das IONM ein unverzichtbares Tool zur Überwachung motorischer Bahnsysteme bei der Resektion von Metastasen. Die Interpretation des IONM sollte allerdings mit Vorsicht erfolgen, da die Generierung und Stabilität der MEPs zahlreichen Einflussfaktoren unterliegt. Das primäre Ziel des chirurgischen Eingriffes sollte dabei nicht aus den Augen verloren gehen: Der Erhalt und im optimalen Fall die Verbesserung der postoperativen Lebensqualität der Patienten.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sensorischer und motorischer Homunculus in Anlehnung an W. Penfield (Penfield and Boldrey 1937). Abbildung Wikimedia Commons.	4
Abbildung 2 -Inomed®- IONM-Station im neurochirurgischen Operationssaal des Klinikum Rechts der Isar.....	19
Abbildung 3: Ableitungselektroden an Thenar und Hypothenar (Inomed®)	20
Abbildung 4: Beispiel einer Baseline der MEP-Ableitungen von Flexorengruppe, Thenar-, Hypothenar- und Tibialis-muskulatur (von oben nach unten) mittels NIM-Eclipse Programm (NIM-Eclipse Nerve Monitoring System Ver. 3.5.354; Medtronic ®; Axon Systems, Inc.; New York, USA).....	21
Abbildung 5: Präoperative Leitsymptomatik	24
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Primärtumoren	25
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der intrakraniellen Lokalisationen der Metastasen	26
Abbildung 8: Präoperatives Defizit in Bezug auf die Eloquenz der Metastasen	27
Abbildung 9: Präoperatives Defizit in Bezug auf die Anzahl der Metastasen	28
Abbildung 10: Ableitbarkeit der MEPs in Bezug auf die Eloquenz der Metastasen.....	29
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Potentialabfälle in Bezug auf die Eloquenz der Metastase	32
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der kumulativen IONM-Ereignisse in Bezug auf die Eloquenz der Metastasen	33
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Defizite in Bezug auf die Eloquenz.....	34
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen präoperativen und postoperativen Defiziten	35
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der signifikanten Potentialabfälle in Bezug auf die postoperativen Defizite	36
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der kumulativen IONM-Ereignisse in Bezug auf die postoperativen Defizite	37
Abbildung 17: Quantitativer Zusammenhang zwischen Ableitbarkeit der MEPs und postoperativem Defizit	41
Abbildung 18: Quantitativer Zusammenhang zwischen Amplitude der Baseline und postoperativem Defizit	42
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung zwischen den cMRT-Befunden am Tag der Entlassung und dem motorischen Status.....	44
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Mittleres Überleben	45
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Vergleich der Patientengruppe mit und ohne signifikanten Potentialabfall	46

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Kraftgrade nach dem BMRC.....	17
Tabelle 2: Deskriptive Auswertung der MEPs.....	31
Tabelle 3: ‚4-Felder-Tafel‘: Quantitative Zusammenhänge zwischen signifikanten Potentialabfällen und postoperativen Defiziten (Einteilung nach Eloquenz).....	38
Tabelle 4: ‚4-Felder-Tafel‘: Quantitative Zusammenhänge zwischen kumulativen Ereignissen im IONM und postoperativen Defiziten (Einteilung nach Eloquenz).....	39
Tabelle 5: ‚4-Felder-Tafel‘: Quantitative Zusammenhänge zwischen der Reversibilität der Potentialabfälle und postoperativen Defiziten.....	39

8. Literaturverzeichnis

1. Abboud, T., C. Schwarz, M. Westphal and T. Martens (2018). "A comparison between threshold criterion and amplitude criterion in transcranial motor evoked potentials during surgery for supratentorial lesions." J Neurosurg **131**(3): 740-749.
2. Achrol, A. S., R. C. Rennert, C. Anders, R. Soffiotti, M. S. Ahluwalia, L. Nayak, S. Peters, N. D. Arvold, G. R. Harsh, P. S. Steeg and S. D. Chang (2019). "Brain metastases." Nat Rev Dis Primers **5**(1): 5.
3. Amantini, A., A. Amadori and S. Fossi (2008). "Evoked potentials in the ICU." Eur J Anaesthesiol Suppl **42**: 196-202.
4. Amassian, V. E. (2002). Chapter 1 - Animal and Human Motor System Neurophysiology Related to Intraoperative Monitoring. Neurophysiology in Neurosurgery. V. Deletis and J. L. Shils. San Diego, Academic Press: 3-23.
5. Arvanitis, C. D., G. B. Ferraro and R. K. Jain (2020). "The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases." Nat Rev Cancer **20**(1): 26-41.
6. Bander, E. D., E. Shelkov, O. Modik, P. Kandula, S. C. Karceski and R. Ramakrishna (2020). "Use of the train-of-five bipolar technique to provide reliable, spatially accurate motor cortex identification in asleep patients." Neurosurg Focus **48**(2): E4.
7. Bander, E. D., E. Shelkov, O. Modik, P. Kandula, S. C. Karceski and R. Ramakrishna (2020). "Use of the train-of-five bipolar technique to provide reliable, spatially accurate motor cortex identification in asleep patients." **48**(2): E4.
8. Beasley, K. D. and S. A. Toms (2011). "The molecular pathobiology of metastasis to the brain: a review." Neurosurg Clin N Am **22**(1): 7-14, v.
9. Bennett, M. H. (1983). "Effects of compression and ischemia on spinal cord evoked potentials." Exp Neurol **80**(3): 508-519.
10. Berger, H. (1929). "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen." Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten **87**(1): 527-570.
11. Berlit, P. (2014). Diagnostische Verfahren in der Neurologie. Basiswissen Neurologie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 1-34.
12. Boex, C., J. Haemmerli, S. Momjian and K. Schaller (2016). "Prognostic Values of Motor Evoked Potentials in Insular, Precentral, or Postcentral Resections." J Clin Neurophysiol **33**(1): 51-59.
13. Brandmeier, S., E. Taskiran, F. H. Bolukbasi, R. Sari and I. Elmaci (2018). "Multimodal Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Neurosurgical Oncology." Turk Neurosurg **28**(2): 204-210.
14. Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues von Dr. K. Brodmann, J.A. Barth.
15. Brown, P. D., K. V. Ballman, J. H. Cerhan, S. K. Anderson, X. W. Carrero, A. C. Whitton, J. Greenspoon, I. F. Parney, N. N. I. Laack, J. B. Ashman, J. P. Bahary, C. G. Hadjipanayis, J. J. Urbanic, F. G. Barker, 2nd, E. Farace, D. Khuntia, C. Giannini, J. C. Buckner, E. Galanis and D. Roberge (2017). "Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG

