

Aus der
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Florian Ringel

**Intraoperatives Neuromonitoring bei
elektiven zerebralen Aneurysma-Operationen:
Effektiv oder redundant?**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sophia Bergen, geb. Laskowski

aus
Bremerhaven

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: PD Dr. Tobias Greve
Mitberichtersteller: Prof. Dr. Stefan Zausinger
PD Dr. Bogdana Suchorska

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2025



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Bergen, Sophia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Intraoperatives Neuromonitoring bei elektiven zerebralen Aneurysma-Operationen: Effektiv oder redundant?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.07.2025

Ort, Datum

S. Bergen

Unterschrift Sophia Bergen



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Bergen, Sophia

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Intraoperatives Neuromonitoring bei elektiven zerebralen Aneurysma-Operationen:
Effektiv oder redundant?**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 17.07.2025

Ort, Datum

S. Bergen

Unterschrift Sophia Bergen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Zusammenfassung	2
1 Einleitung	3
2 Grundlagen - Intrakranielle Aneurysmen	4
2.1 Epidemiologie und Ätiologie	4
2.2 Symptome	4
2.3 Diagnostik	5
2.4 Risikofaktoren	7
2.5 Therapieindikation	8
2.6 Aneurysmaversorgung	9
3 Grundlagen - Intraoperatives Neuromonitoring	11
3.1 Motorisch evozierte Potentiale (MEP)	11
3.2 Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)	12
3.3 Störfaktoren	13
4 Zielsetzung	16
5 Erhebung der Patientendaten und Methoden	17
5.1 Studienaufbau	17
5.2 Erfassung der Patientendaten	17
5.3 Erhebung der elektrophysiologischen Daten	19
5.4 Die Clipping-Operation	22
5.5 Postoperatives Management	23
5.6 Statistische Methoden	24
6 Ergebnisse	27
6.1 Demographische Daten der Patientenkollektive	27
6.2 Das IONM - statistische Kennwerte	31
6.3 Das Outcome vor und nach IONM-Einführung	37
6.4. Die Risikostratifizierung der Potentialänderungen und Defizite	40
6.5 Einflussfaktoren auf das IONM	47
7 Diskussion	53
7.1 Outcome der vorliegenden Arbeit	53
7.2 Outcome - Überblick und Vergleich	54
7.2.1 Die Variabilität der Studienergebnisse	56
7.3 Limitationen des IONM	57
7.3.1. Aneurysmalokalisation	58
7.3.2. Sensitivität von SEP	59
7.3.3. Temporäres Clipping, Ruptur und Ischämie	59
7.3.4. Die chirurgische Intervention	60
7.3.5. Fehlende Standardisierung des intraoperativen Monitorings	61
7.4 Die Verbesserung des Outcomes – ein Ausblick	62
Literaturverzeichnis	65

Abbildungsverzeichnis	73
Tabellenverzeichnis	75
Danksagung	77
Lebenslauf	78
Publikationsliste	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3D-TOF	3D Time-of-Flight
ACA	Arteria cerebri anterior
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EP	Evoziertes Potential
FNR	Falsch negative Rate
GDC	Guglielmi Detachable Coil
IAR	Intraoperative Ruptur
ICA	Arteria cerebri interna
ICG-FA	Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
LSA	Arteria Lentikulostrata
LR	Likelihood-Ratio
MAC	Mittlerer alveolärer Konzentrations-Richtwert
MCA	Arteria cerebri media
MEP	Motorisch evoziertes Potential
M. Tibialis ant.	Musculus Tibialis anterior
M. Abductor poll. Brevis	Musculus abductor pollicis brevis
MRT	Magnetresonanztomographie
nIONM	Patientenkollektiv ohne intraoperatives Neuromonitoring
N. Medianus	Nervus Medianus
NPV	Negativ prädiktiver Wert
N. Tibialis	Nervus Tibialis
PCOM	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RCA	Arteria communicans anterior (Ramus communicans anterior)
SAB	Subarachnoidalblutung
STABW	Standardabweichung
TCCS	transkranielle Farbduplexsonographie
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TES	Transkranielle elektrische Stimulation
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
UE	Untere Extremität

ZUSAMMENFASSUNG

Das intraoperative Monitoring (IONM) gehört in vielen Bereichen der Neurochirurgie zu einer standardisierten neurophysiologischen intraoperativen Überwachung, um die neuronale Reizleitung während intraoperativer Eingriffe zu überprüfen. Vor allem bei komplexen neurochirurgischen Eingriffen an Rückenmark und Hirnstamm oder arteriovenösen Malformationen, ist das IONM fester Bestandteil der intraoperativen Überwachung. Ziel des IONM ist es, intraoperative Veränderungen der neuronalen Reizleitung infolge einer Gewebeschädigung, zum Beispiel durch Ischämie oder Hypoxie frühzeitig intraoperativ zu detektieren, um mögliche Gegenmaßnahmen zu ergreifen und so das Komplikationsrisiko zu minimieren, sowie postoperative Defizite zu verhindern^{1,2}. In dieser Arbeit wird die Zuverlässigkeit des IONM bei elektiven zerebralen Aneurysma-Operationen bewertet. Hierfür wird retrospektiv das Outcome der elektiven Aneurysma-Operationen mit IONM (2011-2014) mit dem Outcome des Patientenkollektivs vor Einführung des IONM (2007-2010) verglichen. Von den 138 zerebralen Aneurysma-Operationen mit IONM kam es in 18 (13,0%) Operationen zu einem neuen postoperativen neurologischen Defizit. In den 136 Operationen ohne IONM belief sich die Anzahl der postoperativen Defizite auf 17 (12,5%). Es zeigte sich, dass keine signifikante Reduktion intraoperativer Defizite durch die Implementierung von IONM bei elektiven Aneurysma-Operationen erzielt werden konnte. Weder Sensitivität (33,3%) noch positiv prädiktiver Wert (33,3%) erreichten akzeptable Werte. Die Spezifität lag bei 90,9%. Darüber hinaus war eine hohe Rate an falsch-negativen Befunden festzustellen (66,7%). Mehr als die Hälfte aller Defizite, die potenziell durch das IONM erkannt werden sollten, wurden nicht korrekt als solche detektiert. Darüber hinaus wurden unter den Fällen, in denen intraoperative Amplitudenminderungen auftraten, zusätzliche Einflussfaktoren wie temporäres Clipping, Ruptur oder Medikamente notiert. Ein falsch positives IONM-Ereignis wurde in zwölf (8,7%) Operationen registriert. Es wird angenommen, dass für diese Ereignisse Störfaktoren wie Narkosegas, Rupturen und temporäres Clipping verantwortlich sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die alleinige Verwendung von IONM nicht zu einem verbesserten Outcome in elektiven zerebralen Aneurysma-Operationen führen kann. Allerdings fand in der IONM-Gruppe eine häufigere Anwendung des temporären Clippings statt (IONM: 30, nIONM: 4). Es wird angenommen, dass das Monitoring den Operateuren mehr Sicherheit in ihrer Operationstechnik (z. B. temporäres Clipping) bot. Daher wird empfohlen, das IONM gezielt bei Hochrisiko-Patienten, spezifischen Aneurysma-Operationen und Interventionen einzusetzen, um Fehlmessungen zu vermeiden. Intraoperatives Monitoring mittels Indocyanin grün-Fluoreszenzangiographie (ICG-FA), Doppler-Sonographie und CT-Angiographie dienen dem Operateur darüber hinaus als sichere Ischämie-Diagnostik und können als sichere Anwendungsmethode auch in elektiven Aneurysma-Operationen hinzugezogen werden^{3,4}.

1 EINLEITUNG

Das IONM gehört in vielen Bereichen der Neurochirurgie zum Behandlungsstandard bei neurochirurgischen Eingriffen. Ziel des IONM ist es, intraoperative Veränderungen der neuronalen Reizleitung zu erkennen und Rückschlüsse auf pathophysiologische Vorgänge zu ziehen^{2,5-8}. Hierdurch sollen irreversible Gewebeschäden verhindert werden und das Risiko postoperativer Komplikationen minimiert werden. Vor allem bei komplexen neurochirurgischen Gefäßeingriffen, beispielsweise an AV-Malformationen oder Eingriffen bei Rückenmark- oder Hirnstamm-Tumoren, ist das IONM fester Bestandteil in der Operation⁹⁻¹³. In Bezug auf den häufig durchgeführten neurovaskulären Eingriff des elektiven Clippens von nicht rupturierten Aneurysmen, ist der positive Einfluss jedoch nur unzureichend erforscht². Die IONM-Sensitivität wird sehr unterschiedlich bewertet und häufig nur an einer kleinen Zahl an Patienten bemessen^{6,7,14}. Ziel dieser Arbeit war es, durch eine hohe Patientenzahl die Zuverlässigkeit des IONM für die Patientensicherheit zu bewerten. Mittels retrospektiver Studie wurde das neurologische Outcome einer Kohorte vor IONM-Einführung mit einer Kohorte nach routinemäßiger IONM-Einführung verglichen. In den darauffolgenden Abschnitten werden die Grundlagen über intrakranielle Aneurysmen (Ätiologie, Symptome, Diagnostik und Risikofaktoren) erklärt und zudem das IONM, die Aneurysma-Operation sowie Störfaktoren beschrieben. Im Methodenteil wird der Studienaufbau und die Datenakquirierung erläutert und die statistischen Methoden der Arbeit aufgezeigt. Abschließend werden die Ergebnisse vorgestellt und diskutiert. Ziel der Arbeit ist es, einen umfassenden Überblick über das IONM in elektiven Aneurysma-Operationen zu geben und zu überprüfen, ob das IONM in elektiven Aneurysma-Operationen regulär angewendet werden sollte. Durch die hohe Anzahl an Patienten war es möglich, viele Rückschlüsse über das IONM zu ziehen, die in dieser Arbeit erläutert werden.

2 GRUNDLAGEN - INTRAKRANIELLE ANEURYSMEN

Ein Aneurysma ist die pathologische Ausbuchtung einer arteriellen Gefäßwand. Man unterscheidet hierbei zwischen erworbenen und kongenital angelegten Aneurysmen, sowie intrakraniellen von extrakraniellen Aneurysmen. Im Folgenden werden ausschließlich intrakranielle Aneurysmen betrachtet.

2.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Intrakranielle Aneurysmen treten in der weltweiten Bevölkerung mit einer Prävalenz von 3,2% auf ^{15,16}. Hierbei handelt es sich größtenteils um im Lebensalter erworbene Aneurysmen. Zerebrale Aneurysmen im Kindesalter sind sehr selten ¹⁷. In der Mehrzahl der Fälle bleiben zerebrale Aneurysmen lange Zeit unentdeckt und werden erst bei zunehmendem Rupturrisiko (Wachstum/Größe, Bluthochdruck, etc.) symptomatisch ^{15,18}. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose eines Aneurysmas, rupturiert oder nicht rupturiert, beträgt 50 Jahre ¹⁶. Die Ursachen für die Entstehung eines Aneurysmas hängt zum einen von genetischen Faktoren (Geschlecht, Alter, familiäre Prädisposition, Gefäß- und Bindegewebserkrankungen) ab, zum anderen von beeinflussbaren Faktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotin- und Drogenabusus, Alkoholkonsum und oraler Kontrazeptiva-Einnahme zusammen ^{15,16,18-20}. Zudem können Infektionen und Traumata die Ausbildung von Aneurysmen begünstigen. Rinkel und Vlak et al. stellten fest, dass die Prävalenz für Aneurysmen bei Frauen höher ist als bei Männern und ein fortgeschrittenes Lebensalter das Risiko einer Aneurysma-Bildung und Ruptur erhöht. Des Weiteren besitzen Verwandte ersten Grades ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung weiterer Aneurysmen ^{15,16,21}. Zu den genetisch bedingten Erkrankungen, die mit der Ausbildung von Aneurysmen einhergehen, gehören die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), multiple endokrine Neoplasie Typ 1, Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, Marfan Syndrom und Neurofibromatose Typ 1 ^{15,16,18,19,22}. Je mehr Risikofaktoren ein Patient aufweist, umso höher ist das Risiko, ein Aneurysma während seiner Lebenszeit zu entwickeln. Rinkel empfiehlt daher ein Screening bestimmter Risikogruppen, bspw. ADPKD-Patienten und Geschwister, bei denen bereits zwei oder mehr Geschwister eine SAB auf dem Boden eines Aneurysmas hatten ¹⁵.

2.2 SYMPTOME

Ein zerebrales Aneurysma ist in der Mehrzahl nicht anhand typischer klinischer Symptome zu diagnostizieren. In circa 85% der Fälle werden Aneurysmen erst bei einer Subarachnoidalblutung (SAB) durch eine Aneurysma-Ruptur entdeckt ^{18,23}. Diese zumeist atraumatische Blutung tritt mit einer Inzidenz von ca. 6 - 9/100.000 Einwohner pro Jahr auf ^{18,23}. Als weitere atraumatische Blutungen können auch intrazerebrale Blutungen (durch bspw. MCA-Aneurysmen) oder Ventrikeleinblutungen (bspw. PICA-, RCA-, distale Basilaris-Aneurysmen) im Rahmen von Rupturen auftreten. Alle diese Blutungen führen meist zu

(SAB-)typischen Symptomen mit akuten neurologischen Ausfällen, Cephalgie, Meningismus, Hemiplegie bis hin zu Somnolenz und Koma. Mögliche neurologische Symptome bei unrupturierten Aneurysmen sind fokale Defizite aufgrund von Kompression benachbarter Strukturen durch das Aneurysma (bspw. N. oculomotorius, N. opticus, N. trochlearis, N. abducens, N. trigeminus). Hierbei kann es zu Ptosis, Diplopie, absoluter Pupillenstarre, Sehstörung, Trigeminus-Neuropathie und Sensibilitätsstörung kommen. In seltenen Fällen führen Aneurysmen auch zu Hirnstammkompression mit Hemiparesen und Koordinationsstörungen^{20,23}. Durch veränderte Strömungsverhältnisse und Thrombenbildung im Aneurysmasack kann es zudem zu Embolien mit konsekutiven transienten ischämischen Attacken mit Kopfschmerzen, homonymer Hemianopsie, Amaurosis fugax, Bewusstseinsminderung oder Krampfanfällen kommen^{20,23}.

2.3 DIAGNOSTIK

An erster Stelle steht bei Verdacht eines Aneurysmas eine systematische (Fremd-) Anamnese nach möglichen neurologischen Symptomen und Risikofaktoren. Danach sollte der neurologische Status mit klinischer Untersuchung erhoben werden. Der Nachweis eines Aneurysmas kann mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder CT-/ MRT-Angiographie erfolgen. Goldstandard für eine präzise Beurteilung der Aneurysma-Konfiguration, -Größe und -Lokalisation ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA)²⁴⁻²⁸. Diese bietet die höchste Sensitivität und Spezifität in der Aneurysma-Diagnostik^{29,30}. Bei Kontrastmittelallergie erfolgt eine MRT-Angiographie. Besteht eine familiäre Prädisposition, wird nach individueller Entscheidung ein Aneurysma-Screening empfohlen. Dies gilt für Familienangehörige, in denen zwei oder mehr Verwandte ersten Grades ein zerebrales Aneurysma besitzen oder bereits eine SAB erlitten haben. Ziel des Screenings ist das frühzeitige Erkennen von Aneurysmen und die mögliche Verhinderung von Komplikationen^{23,30-33}.

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA ist eine invasive Untersuchungsmethode aus der Projektionsradiographie, die eine detaillierte Gefäßdarstellung bietet. Bei der DSA erfolgt, unter örtlicher Betäubung der Punktionsstelle, die arterielle Katheterisierung der Arteria femoralis und die Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel. Das Kontrastmittel wird in den venösen und arteriellen Hirngefäßen durch Röntgenaufnahmen in Einzelserien mit zeitlich gestaffelten Röntgenbildern, wie in einer Filmsequenz, sichtbar gemacht. Durch die Aufnahme des Kopfes vor und nach Gefäßkontrastierung kann mittels digitaler Subtraktion die Eliminierung des Hintergrundes mit den umliegenden Skelett- und Weichteilstrukturen erfolgen. Am Ende der digitalen Bearbeitung werden ausschließlich die Gefäße überlagerungsfrei dargestellt. Grundsätzlich sollte die angiographische Darstellung aller vier hirnversorgenden Gefäße erfolgen, um mögliche weitere Aneurysmen zu diagnostizieren. Je nach Gefäßverhältnisse werden 30 - 60 Minuten für die invasive Diagnostik benötigt. Ein Vorteil der digitalen

Subtraktionsangiographie ist die direkte Interventionsmöglichkeit bei nachweislichen Stenosen oder Blutungen, sowie die hohe Sensitivität und Spezifität der Diagnostik. Als Nachteile sind zum einen der Zeitaufwand zu nennen, das jodhaltige Kontrastmittel (relativ kontraindiziert bei Niereninsuffizienz, Schilddrüsenüberfunktion und Patienten mit Kontrastmittelallergie) sowie die Invasivität der Diagnostik. Während und nach einer DSA-Untersuchung kann es unter Umständen zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen. Durch das Verschleppen von Thromben oder durch Gefäßverletzungen kann es zu ischämischen oder hämorrhagischen Infarkten kommen. Vor allem bei der Darstellung kleiner Aneurysmen besteht ein erhöhtes Rupturrisiko^{34,35}. Die Abbildung 1 zeigt eine DSA-Darstellung mit ICA-Aneurysma prä- und postoperativ. Das Aneurysma wird durch das Kontrastmittel ausgefüllt und wird daher häufig als sackartiges Gebilde am Blutgefäß bezeichnet.

Computertomographische Angiographie und Magnetresonanz - Angiographie (CTA/MRA)

CTA und MRA sind beides nichtinvasive Techniken, die durch eine immer höher werdende Sensitivität aufgrund verbesserter Technologien und Datenverarbeitung (3D-Multislice, 3D-TOF) in den Vordergrund treten. Vor allem bei Verlaufsbeobachtungen und im Rahmen eines Aneurysma-Screenings haben diese Methoden im klinischen Alltag einen immer größer werdenden Stellenwert. In ihrer Sensitivität und Spezifität unterscheiden sich CTA und MRA nur sehr geringfügig voneinander^{28,36-38}. Im Falle symptomatischer Aneurysmen (Blutung, transitorische ischämische Attacke (TIA), Nervenkompression) ist die CTA aufgrund hoher Verfügbarkeit und schneller Durchführbarkeit eine in der Routine eingesetzte Methode^{27,39}. In der Nachkontrolle ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Goldstandard bei geplanten postoperativen Verlaufskontrollen (wie in Abbildung 1, Bild B dargestellt). Auch ist das CT oder MRT bedeutend in der Darstellung postoperativer Komplikationen wie beispielsweise Ischämien (Abbildung 1, Bild C) oder Aneurysmarupturen mit Blutungen.



Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die Diagnostik mittels DSA vor und nach Aneurysmaversorgung. Dargestellt wird in Bild A ein ICA-Aneurysma mittels DSA. Bild B zeigt die DSA nach geclipptem Aneurysma. Bild C stellt eine frische Ischämie in den anterioren Basalganglien dar. (PD Dr. Greve, Bilddateien, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik LMU München, 2022).

2.4 RISIKOFAKTOREN

In bis zu 85% der Fälle ist eine Aneurysmaruptur Ursache einer nicht traumatischen SAB^{40,41}. Demzufolge ist das größte Risiko einer Aneurysma-Erkrankung eine spontane Ruptur mit konsekutiver Subarachnoidalblutung. Das jährliche Rupturrisiko variiert je nach Aneurysma-Lokalisation, -Größe und -Wachstum, Konfiguration, Rezidivkrankung und familiärem Risiko³². Über 85% der Aneurysmen befinden sich im vorderen Kreislauf des Circulus arteriosus cerebri^{32,42-44}. Die genauen Lokalisationen sind (in absteigender Reihenfolge): Ramus Communicans anterior (RCA), A. Communicans posterior (PCOM) die aus der A. Carotis interna (ACI) hervorgeht und die A. Cerebri media (MCA). In 15 % der Fälle handelt es sich um ein Aneurysma des hinteren Kreislaufs. Prädilektionsstellen finden sich hier in absteigender Häufigkeit: A. Basilaris, A. Cerebellaris superior (SCA), A. Cerebellaris anterior inferior (AICA), A. Cerebellaris posterior inferior (PICA). Aneurysmen im hinteren Kreislauf neigen in einem höheren Maße zu Rupturen und intraoperativen Komplikationen als Aneurysmen im vorderen Kreislauf^{22,23,32,42}. Die Konfiguration von Aneurysmen ist sehr heterogen. Man differenziert diese in sakkulär, breitbasig sowie einfach oder mehrfach lobuliert, wobei letztere ein höheres Rupturrisiko besitzen und häufiger im hinteren, vertebrobasilären Kreislauf zu finden sind^{18,22}. Die Aneurysmagröße gilt als einer der entscheidenden Faktoren für eine mögliche Ruptur und ist der häufigste Grund für die Entscheidung einer elektiven Behandlung mittels Clipping oder Coiling. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie besagt: Je größer ein Aneurysma, desto größer das Rupturrisiko. Kleine Aneurysmen haben folglich ein geringeres jährliches Rupturrisiko als größere Aneurysmen²⁵. Als kleine Aneurysmen werden Aneurysmen von einer Größe von 5 - 7 mm definiert^{25,31,32,45}. In der ISUIA-Studie lag das kumulative 5-Jahres Rupturrisiko bei Aneurysmen < 7 mm (mit Lokalisation in ACA, MCA, ICA) ohne frühere SAB bei 0,0% und bei Z.n. stattgehabter SAB, bei circa 1,5% pro Jahr⁴⁵. Die ISUIA-Studie zählt mit zu den größten prospektiven, nicht randomisierten Studien bezüglich zerebraler Aneurysmen, die den systematischen Verlauf von Patienten mit rupturiertem Aneurysma verfolgte. Nach der ISUIA-Studie sind viele weitere Studien publiziert worden, in denen Rupturrisiken auf einzelne Gruppen oder spezielle Pathologien begrenzt wurden (bspw.: Größenprogredienz, Japanisches Patientenkollektiv, etc.). Wiebers und Jeong et al. beschreiben die Rupturrisiken der cerebralen Aneurysmen der Größe von 7 – 12 mm mit einem jährlichen Rupturrisiko von 1,1% - 3,3%^{31,32}. Giant-Aneurysmen (> 25 mm) besitzen demnach das höchste Rupturrisiko von 8,0 - 9,0% pro Jahr. Innerhalb von fünf Jahren weisen Giant-Aneurysmen bereits ein Rupturrisiko von circa 40% auf. Giant-Aneurysmen der A. communicans posterior haben sogar ein 50% -iges 5-Jahres-Rupturrisiko^{16,19,45,46}. Mittels des PHASES-Risk-Score kann das individuelle 5-Jahres-Risiko einer Ruptur berechnet werden. Hier fließen die Parameter Ethnie, Alter (</>70 Jahre), arterieller Hypertonus, Aneurysma-Größe und -Lokalisation ein. Er ist online durch einen Kalkulator berechenbar⁴⁷. Darüber hinaus wurde auch ein ISUIA-Kalkulator und UCAS-Kalkulator (spezifisch für SAB)

entwickelt, um das Rupturrisiko zu berechnen und eine weitere Entscheidungshilfe für eine mögliche Operation zu geben ⁴⁷.

Aneurysma-Größe (mm)	Kumulatives Rupturrisiko / 5 Jahre
< 7 mm, ohne frühere SAB	0,0%
< 7 mm, mit früherer SAB	1,5%
7- 12 mm	2,6%
13 - 24 mm	14,5%
>25 mm	40%

Tabelle 1: Kumulatives 5-Jahres-Rupturrisiko in Abhängigkeit der Aneurysma-Größe in ICA, MCA, ACA und AcomA nach der ISUIA-Studie ³¹.

2.5 THERAPIEINDIKATION

Ziel einer Intervention ist die Risikoreduktion einer möglichen Ruptur und deren Folgeschäden. Die Nutzen-Risiko-Beratung durch den Arzt ist eine individuelle Therapieentscheidung zwischen einer therapeutisch-prophylaktischen Intervention, mit möglichen Operationsrisiken, gegenüber einer abwartenden Haltung mit jährlich steigendem Rupturrisiko ^{31,48}. Durch die bekannten Kohortenstudien (ISUIA, UCAS und SUAVE) konnten Therapieempfehlungen erstellt werden. Orientierend an diesen Studiendaten sind die *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie* und viele weitere Guidelines wie bspw. die *Clinical Practice Guideline for the Management of Intracranial Aneurysms* durch Jeong et al. entstanden. Die unten genannte Empfehlung bildet maßgeblich die Leitlinien ab, welche sich an den vorliegenden Risikofaktoren einer möglichen Ruptur (Größe, Symptomatik, Lokalisation sowie Alter, Allgemein- und neurologischer Zustand des Patienten) orientieren ^{25,31,32,42,49}.

Indikation zur Behandlung:

- asymptomatisch, Größe ≥ 7 mm
- asymptomatisch, Lokalisation in der hinteren Zirkulation einschließlich A. communicans posterior
- asymptomatisch, Lokalisation in der A. communicans anterior
- symptomatisches Aneurysma jeglicher Größe
- Lebenserwartung mehr als 10 - 15 Jahre oder Alter des Patienten < 50 Jahre;
- bereits in der Vorgeschichte SAB erlitten

Eine individuelle Nutzen-Risiko-Therapieentscheidung wird empfohlen bei:

- Aneurysmagröße zwischen 5 - 7 mm
- schnelles Wachstum/Größenzunahme, Konfiguration (multilobulär, komplex, breiter Aneurysmahals)
- familiäre und vaskuläre Risikofaktoren
- Depressionen und Ängste, ausgelöst durch das Aneurysma

Den Patienten wird in Bezug auf ihre individuellen vaskulären Risikofaktoren zudem zu einer Veränderung ihres Lebensstils geraten (bspw. Alkohol- und Nikotinverzicht, Blutdrucksenkung, Gewichtsabnahme).

2.6 ANEURYSMAVERSORGUNG

Ein Pionier der Aneurysma-Chirurgie war Victor Horsley, der 1885 erstmals ein intrakranielles Aneurysma behandelte, in dem er die ipsilaterale Arteria Carotis interna ligierte⁵⁰. Harvey Cushing nutzte 1911 erstmalig einen „Silver-wire-Clip“ zum intrakraniellen Gefäßverschluss bei einer Blutungskomplikation in einer Hirntumor-Operation, bei der eine einfache Ligatur des Gefäßes nicht möglich war⁵¹. Erst einige Jahrzehnte später vollzog Walter Dandy am 23.03.1937 das erste geplante direkte kraniale Aneurysma-Clipping an der Arteria Carotis interna, indem er den Aneurysmahals mit einem V-förmigen Silberclip ligierte⁵². Walter Dandy etablierte hierdurch die Clipping-Operation an intrakraniellen Aneurysmen und eröffnete ein neues Fenster in der zerebralen Neurochirurgie. Komplikationen, die mit einer erhöhten Morbidität und Letalität einhergehen, sind die intraoperative Ischämie (durch temporäres Clipping/ fehlgesetzter Clip/ Vasospasmus), intraoperative Blutung (durch Ruptur), Status epilepticus (durch Vasospasmus/ fehlgesetzter Clip), Hydrozephalus, pulmonale oder kardiale Komplikationen und systemische Infektionen. Eine der Hauptkomplikationen, die intraoperative Ischämie, hat je nach Ausdehnung und zeitlichem Verlauf eine hohe Relevanz auf das postoperative Outcome und die Mortalität^{25,53,54}. Dementsprechend groß ist das Bemühen, das Ischämie-Risiko zu minimieren, indem man sich das IONM zu Nutze macht. In den letzten Jahrzehnten trat auch die endovaskuläre Versorgung von Aneurysmen in den Vordergrund. Galt zuvor die offene Kraniotomie als die einzige operative Möglichkeit für ein präzises Ausschalten von Aneurysmen, kam es im Zuge der technischen Entwicklung zu neuen Möglichkeiten nicht-invasiver Verfahren. Mitte der 1970er Jahre behandelte Serbinenko über 300 Patienten mittels ablösbarem (detachable) und nicht ablösbarem (non - detachable) Ballonkathetern am Circulus Willisii und zeigte die Möglichkeit des Verschlusses endosackulärer Aneurysmen unter Erhalt der zuführenden Arterie durch eine endovaskuläre Versorgung auf. Im März 1990 wurde das erste Coiling mittels Guglielmi Detachable Coil (GDC) durchgeführt, welches sich im Verlauf als Clipping-Alternative vor allem bei kleinen Aneurysmen (< 4 mm Aneurysma-Halsgröße) und Aneurysmen der hinteren Zirkulation etabliert hat⁵⁵. Das Coiling erfolgt unter angiographischer Darstellung durch den Vorschub eines Mikrokatheters über die Leiste bis zum Aneurysma. Mit Hilfe von Platinspiralen die sich zu

Coilmaschen formieren wird das Aneurysma ausgefüllt und durch Stase und Thrombosierung des Blutes zwischen den Platin-Maschen ausgeschaltet. Im Verlauf kommt es zu einer Endothelialisierung der Coilgrenze^{56,57}. Die Empfehlung für eine endovaskuläre Behandlung gilt für Patienten mit SAB, für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine offene Operation am Schädel, symptomatische intrakavernöse und extradurale in der Felsenbeinpyramide liegende Aneurysmen der ACI sowie für schwer clipbare Aneurysmen (vor allem im Basilaris-Stromgebiet)³². Des Weiteren entscheiden die patientenspezifischen Risikofaktoren wie Alter, Multimorbidität, Größe, Ort oder Thrombus im Aneurysma sowie die Nähe des Aneurysmahalses zum benachbarten Gefäß über die Versorgung^{32,55-57}.

3 GRUNDLAGEN - INTRAOPERATIVES NEUROMONITORING

In den 1940er Jahren beschrieb G.D. Dawson das erste Mal den Nutzen der neurologischen Aufzeichnung von evozierten Potentialen an Menschen, als er das somatosensorisch evozierte Potential (SEP) von der Kopfhaut eines Menschen, durch die Reizung des N. ulnaris, ableitete. Eine genauere Analyse der Potentiale wurde jedoch erst durch das elektronische Mittelungsverfahren 1951 möglich. Durch den ersten elektronischen Averager konnte Dawson das erste Ulnaris-SEP darstellen⁸. Hierbei wurden die zum Reiz in zeitlich fester Beziehung stehenden evozierten Potentiale aufsummiert und die nicht Reiz-korrelierenden evozierten Potentiale (Hintergrundaktivität) reduziert. Mit der Zeit etablierten sich diese Aufzeichnungen für die klinische Diagnostik und intraoperative Überprüfung der Integrität und Funktionalität der einzelnen Leitungsbahnen, vor allem in den Operationen am Rückenmark und an AV-Malformationen⁹⁻¹¹. Hierfür werden heutzutage nicht nur die sensiblen, sondern auch die motorisch evozierten Potentiale (MEP) durch eine adäquate externe Reizung einzelner Muskeln abgeleitet. Charakteristische Marker der evozierten Potentiale, die den neuronalen Status wiedergeben und intraoperativ eine Insuffizienz des Blutflusses (Ischämie) registrieren sollen, sind die Amplituden und die Latenzen von SEP und MEP. Diese Veränderungen werden während der neurochirurgischen Operation gemessen und ausgewertet.

3.1 MOTORISCH EVOZIERTE POTENTIALE (MEP)

In einer neurologischen Routineuntersuchung dienen evozierte Potentiale zur Überprüfung der funktionellen Integrität der motorischen Leitungsbahnen. Dies erfolgt durch die Stimulation evozierter Potentiale mittels transkranieller Magnetfeldpulsreizung (TMS). Diese Technik ist jedoch aufgrund der kontinuierlichen Reizapplikation und der medikamentösen Beeinflussung durch Narkotika während der Operation eines Aneurysmas nicht durchführbar. Für das IONM werden die motorisch evozierten Potentiale (MEP) mittels transkranieller elektrischer Stimulation (TES) erzeugt. Hierbei wird der Kortex über Kortexelektroden unter Verwendung einer repetitiven hochfrequenten Stimulation von vier bis sechs Pulsen elektrisch stimuliert, um durch eine zeitliche Summation des exzitatorischen postsynaptischen Potentials eine ausreichende Depolarisation an der motorischen Endplatte des α -Motoneurons zu erzeugen^{8,58}. Auf zellulärer Ebene werden die Axone von Betzschen Riesenpyramidenzellen im Gyrus praecentralis depolarisiert und Aktionspotentiale als elektrischer Reiz erzeugt. Dieser Reiz wird daraufhin über den Tractus corticospinalis, der die Capsula interna mit Thalamus und Putamen, Pedunculi cerebri und den Pons passiert fortgeleitet. In der Medulla oblongata kreuzt der Tractus corticospinalis auf die Gegenseite und wird dann zu den motorischen Vorderhornzellen in das Rückenmark geleitet. Im Vorderhorn des Rückenmarks erfolgt die erste synaptische Umschaltung und Reizübertragung auf das α -Motoneuron welches zur motorischen Endplatte zieht. Dort erfolgt die Reizweiterleitung mit Hilfe von Neurotransmittern, die zu einer Kontraktion des

Muskels führen^{59,60}. Zur Überprüfung der motorischen Leitungsbahn wird die MEP-Amplitude und -Latenz gemessen. Als signifikante MEP-Änderungen gelten eine Amplitudenminderung von > 30 - 50%, eine Latenzzunahme von 10% sowie eine Erhöhung der Reizschwelle um 20 mA⁶¹.