- N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial." Lancet Oncol **18**(8): 1049-1060.
16. Browning, J. L., M. L. Heizer and D. S. Baskin (1992). "Variations in corticomotor and somatosensory evoked potentials: effects of temperature, halothane anesthesia, and arterial partial pressure of CO₂." Anesth Analg **74**(5): 643-648.
 17. Cabraja, M., F. Stockhammer, S. Mularski, O. Suess, T. Kombos and P. Vajkoczy (2009). "Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery: aid or handicap? An international survey." Neurosurg Focus **27**(4): E2.
 18. Cacho-Díaz, B., H. Spínola-Marofío, A. González-Aguilar and O. Arrieta (2018). "Factors associated with long-term survival in central nervous system metastases." J Neurooncol **140**(1): 159-164.
 19. Caton, R. (1875). "Electrical Currents of the Brain." The Journal of Nervous and Mental Disease **2**(4): 610.
 20. Chong, C. T., P. Manninen, V. Sivanaser, R. Subramanyam, N. Lu and L. Venkatraghavan (2014). "Direct comparison of the effect of desflurane and sevoflurane on intraoperative motor-evoked potentials monitoring." J Neurosurg Anesthesiol **26**(4): 306-312.
 21. Cirak, M., D. G. Guclu, E. Akar, M. H. Kazanci and D. Tural (2020). "Retrospective Analysis of Survival in Patients with Brain Metastases from an Unknown Primary Tumor." Turk Neurosurg **30**(6): 932-936.
 22. Cohen, S. N., A. Potvin, K. Syndlulko, P. Pettler-Jennings, J. H. Potvin and W. W. Tourtellotte (1982). "Multimodality evoked potentials: clinical applications and assessment of utility." Bull Los Angeles Neurol Soc **47**: 55-61.
 23. Colón-Ramos, D. A. (2009). "Synapse formation in developing neural circuits." Curr Top Dev Biol **87**: 53-79.
 24. Coppola, A., V. Tramontano, F. Basaldella, C. Arcaro, G. Squintani and F. Sala (2016). "Intra-operative neurophysiological mapping and monitoring during brain tumour surgery in children: an update." Childs Nerv Syst **32**(10): 1849-1859.
 25. Dawson, G. D. (1947). "Cerebral Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man." J Neurol Neurosurg Psychiatry **10**(3): 134-140.
 26. De la Maza Krzeptowsky, L. C., D. San-Juan, C. Ximénez Camilli, L. Alvarez Perera, H. Valdez Ruvalcaba, J. A. Morales Báez and D. J. Anshel (2021). "Neurophysiological Intraoperative Monitoring in the Elderly." J Clin Neurophysiol **38**(3): 231-236.
 27. Deiner, S. G., S. G. Kwatra, H. M. Lin and D. J. Weisz (2010). "Patient characteristics and anesthetic technique are additive but not synergistic predictors of successful motor evoked potential monitoring." Anesth Analg **111**(2): 421-425.
 28. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015). Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
 29. Dhuna, A., J. Gates and A. Pascual-Leone (1991). "Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy." Neurology **41**(7): 1067-1071.
 30. Do, H. J., H. G. Seo, B. M. Oh, C. K. Park, J. W. Kim, Y. D. Choi and S. H. Lee (2018). "Limitation of Intraoperative Transcranial Electrical Stimulation-Motor Evoked Potential Monitoring During Brain Tumor Resection Adjacent to the Primary Motor Cortex." Ann Rehabil Med **42**(5): 767-772.

31. Eager, M., A. Shimer, F. R. Jahangiri, F. Shen and V. Arlet (2011). "Intraoperative neurophysiological monitoring (IONM): lessons learned from 32 case events in 2069 spine cases." Am J Electroneurodiagnostic Technol **51**(4): 247-263.
32. Fidler, I. J. (2015). "The Biology of Brain Metastasis: Challenges for Therapy." Cancer J **21**(4): 284-293.
33. Fox, B. D., V. J. Cheung, A. J. Patel, D. Suki and G. Rao (2011). "Epidemiology of metastatic brain tumors." Neurosurg Clin N Am **22**(1): 1-6, v.
34. Franchino, F., R. Rudà and R. Soffietti (2018). "Mechanisms and Therapy for Cancer Metastasis to the Brain." Front Oncol **8**: 161.
35. Gállego Pérez-Larraya, J. and J. Hildebrand (2014). "Brain metastases." Handb Clin Neurol **121**: 1143-1157.
36. Gaspar, L. E., M. P. Mehta, R. A. Patchell, S. H. Burri, P. D. Robinson, R. E. Morris, M. Ammirati, D. W. Andrews, A. L. Asher, C. S. Cobbs, D. Kondziolka, M. E. Linskey, J. S. Loeffler, M. McDermott, T. Mikkelsen, J. J. Olson, N. A. Paleologos, T. C. Ryken and S. N. Kalkanis (2010). "The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline." J Neurooncol **96**(1): 17-32.
37. Goldie, W. D. (1992). "The brainstem auditory evoked potential in infants and children." J Clin Neurophysiol **9**(3): 394-407.
38. Gonzalez, A. A., J. Cheongsiatmoy, P. Shilian and P. Parikh (2018). "Comparison of Transcranial Motor Evoked Potential Amplitude Responses Between Intramuscular and Subcutaneous Needles in Proximal Thigh Muscle." J Clin Neurophysiol **35**(5): 431-435.
39. Habek, M., I. Adamec, B. Barun, L. Crnošija, T. Gabelić and M. Krbot Skorić (2017). "Clinical Neurophysiology of Multiple Sclerosis." Adv Exp Med Biol **958**: 129-139.
40. Hacke, W. (1985). "Neuromonitoring." J Neurol **232**(3): 125-133.
41. Haghghi, S. S., R. Madsen, K. D. Green, J. J. Oro and G. R. Kracke (1990). "Suppression of motor evoked potentials by inhalation anesthetics." J Neurosurg Anesthesiol **2**(2): 73-78.
42. Hao, P., L. Chen, Y. Ge, Y. You, G. Yan and Z.-W. Jin (2022). "Time taken for a primary tumor to metastasize to the brain and the overall survival of patients with brain metastasis: An analysis of outcomes and factors affecting survival." Technology and Health Care **30**: 259-270.
43. Harris, L. and M. D. J (2020). Stereotactic Radiosurgery. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
44. Hayashi, K. (2016). "Unpredictable interference of new transcranial motor-evoked potential monitor against the implanted pacemaker." J Clin Anesth **35**: 230-231.
45. Hong, J. Y., S. W. Suh, H. N. Modi, C. Y. Hur, H. R. Song and J. H. Park (2010). "False negative and positive motor evoked potentials in one patient: is single motor evoked potential monitoring reliable method? A case report and literature review." Spine (Phila Pa 1976) **35**(18): E912-916.
46. Inomed Medizintechnik GmbH (2006). Kurzanleitung und Anwendungshinweise ISIS IOM System.
47. Kim, D. H., J. Zaremski, B. Kwon, L. Jenis, E. Woodard, R. Bode and R. J. Banco (2007). "Risk factors for false positive transcranial motor evoked