3.2 SOMATOSENSIBEL EVOZIERTE POTENTIALE (SEP)

Die kontinuierliche Aufzeichnung der somatosensiblen Potentiale während der Operation dient der raschen Registrierung und Überprüfung möglicher Ischämien und zerebraler Minderdurchblutung des somatosensiblen Systems und deren funktionellen Integrität. Als Warnkriterien gelten eine Amplitudenminderung um > 30 - 50% und eine Latenzzunahme von > 10 - 15%^{6,8,12,62}. Zur Beurteilung des SEP werden dick myelinisierte Spinalganglienzellafferenzen der Gruppe I und II (Haut-, Muskel- und Gelenkrezeptoren) elektrisch stimuliert und ein Aktionspotential generiert. Über das Hinterstrangsystem (Fasciculus gracilis/ cuneatus) wird dieses Potential zu den Hinterstrangkernen (Nuclei gracilis/ cuneatus) in die Medulla oblongata geleitet und dort zum Teil synaptisch auf das zweite Neuron umgeschaltet. Im Lemniscus medialis ziehen diese Potentiale auf die Gegenseite bis zum ventrobasalen Thalamus im Diencephalon. Hier erfolgt die Umschaltung auf das dritte Neuron des Tractus thalamocorticalis mit der Fortleitung in den Gyrus postcentralis, der primären sensiblen Rinde. In der spezifischen „kortikalen Projektionsregion“ findet die Verarbeitung der sensiblen Information statt. Dort können die höchsten Amplitudenableitungen des spezifischen Reizes gemessen werden. Die Potentiale spiegeln hierbei die postsynaptischen Potentialänderungen der aktivierten Neurone des somatosensiblen Kortex wider^{58,60,62}. Für die N. Medianus-Stimulation werden Oberflächenelektroden an der Handgelenksbeugeseite zwischen den Sehnen des M. Palmaris longus und dem M. Flexor carpi radialis appliziert und für die Stimulation des N. Tibialis Oberflächenelektroden unterhalb des Malleolus medialis angebracht. Am Kopf werden festhaftende Nadelelektroden befestigt. Da die Stimulation somatosensibler Nerven die doppelte Reizstärke der motorischen Reizschwelle benötigt, wird gleichzeitig zum somatosensibel evozierten Aktionspotential auch eine deutliche Muskelkontraktion des benachbarten Muskels (Daumen/ Groß- oder Kleinzehe) sichtbar. Für die Amplitudenmessung (in μV) wird am primären somatosensorischen Cortex die Potentialdifferenz nach der Peak-to-Peak-Methode an N20/P25 für den Nervus Medianus bds. gemessen. An den Punkten N33/P40 oder P40/N55 erfolgt die Amplitudenregistrierung für den Nervus Tibialis. Die Messung erfolgt immer an beiden Seiten im Seitenvergleich. Eine Amplitudendifferenz von > 55% im Seitenvergleich gilt als pathologisch. Abbildung 2 zeigt anhand eines Graphen, wie Latenz und Amplitude definiert sind. Die Latenz (ms) wird mittels Peak-Methode an N33, P40 (N. Tibialis) und an N20, P25 (N. Medianus) gemessen. Sie entspricht der Zeitspanne zwischen der Reizstimulation des Nervs und der Reizantwort mit Registrierung des Potentials am somatosensorischen Kortex^{58,62}. Die Differenz zwischen dem ersten Peak (N1) und dem darauf folgenden Peak (P1) wird als Amplitude bezeichnet. Sie dient als Maß für die Stärke der Reizantwort und kann

Hinweise auf die Integrität der Nervenleitung geben. Als Referenzwertangabe dient die Ausgangsmessung (vor dem Hautschnitt). Ziel der Messung ist zudem, dass das elektrische Potential wieder zum Ausgangsniveau zurückkehrt. Läsionen im Bereich der thalamokortikalen Bahn, sowie in der Region des Gyrus postcentralis, sollten durch eine Erniedrigung oder Verlust des kortikalen SEP nach kontralateraler Medianus-/ Tibialis-Stimulation erkennbar sein⁶³⁻⁶⁵. Neuloh und Schramm gaben hierzu an, dass das SEP in der intrakraniellen Aneurysmachirurgie nur unzuverlässige Ergebnisse über postoperative Komplikationen liefern könne⁵. Die häufig auftretenden kapsulären Infarkte sind vielfach nicht zu detektieren und führen zu falsch negativen Ergebnissen. Vor allem in Aneurysma-Operationen des hinteren Kreislaufes hat ein SEP-Monitoring laut Neuloh und Schramm nur eine geringe Aussagekraft, da sich in diesem gefährdeten operativen Gefäßgebiet wenig somatosensible Bahnen befinden⁵. Um die Zuverlässigkeit der Ischämiediagnostik zu erhöhen, wurde das IONM durch die MEP-Ableitung ergänzt^{5,63-65}.

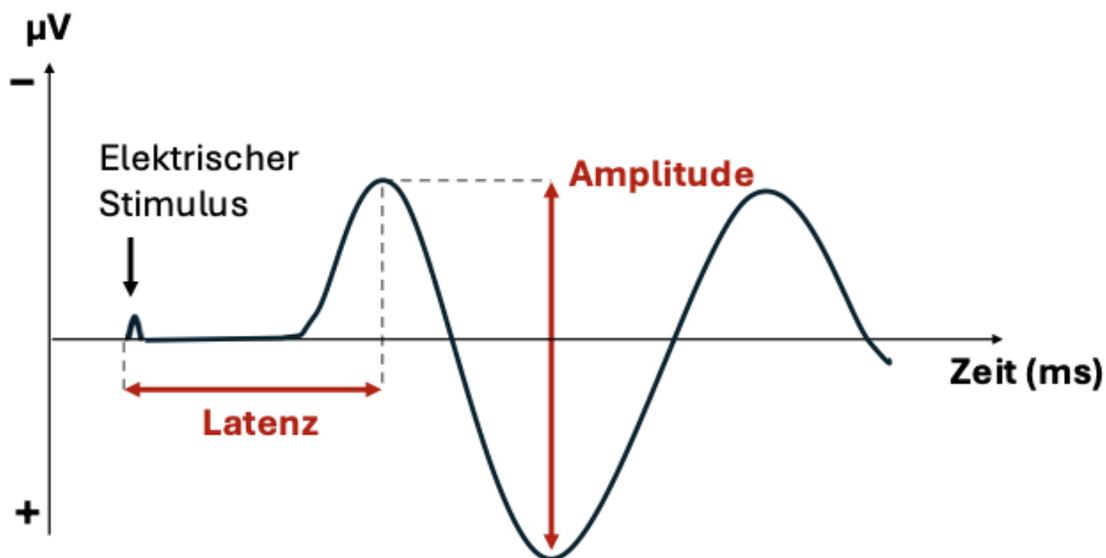


Abbildung 2: Grafische Darstellung zur Ermittlung von Latenz und Amplitude des evozierten Potentials nach der Peak-to-Peak Methode. Die Latenz wird definiert als Zeit vom Stimulus bis zum ersten deutlichen Peak. Die Amplitude berechnet sich aus der Differenz zwischen dem ersten negativen Peak (N1) und dem darauf folgenden positiven Peak (P1). Sie dient als Maß für die Stärke der neuronalen Antwort und kann Hinweise auf die Integrität der Nervenleitung geben. Die Latenz dient als Maß für die Geschwindigkeit und gibt durch die Zeit der Verzögerung Hinweise auf eine neuronale Schädigung⁵⁸. Eigene Darstellung.

3.3 STÖRFAKTOREN

Wie jede Untersuchungsmethode ist auch das IONM anfällig für Fehler und Störfaktoren. Bei der Interpretation von Amplituden- und Latenz-Änderungen sollten zuerst systemische oder technische Störfaktoren als Ursachen ausgeschlossen werden, bevor Rückschlüsse auf eine chirurgische Maßnahme gezogen werden⁵. Beispielsweise können inadäquate Untersuchungstechniken, eine falsche Polung der

Stimulationselektrode, niedrige Reizstärken oder auch eine erniedrigte Hauttemperatur, zu Latenzverzögerung führen. Eine Hypothermie hat laut Rossi et al. einen bedeutenden negativen Einfluss auf das IONM⁶⁶. Rossi et al. beschreiben eine exponentielle Latenzzunahme ab einer Temperaturreduktion von < 30 °C⁶⁶. Weitere Faktoren sind Hypotension und Hypoxie, da auch sie die Hirnaktivität herabsetzen und eine MEP- und SEP-Amplitudenminderung auslösen können. Eine zusätzliche Beeinträchtigung der Potentialableitung geschieht durch Narkosegase. Diese können die Reizleitung und somit das IONM negativ beeinflussen. In der Anästhesie gilt daher ein mittlerer alveolärer Konzentrations-Richtwert (MAC) von < 0,5 als Voraussetzung für eine vom Anästhesisten ausgeübte minimale Beeinflussung des IONM durch Narkosegase. Dahingehend sollte auf eine konstant bleibende Narkosetiefe geachtet werden, da auch Schwankungen in der Narkosetiefe mit Potential-Änderungen einhergehen können^{58,62,64,67}. Im folgenden Abschnitt wird dieser Einfluss genauer betrachtet.

Hypnotika

Volatile Hypnotika wie Isofluran, Enfluran, Sevofluran oder Desfluran sind zwar für die Anästhesie gut steuerbare Hypnotika, können jedoch dosisabhängig die Amplitude der evozierten Potentiale senken und die Latenz erhöhen^{58,62}. Ab einem MAC-Wert von 0,2 kann es zu MEP- und ab einem MAC-Wert von 0,5 auch zu SEP-Amplitudenminderungen kommen. Ab einem MAC-Wert von 1,0 können transkranielle motorisch evozierte Potentiale nicht mehr abgeleitet werden und nachweisbare, kortikale SEP-Amplituden um 50% verringert sein. Die empfohlene Anästhesie für eine optimale SEP- und MEP-Ableitung ist die totale intravenöse Anästhesie (TIVA). Als intravenöse Anästhetika stehen Barbiturate (Methohexital, Thiopental), Imidazolabkömmlinge (Etomidat), Ketamin und Propofol, sowie die Analgetika Fentanyl, Remifentanyl und Sufentanil zur Verfügung^{8,64,68-70}. Propofol gilt als das Anästhetikum der Wahl, da es einen sehr geringen Einfluss auf die evozierten Potentiale aufweist. In lang andauernden Operationen wird aufgrund kumulativer Propofol-Eigenschaft (hoher Lipidanteil des Anästhetikums) häufig die Propofol-Dosis herabgesetzt und Gas als Awarenessprophylaxe hinzugegeben^{58,62}. Als Awareness bezeichnet man eine Komplikation in der Anästhesie, in der sich der Patient explizit an die Operation erinnern kann und intraoperativ bei Bewusstsein ist, sich jedoch motorisch nicht bemerkbar machen kann. Zudem ließen sich durch die Sedativa der Klassen Barbiturate und Benzodiazepine (bspw. Midazolam) signifikante MEP-Minderung unter Midazolam und eine SEP-Abflachung und -Verzögerung nachweisen⁷¹.

Muskelrelaxantien

In einigen Operationen werden auch Muskelrelaxantien wie beispielsweise Succinylcholin, Rocuronium, Atracurium und Mivacurium eingesetzt. Ihre Eigenschaft ist die Blockade der neuromuskulären Reizübertragung an den motorischen Endplatten und die Hemmung der Bildung von Muskelaktionspotentialen. Folglich konnten keine motorisch evozierten Potentiale mehr abgeleitet werden.

Allerdings ergeben sich bessere SEP-Ableitbedingungen, die durch das Relaxans nicht beeinflusst werden^{67,68}. Auf die intraoperative Gabe von Muskelrelaxantien wurde verzichtet, um die MEP-Ableitung nicht negativ zu beeinflussen.

Temporäres Clipping

Das temporäre Clipping wird zur Senkung des intraoperativen Rupturrisikos bei erschwerten intraoperativen Clipping-Bedingungen durchgeführt. In verschiedenen Studien wurde untersucht, welche Auswirkung das temporäre Clipping auf die MEP-Ableitung hat. Motoyama et al. registrierten MEP-Minderungen in Zusammenhang mit temporärem oder inadäquatem Clipping, welches zu Ischämien und Stress in den deszendierenden Motorbahnen führte⁷². Es stellte sich heraus, dass Operationen mit einer durchschnittlichen Clippingzeit (unter zehn Minuten) zu keinen MEP-Änderungen führten. Je länger die temporäre Clippingzeit wurde, desto höher war das Ischämie- und postoperative Defizit-Risiko. Motoyama et al. folgerten, dass die temporäre Clippingzeit in Zusammenhang mit einem erhöhten Ischämierisiko steht⁷². Weitere Studien bekräftigen den Richtwert für ein temporäres Clipping von unter zehn Minuten, unter dem das Risiko einer Ischämie als gering zu erachten ist⁷³⁻⁷⁷. Ferner ist nicht nur die Clippingzeit ein Faktor für Ischämien. Blutflusseigenschaften, Gehirn-Retraktion und eine individuelle Toleranz des Patienten gegenüber ischämischem Stress können ein Risikofaktor für Ischämien sein und dadurch Einfluss auf das IONM nehmen⁷⁷.

4 ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die routinemäßige Anwendung von IONM in elektiven Aneurysma-Clipping-Operationen das neurologische Langzeit-Outcome verbessert. Hierfür verglichen wir das neurologische Outcome elektiver Aneurysma-Operationen mit IONM (2011-2014) mit dem neurologischen Outcome des Patientenkollektivs vor Einführung des IONM (2007-2010) aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums Großhadern.

Die routinemäßige Anwendung von IONM in elektiven Aneurysma-Operationen ist häufig Störfaktoren ausgesetzt, die zu falsch positiven und falsch negativen Potentialänderungen führen. Ein weiteres Ziel ist es daher, diese Einflussfaktoren hervorzuheben und einen Überblick über die Zusammenhänge zwischen intraoperativen Potentialänderungen, medikamentösen Einflüssen, intraoperativen Interventionen, Komplikationen und postoperativen Defiziten aufzuzeigen.

5 ERHEBUNG DER PATIENTENDATEN UND METHODEN

5.1 STUDIENAUFBAU

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer retrospektiven Analyse von Routine-Clipping-Operationen in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Großhadern. Hierfür wurden die Patientenakten und die IONM-Protokolle der Clipping-Patienten aus den Jahren 2011 - 2014 statistisch ausgewertet und mit dem Patientenkollektiv der Operationen ohne IONM aus den Jahren 2007 - 2010 verglichen. Von 2007 - 2014 wurden insgesamt 274 Clipping-Operationen an 262 Patienten retrospektiv analysiert. Die IONM-Protokolle dokumentieren den für den Patienten jeweils spezifischen neurophysiologischen Operationsverlauf anhand der elektrophysiologischen Parameter. Zudem wurden in beiden Gruppen die prä- und postoperative CT- und DSA-Aufnahme, transkranielle Doppleruntersuchung, Operationsbericht, der postoperative klinische Verlauf und das Outcome bezüglich Ischämien, Parenchymlutungen und neurologischen Defiziten ausgewertet. Intraoperative Besonderheiten wie Aneurysmaruptur, intraoperative Anästhetika-Interventionen, temporäres Clipping und Elektrodenversetzungen wurden ebenso notiert und ausgewertet. Die postoperativen klinischen Verläufe wurden mittels Intensiv-, Entlassungs- und Wiedervorstellungsbriefen verfolgt. Hierbei galt eine perioperative Komplikation als ein Defizit innerhalb der ersten postoperativen 24 Stunden. Jedes nach 24 Stunden auftretende Defizit galt als postoperative Komplikation. Unterschieden wurde hierbei zwischen einem neurologischen Defizit (bspw. Lähmung, Sprachstörung) und prozeduralem Defizit (bspw. Ödem, Liquorkissen). Das prozedurale Defizit wurde als Teil einer postoperativen Komplikation gezählt, welches nicht durch das IONM beeinflussbar ist. Zusätzlich analysierten wir demographische und klinische Patientendaten, wie zum Beispiel die Aneurysmagröße, -Anzahl und -Lokalisation sowie vaskuläre Risikofaktoren und eine familiäre Belastung. Diese spezifische Datenerhebung erfolgte jeweils an den Vorstellungsterminen der Patienten in der Sprechstunde und wurde anhand eines Anamnesebogens, bezüglich Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte, für die Behandlung und Operation erhoben. Des Weiteren wurde hierbei auch der neurologische Status des Patienten im Rahmen einer neurologischen Untersuchung erfasst.

5.2 ERFASSUNG DER PATIENTENDATEN

Die Patientendaten wurden anhand digitaler Klinikakten aus dem klinikinternen EDV-System sowie durch vorliegende Papierakten aus dem Archiv zum ambulanten und stationären Verlauf retrospektiv gesammelt und ausgewertet. Die Klinikakten enthielten Aufnahmebrief (Anamnese, körperliche Untersuchung inklusive Erhebung des neurologischen Status), Befunde der Bildgebung (CT, DSA, MRT), Operationsbericht, Anästhesieprotokoll, IONM-Protokoll, stationärer Pflegebogen, Entlassungsbrief, Verlaufsbericht bei Wiedervorstellung sowie individuelle Untersuchungen (bspw.: Augenarzt-Konsil bei postoperativen

Sehbeschwerden). Darauf basierend konnten die epidemiologischen Daten wie Alter und Geschlecht ermittelt werden. Weitere präklinische Daten wie beispielsweise die individuellen vaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, bekannte Gefäßstenosen, Diabetes mellitus, eine genetische Erkrankung (bspw. Marfan-Syndrom) und eine familiäre Aneurysma-Prädisposition wurden zusätzlich erhoben. Darüber hinaus wurde bei allen Patienten (IONM und nIONM) eine präoperative DSA-Untersuchung zur detaillierten OP-Planung (Aneurysma-Morphologie, Gefäßanatomie) und zum Nachweis weiterer Aneurysmen vorgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer akuten Subarachnoidalblutung aus einem zu versorgenden rupturierten Aneurysma, sowie intraoperative Hinweise, die auf eine stattgefundene intrazerebrale Blutung deuteten, wie Blutungsreste, Hämosiderinablagerungen sowie der Nachweis von Blut im Liquor. Anamnestische Subarachnoidalblutungen sowie jede andere Form der intrazerebralen Blutung, welche länger als 12 Monate zurücklag, galten nicht als Ausschlusskriterium. Ausgeschlossen wurden zudem traumatische, mykotische und nicht zerebrale Aneurysmen. Auch Clipping-Operationen von AV-Malformationen, Kavernome und andere Gefäßmalformationen wurden nicht berücksichtigt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnostik bereits einen schweren Hirnschaden aufwiesen und schwere neurologische Defizite zeigten, wie beispielsweise eine eingeschränkte Kontaktfähigkeit in Kommunikation und Motorik, wurden ebenso ausgeschlossen.