- potential monitoring alerts during surgical treatment of cervical myelopathy." Spine (Phila Pa 1976) **32**(26): 3041-3046.
48. Kim, S. M., S. H. Kim, D. W. Seo and K. W. Lee (2013). "Intraoperative neurophysiologic monitoring: basic principles and recent update." J Korean Med Sci **28**(9): 1261-1269.
 49. Kinney, G. A. and J. C. Slimp (2007). "Intraoperative neurophysiological monitoring technology: recent advances and evolving uses." Expert Rev Med Devices **4**(1): 33-41.
 50. Kobayashi, K., S. Imagama, K. Ando, G. Yoshida, M. Ando, S. Kawabata, K. Yamada, T. Kanchiku, Y. Fujiwara, S. Taniguchi, H. Iwasaki, H. Shigematsu, N. Tadokoro, M. Takahashi, K. Wada, N. Yamamoto, M. Funaba, A. Yasuda, H. Ushirozako, J. Hashimoto, S. Morito, N. Takatani, T. Tani and Y. Matsuyama (2021). "Characteristics of Cases with Poor Transcranial Motor-evoked Potentials Baseline Waveform Derivation in Spine Surgery: A Prospective Multicenter Study of the Monitoring Committee of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research." Spine (Phila Pa 1976) **46**(22): E1211-e1219.
 51. Kombos, T., O. Kopetsch, O. Suess and M. Brock (2003). "Does preoperative paresis influence intraoperative monitoring of the motor cortex?" J Clin Neurophysiol **20**(2): 129-134.
 52. Kombos, T., O. Suess, O. Ciklatekerlio and M. Brock (2001). "Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex." J Neurosurg **95**(4): 608-614.
 53. Kombos, T., O. Suess, B. C. Kern, T. Funk, T. Hoell, O. Kopetsch and M. Brock (1999). "Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex." Acta Neurochir (Wien) **141**(12): 1295-1301.
 54. Kombos, T., O. Suess, T. Pietilä and M. Brock (2000). "Subdural air limits the elicitation of compound muscle action potentials by high-frequency transcranial electrical stimulation." Br J Neurosurg **14**(3): 240-243.
 55. Kombos, T. and O. Suss (2009). "Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review." Neurosurg Focus **27**(4): E3.
 56. Kotecha, R., V. Gondi, M. S. Ahluwalia, P. K. Brastianos and M. P. Mehta (2018). "Recent advances in managing brain metastasis." F1000Res **7**.
 57. Kratz, O., P. Studer, W. Barth, S. Wangler, T. Hoegl, H. Heinrich and G. H. Moll (2011). "Seizure in a nonpredisposed individual induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation." J ect **27**(1): 48-50.
 58. Krieg, S. M., M. Schaffner, E. Shiban, D. Droese, T. Obermuller, J. Gempt, B. Meyer and F. Ringel (2013). "Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials during resection of metastases in motor-eloquent brain regions: clinical article." J Neurosurg **118**(6): 1269-1278.
 59. Lamba, N., P. Y. Wen and A. A. Aizer (2021). "Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease." Neuro Oncol **23**(9): 1447-1456.
 60. Ledsome, J. R., C. Cole and J. M. Sharp-Kehl (1996). "Somatosensory evoked potentials during hypoxia and hypocapnia in conscious humans." Can J Anaesth **43**(10): 1025-1029.
 61. Lee, J. J., Y. I. Kim, J. T. Hong, J. H. Sung, S. W. Lee and S. H. Yang (2014). "Intraoperative monitoring of motor-evoked potentials for supratentorial tumor surgery." J Korean Neurosurg Soc **56**(2): 98-102.

62. Lesser, R. P., P. Raudzens, H. Luders, M. R. Nuwer, W. D. Goldie, H. H. Morris, 3rd, D. S. Dinner, G. Klem, J. F. Hahn, A. G. Shetter and et al. (1986). "Postoperative neurological deficits may occur despite unchanged intraoperative somatosensory evoked potentials." Ann Neurol **19**(1): 22-25.
63. Liu, Q., Q. Wang, H. Liu, W. K. K. Wu and M. T. V. Chan (2017). "Warning criteria for intraoperative neurophysiologic monitoring." Curr Opin Anaesthesiol **30**(5): 557-562.
64. Lyon, R., J. Feiner and J. A. Lieberman (2005). "Progressive suppression of motor evoked potentials during general anesthesia: the phenomenon of "anesthetic fade"." J Neurosurg Anesthesiol **17**(1): 13-19.
65. MacDonald, D. B. (2002). "Safety of intraoperative transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring." J Clin Neurophysiol **19**(5): 416-429.
66. Macdonald, D. B., S. Skinner, J. Shils and C. Yingling (2013). "Intraoperative motor evoked potential monitoring - a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring." Clin Neurophysiol **124**(12): 2291-2316.
67. Maria, A. P. and P. G. Leslie (2016). A Textbook of Neuroanatomy. Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell.
68. Merton, P. A. and H. B. Morton (1980). "Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject." Nature **285**(5762): 227.
69. Modi, H. N., S. W. Suh, J. H. Yang and J. Y. Yoon (2009). "False-negative transcranial motor-evoked potentials during scoliosis surgery causing paralysis: a case report with literature review." Spine (Phila Pa 1976) **34**(24): E896-900.
70. Mut, M. (2012). "Surgical treatment of brain metastasis: a review." Clin Neurol Neurosurg **114**(1): 1-8.
71. Nathan, N., F. Tabaraud, F. Lacroix, D. Mouliès, X. Viviand, A. Lansade, G. Terrier and P. Feiss (2003). "Influence of propofol concentrations on multipulse transcranial motor evoked potentials." Br J Anaesth **91**(4): 493-497.
72. Nayak, L., E. Q. Lee and P. Y. Wen (2012). "Epidemiology of brain metastases." Curr Oncol Rep **14**(1): 48-54.
73. Neuloh, G., U. Pechstein, C. Cedzich and J. Schramm (2007). "Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery." Neurosurgery **61**(1 Suppl): 337-346; discussion 346-338.
74. Neumann, H. J. (2000). "[Intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) of the recurrent laryngeal nerve and microdissection. Surgical techniques for decreasing the risk of recurrent laryngeal nerve paralysis]." Laryngorhinootologie **79**(5): 290-296.
75. Niranjana, A., L. D. Lunsford and M. S. Ahluwalia (2019). "Targeted Therapies for Brain Metastases." Prog Neurol Surg **34**: 125-137.
76. Nunes, R. R., C. D. A. Bersot and J. G. Garritano (2018). "Intraoperative neurophysiological monitoring in neuroanesthesia." Curr Opin Anaesthesiol **31**(5): 532-538.
77. Nuwer, M. R. (1982). "Evoked potential instrumentation, methodology and theory." Bull Los Angeles Neurol Soc **47**: 1-12.
78. Nuwer, M. R., J. Daube, C. Fischer, J. Schramm and C. D. Yingling (1993). "Neuromonitoring during surgery. Report of an IFCN Committee." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **87**(5): 263-276.

79. Obermueller, T., M. Schaeffner, J. Gerhardt, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2014). "Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases." BMC Cancer **14**: 21.
80. Obermueller, T., M. Schaeffner, E. Shiban, D. Droese, C. Negwer, B. Meyer, F. Ringel and S. M. Krieg (2015). "Intraoperative neuromonitoring for function-guided resection differs for supratentorial motor eloquent gliomas and metastases." BMC Neurol **15**: 211.
81. Paiva, W. S., E. T. Fonoff, A. Beer-Furlan, B. A. Morais, I. S. Neville, R. B. Ramos-Filho and M. J. Teixeira (2019). "Evaluation of Postoperative Deficits following Motor Cortex Tumor Resection using Small Craniotomy." Surg J (N Y) **5**(1): e8-e13.
82. Pechstein, U., C. Cedzich, J. Nadstawek and J. Schramm (1996). "Transcranial high-frequency repetitive electrical stimulation for recording myogenic motor evoked potentials with the patient under general anesthesia." Neurosurgery **39**(2): 335-343; discussion 343-334.
83. Penfield, W. and E. Boldrey (1937). "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation." Brain: A Journal of Neurology **60**: 389-443.
84. Platta, C. S., D. Khuntia, M. P. Mehta and J. H. Suh (2010). "Current treatment strategies for brain metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature." Am J Clin Oncol **33**(4): 398-407.
85. Rahman, M., J. Abbatematteo, E. K. D. Leo, P. S. Kubilis, S. Vaziri, F. Bova, E. Sayour, D. Mitchell and A. Quinones-Hinojosa (2016). "The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma." **127**(1): 123.
86. Ritzl, E. K. (2012). "Intraoperative neuromonitoring during glioma surgery: bring in the expert neurophysiologists!" J Clin Neurophysiol **29**(2): 151-153.
87. Rotta, J. M., D. B. Rodrigues, J. M. Diniz, B. M. Abreu, F. Kamimura, U. O. Sousa, R. V. Botelho and M. F. Oliveira (2018). "Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site." Rev Assoc Med Bras (1992) **64**(8): 717-722.
88. Sanai, N. and M. S. Berger (2008). "Glioma extent of resection and its impact on patient outcome." Neurosurgery **62**(4): 753-764; discussion 264-756.
89. Sankey, E. W., V. Tsvankin, M. M. Grabowski, G. Nayar, K. A. Batich, A. Risman, C. D. Champion, A. K. S. Salama, C. R. Goodwin and P. E. Fecci (2019). "Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis." Cancer Med **8**(16): 6809-6831.
90. Sanmillan, J. L., A. Fernández-Coello, I. Fernández-Conejero, G. Plans and A. Gabarrós (2017). "Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region." J Neurosurg **126**(3): 698-707.
91. Sarnthein, J., O. Bozinov, A. G. Melone and H. Bertalanffy (2011). "Motor-evoked potentials (MEP) during brainstem surgery to preserve corticospinal function." Acta Neurochir (Wien) **153**(9): 1753-1759.
92. Sarnthein, J., N. Krayenbühl, B. Actor, O. Bozinov and R. Bernays (2012). "[Intraoperative neurophysiological monitoring improves outcome in neurosurgery]." Praxis (Bern 1994) **101**(2): 99-105.