IONM

Ab 2011 erfolgte das Aneurysma-Clipping mit intraoperativer IONM-Überwachung. Das IONM wurde im Zeitraum 2011 - 2014 bei 133 Patienten in insgesamt 138 Clipping-Operationen an 161 Aneurysmen angewendet und retrospektiv analysiert. An Methoden kamen zum Einsatz: MEP, SEP, EMG sowie Facialis-MEP. Bei insgesamt 33 Patienten wurden Facialis-MEP und bei 131 Patienten EMG zwar ausgewertet, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl und begrenzten Aussagekraft in die weitere Analyse nicht mit eingeschlossen. Bei allen anderen Patienten lagen aussagekräftige Daten zu SEP und MEP vor. Während die SEP-Messungen kontinuierlich aufgezeichnet wurden, erfolgte die MEP-Ableitung zwar repetitiv, aber nicht kontinuierlich. Anhand von IONM-Protokollen und Operationsberichten erfolgte eine genaue Analyse und Zuordnung von Potentialänderung (z.B. Amplitudenminderung und Latenzverlängerung) und Operationsverlauf. In Narkoseprotokollen wurde zudem dokumentiert, wann eine außerplanmäßige Medikamenten-Gabe (Anästhetika) zum Beispiel im Rahmen eines temporären Clippings erfolgte.

nIONM

Bei der Patientengruppe vor Einführung des IONM erfolgte die Analyse der o.g. Daten in dem Zeitraum von 2007 - 2010 bei 136 Operationen an 129 Patienten, die 185 Aneurysmen aufwiesen.

5.3 ERHEBUNG DER ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN DATEN

Ab 2011 wurde das IONM am Klinikum Großhadern zur frühzeitigen Detektion von neurologischen Defiziten bei einer zerebralen Clipping-Operation routinemäßig eingesetzt.

Als Kontraindikationen für ein IONM galten Herzschrittmacher, Cochlea-Implantat sowie andere eingebaute elektrische Körpergeräte. Erkrankungen, die (relative) Kontraindikationen darstellten, waren Epilepsie und epileptischer Anfall in der Anamnese, Schädelfraktur, schweres Schädelhirntrauma, akuter Schlaganfall, intrakranielle Aneurysma-Clips, intrakranielle Shunts und eingeschlossene Metallfragmente (Metallsplitter) ⁷⁸.

Technische Grundlagen

Die Stimulation und Aufzeichnung des IONM erfolgte durch das ISIS® IONM-Gerät der Firma Inomed. Das Gerät verfügt über einen Konstantstrom-Stimulator für eine direkte nervale, kortikale, muskuläre, transkutane und transkranielle Stimulation sowie einen individuell über Stufen einstellbaren Stimulationsstrom von 0,01 mA bis 250 mA. Über einen Monitor wurden die Ableitungen kontinuierlich verfolgt und ausgewertet. In der darunterliegenden Tabelle 2 sind alle technischen Einstellungen aufgeführt.

	Transkranielles MEP	Medianus-SEP	Tibialis-SEP
Spez. Filter:			
Hardware Hochpass	30	30	30
Software Hochpass	5	5	5
Software Tiefpass	2000	600	600
Verstärkung	1	100	100
Mittelung	1	100 (50-300)	150 (50-300)
Stimulation			
Dauer	Anforderung	Kontinuierlich	Kontinuierlich
Stimulationsfrequenz	0,5-2, ISI 4ms	4,7	3,7
Pulsform	Train, 4-6 Pulse	Rechteck, positiv	Rechteck, positiv
Intensität (mA)	40-220	3-30	3-45
Pulslänge (µs)	500	200-500	200-500
Spannungslimit (V)	300	160	160
Anzeige			
Zeit	130	60	100
Amplitude (µV)	0,3	1	0,5
Sweep	130	80	130
Analysepunkte/Peaks	-	N20, P25	N33 (o. N55), P40

Tabelle 2: IONM-Einstellparameter aus den Operationsprotokollen der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums Großhadern.

Für das IONM wurden folgende elektrophysiologische Untersuchungen an beschriebenen Muskeln während der Operation aufgezeichnet:

SEP:

- M. Medianus re/li
- M. Tibialis ant. re/li

MEP:

- M. Frontalis orbicularis oculi re/li
- M. Frontalis orbicularis oris re/li
- M. Abductor Pollicis brevis re/li
- M. Tibialis ant. re/li

Elektrodenanordnung, Stimulation und Ableitungsparameter

Für die kortikale Stimulation wurden Einwegkorkenzieherelektroden verwendet und Nadelelektroden für die Ableitung. Für die korrekte MEP-Stimulation wurde zuvor die korrekte Position ausgemessen und die Korkenzieherelektroden unter Narkose, meist an C3/C4 oder C3/Cz und C4/Cz für die obere Extremität und C1/C2 für die untere Extremität angetackert. Die Anode wurde über die Zielhemisphäre und die Kathode an die korrespondierende kontralaterale Position angebracht. Die Ableitelektroden wurden gemäß der motorischen Neurographie unter Anwendung der Belly-Tendon-Technik an der Zielmuskulatur positioniert. Hierbei wurden Nadelelektroden verwendet, die an der Muskulatur fixiert, verkabelt und mit einem adhäsiven Material gesichert wurden. Als Zielmuskulatur für das MEP wurden die Ableitelektroden an die oben aufgeführten Muskeln appliziert und als Erdung der Bauch oder das Brustbein gewählt. In den Tabellen 3(a-g) sind alle Elektrodenpositionen als Übersicht aufgeführt. Die transkranielle Stimulation für das MEP erfolgte mit einer Reizstärke von 40-220 mA bei einem Train von 4 - 6 Pulsen und einer Pulslänge von 500 µs. Die Stimulation wurde manuell per Aufforderung durchgeführt. Vor dem Operationsschnitt erfolgte ein Testdurchlauf, bei dem die Reiz- und Ableitintensität im Kontext der Muskelkontraktionen des Patienten eingestellt und auf ein Mindestmaß vor OP-Beginn herabgesetzt wurde.

Für das SEP wurden die Stimulationselektroden an das Handgelenk unterhalb des Daumenballens (N. Medianus) und an der Fußinnenseite lateral des Malleolus medialis (N. Tibialis) angelegt und verklebt. Die Stimulationselektroden wurden stets so positioniert, dass sich die Kathode proximal zur Anode befand. Das Anbringen der Elektroden erfolgte nach dem internationalen 10-20-System an den Elektrodenpositionen C3'/Fz, C4'/Fz und Cz'/Fz, welche als Referenz aus dem EEG ermittelt wurden. Die bipolaren Oberflächenelektroden stimulierten mit positiven Rechteckimpulsen von kontinuierlicher Dauer mit einer Stimulationsfrequenz um die 3 - 5 Hz bei einer Intensität von 3 - 45 mA und einer Pulslänge von 200 - 500 µs und einem Spannungslimit von 160 V. Dies erfolgte im fortlaufenden kontinuierlichen Triggermodus, da aufgrund der geringen Amplitudendifferenzen (µV) und des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses ein Averaging der Reize erfolgen muss.

Die Ableitungen der evozierten Potentiale wurden perioperativ von einer neurophysiologisch-technischen Assistentin bezüglich Amplitude, Latenz und Stimulations-Intensität beobachtet, analysiert und dokumentiert. Gemessen wurde am primären somatosensorischen Kortex für die SEP-Amplitude {in μV } die Potentialdifferenz nach der Peak-to-Peak-Methode an N20/P25 für den N. Medianus bds. und an N33/P40 oder P40/N55 die Amplitude für den N. Tibialis bds. { μV }. Die Messung erfolgte immer an beiden Seiten im Seitenvergleich. Eine Amplitudendifferenz von $> 55\%$ im Seitenvergleich galt als pathologisch. Die Latenz {ms} wurde mittels Peak-Methode an N33, P40 (N. Tibialis) und an N20, P25 (N. Medianus) gemessen.

Als Warnkriterien galten signifikante Amplitudenminderungen von $> 20 - 50\%$ und eine Latenz-Zunahme von $10 - 15\%$ von der Baseline ⁸. Die Baseline wurde in Relation zu allen intraoperativen Potentialänderungen gesetzt und blieb während des gesamten IONM im Hintergrund sichtbar. Während des IONM wurden keine absoluten Grenzwerte für Amplitude, Latenz, Stimulationszeit und -Spannung festgelegt, sondern die evozierten Potentiale vor Beginn der Operation und nach Dura-Eröffnung als Baseline gesetzt und als Referenzwert verwendet. Die Baseline von MEP und SEP wurde mittels Averaging durch die Software des ISIS Neurostimulators ermittelt.

MEP M. Abductor pollicis brevis links	
Ableitelektrode	Thenar gegen Hypothenar verschaltet
Referenz	/
Anode	C4
Kathode	C3 oder Cz
Erdung	Bauch

Tabelle 3a: MEP-Potentialableitung am M. Abductor pollicis brevis links.

MEP M. Abductor pollicis brevis rechts	
Ableitelektrode	Thenar gegen Hypothenar verschaltet
Referenz	/
Anode	C3
Kathode	C4 oder Cz
Erdung	Bauch

Tabelle 3b: MEP-Potentialableitung am M. Abductor pollicis brevis rechts.

MEP M. Tibialis anterior links	
Ableitelektrode	MEP im Muskelbauch des M. Tibialis anterior
Referenz	/
Anode	C2
Kathode	C1
Erdung	Bauch

Tabelle 3c: MEP-Potentialableitung am M. Tibialis anterior links.

MEP M. Tibialis anterior rechts	
Ableitelektrode	MEP im Muskelbauch des M. Tibialis anterior
Referenz	/
Anode	C1
Kathode	C2
Erdung	Bauch

Tabelle 3d: MEP-Potentialableitung am M. Tibialis anterior rechts.

SEP N. Medianus links	
Ableitelektrode	C4' (jew. kontralateral)
Referenz	Fz
Stimulation	Nadelelektrode zw. Sehnen
Erdung	Nadelelektrode in Fz

Tabelle 3e: SEP-Potentialableitung am N. Medianus links.

SEP N. Medianus rechts	
Ableitelektrode	C3' (jeweils kontralateral)
Referenz	Fz
Stimulation	Zwischen den Beugesehnen
Erdung	Nadelelektrode in Fz

Tabelle 3f: SEP-Potentialableitung am N. Medianus rechts.

SEP N. Tibialis ant. li/re	
Ableitelektrode	Cz'
Referenz	Fz
Stimulation	Hinter Malleolus med.
Erdung	Nadelelektrode in Fz

Tabelle 3g: SEP-Potentialableitung am N. Tibialis ant. li/re.

Wenn möglich wurde auf die Gabe volatiler Hypnotika verzichtet (da diese zu deutlichen MEP- und SEP-Amplitudenminderungen führen). Manipulationen durch die Wärmedecke oder durch eine Bewegung der Nadelelektroden wurden ebenso vermieden.

5.4 DIE CLIPPING-OPERATION

Das Clippen eines Aneurysmas erfolgte am offenen Schädel bei einem sedierten Patient. Die Standard-Anästhesie der Clipping-Eingriffe bestand in der kontinuierlichen Gabe von Remifentanil, Propofol und/oder Sufentanil. Falls Isofluran oder ein anderes volatiles Anästhetikum zum Einsatz kam, wurde dies im Protokoll mit MAC-Wert vermerkt und die Baseline entsprechend der Narkosegabe angepasst oder notiert. Auf die Gabe von Muskelrelaxantien wurde verzichtet. Durch ein Drug-Monitoring wurde auf eine kontinuierliche Narkoseführung und auf die Stabilität der Vitalparameter (Körpertemperatur, Blutdruck, zentraler Venendruck, Puls, Sauerstoffsättigung und CO₂-Retention) geachtet. Nachfolgend wird der Eingriff anhand von Operationsberichten aus dem Klinikum Großhadern kurz beschrieben.

Für die Operation wurde der Patient in Rückenlage und Drei-Punkt-Fixation des Kopfes mit einer Mayfield-Klemme und zusätzlicher Rotation des Kopfes (0°, 30°, 60°) zur unbetreffenen Seite gebracht. Nach frontotemporaler (pterionaler) Kraniotomie wurde ein bogenförmiger Hautschnitt hinter der Haargrenze gezogen und die Präparation eines Galeaperiostlappens zur Deckung der Stirnhöhle vollzogen. Kurz darauf erfolgte die fronto-pterionale Trepanation eines 6 x 6 cm großen Knochendeckels und die Präparation bis zur Dura mater. Danach wurde die Dura mit multiplen Durahochnähten dem Schädel angelegt. Zum Schutz der freiliegenden grauen Substanz vor dem Knochen wurden in Nimodipin eingetränkte Gelitta eingelegt. Unter dem Mikroskop begann daraufhin die Duraeröffnung, die Darstellung der Sylvischen Fissur und die

Präparation entlang dem Temporal- und Frontal-Lappen. Anschließend erfolgte je nach Aneurysma-Lokalisation das Freipräparieren der erforderlichen Strukturen und die Darstellung der Carotis/Optikus-Zisterne. Falls notwendig, konnte zusätzlich die Gewinnung von Liquor erfolgen. Bei der Aneurysmapräparation wurde zuerst der Aneurysmahals, danach die Kuppel freipräpariert. Nach Auswahl des richtigen Clips erfolgte das Clipping. Nach Bedarf erfolgte zudem, vor allem bei erschwertem Clipping, ein temporäres Clipping der zuführenden Gefäße. Mit Hilfe der Indocyaningrün-Fluoreszenzangiographie (ICG) und der Mikro-Dopplersonographie erfolgte intraoperativ eine Lagekontrolle des Clips zur Überprüfung der Durchgängigkeit der zu- und abführenden Gefäße. Danach wurde auf Bluttrockenheit kontrolliert, das Innere des Schädels mit körperwarmer Kochsalzlösung gespült und eine wasserdichte Duranaht genäht. Zuletzt erfolgte die Einnah einer kleinen Dura-Ersatzplastik, die Auflage eines TachoSil®-Schwämmchens wenn nötig, und der Verschluss der eröffneten Stirnhöhle durch Umschlagung des Galeaperiostlappens. Der Knochendeckel wurde mittels Craniofix®-Klemmen (ca. drei) fixiert, danach mit Muskel-, Faszie-, Subkutan- und Haut-Naht in fortlaufender Nahttechnik verschlossen. Bei Auftreten einer intraoperativen Ruptur wurde zunächst versucht mit einem Sauger und durch Auflage von Hirnwatte eine vorübergehende Blutstillung zu erreichen und danach durch das Setzen eines (temporären) Clips an die betroffene Stelle die Blutung zu stoppen. Falls die Blutstillung noch insuffizient war, wurde auch ein paralleles Aufbringen eines oder mehrerer Clips vorgenommen⁵⁷.

5.5 POSTOPERATIVES MANAGEMENT

Postoperativ wurden die Patienten zur Überwachung für circa 8 - 12 Stunden auf die Neurochirurgische Intensivstation verlegt. Über das intensivstationäre Monitoring (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung) wurde der postoperative Status überwacht. An den postoperativen Tagen (1, 3, 5) erfolgte eine transkranielle Dopplersonographie zur Kontrolle des zerebralen Blutflusses, sowie eine tägliche Kontrolle bei postoperativem Vasospasmus. Des Weiteren wurde ein postoperatives CCT sowie eine DSA in den darauffolgenden Tagen durchgeführt. Bei Letzterer erfolgte ausschließlich die Darstellung des geclippten Gefäßes. Eine Hypodensität im geclippten Bereich in den ersten 24 Stunden postoperativ wurde als OP-korrelierende neue Ischämie gewertet. Die postoperative Medikation bestand in einer Vasospasmus-Prophylaxe (Nimodipin), Analgetika-Einnahme und Thromboseprophylaxe. Eine postoperative Verlaufskontrolle bei komplikationsloser Operation wurde in der neurochirurgischen Sprechstunde nach 6 Monaten empfohlen. Eine erneute angiographische Kontrolle bei vollständig geclipptem Aneurysma war durch die hohen Okklusionsraten nicht indiziert. Lag jedoch eine positive Familienanamnese bezüglich zerebralen Aneurysmen und/oder bereits bekannte multiple Aneurysmen vor, wurde eine routinemäßige Kontrollangiographie nach 5 - 10 Jahren empfohlen²⁵.

Defizite

Bereits während des postoperativen Managements werden mögliche Defizite sichtbar. Für die Analyse wurde das postoperative Defizit daher in ein frühes und ein spätes postoperatives Defizit unterteilt. Ein frühes Defizit galt als Defizit innerhalb von 24 Stunden postoperativ, welches durch die klinische Patientenuntersuchung (Überprüfung der Sensibilität und Motorik, Vigilanz und Sprache) diagnostiziert wurde. Wurde ein Defizit diagnostiziert, erfolgte im Anschluss eine zerebrale Computertomographie, in der sich in einigen Fällen ein Korrelat für das Defizit, eine zerebrale Ischämie oder Blutung, nachweisen ließ. Symptomatische und asymptomatische (ohne ein sichtbares Defizit) zerebrale Ischämien und zerebrale Blutungen sind in die Analyse aufgenommen worden. Als Defizite registriert wurden für die Analyse postoperative (Hemi-)Paresen, bulbäre Paresen, epileptische Anfälle, Sprachdefizite/Aphasie, Gesichtsfeldeinschränkungen/ Sehstörungen und Vigilanzminderung. Die Defizite, die sich mehr als 24 Stunden nach Operation bemerkbar machten, traten meist im Rahmen eines postoperativen Hygroms, Hirnödems oder Schwellung auf und wurden als späte postoperative Defizite bezeichnet. Da sie nicht durch ein IONM detektierbar waren, wurden diese nicht als ein IONM-Defizit registriert.