93. Seidel, K., J. Jeschko, P. Schucht, D. Bervini, C. Fung, V. Krejci, W. Z'Graggen, U. Fischer, M. Arnold, J. Goldberg, A. Raabe and J. Beck (2020). "Somatosensory Evoked Potential and Transcranial Doppler Monitoring to Guide Shunting in Carotid Endarterectomy." J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.
94. Sherman, J. H., S. S. Lo, T. Harrod, A. Hdeib, Y. Li, T. Ryken and J. J. Olson (2019). "Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Chemotherapy in the Management of Adults With Newly Diagnosed Metastatic Brain Tumors." Neurosurgery **84**(3): E175-e177.
95. Shiban, E., S. M. Krieg, B. Haller, N. Buchmann, T. Obermueller, T. Boeckh-Behrens, M. Wostrack, B. Meyer and F. Ringel (2015). "Intraoperative subcortical motor evoked potential stimulation: how close is the corticospinal tract?" J Neurosurg **123**(3): 711-720.
96. Shiban, E., S. M. Krieg, T. Obermueller, M. Wostrack, B. Meyer and F. Ringel (2015). "Continuous subcortical motor evoked potential stimulation using the tip of an ultrasonic aspirator for the resection of motor eloquent lesions." J Neurosurg **123**(2): 301-306.
97. Shiban, E., M. Zerr, T. Huber, T. Boeck-Behrends, M. Wostrack, F. Ringel, B. Meyer and J. Lehmberg (2015). "Poor diagnostic accuracy of transcranial motor and somatosensory evoked potential monitoring during brainstem cavernoma resection." Acta Neurochir (Wien) **157**(11): 1963-1969; discussion 1969.
98. Shigematsu, H., G. Yoshida, K. Kobayashi, S. Imagama, M. Ando, S. Kawabata, K. Yamada, T. Kanchiku, Y. Fujiwara, S. Taniguchi, H. Iwasaki, N. Tadokoro, M. Takahashi, K. Wada, N. Yamamoto, M. Funaba, A. Yasuda, H. Ushirozako, T. Tani and Y. Matsuyama (2020). "Understanding the effect of non-surgical factors in a transcranial motor-evoked potential alert: A retrospective cohort study." J Orthop Sci.
99. Shin, M., Y. Wang, J. R. Borgus and B. J. Venton (2019). "Electrochemistry at the Synapse." Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif) **12**(1): 297-321.
100. Silbernagl, S., H.-C. Pape and A. Kurtz (2014). Physiologie. Stuttgart, Germany, Georg Thieme Verlag.
101. Sivasanker, M., V. S. Madhugiri, A. V. Moiyadi, P. Shetty and T. S. Subi (2018). "Surgery for brain metastases: An analysis of outcomes and factors affecting survival." Clin Neurol Neurosurg **168**: 153-162.
102. So, V. C. and C. C. Poon (2016). "Intraoperative neuromonitoring in major vascular surgery." Br J Anaesth **117 Suppl 2**: ii13-ii25.
103. Soffietti, R., P. Cornu, J. Y. Delattre, R. Grant, F. Graus, W. Grisold, J. Heimans, J. Hildebrand, P. Hoskin, M. Kalljo, P. Krauseneck, C. Marosi, T. Siegal and C. Vecht (2006). "EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force." Eur J Neurol **13**(7): 674-681.
104. Soffietti, R., R. Rudā and R. Mutani (2002). "Management of brain metastases." J Neurol **249**(10): 1357-1369.
105. Specht, H. M. and S. E. Combs (2016). "Stereotactic radiosurgery of brain metastases." J Neurosurg Sci **60**(3): 357-366.
106. Sperduto, P. W., B. Berkey, L. E. Gaspar, M. Mehta and W. Curran (2008). "A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database." Int J Radiat Oncol Biol Phys **70**(2): 510-514.

107. Sperduto, P. W., N. Kased, D. Roberge, Z. Xu, R. Shanley, X. Luo, P. K. Sneed, S. T. Chao, R. J. Weil, J. Suh, A. Bhatt, A. W. Jensen, P. D. Brown, H. A. Shih, J. Kirkpatrick, L. E. Gaspar, J. B. Fiveash, V. Chiang, J. P. Knisely, C. M. Sperduto, N. Lin and M. Mehta (2012). "Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases." J Clin Oncol **30**(4): 419-425.
108. Sperduto, P. W., T. J. Yang, K. Beal, H. Pan, P. D. Brown, A. Bangdiwala, R. Shanley, N. Yeh, L. E. Gaspar, S. Braunstein, P. Sneed, J. Boyle, J. P. Kirkpatrick, K. S. Mak, H. A. Shih, A. Engelman, D. Roberge, N. D. Arvold, B. Alexander, M. M. Awad, J. Contessa, V. Chiang, J. Hardie, D. Ma, E. Lou, W. Sperduto and M. P. Mehta (2017). "Estimating Survival in Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA)." JAMA Oncol **3**(6): 827-831.
109. Stankovic, P., J. Wittlinger, R. Georgiew, N. Dominas, S. Hoch and T. Wilhelm (2020). "[Continuous intraoperative neuromonitoring (cIONM) in head and neck surgery-a review. German version]." Hno **68**(11): 801-809.
110. Stöhr, M., W. Wagner and K. Pfadenhauer (1999). Neuromonitoring, Steinkopff.
111. Strotzer, M. (2009). "One century of brain mapping using Brodmann areas." Klin Neuroradiol **19**(3): 179-186.
112. Suess, O., T. Kombos, O. Ciklatekerlio, R. Stendel, S. Suess and M. Brock (2002). "Impact of brain shift on intraoperative neurophysiological monitoring with cortical strip electrodes." Acta Neurochir (Wien) **144**(12): 1279-1289; discussion 1289.
113. Suess, O., S. Suess, M. Brock and T. Kombos (2006). "Intraoperative electrocortical stimulation of Brodman area 4: a 10-year analysis of 255 cases." Head Face Med **2**: 20.
114. Szelényi, A., K. F. Kothbauer and V. Deletis (2007). "Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages." Clin Neurophysiol **118**(7): 1586-1595.
115. Tabouret, E., L. Bauchet and A. F. Carpentier (2013). "[Brain metastases epidemiology and biology]." Bull Cancer **100**(1): 57-62.
116. Tamkus, A. A., K. S. Rice and M. T. McCaffrey (2018). "Perils of intraoperative neurophysiological monitoring: analysis of "false-negative" results in spine surgeries." Spine J **18**(2): 276-284.
117. Tan, A. C., A. B. Heimberger, A. M. Menzies, N. Pavlakis and M. Khasraw (2017). "Immune Checkpoint Inhibitors for Brain Metastases." Curr Oncol Rep **19**(6): 38.
118. Tavee, J. (2019). "Nerve conduction studies: Basic concepts." Handb Clin Neurol **160**: 217-224.
119. Tomio, R., T. Akiyama, M. Toda, T. Ohira and K. Yoshida (2017). "The impact of several craniotomies on transcranial motor evoked potential monitoring during neurosurgery." J Neurosurg **127**(3): 543-552.
120. Traylor, J. I., A. Habib, R. Patel, M. Muir, R. Gadot, T. Briere, D. N. Yeboa, J. Li and G. Rao (2019). "Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases." J Neurooncol **144**(2): 343-350.
121. Tsutsui, S. and H. Yamada (2016). "Basic Principles and Recent Trends of Transcranial Motor Evoked Potentials in Intraoperative Neurophysiologic Monitoring." Neurol Med Chir (Tokyo) **56**(8): 451-456.