5.6 STATISTISCHE METHODEN

Im Folgenden werden die statistischen Methoden erläutert, um darauf aufbauend ein tieferes Verständnis für die statistischen Ergebnisse und deren Betrachtungsweisen, Zusammenhänge, Verhältnisse und Beziehungen herzustellen.

Vierfeldertafel

Das Ergebnis der Studie kann in einer Vierfeldertafel und den hieraus abgeleiteten Gütekriterien wiedergegeben werden. Die Vierfeldertafel fasst die absoluten Häufigkeiten des Auftretens von der für die Studie relevanten Kombination zusammen: Ob das IONM eine Veränderung zeigt (M+) oder nicht (M-) und ob tatsächlich ein Defizit vorliegt (D+) oder nicht (D-). Das IONM-Ergebnis kann wie folgt dargestellt werden:

IONM \ Defizit	Defizit (D+)	Kein Defizit (D-)	Gesamtdetektionen
IONM Änderung (M+)	Richtig positiv (R+)	Falsch positiv (F+)	Defizit-Detektierte
Keine IONM Änderung (M-)	Falsch Negativ (F-)	Richtig Negativ (R-)	Nicht-Defizit-Detektierte
Gesamt (Nicht-) Defizite	Defizite	Nichtdefizite	

Tabelle 4: Die Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der Gütekriterien.

Diese Ausprägungen können dann mittels aussagekräftiger Kriterien zur Beurteilung der Güte ausgewertet werden.

Gütekriterien und Kenngröße

Die primären Kenngrößen *Sensitivität* und *Spezifität* sind bedingte Klassifikationswahrscheinlichkeiten darüber, ob Defizite bzw. Nicht-Defizite richtig erkannt werden. Diese berechnen sich wie folgt:

$$\text{Sensitivität} = P(D+) = \frac{\text{Richtig positiv (M+ und D+)}}{\text{Gesamtdefizite (D+)}}$$

$$\text{Spezifität} = P(D-) = \frac{\text{Richtig negativ (M- und D-)}}{\text{Gesamtdefizite (D-)}}$$

Die Sensitivität (bzw. Spezifität) gibt an, inwieweit IONM-Patienten mit postoperativem Defizit oder ohne Defizit (bezogen auf die Spezifität) als solche erkannt werden.

Als Äquivalent können auch die „Ungüte“-Kriterien *Falsch Positive Rate (FNR)* und *Falsch Negative Rate (FPR)* zur Beurteilung verwendet werden:

$$\text{FPR} = P(D-) = \frac{\text{Falsch positiv (M+ und D-)}}{\text{Gesamtdefizite (D-)}}$$

$$\text{FNR} = P(D+) = \frac{\text{Falsch negativ (M- und D+)}}{\text{Gesamtdefizite (D+)}}$$

Grundsätzlich werden durch FPR (bzw. FNR) die Aussagen gegenteilig betrachtet. Beide Kennzahlen beurteilen, inwieweit Nichtdefizite (und Defizite) nicht erkannt werden.

Da beide Kennzahlen gleichermaßen relevant sind (Sensitivität und Spezifität bzw. FPR und FNR), ist es sinnvoll, diese in einer neuen Kennzahl, der sogenannten *Likelihood Ratio (LR)*, zusammenzufassen:

$$LR^+ = \frac{P(M+|D+)}{P(M+|D-)} = \frac{\text{Sensitivität}}{1-\text{Spezifität}}$$

Die LR^+ setzt die beiden Wahrscheinlichkeiten in ein Verhältnis, ob ein Defizit als solches erkannt wird (was möglichst hoch sein sollte und daher im Zähler steht) oder ob ein Nichtdefizit fehlerhaft detektiert wird (was möglichst niedrig sein sollte und daher im Nenner steht). Eine LR^+ von eins entspricht einem „Zufallsdetektor“. Eine LR^+ über drei wird als akzeptabel angesehen, eine LR^+ über zehn als gute diagnostische Evidenz⁷⁹. Als Äquivalent und Kehrwert gilt die negative Likelihood ratio LR^- , die wie folgt berechnet werden kann:

$$LR^- = \frac{1-\text{Spezifität}}{\text{Sensitivität}}$$

Eine weitere Kennzahl zur zusammenfassenden Beurteilung ist die Korrektklassifikationsrate (oder auch Vertrauenswahrscheinlichkeit):

$$\text{Korrektklassifikationsrate} = \frac{\text{Anzahl richtig detektierter}}{\text{Gesamtzahl aller Fälle}}$$

Positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert

Möchte man die Ergebnisse von Seiten der Deklaration eines Defizits betrachten, ist die Wahrscheinlichkeit von Interesse, inwieweit tatsächlich ein Defizit vorliegt. Dies ist gegeben durch die folgenden sekundären Kenngrößen: positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV).

$$PPV = P(M +) = \frac{\text{Richtig positiv (M+ und D+)}}{\text{Defizit-Detektierte (M+)}}$$

$$NPV = P(M -) = \frac{\text{Richtig negativ (M- und D-)}}{\text{Nicht-Defizit-Detektierte (M-)}}$$

Der PPV (bzw. NPV) gibt den Anteil der korrekt mit Defizit (ohne Defizit) erkannten Patienten an der Gesamtheit aller Defizit-Detektierten (Nicht-Defizit-Detektierten) Patienten an. Auch hier ist jeweils ein Wert von 100% erstrebenswert.

6 ERGEBNISSE

In dieser Arbeit wurden ab dem Jahre 2007 insgesamt 274 elektive zerebrale Aneurysma-Operationen an 274 Patienten untersucht.

6.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN DER PATIENTENKOLLEKTIVE

IONM

Nach Einführung des IONM im Jahre 2011 wurden bis zum Jahre 2014 insgesamt 138 elektive zerebrale Aneurysma-Operationen an 133 Patienten durchgeführt. Hiervon waren 69,92% Frauen (n = 93) und 30,08% Männer (n = 40). Das Durchschnittsalter betrug 57 ± 12 Jahre (Alter zwischen 10 und 77 Jahren). Die durchschnittliche Größe des operierten Aneurysmas betrug 6 ± 5 mm (davon 1 - 45 mm). Das Follow-Up betrug 6 ± 7 Monate (0 - 35 Monate).

nIONM

Im Zeitraum 2007-2010 wurden retrospektiv 129 Patienten ohne IONM in 136 Operationen untersucht. In den nIONM-Clipping-Operationen waren 81,40% (n = 105) Frauen und 18,60% (n = 24) Männer. Das Durchschnittsalter betrug 54 ± 10 Jahre (Alter zwischen 27 und 75 Jahren). Die durchschnittliche Größe des operierten Aneurysmas betrug 7 ± 4 mm (davon 2 - 30 mm). Das Follow-Up betrug 19 ± 23 Monate (0-79 Monate).

Risikofaktoren der Aneurysma-Patienten

Insgesamt wiesen über 80,15% (n = 210) aller Patienten mindestens einen vaskulären Risikofaktor auf, davon am häufigsten einen arteriellen Hypertonus in 70,0% (n = 147) der Fälle.

IONM

Mindestens ein vaskulärer Risikofaktor bestand bei 82,71% (n = 110) der Patienten in der IONM-Gruppe. Darüber hinaus hatten 38,35% (n = 51) der Patienten zwei oder mehr vaskuläre Risikofaktoren. Bei über 60,15% (n = 80) der IONM-Patienten bestand ein arterieller Hypertonus, 33,83% (n = 45) waren Raucher (Nikotinabusus) und 26,3% (n = 35) hatten eine Hyperlipidämie. An Diabetes mellitus Typ II waren 5,26% (n = 7) Patienten erkrankt, adipös waren drei (2,26%) Patienten und einen Verwandten ersten Grades mit Aneurysma hatten 5,26% (n = 7).

nIONM

In der nIONM-Gruppe bestand bei 77,52% (n = 100) der Patienten mindestens ein vaskulärer Risikofaktor. In 31,78% (n = 41) der Fälle hatten die Patienten mit Aneurysma mehr als einen kardiovaskulären Risikofaktor.

Arterieller Hypertonus bestand bei 51,94% (n = 67), Nikotinabusus bei 28,68% (n = 37), Hyperlipidämie bei 20,93% (n = 27), Adipositas bei 5,43% (n = 7) und Diabetes mellitus Typ II bei 3,88% (n = 5) der Patienten. Die Clipping-Gruppen unterschieden sich allenfalls geringfügig im familiären Risiko: In der nIONM- Gruppe hatten 12,40% (n = 16) einen Verwandten ersten Grades mit bekanntem Aneurysma, verglichen mit sieben Patienten (5,26%) in der IONM-Gruppe. Die Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Risikofaktoren in der IONM- und nIONM-Gruppe.

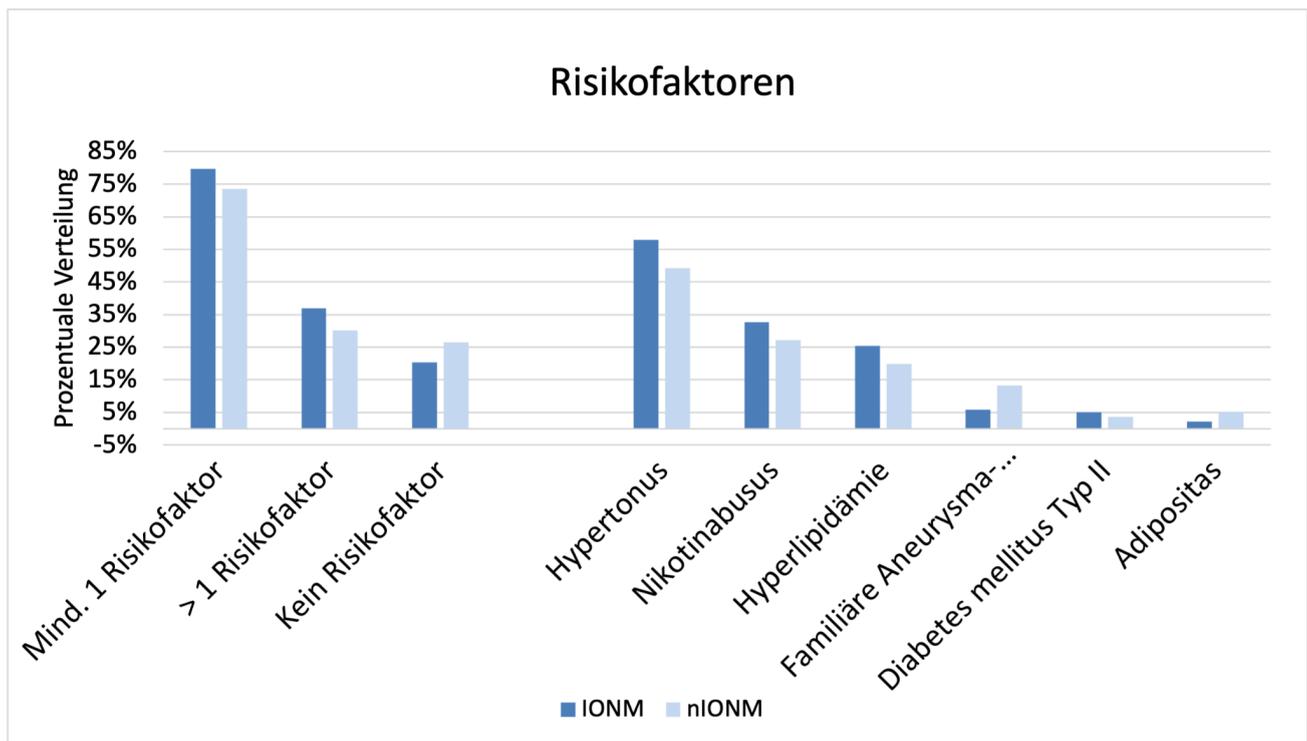


Abbildung 3: Risikofaktoren der Aneurysma- Patienten. Darstellung beider analysierter Gruppen im Vergleich.

Subarachnoidalblutung in der Anamnese

Die Patienten wurden ebenso befragt, ob sie bereits in einem Zeitraum von mehr als 12 Monaten vor der Aneurysma-Operation eine SAB erlitten hatten. Da eine SAB häufig in Folge einer Aneurysmaruptur auftritt, spielt der Ruptur-Faktor vor allem eine Rolle bei Patienten mit multiplen Aneurysmen.

IONM

Bei zehn Patienten der IONM-Gruppe (7,52%) fand sich eine Subarachnoidalblutung in der Anamnese. Darunter hatten 60% (n = 6) der Patienten multiple zerebrale Aneurysmen sowie 70% (n = 7) der Patienten mindestens einen vaskulären Risikofaktor. Darunter waren 35,71% (n = 5) Patienten mit einem Hypertonus, gefolgt von Nikotinabusus (n = 3 ; 21,42%) und Hyperlipidämie (n = 3 ; 21,42%).

nIONM

In der nIONM-Gruppe gaben 22 (16,79%) Patienten eine Subarachnoidalblutung in ihrer Anamnese an. 54,55% (n = 12) jener Patienten hatten multiple cerebrale Aneurysmen. Bei 72,73% (n = 16) dieser Patienten lag ein kardiovaskulärer Risikofaktor, in der Mehrzahl ein Hypertonus (n = 9 ; 36,0%), gefolgt von Nikotinabusus (n = 5 ; 31,25 %) und Hyperlipidämie (n = 4 ; 25,0%) vor.

Lokalisation und Konfiguration

Insgesamt befanden sich in über 90% (n = 285) der Fälle die Aneurysmen in der vorderen Zirkulation. In der Abbildung 4 werden die Lokalisationen der Aneurysmen aus der IONM- und nIONM-Gruppe dargestellt.

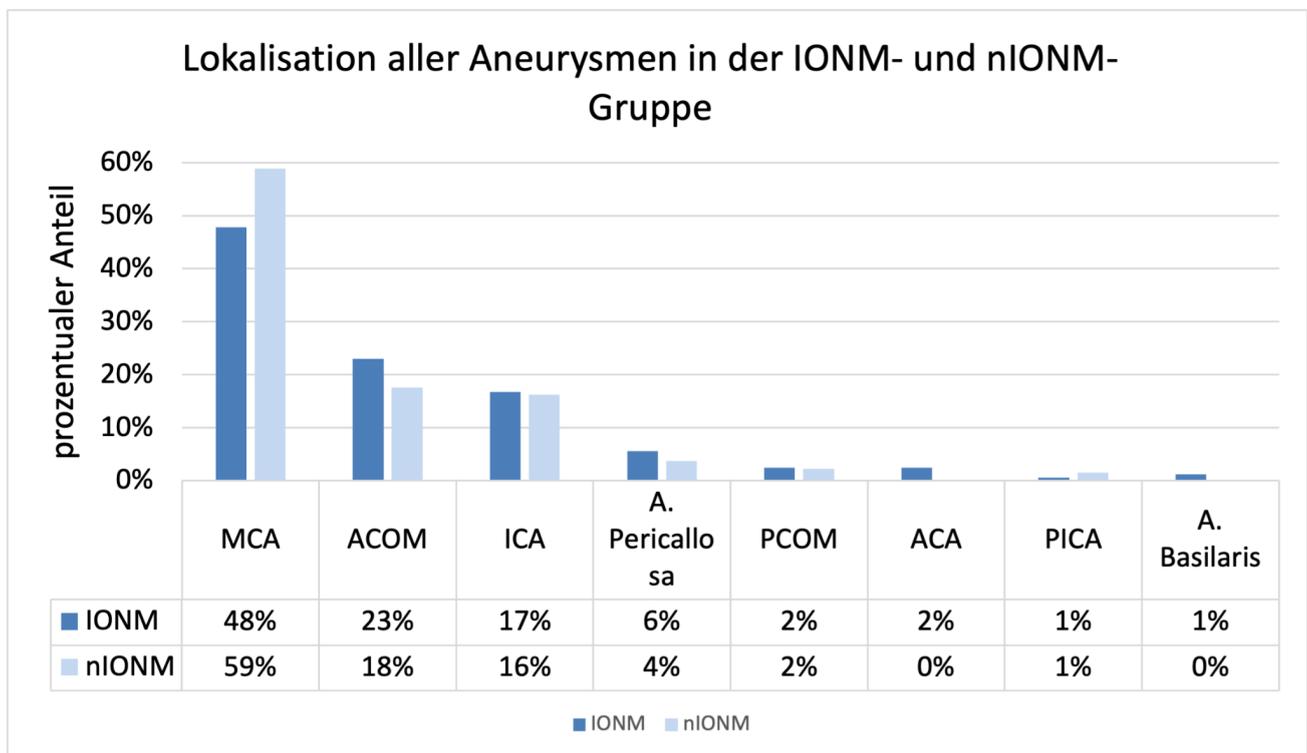


Abbildung 4: Aneurysmalokalisation und Aneurysma-Anzahl in der IONM- und nIONM-Gruppe (MCA = A. cerebri media, ICA = A. carotis interna, ACOM = A. communicans anterior, A. pericallosa, ACA = A. cerebri anterior, PCOM = A. communicans posterior, PICA = Arteria inferior posterior cerebelli).