122. Tsutsui, S., H. Yamada, H. Hashizume, A. Minamide, Y. Nakagawa, H. Iwasaki and M. Yoshida (2013). "Quantification of the proportion of motor neurons recruited by transcranial electrical stimulation during intraoperative motor evoked potential monitoring." J Clin Monit Comput **27**(6): 633-637.
123. Umemura, T., S. Nishizawa, Y. Nakano, T. Saito, T. Kitagawa, R. Miyaoka, K. Suzuki and J. Yamamoto (2018). "Intraoperative monitoring of motor-evoked potential for parenchymal brain tumor removal: An analysis of false-negative cases." J Clin Neurosci **57**: 105-110.
124. Velayutham, P., V. Rajshekhar, A. G. Chacko and S. Krothapalli Babu (2016). "Influence of Tumor Location and Other Variables on Predictive Value of Intraoperative myogenic Motor-Evoked Potentials in Spinal Cord Tumor Surgery." World Neurosurg **92**: 264-272.
125. Wagner, A., S. Ille, C. Liesenhoff, K. Aftahy, B. Meyer and S. M. Krieg (2022). "Improved potential quality of intraoperative transcranial motor-evoked potentials by navigated electrode placement compared to the conventional ten-twenty system." Neurosurg Rev **45**(1): 585-593.
126. Walsh, P., N. Kane and S. Butler (2005). "The clinical role of evoked potentials." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76 Suppl 2**(Suppl 2): ii16-22.
127. Wassermann, E. M. (1998). "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **108**(1): 1-16.
128. Watanabe, E., J. Schramm and W. Schneider (1989). "Effect of a subdural air collection on the sensory evoked potential during surgery in the sitting position." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **74**(3): 194-201.
129. Weinzierl, M. R., P. Reinacher, J. M. Gilsbach and V. Rohde (2007). "Combined motor and somatosensory evoked potentials for intraoperative monitoring: intra- and postoperative data in a series of 69 operations." Neurosurg Rev **30**(2): 109-116; discussion 116.
130. Wright, S. H. (2004). "Generation of resting membrane potential." Advances in Physiology Education **28**(4): 139-142.
131. Wu, K., W. L. Bi, W. Essayed, V. Patel, P. Kadri and O. Al-Mefty (2021). "Integration of Microanatomy, Neuronavigation, Dynamic Neurophysiologic Monitoring, and Intraoperative Multimodality Imaging for the Safe Removal of an Insular Glioma: 2-Dimensional Operative Video." Oper Neurosurg (Hagerstown) **21**(1): E28-E29.
132. Xiang, B., S. Jiao, Y. Zhang, L. Wang, Y. Yao, F. Yuan, R. Chen and Q. Zhou (2021). "Effects of desflurane and sevoflurane on somatosensory-evoked and motor-evoked potential monitoring during neurosurgery: a randomized controlled trial." BMC Anesthesiol **21**(1): 240.
133. Yang, J., D. L. Skaggs, P. Chan, S. A. Shah, M. G. Vitale, G. Neiss, N. Feinberg and L. M. Andras (2018). "Raising Mean Arterial Pressure Alone Restores 20% of Intraoperative Neuromonitoring Losses." Spine (Phila Pa 1976) **43**(13): 890-894.
134. Yoshida, G., S. Imagama, S. Kawabata, K. Yamada, T. Kanchiku, Y. Fujiwara, N. Tadokoro, M. Takahashi, K. Wada, N. Yamamoto, H. Ushirozako, K. Kobayashi, A. Yasuda, M. Ando, T. Tani and Y. Matsuyama (2019). "Adverse Events Related to Transcranial Electric Stimulation for Motor-evoked Potential Monitoring in High-risk Spinal Surgery." Spine (Phila Pa 1976) **44**(20): 1435-1440.

135. Zentner, J. and A. Ebner (1989). "Nitrous oxide suppresses the electromyographic response evoked by electrical stimulation of the motor cortex." Neurosurgery **24**(1): 60-62.
136. Zetterling, M., K. Elf, R. Semnic, F. Latini and E. R. Engström (2020). "Time course of neurological deficits after surgery for primary brain tumours." Acta Neurochir (Wien) **162**(12): 3005-3018.
137. Zhou, H. H. and P. J. Kelly (2001). "Transcranial electrical motor evoked potential monitoring for brain tumor resection." Neurosurgery **48**(5): 1075-1080; discussion 1080-1071.
138. Zhuang, Q., S. Wang, J. Zhang, H. Zhao, Y. Wang, Y. Tian, Y. Zhao, S. Li, X. Weng, G. Qiu and J. Shen (2014). "How to make the best use of intraoperative motor evoked potential monitoring? Experience in 1162 consecutive spinal deformity surgical procedures." Spine (Phila Pa 1976) **39**(24): E1425-1432.

9. Danksagung

Bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Krieg, möchte ich mich für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Arbeit bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. med. A. Wagner für seine gewissenhafte Anleitung und seine ständige Bereitschaft mir mit Rat und Tat beizustehen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank aber meiner Familie und Paul Metz, die mir stets bei der Verwirklichung meiner Ziele zur Seite standen.

10. Anhänge

10.1. Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Prädiktive Relevanz des intraoperativen Neuromonitorings bei elektiven neurochirurgischen Eingriffen

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
Wir möchten Sie bitten, an dieser wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen.
Wir informieren Sie mit einem kurzen Überblick über die Inhalte und den Ablauf der Studie.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Verschiedene Krankheiten zeichnen sich entweder durch ihre Lage – beispielsweise bei einer Hirnmetastase im primär-motorischen Cortex – oder ihre Konfiguration – beispielsweise Gefäßmalformationen mit verworrener Gefäßvernetzung – aus. Zahlreiche technische Instrumente wurden entwickelt um dem erfahrenen Chirurgen die Durchführung der Operation dieser Krankheiten zu erleichtern. Hierzu zählt das *intraoperative Neuromonitoring* (IONM), welches kurzum die Überwachung verschiedener Teilaspekte funktioneller Integrität während der Operation erlaubt. Zur Ausübung dessen dient die Stimulation der in einem gegebenen Fall relevanten (bzw. gefährdeten) funktionellen Gebiete und deren Nervenzellen sowie die Ableitung der dadurch entstehenden Ströme am Ziel der Nervenzelle. Die Stimulation des Hirnnerven, welcher für die mimische Muskulatur zuständig ist, führt z. B. zu vorhersehbar ableitbaren Strömen in den mimischen Muskeln. In diesem Beispiel lässt sich diese Konstante vom Operateur benutzen, um den fragilen Nerv bei der Präparation eines Hirntumors zu identifizieren und dadurch zu schonen – was einen äußerst signifikanten Mehrwert für den Patienten bedeutet. Bei durch einen Hirntumor bedingten Verwachsungen und Aufhebung des anatomischen Raumes, in welchem der genannte Hirnnerv normalerweise liegt, kann die Präparation und Schonung dessen außerordentlich schwierig werden, sodass seine Integrität in unmittelbarer Gefahr ist.