IONM

Insgesamt konnten intraoperativ oder mittels Bildgebung 164 zerebrale Aneurysmen detektiert werden. Mehr als nur ein zerebrales Aneurysma hatten 54 Patienten (40,6%). Hierbei lagen 157 (95,7%) Aneurysmen in der vorderen Zirkulation (MCA 47,0%, ICA 17,1%, ACOM 23,8%, ACA 2,4%, A. pericallosa 5,5%). In der hinteren Zirkulation befanden sich 7 (PCOM 4,3%, A. basilaris 1,2%, PICA 0,6%). Die Charakterisierung der Aneurysma-Konfiguration erfolgte lediglich für die IONM Gruppe. In der Mehrzahl der Konfigurationen handelte es sich um multipel gelappte Aneurysmen (34,0%). In 24 Fällen hatte das Aneurysma eine

zusätzliche Konfiguration (bspw. zusätzliche Verkalkung des Aneurysmas). Eine Darstellung erfolgt in Abbildung 5.

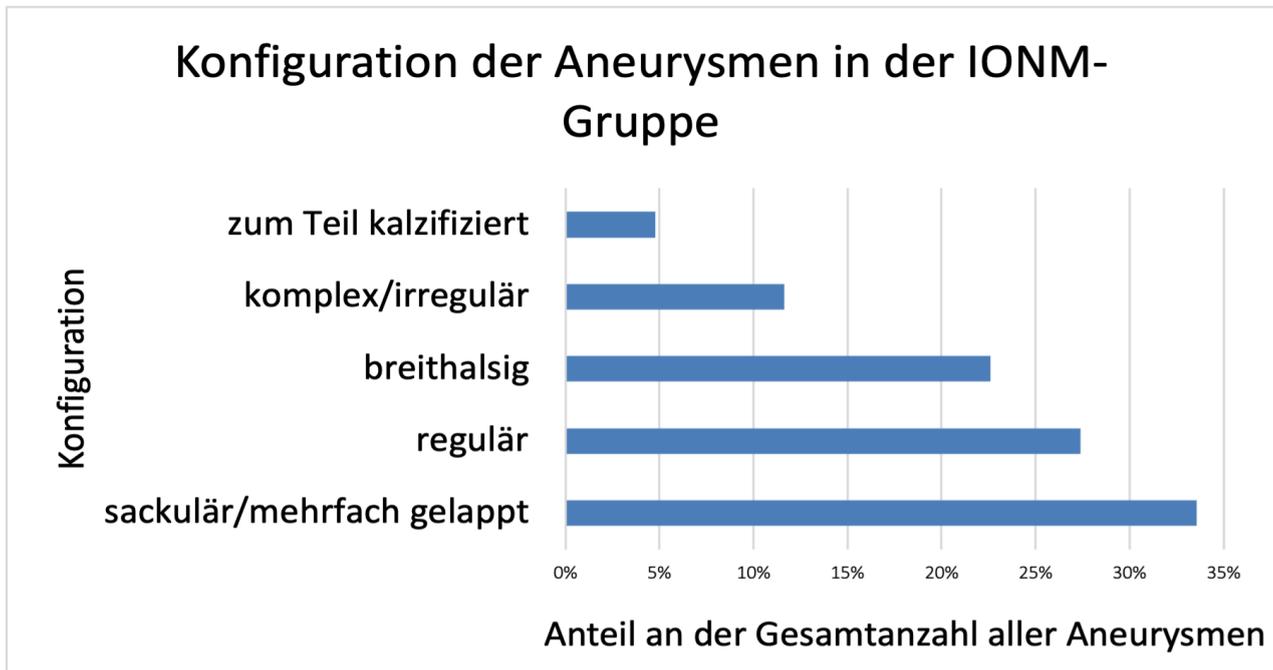


Abbildung 5: Konfiguration der Aneurysmen in der IONM-Gruppe bezogen auf die Gesamtzahl aller Aneurysmen.

nIONM

Mehr als nur ein zerebrales Aneurysma hatten 56 Patienten (43,4%). Insgesamt lagen 136 Aneurysmen vor. Davon fanden sich 96,3% (n = 131) der Aneurysmen im vorderen Kreislauf (MCA 58,3%, ICA 16,2%, ACOM 17,7%, ACA 0%, A. pericallosa 3,7%). In fünf (4,5%) Fällen wurde ein Aneurysma in der posterioren Zirkulation geclippt (PCOM 2,2%, A. basilaris 0%, PICA 1,5%).

Potentialänderung und Aneurysma-Lokalisation

Potentialänderungen traten vornehmlich in der vorderen Zirkulation auf. Dies liegt daran, dass die Mehrheit der Aneurysmen in der vorderen Zirkulation zu finden sind. Es befanden sich 31,1% (n = 50) aller operierten Aneurysmen im ACA-Stromgebiet. Bezogen auf die Potentialänderungen befanden sich in 55,6% (n = 10) der Fälle die Aneurysmen in der MCA, in 22,2% (n = 4) der Fälle verminderte sich das Potential bei Operationen an ICA-Aneurysmen und in 11,1% (n = 2) der Fälle bei einem Aneurysma am Ramus communicans anterior. In einem Fall änderte sich das IONM in der PICA mit nachfolgender postoperativer Klinik, die sich mit Rhombberg-positiver Gangunsicherheit und Schwindelsymptomatik äußerte. Im folgenden Säulendiagramm wird die Aneurysma-Lokalisation bei Potentialänderung im Vergleich zur Gesamt-Lokalisation aller Aneurysmen dargestellt.

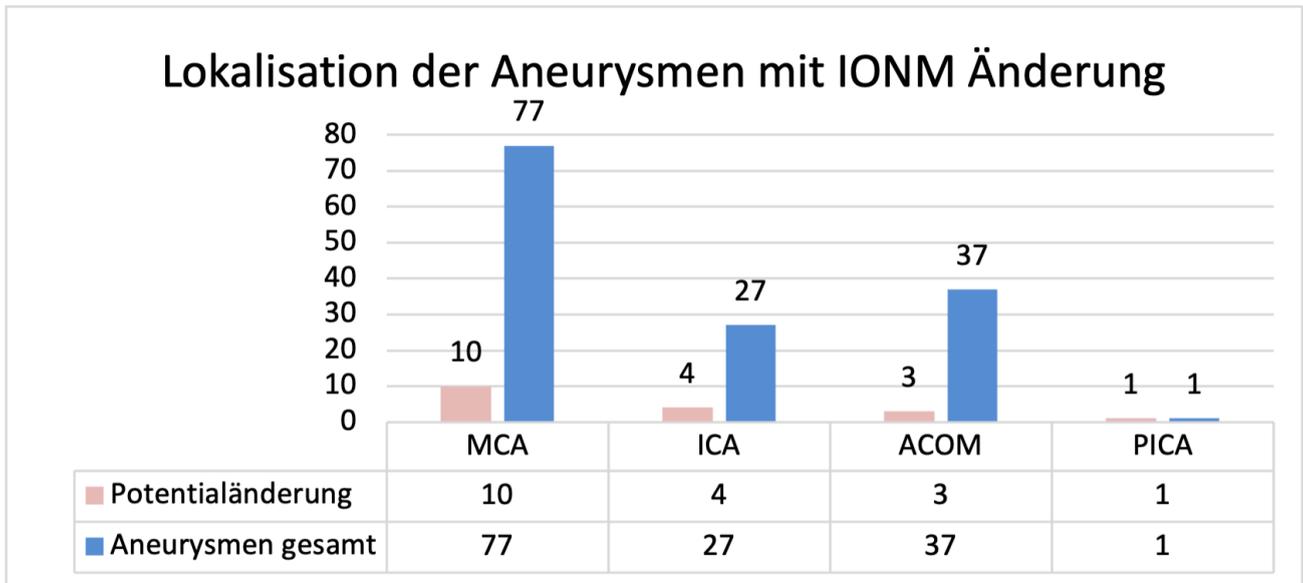


Abbildung 6: Darstellung der Aneurysma-Lokalisation bei IONM-Änderung im Vergleich mit der Gesamtzahl aller Aneurysmen und dem relativen Anteil der Lokalisation bei IONM-Änderung an der Gesamtzahl. (MCA = A. Cerebri media, ICA = A. Carotis interna, ACOM = A. communicans anterior, PICA = Arteria inferior posterior cerebelli).

Signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten

Es besteht ein signifikanter Unterschied der Kohorten in 3 Fällen.

1. Die Patienten in der IONM-Gruppe (Durchschnittsalter: 57 Jahre) sind älter als in der nIONM-Gruppe (Durchschnittsalter: 54 Jahre). Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,011$).
2. Das Follow-up der IONM-Gruppe (± 6 Monate) war signifikant kürzer als in der nIONM-Gruppe (± 19 Monate) mit $p < 0,001$.
3. Das temporäre Clipping wurde in der IONM-Gruppe (21,7% der Operationen) in einem signifikant erhöhten Ausmaß ausgeführt, als in der nIONM-Gruppe (2,9% der Operationen).

6.2 DAS IONM - STATISTISCHE KENNWERTE

Nach IONM-Einführung im Jahre 2011 wurden bis zum Jahre 2014 insgesamt 138 elektive zerebrale Aneurysma-Operationen an 133 Patienten durchgeführt und die Daten retrospektiv untersucht. Von den 138 dokumentierten Operationen wurden in 137 Operationen das MEP und das SEP gemeinsam abgeleitet. In einer Operation konnte das SEP nicht detektiert werden. Das MEP konnte in allen Operationen abgeleitet werden. Mittels intraoperativer Messung von MEP und SEP erfolgte ab einer im Vorfeld definierten Amplitudenminderung und/oder Latenzerhöhung die Registrierung pathologischer Potentiale. Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die aufgezeichneten Potentialänderungen und Defizite.

	IONM	nIONM
Patienten	133	129
Prozeduren	138	136
- MEP- und SEP-Ableitung	137	
Defizite insgesamt	18 (13,0%)	17 (12,5%)
Defizite detektiert (RP)		
- Hemiparese	4 (2,9%)	-
Defizite nicht detektiert (FN)		
- Hemiparese	4 (2,9%)	8 (5,9%)
- Broca-Aphasie	1 (0,7%)	4 (2,9%)
Nicht durch IONM detektierbare Defizite		
- bulbäre Symptomatik	3 (2,9%)	2 (1,5%)
- Sehminderung	3 (2,9%)	3 (2,2%)
- Vigilanzminderung/Koma	2 (1,4%)	-
- Epilepsie	1 (0,7%)	-
Kein Defizit, keine IONM-Änderung	108 (78,3 %)	-

Tabelle 5: Das Outcome der IONM- und nIONM-Gruppe. (RP= Richtig positiv, FN: Falsch negativ)

Die o.g. Tabelle gibt einen Überblick über das Outcome beider Kohorten. Insgesamt ereigneten sich in der IONM-Gruppe 18 (13,0%) Defizite. In der nIONM-Gruppe kam es vor Einführung des IONM zu 17 (12,5%) Defiziten. Insgesamt ereigneten sich neun Defizite, die durch IONM detektierbar sind, dazu gehören acht Hemiparesen und eine Broca Aphasie. Davon wurden vier Hemiparesen richtig positiv durch das IONM erkannt. Neun Defizite konnten nicht durch das IONM erfasst werden, da sie technisch nicht durch das IONM erfasst werden können (Vigilanzminderung, Sehminderung, Epilepsie, bulbäres Defizit). 108 Operationen verliefen ohne ein neurologisches Defizit und ohne Potentialänderungen. In der nIONM-Gruppe kam es zu zwölf Defiziten, die durch IONM detektierbar gewesen wären (acht Hemiparesen, vier Broca-Aphasien). Sehminderungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (n = 3).

Defizite mit IONM-Änderung

Potentialänderungen ereigneten sich in 18 der 138 Aneurysma-Operationen. Von diesen 18 Patienten wiesen vier postoperativ ein neurophysiologisch nachweisbares Defizit (Hemiparese/Hemiplegie, Aphasie/Sprachstörung) auf. Ein weiterer Patient hatte ein bulbäres Defizit, der andere litt unter einer komatösen Vigilanzminderung. In den anderen zwölf Potentialänderungen fand sich postoperativ kein Defizit (falsch Positiv). Vor allem im Rahmen von Rupturen und temporären Clipping-Eingriffen ereigneten sich Potentialänderungen, die zwar kein postoperatives Defizit nach sich zogen, allerdings für das intraoperative Setting eine hohe Stressbelastung darstellen. Ein relevanter Einflussfaktor auf eine IONM-Änderung stellt das temporäre Clipping mit Trapanal-Gabe dar.

	IONM-Änderung (MEP/SEP)	Postoperatives Defizit	Infarktgebiet/ Medikamente/ Temporäres Clipping
1	MEP + SEP	Hemiparese	Infarkt ACA
2	MEP	passagere Hemiparese	Infarkt anteriore Basalganglien
3	SEP	Hemiparese	Infarkt MCA
4	MEP	Hemiparese	Infarkt MCA
5	SEP	Bulbäres Defizit	-
6	MEP	Vigilanzminderung	Blutung aus Sinus cavernosus (2,5 L)
7	MEP + SEP	-	Infarkt Caudatuskopf und Frontobasal
8	MEP	-	Temporäres Clipping
9	MEP	-	Trapanal
10	MEP	-	-
11	SEP	-	Trapanal
12	MEP + SEP	-	Temporäres Clipping, Trapanal
13	MEP	-	-
14	SEP	-	-
15	SEP	-	Trapanal
16	SEP	-	Trapanal
17	MEP + SEP		Infarkt Caudatuskopf und Putamen links
18	MEP	-	Gas

Tabelle 6: Defizite mit IONM-Änderung und Infarktgebiet.

Defizite ohne IONM-Änderung

Anhand Tabelle 7 entnehmbar, wiesen zwölf Patienten innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden ein Defizit auf, ohne dass es intraoperativ zu einer Amplitudenminderung kam. Davon wären 41,67% (n = 5) dieser Defizite durch das IONM detektierbar gewesen (Falsch Negativ). Insgesamt wären 50% (n = 9) aller Defizite (n = 18) in der IONM-Gruppe potentiell detektierbar gewesen. Tatsächlich kam es jedoch nur in vier der neun (44,44%) IONM detektierbaren Defizite zu intraoperativen Amplitudenänderungen. Bei den nicht detektierten Defiziten handelte es sich um vier Paresen und eine motorische Aphasie. Anhand der nachfolgenden Tabelle sichtbar, demarkierte sich dabei in fünf Fällen ein zerebraler Infarkt. Bei den nicht durch IONM detektierten und nicht detektierbaren Defiziten handelte es sich um drei visuelle Defizite, zwei bulbäre Defizite, ein Patient mit neu aufgetretener Epilepsie und Vigilanzminderung, sowie ein weiterer mit Vigilanzminderung. Einen Überblick über alle Defizite ohne IONM-Änderung mit postoperativer CT-Läsion bietet Tabelle 7.

	Lokalisation	Postoperatives Defizit	Infarktgebiet
1	RCA	Motorische Aphasie	Ventrikulo-striataler Infarkt
2	ICA	Brachiofaziale Hemiparese links, unzureichende Vigilanz	Mediastromgebiet-Infarkt
3	ICA	Armparese	Thalamusinfarkt
4	MCA	Hemiparese	Putameninfarkt
5	Basilaris	Passagere Hemiplegie	Mediastromgebiet-Infarkt
6	ICA	Vigilanzminderung	-
7	RCA	zentraler Gesichtsfelddefekt	-
8	ICA	Homonymes Skotom	-
9	MCA	Facialisparese	-
10	RCA	Facialisparese	-
11	RCA	Sehminderung (0,6 Dpt.)	-
12	MCA	Epilepsie mit Vigilanzminderung	-

Tabelle 7: Defizite ohne IONM-Änderung in der IONM-Gruppe mit Nennung der Aneurysma-Lokalisation und Infarktgebiet.

Die nachfolgende Tabelle 8 fasst die Ergebnisse und die daraus abgeleiteten Kenngrößen zur Gütebeurteilung zusammen.

	Defizit	Kein Defizit	Summe	PPV & NPV
IONM Änderung	6 (RP)	12 (FP)	18	33,3% (PPV)
Keine IONM Änderung	12 (FN)	108 (RN)	120	90,0 (NPV)
Summe	18	120	LR ⁺ : 3,33	
Sensitivität	33,3%	Spezifität: 90,9%	Korrektklassifikationsrate: 86,96%	
Prävalenz	13,0%			

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der Kennzahlen von IONM-Änderung und Defizit, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV sowie die statistischen Kennzahlen von RP (Richtig positiv), FP (Falsch positiv), FN (Falsch negativ) und RN (Richtig negativ).

Es berechnet sich aus den o.g. Daten eine Sensitivität von 33,3%. Die Sensitivität besagt, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 33,3% Patienten mit neu aufgetretenem intraoperativen Defizit korrekt als solche erkannt wurden. Von den 18 Patienten mit neurologischem Defizit wurden dementsprechend nur sechs Patienten mit Defizit durch intraoperativ auffällige Potentialänderungen erkannt. Demgegenüber berechnet sich eine Spezifität von 90,9%. Das IONM konnte in 120 Operationen 108 korrekte (nicht pathologische) Potentiale ableiten. Dies entspricht einem akzeptablen Ergebnis, wenn man wissen möchte, wie wahrscheinlich es ist, dass das IONM neurologisch gesunde Patienten wirklich als solche erkennt. Je nach Testart (Such- oder Bestätigungstest) wird ein unterschiedlich hohes Testergebnis von Sensitivität und Spezifität angestrebt. Eine Sensitivität von 33,3% bedeutet eine geringe Testempfindlichkeit und zeigt auf,

dass ein Defizit nicht sehr häufig erkannt wird. Eine hohe Sensitivität ist erstrebenswert, um eine Erkrankung mit hoher Zuverlässigkeit ausschließen zu können (bspw. bei einem HIV-Suchtest). In einem Bestätigungstest wird dagegen eine hohe Spezifität angestrebt. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass es nicht ausreicht, sich nur auf eine der Kennzahlen zu fokussieren und als alleiniges Gütekriterium zu verwenden. Beispielsweise hätte ein nicht funktionierender Detektor eine Spezifität von 100%, wenn er alle Patienten als gesund klassifizieren würde. Allerdings ginge dies einher mit einer Sensitivität von 0%. Ein guter Detektor weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf, „perfekt“ wären jeweils 100%.

Falsch negative Rate (FNR) und Falsch positive Rate (FPR)

Wie in Tabelle 8 dargestellt wird, wiesen zwölf Patienten ein intraoperativ nicht detektiertes neurologisches Defizit postoperativ auf (FNR: 66,7%). Die Detektion von Defiziten konnte in der Mehrheit der Fälle nicht gelingen. In weiteren zwölf Operationen kam es zu einer intraoperativen IONM-Änderung, obwohl die Patienten postoperativ kein Defizit aufwiesen. Ein tatsächlich Gesunder würde zu Unrecht als Kranker (Patient mit neurologischem Defizit) eingestuft werden. Ein „Fehlalarm“ (FPR) des IONM trat in 10,0% aller Operationen auf.

Likelihood-Ratio (LR)

Die LR stellt eine Alternative zur Beurteilung der Testgüte dar. Mittels Likelihood-Ratio (LR^+ / LR^-) kann berechnet werden, wie hoch das Wahrscheinlichkeitsverhältnis ist, dass bei einem Patienten mit Defizit eine IONM-Änderung beobachtet wird, im Vergleich zu einer gesunden Person. Dementsprechend wird eine hohe LR angestrebt. Es ergibt sich eine $LR^+ = 3,33$ und eine $LR^- = 0,74$. Eine LR^+ von 2 - 5, (LR^- 0,2 - 0,5) ist eine schwache, eine $LR^+ > 10$, ($LR^- < 0,1$) eine überzeugende diagnostische Evidenz. Somit muss die Testgüte in der hier vorliegenden Untersuchung als schwach bewertet werden. Die Aussagekraft ist gering, wenn man annimmt, dass eine $LR^+ = 1$ einem „Zufalls-Detektor“ entspricht. Als Kehrwert ist auch das Ergebnis der LR^- vermindert.

Positiv prädiktiver Wert (PPV) und Negativ prädiktiver Wert (NPV)

Es ergibt sich ein positiver Vorhersagewert (PPV) von 33,3%. Dieses Ergebnis sagt aus, dass in 33,3% der IONM-Operationen mit einer Auffälligkeit im IONM die Patienten auch tatsächlich ein korrelierendes postoperatives Defizit aufwiesen. Da durch die Anzahl aller positiv detektierten Patienten dividiert wird, ergibt sich nicht nur ein geringer PPV-Wert, wenn eine geringe Zahl an Defiziten detektiert wird, sondern sie tritt auch dann auf, wenn eine hohe Zahl an falsch positiv Detektierten im Nenner auftritt. Zum einen kann angenommen werden, dass die Testwahrscheinlichkeit für das Erkennen neurologisch gesunder Patienten höher ist, als für das Erkennen von neurologischen Defiziten. Zum anderen kann solch ein Ergebnis auch auftreten, wenn ein Detektor gar nichts detektieren kann. Um deshalb sicherzustellen, ob das IONM das

tatsächlich geforderte erkennen kann, kann man ein weiteres Gütekriterium anwenden. Diese Kennzahl dient zur zusammenfassenden Beurteilung und wird Korrekturklassifikationsrate (auch Vertrauenswahrscheinlichkeit oder Treffergenauigkeit) genannt. Diese beträgt 86,95%. In vielen Fällen kann es folglich zu einem Fehlalarm oder fehlendem Alarm kommen und ein Defizit undetektiert bleiben. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in den dargestellten Gütekriterien und Testergebnissen eine geringe diagnostische Evidenz zeigt, um ein intraoperatives Defizit zu detektieren. Weder die Treffergenauigkeit, noch die Sensitivität, Likelihood-Ratio oder der PPV konnten eine hohe Güte des IONM erweisen.

Der exakte Fisher-Test

Der exakte Fisher-Test ist ein statistischer Test, der verwendet wird, um die Unabhängigkeit von Variablen in Kontingenztafeln zu überprüfen. Ist die Analyse aussagekräftig, kann von einer signifikanten Verbesserung oder Verschlechterung gesprochen werden. Die Anzahl der Defizite entspricht $k = 18$ (IONM) und $k_0 = 17$ (nIONM). Die Anzahl der Prozeduren beläuft sich auf $n = 138$ (IONM) und $n_0 = 136$ (nIONM).

	IONM	nIONM	Summe
Defizite	18	17	35
Keine Defizite	120	119	239
Summe	138	136	274

Tabelle 9: Kontingenztafel zur Darstellung und Berechnung der Kennzahlen von IONM und nIONM.

Wir interessieren uns für die Anzahl der Defizite k , für welche die Verbesserung als signifikant angesehen werden kann (bei einem p-Wert von 0.05).

Die Statistik ergibt sich aus der Formel:

$$P(T = k) = \frac{\binom{n}{k} \binom{n_0}{k_0}}{\binom{n+n_0}{k+k_0}}$$

wobei der Binomialkoeffizient definiert ist als $\binom{n}{k} = \frac{n!}{k! (n-k)!}$.

Der p-Wert ergibt sich aus den kumulierten Wahrscheinlichkeiten:

$$\sum_{k=0}^n P(T = k)$$

Für $k = 18$ erhalten wir einen p-Wert von 1. Damit kann nicht gezeigt werden, dass unter IONM die Anzahl an Defiziten reduziert wird. Erst ab $k = 7$ erhalten wir eine signifikante Verbesserung (p-Wert = 0,033). Eine

signifikante Verschlechterung kann ebenfalls ausgeschlossen werden. Dies wäre erst ab $k = 31$ der Fall (p -Wert = 0,035). Wären nicht mehr als sieben Defizite aufgetreten, wäre das IONM eine statistisch signifikante Verbesserung.

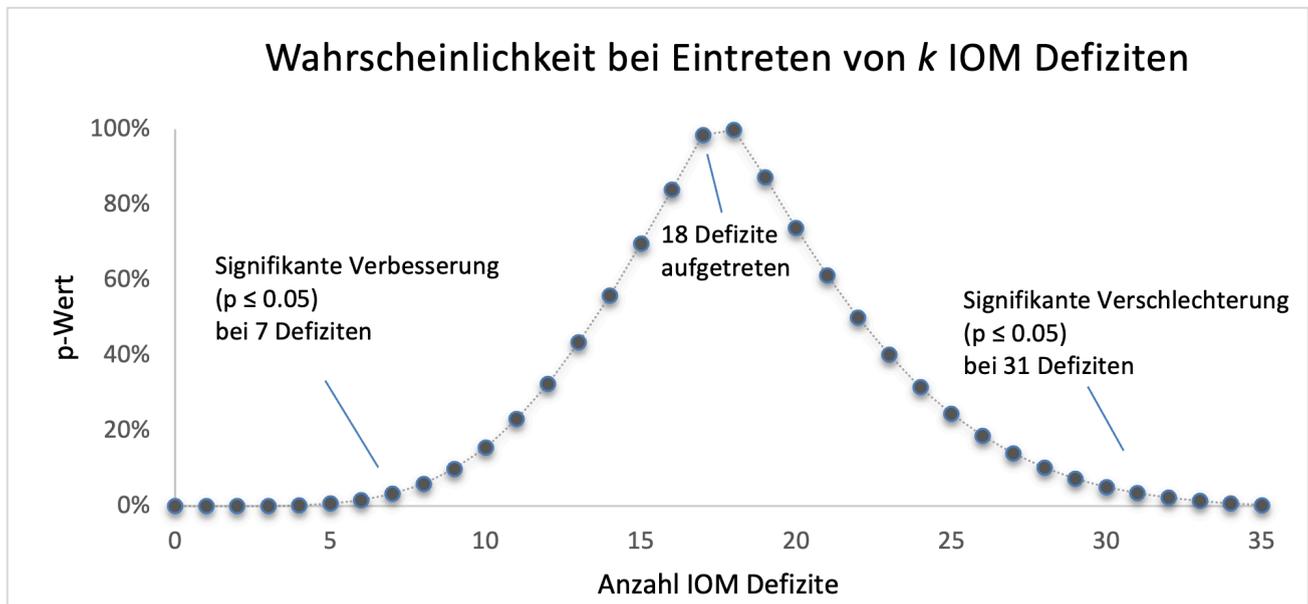


Abbildung 7: Kumulierte Wahrscheinlichkeit zur Darstellung einer signifikanten Verbesserung, wenn $k \leq 7$, signifikante Verschlechterung ab $k = 31$.

In der nIONM-Gruppe kam es in 12,5% ($n = 17$) der Operationen zu Defiziten. Davon wären 70,6% ($n = 12$) mittels IONM detektierbar gewesen. Beide Gruppen spiegeln folglich eine ähnliche Defizitquote wider, obwohl die IONM-Gruppe mit einem zusätzlichen Messinstrument zur Defizitreduktion ausgestattet wurde. Aus diesen Ergebnissen zeigt sich, dass keine signifikante Verbesserung des Outcomes erzielt werden konnte.

6.3 DAS OUTCOME VOR UND NACH IONM-EINFÜHRUNG

Betrachtet man die Anzahl aller postoperativen Defizite erkennt man, dass auch Defizite wie Gesichtsfeldeinschränkungen, Vigilanzminderungen und Hirnnerven-Schäden (bulbäre Paresen) einen großen Anteil an den aufgezeichneten Defiziten ausmachen, jedoch diese Defizite durch das neurophysiologische IONM nicht erfasst werden können. Abbildung 8 verschafft einen Gesamtüberblick über alle Defizite in der IONM- und nIONM-Gruppe.

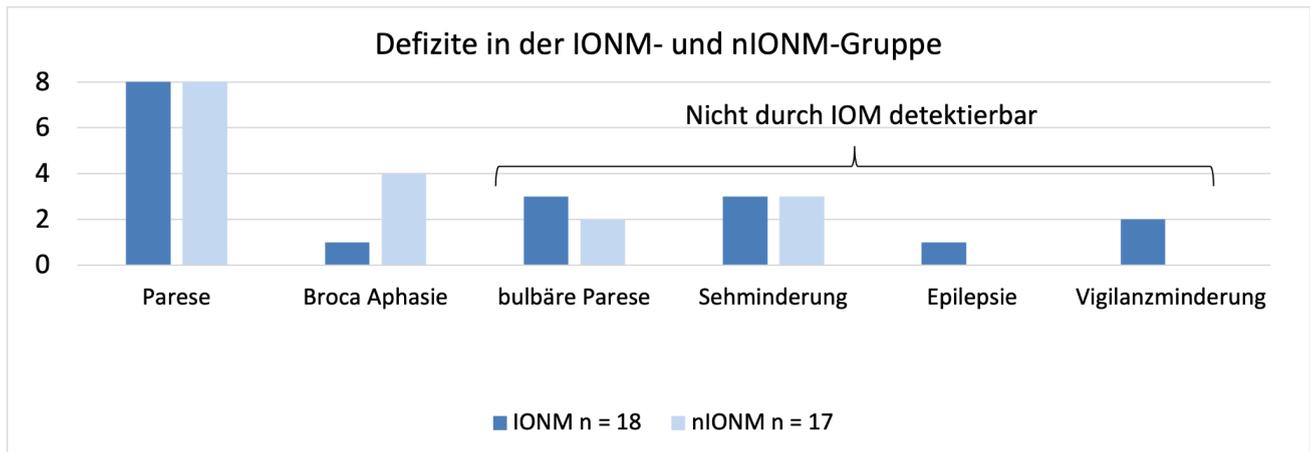


Abbildung 8: Gesamtes Defizit der IONM- und nIONM-Gruppe.

Die Paresen machen mit 44,4% (n = 8) in der IONM-Gruppe und 47,1% (n = 8) in der nIONM-Gruppe den Hauptanteil aller postoperativen neurologischen Defizite aus. Die nIONM-Patienten wiesen postoperativ vermehrt eine Aphasie (29,4%; n = 5; IONM: n = 1; 5,5%) auf. Eine bulbäre Parese ereignete sich in der IONM-Gruppe dreimal (16,7%), in der nIONM-Gruppe zweimal (11,8%). Sehinderungen traten zu gleicher Anzahl in den Gruppen auf (IONM: 3; 16,7%; nIONM: 3; 17,7%). Die IONM-Patienten zeigten in zwei Fällen (11,1%) eine Vigilanzminderung, sowie eine erhöhte Epilepsie-Neigung (5,6%; n = 1). Weder eine Vigilanzminderung, noch eine erhöhte Neigung zu Epilepsie ließ sich in der nIONM-Gruppe postoperativ nachweisen.

Defizite in der IONM-Gruppe

Im Folgenden werden die postoperativ aufgetretenen Defizite der 138 elektiven Aneurysma-Operationen näher beleuchtet, um die zuvor dargelegten Ergebnisse besser beurteilen zu können. Ein frühes postoperatives Defizit trat in der IONM-Gruppe in 18 (13,0%) Operationen auf. In weiteren 13 (9,4%) Operationen ereignete sich ein spätes postoperatives Defizit. Bezogen auf die Gesamtzahl aller Operationen kam es in 50,0% (n = 9) der Fälle zu einem für das IONM detektierbaren Defizit. Hierunter fielen Paresen, sowie Broca-Aphasie/Sprachstörung. Die Gesamt-Mortalität lag bei 0%. Kein Patient verstarb intra- oder postoperativ. Die Abbildung 9 gibt einen Überblick über die aufgetretenen Defizite in der IONM-Gruppe.

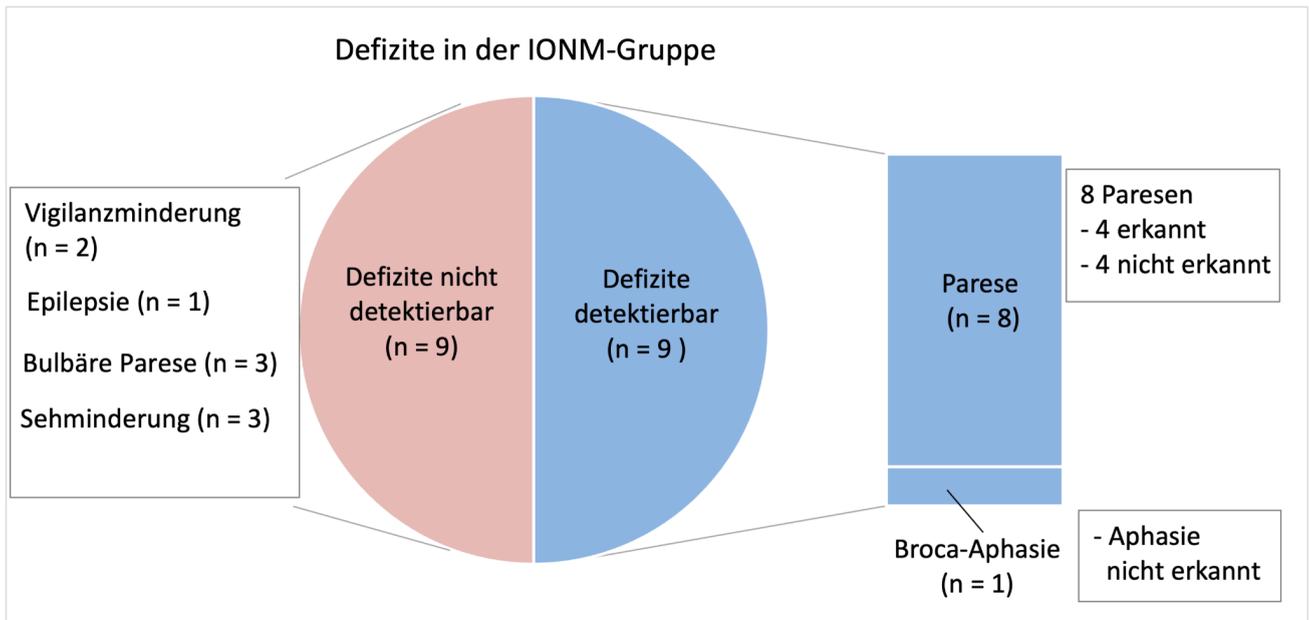


Abbildung 9: Darstellung aller Defizite in der IONM-Gruppe.