2. Wie ist der Ablauf der Studie/Was muss ich beachten?

Bei Patienten mit intrakraniellen oder spinalen Pathologien mit erhöhtem perioperativen Risiko eines funktionellen Defizits wird in aller Regel das IONM angewandt. Diese Studie soll ein standardisiertes Verfahren zur Anwendung des IONM schaffen, sodass eine wissenschaftlich fundierte und vergleichbare Auswertung erfolgen kann – bisher findet das IONM unter nicht standardisierten Bedingungen und Einstellungen statt. Es erfolgt hierbei keine zufällige Zuteilung zu einem Verfahren. Die Methode findet seit über 20 Jahren rege Anwendung und hat sich bewährt, ein fassbares zusätzliches Risiko entsteht für Sie nicht.

Wir bitten um Ihr Einverständnis, dass wir Ihre Daten wissenschaftlich bearbeiten dürfen.

3. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch im Klinikum rechts der Isar gespeichert, dies umfasst auch Ihren Namen und das Geburtsdatum. Alle unmittelbar Ihre Person identifizierenden Daten (Name, Geburtsdatum) werden durch einen Identifizierungscode ersetzt (pseudonymisiert). Dies schließt eine Identifizierung Ihrer Person durch Unbefugte weitgehend aus. Herr PD Dr. Ehab Shiban ist für die Datenverarbeitung verantwortlich. Ihre Daten werden ausschließlich im Rahmen dieser Studie verwendet. Die für die Studie wichtigen Daten werden von uns ordnungsgemäß verwahrt und sind Dritten nicht zugänglich, sie werden nach Ablauf der gesetzlichen Löschfristen gelöscht. Die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist freiwillig, Sie können jederzeit die Verarbeitung ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen. Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) zu erhalten. Darüber hinaus können Sie deren Berichtigung oder Löschung verlangen. Wenden Sie sich

in diesen Fällen an Herrn Dr. med. Arthur Wagner. Im Falle einer Beschwerde wenden Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Klinikums rechts der Isar (datenschutz@mri.tum.de) oder an den Bayerischen Landesbeauftragten für den Datenschutz (poststelle@datenschutz-bayern.de).

Sie können ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Die erhobenen Studiendaten werden dann umgehend vernichtet.

PD Dr. med. Ehab Shiban
Oberarzt Neurochirurgie

Dr. med. A. Wagner
Assistenzarzt Neurochirurgie

Einwilligungserklärung

Patientenetikett

Prädiktive Relevanz des intraoperativen Neuromonitorings bei elektiven neurochirurgischen Eingriffen

Ich bin ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung vollständig gelesen und verstanden. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Eine Kopie der Patienteninformation und -Einverständniserklärung ist mir ausgehändigt worden.

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

1. Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden. Veröffentlichungen, die auf den Daten dieser Untersuchung basieren, werden keine Informationen enthalten, die meine Identifizierung ermöglichen.
2. Außerdem willige ich ein, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Ich bin darauf hingewiesen worden, dass alle Daten der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen.

Ich bin mit der Erhebung und Speicherung der oben genannten Daten, insbesondere der sensiblen personenbezogenen Daten, einverstanden.

Ja Nein

Ich wurde über die Möglichkeiten eines Auskunfts- sowie Widerspruchsrechtes informiert.

Ja Nein

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten

Ort, Datum, Unterschrift und
Stempel des aufklärenden Arztes

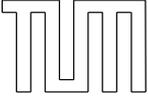
10.2. Case Report Forms

SAFETI FIRST - CRF 0 - PreOP

		Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer																					
Patient	<input type="text"/>	DOB	<input type="text"/> D	<input type="text"/> D	<input type="text"/> M	<input type="text"/> M	<input type="text"/> Y	<input type="text"/> Y	DOS	<input type="text"/> D	<input type="text"/> D	<input type="text"/> M	<input type="text"/> M	<input type="text"/> Y	<input type="text"/> Y								
Diagnosis	<input type="text"/>	Lobe	<input type="text"/>	<input type="text"/> R	<input type="text"/> L	Symptoms <input type="text"/>																	
Seizures	<input type="text"/> Y	<input type="text"/> N	focal	gener.	>1	<input type="text"/> Y	<input type="text"/> N	<input type="text"/>	AED	<input type="text"/> Y	<input type="text"/> N	<input type="text"/>											
Cognition:	<input type="text"/> P	<input type="text"/> T	<input type="text"/> P	<input type="text"/> S	Psychomot <input type="text"/>				CN <input type="text"/>														
Vision: VA	<input type="text"/> R	<input type="text"/> L	VF	L	<input type="text"/> UT	<input type="text"/> LT	<input type="text"/> UN	<input type="text"/> LN	R	<input type="text"/> LN	<input type="text"/> UN	<input type="text"/> LT	<input type="text"/> UT	Ophthalm. department	<input type="text"/> Y	<input type="text"/> N							
Language	<input type="text"/> 0	<input type="text"/> 1	<input type="text"/> 2	<input type="text"/> 3	<input type="text"/> A	<input type="text"/> B	ON	<input type="text"/>	/80	KPS <input type="text"/> %													
Motor	<input type="text"/> R	<input type="text"/> UE	<input type="text"/>	/5	<input type="text"/> R	<input type="text"/> LE	<input type="text"/>	/5	<input type="text"/> L	<input type="text"/> UE	<input type="text"/>	/5	<input type="text"/> R	<input type="text"/> LE	<input type="text"/>	/5	SMA	<input type="text"/>					
Sensory	<input type="text"/>				Mobility	<input type="text"/>				Cortison	<input type="text"/> Y	<input type="text"/> N	dose <input type="text"/>										
nTMS / FT	<input type="text"/>	Motor	<input type="text"/>	FT	<input type="text"/>	SMA	<input type="text"/>	FT	Lang	<input type="text"/>	FT	AP	<input type="text"/>	FT	Vision	<input type="text"/>	FT	Neglect	<input type="text"/>	FT	Face	<input type="text"/>	FT

SAFETI FIRST CRF 0 - CA.xlsx

08.12.18

	Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer	
---	---	---

Patient DOB

D	D	M	M	Y	Y
---	---	---	---	---	---

 DOS

D	D	M	M	Y	Y
---	---	---	---	---	---

iMRI

T1CE	FLAIR	DTI32	EPI-DWI	TSE-DWI	DSC-P	MRS
------	-------	-------	---------	---------	-------	-----

IONM

tcMEP	DCS-B	DCS-M	DSCS-M	AEP	VII EMG
-------	-------	-------	--------	-----	---------

Awake

DCS-B	DCS-M	DSCS-M	Motor	SMA	Language	AP	
-------	-------	--------	-------	-----	----------	----	--

Initial IONM-Motor

Intensity (I)	mA
---------------	----

Amplitude (A)	µV
---------------	----

Latency (L)	ms
-------------	----

Initial IONM-Language

Intensity (I)	mA
---------------	----

Positive control	Y	N
------------------	---	---

Motor events

I	A	L	Time	Duration	Recovery	RR	Med	Ramsay	Reason	Reaction

Language - SMA - AP - AEP - VII events

I	Time	Error	Duration	Recovery	RR	Med	Ramsay	Reason	Reaction

Positive sites acquired

Y	N
---	---

Anatomical location in case of N

Incision

H	H	M	M
---	---	---	---

 STS

min

 Resection

min

 Mapping

min

 Awake

min

iMRI door closed

H	H	M	M
---	---	---	---

 iMRI door opened

H	H	M	M
---	---	---	---

 door-to-door

min

spongostan-to-spongostan

min

Ischemia in iMRI

Y	N
---	---

 Location

--

Expected EOR

%

 Actual EOR

%

 Resection after iMRI

Y	N
---	---

 Location

--

Surgical complications

--

Anesthesiological complications

--

	Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer	
---	---	---

Patient DOB DOS

PACU 1 hour

Cognition: Psychomot CN

Vision: VA VF L R

Language ON /3

Motor R UE /5 R LE /5 L UE /5 R LE /5 SMA

Sensory Cortison dose

PACU 6 hour

Cognition: Psychomot CN

Vision: VA VF L R

Language ON /3

Motor R UE /5 R LE /5 L UE /5 R LE /5 SMA

Sensory Cortison dose

POD 1

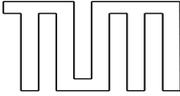
Cognition: Psychomot CN

Vision: VA VF L R

Language ON /3 KPS %

Motor R UE /5 R LE /5 L UE /5 R LE /5 SMA

Sensory Mobility Cortison dose

	Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer	
---	---	---

Patient DOB DOS

POD 5

MRI	POD	1	2	later	T1CE	FLAIR	DTI32	EPI-DWI	TSE-DWI	DSC-P	MRS
Ischemia in iMRI	Y	N	Location					EOR	%		

Seizures focal gener. >1 AED

Cognition: Psychomot CN

Vision: VA VF L R Ophthalm. department

Language ON /3 Events KPS %

Motor /5 /5 /5 /5 SMA

Sensory Mobility Cortison dose

DoD

Seizures focal gener. >1 AED

Cognition: Psychomot CN

Vision: VA VF L R Ophthalm. department

Language ON /3 Events KPS %

Motor /5 /5 /5 /5 SMA

Sensory Mobility Cortison dose

Complications

Histopathology

	Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer	
---	---	---

Patient DOB

D	D	M	M	Y	Y
---	---	---	---	---	---

 DOS

D	D	M	M	Y	Y
---	---	---	---	---	---

> POM 1

MRI	POM	1	3	later	T1CE	FLAIR	DTI32	EPI-DWI	TSE-DWI	DSC-P	MRS
Ischemia in iMRI		Y	N	Location			Recurrence		Y	N	

Seizures

Y	N
---	---

 focal gener. >1

Y	N
---	---

 AED

Y	N
---	---

Cognition:

P	T	P	S
---	---	---	---

 Psychomot CN

Vision: VA

R	L
---	---

 VF L

UT	LT	UN	LN
----	----	----	----

 R

LN	UN	LT	UT
----	----	----	----

 Ophthalm. department

Y	N
---	---

Language

0	1	2	3	A	B
---	---	---	---	---	---

 ON /3 Events KPS %

Motor

R	UE	/5	R	LE	/5
---	----	----	---	----	----

L	UE	/5	R	LE	/5
---	----	----	---	----	----

 SMA

Sensory Mobility Cortison

Y	N	dose
---	---	------

	Neurochirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer	
---	---	---

Patient DOB DOS

POM3		D	M	M	Y	Y															
MRI	POM	1	3	later	T1CE	FLAIR	DTI32	EPI-DWI	TSE-DWI	DSC-P	MRS										
Ischemia in iMRI		Y	N	Location					Recurrence	Y	N										

Seizures	Y	N	focal	gener.	>1	Y	N	AED	Y	N										
Cognition:	P	T	P	S	Psychomot					CN										
Vision: VA	R	L	VF	L	UT	LT	UN	LN	R	LN	UN	LT	UT	Ophthalm. department	Y	N				
Language	0	1	2	3	A	B	ON	/80	Events					KPS						
Motor	R	UE	/5	R	LE	/5	L	UE	/5	R	LE	/5	SMA							
Sensory					Mobility					Cortison	Y	N	dose							

nTMS / FT Motor FT SMA FT Lang FT AP FT Vision FT Neglect FT Face FT

POM6		D	M	M	Y	Y															
MRI	POM	1	3	later	T1CE	FLAIR	DTI32	EPI-DWI	TSE-DWI	DSC-P	MRS										
Ischemia in iMRI		Y	N	Location					Recurrence	Y	N										

Seizures	Y	N	focal	gener.	>1	Y	N	AED	Y	N										
Cognition:	P	T	P	S	Psychomot					CN										
Vision: VA	R	L	VF	L	UT	LT	UN	LN	R	LN	UN	LT	UT	Ophthalm. department	Y	N				
Language	0	1	2	3	A	B	ON	/80	Events					KPS						
Motor	R	UE	/5	R	LE	/5	L	UE	/5	R	LE	/5	SMA							
Sensory					Mobility					Cortison	Y	N	dose							

nTMS / FT Motor FT SMA FT Lang FT AP FT Vision FT Neglect FT Face FT

POM12		D	M	M	Y	Y															
MRI	POM	1	3	later	T1CE	FLAIR	DTI32	EPI-DWI	TSE-DWI	DSC-P	MRS										
Ischemia in iMRI		Y	N	Location					Recurrence	Y	N										

Seizures	Y	N	focal	gener.	>1	Y	N	AED	Y	N										
Cognition:	P	T	P	S	Psychomot					CN										
Vision: VA	R	L	VF	L	UT	LT	UN	LN	R	LN	UN	LT	UT	Ophthalm. department	Y	N				
Language	0	1	2	3	A	B	ON	/80	Events					KPS						
Motor	R	UE	/5	R	LE	/5	L	UE	/5	R	LE	/5	SMA							
Sensory					Mobility					Cortison	Y	N	dose							

nTMS / FT Motor FT SMA FT Lang FT AP FT Vision FT Neglect FT Face FT