Defizite in der nIONM-Gruppe

In den Jahren von 2007 - 2010 erfolgten 136 Operationen an 129 Patienten, die 185 Aneurysmen aufwiesen. Davon verliefen 119 (87,5%) Clipping-Operationen ohne ein postoperatives Defizit. In 12,5% (n = 17) der Operationen kam es zu einem postoperativen Defizit. Davon wären zwölf (70,6%) Defizite für das IONM theoretisch detektierbar gewesen. Die nachfolgende Abbildung 10 gibt einen Überblick über die detektierbaren und nicht detektierbaren Defizite.

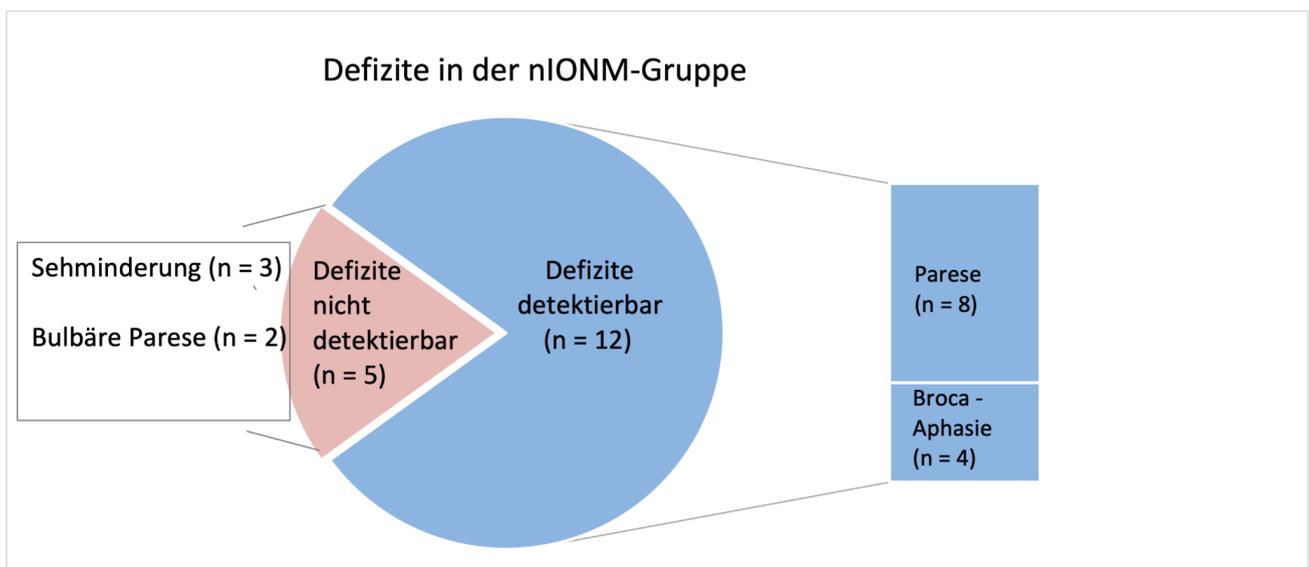


Abbildung 10: Darstellung aller Defizite in der nIONM-Gruppe. Es erfolgte die Aufteilung durch die Annahme von technisch durch das IONM detektierbare und technisch nicht mittels IONM detektierbare Defizite.

Bei den Defiziten handelt es sich in 47,1% (n = 8) der Fälle um eine Parese, in 23,5% (n = 4) um eine motorische Aphasie, in zwei Fällen um ein bulbäres Defizit (11,8%) und in 17,7% (n = 3) um eine Sehminderung (Gesichtsfeldeinschränkung, Hemianopsie, Skotom). In 29,4% (n = 5) der Defizit-Fälle hatten die Patienten mehr als nur ein neurologisches Defizit (bspw. Parese und Aphasie). Aufgrund der Hauptdiagnose einer Parese wurden diese Defizite als Parese-Defizite gezählt. Die Tabelle 10 bietet eine Auflistung über Aneurysma- und Infarktlokalisierung an. Defizite traten sowohl mit nachgewiesenem, als auch ohne nachgewiesenem Infarkt auf.

	Aneurysma-Lokalisation	Postoperatives Defizit	Infarktgebiet
1	MCA	Aphasie	-
2	RCA	Hemiparese	Territorialinfarkt links im anterioren Stromgebiet
3	RCA	sensomotorische Hemiparese, mediobasales Frontalhirnsyndrom, globale Aphasie	frontaler Marklagerinfarkt
4	RCA	Sehminderung	-
5	MCA	Motorikstörung	-
6	ICA	Hemianopsie, Sehminderung	-
7	MCA	Feinmotorikstörung Hand	-
8	ICA	Skotom, Sehminderung	-
9	MCA	Hemiplegie, Fazialisparese und Hemineglect li	Putameninfarkt
10	MCA	Aphasie/ Sprachstörung	-
11	MCA	Aphasie/ Sprachstörung	-
12	MCA	Transiente Hemiparese, bulbäres Defizit (Mundastschwäche/ N. Facialis)	Corona Radiata und Caput nucleus caudatus Infarkt
13	RCA	brachiofaziale Hemiparese, Aphasie	-
14	ICA	Hemiparese, Neglect n. li, VII-Parese	-
15	PICA	bulbäres Defizit, Hörminderung	-
16	ICA	diskrete Aphasie	-
17	MCA	bulbäres Defizit (Hypästhesie Gesicht & Schulter)	Ponsinfarkt und ventrikulo-striatal

Tabelle 10: Auflistung aller Defizite und Infarkte in der nIONM-Gruppe mit Nennung der Aneurysma-Lokalisation.

6.4. DIE RISIKOSTRATIFIZIERUNG DER POTENTIALÄNDERUNGEN UND DEFIZITE

Der Hinweis auf ein erhöhtes intraoperatives Risiko für ein Defizit wurde bereits ab einer Verminderung des Amplituden-Potentials von $\geq 20\%$ und/oder einer Latenzzunahme von $\geq 10\%$ des Ausgangswertes registriert. Eine ergänzende Angabe erfolgte zudem, wenn die Amplitudenminderung $\geq 50\%$ des Ausgangswertes betrug.

Die Analyse der Amplitudenänderungen mittels ROC Kurve

Die ROC-Kurve in Abbildung 11 ist ein statistisches Verfahren, mit dem die Güte eines diagnostischen Tests analysiert werden kann. In der Abbildung sind die Amplitudenänderungen von $\geq 20\%$ und von $\geq 50\%$ als

Grenzwerte der Sensitivität und Spezifität gegenübergestellt. Das Verschieben des Grenzwertes auf $\geq 50\%$ verringert die Sensitivität von 33,3% auf 28,0%, während die Spezifität von 90,1% auf 95% steigt. Es werden somit weniger Defizite erkannt, wenngleich sich die diagnostischen Gütwerte in den jeweiligen IONM Modalitäten ($\geq 20\%$ und von $\geq 50\%$) nicht stark voneinander unterscheiden. Die "Area under the Curve" (AUC) ist die Fläche unter der ROC-Kurve und dient als zusammenfassendes Maß für die Güte des Tests. Ein Wert von 1 entspricht einer perfekten Trennschärfe, während ein Wert von 0.5 von einem Zufallsdetektor mit fehlender Trennschärfe (Diagonal-Referenzlinie) erreicht wird. Die Trennschärfe kann bei einem Wert ab 0.7 als akzeptabel, ab 0.8 als gut, und ab 0.9 als sehr gut interpretiert werden. Die IONM AUC liegt bei 0.62, woraus sich ableiten lässt, dass das IONM auf intraoperative Komplikationen hinweisen kann ($AUC > 0.5$), allerdings nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Defizitrate ($AUC < 0.7$) führt.

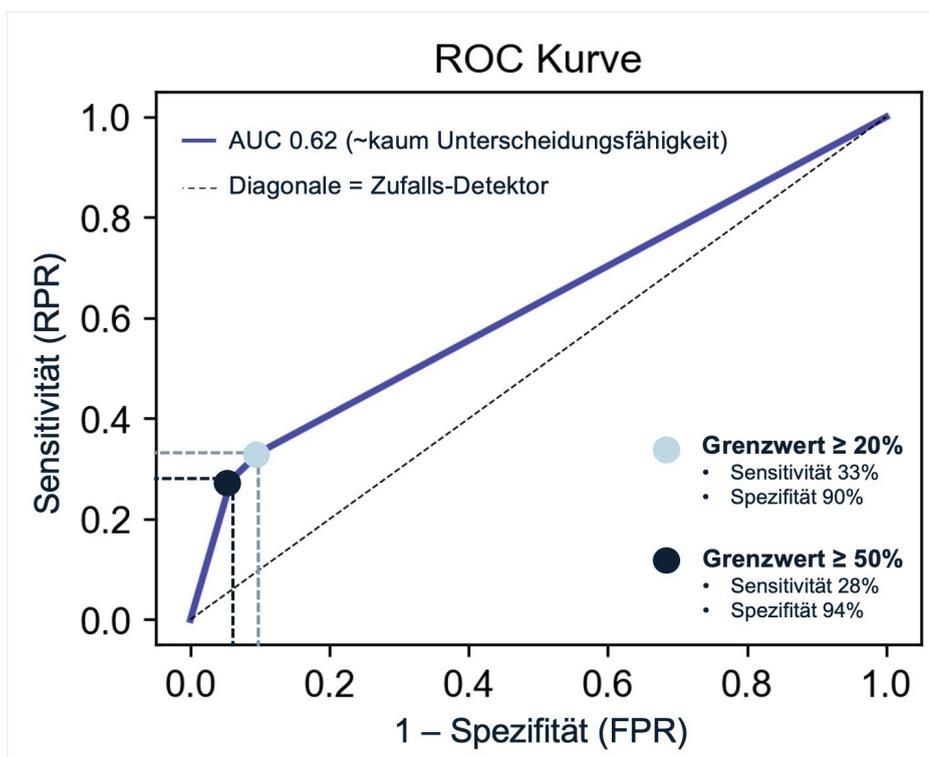


Abbildung 11: Darstellung der ROC-Kurve in Bezugnahme der Amplitudenänderungen von $\geq 20\%$ und $\geq 50\%$.

Potentialänderungen und Defizit

In der Tabelle 11 sind alle 18 Potentialänderungen dargestellt und in Bezug gesetzt zur richtigen Detektion oder Fehldetektion.

Defizit detektiert (n = 6)		Falsch detektiert (n = 12)		
≥ 20% (n = 1)	≥ 50% (n = 5)	≥ 20% (n = 5)	≥ 50% (n = 6)	≥ 20% u. ≥ 50% (n = 1)
SEP (n = 1) - Hemiparese	MEP (n = 3) - Hemiparese (n = 2) - Koma (n = 1) SEP (n = 1) - bulbäres Defizit (n = 1) MEP + SEP (n = 1) - Hemiparese (n = 1)	SEP (n = 3) MEP + SEP (n = 2)	MEP (n = 6)	MEP + SEP (n = 1)

Tabelle 11: IONM-Potentialänderungen in Bezug zu detektiertem und nicht detektiertem Defizit.

In den sechs detektierten Defizit-Fällen waren 66,7% (n = 4) der Potentialänderungen mit einer Amplitude von $\geq 50\%$ der Baseline vermindert ableitbar. Zwei Defizite wurden registriert, obwohl sie jedoch nicht direkt durch das IONM detektiert werden können. Eine mögliche Ursache der IONM-Änderung ist die intraoperative Komplikation mit Aneurysma-Ruptur und 2,5 L Blutverlust bei Blutung aus dem Sinus cavernosus. Die vier richtig detektierten Defizite wurden von MEP und SEP je nach Schädigung durch einen einzelnen IONM-Parameter, oder von beiden detektiert (MEP: (n = 2), SEP:(n = 1), MEP und SEP: (n = 1)). Betrachtet man die falsch positiven Potentialänderungen, zeigen sich hier sechs MEP-Änderungen, welche mit einer $\geq 50\%$ igen Amplitudenminderung einhergingen. Bei 50,0% der falsch positiven Potentialänderungen trat eine MEP-Amplitudenminderung von $\geq 50\%$ auf. Zudem kam es in drei Fällen zu einer gemeinsamen SEP- und MEP-Amplitudenänderung, ohne dass sich postoperativ ein Defizit zeigte. Lediglich in einem der Fälle ereignete sich ein asymptomatischer Infarkt, hierbei war die MEP-Amplitude um $\geq 50\%$ vermindert. Die Tabelle 12 gibt eine Auflistung über IONM-Änderung, Defizit, Lokalisation und Läsion.

	Lokalisation	MEP- Amplitudenminderung	SEP- Amplitudenminderung	Postoperatives Defizit	Infarktgebiet
1	RCA	Potentiale passager nicht mehr ableitbar	≥ 50%	Hemiparese	Infarkt ACA
2	ICA	≥ 50%, passager	Normal	passagere Hemiparese	Infarkt anteriore Basalganglien
3	MCA	Normal	≥ 20%	Hemiparese	Infarkt MCA
4	PICA	Normal	≥ 50%	bulbäre Symptome	-
5	ACA	≥ 50%	Normal	Hemiparese	Infarkt MCA
6	RCA	≥ 50%, passager	≥ 20%, passager	-	Infarkt Caudatuskopf und Frontobasal
7	MCA	≥ 50%, passager	Normal	Vigilanzminderung/ Koma	Blutung aus Sinus cavernosus (2,5 L)
8	ICA	≥ 50%	Normal	-	-
9	MCA	≥ 50%, passager	Normal	-	-
10	MCA	≥ 50%	Normal	-	-
11	RCA	Normal	≥ 20%, passager	-	-
12	MCA	≥ 20%, passager	≥ 20%, passager	-	-
13	MCA	≥ 50%	Normal	-	-
14	MCA	Normal	≥ 20%	-	-
15	MCA	Normal	≥ 20%	-	-
16	MCA	≥ 20%	≥ 20%	-	-
17	ICA/ACOM	≥ 50%	Normal		Infarkt Caudatuskopf und Putamen links
18	MCA	≥ 50%, passager	-	-	-

Tabelle 12: Auflistung aller Patienten mit MEP/SEP- Amplituden-Veränderungen, postoperativem Defizit und im CT dargestellter Läsion.

Die Abbildung 12 zeigt einen Fall, in dem sich intraoperativ eine Aneurysma-Ruptur im Stromgebiet der Arteria cerebri anterior links mit Ausbildung einer armbetonten Hemiparese ereignet hat. Intraoperativ kam es zu einem passageren Verlust der MEP-Amplitude sowie einer 50%-igen SEP-Amplitudenminderung. Mit Hilfe der CT- und MRT-Bildgebung konnte eine Ischämie frühzeitig erkannt werden. Bild C aus der Abbildung 12 zeigt eine CT-Perfusions-Technik, in der der zerebrale Blutfluss in den verschiedenen Arealen dargestellt wird. Mit Hilfe verschiedener CT-Perfusions-Techniken wie beispielsweise durch Messung des zerebralen Blutflusses (CBF), des zerebralen Blutvolumens (CBV) oder der Zeit-zum-Peak-Verzögerung (TTP) können Ischämien dargestellt werden. Hierdurch kann eine Unterscheidung von reversibel geschädigtem Gewebe von irreversibel geschädigtem Gewebe erfolgen. Im Falle dieses Patienten ereignete sich allerdings eine schwere Komplikation durch eine Aneurysmaruptur. Die Bilder zeigen bereits eine Demarkation des entsprechenden Gebietes, welche die Schwere des Defizits erklären.

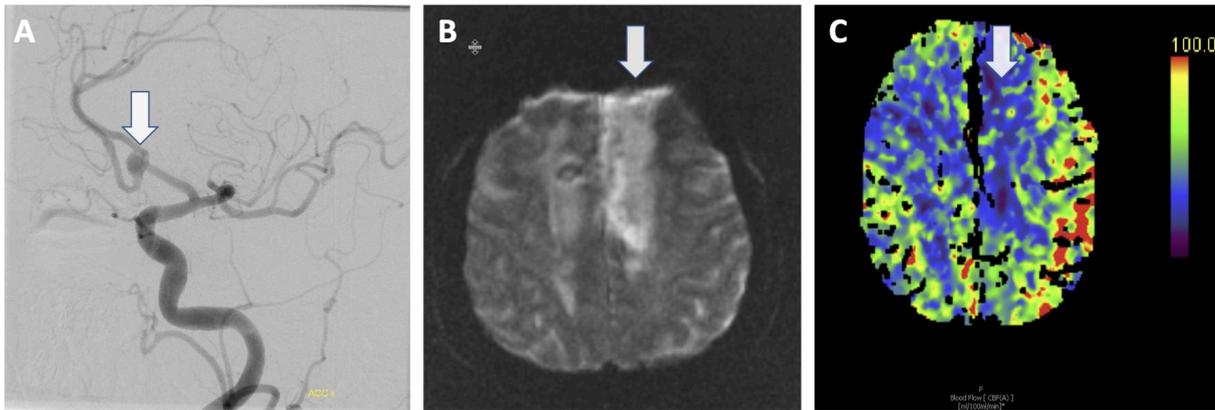


Abbildung 12: **Bild A:** Präoperative DSA zur Darstellung des ACA-Aneurysmas. **Bild B:** MRT in Diffusionswichtung (DWI) mit Darstellung (Pfeil) des postoperativen Infarktes im Anteriorstromgebiet. Das frisch geschädigte Gewebe wird in einer hohen Signalintensität dargestellt. **Bild C:** CT-Perfusion mit Darstellung des zerebralen Blutflusses (CBF). Es wird farblich dargestellt, wie viel Blut (ml) pro Masse Gewebe (g) pro Zeit (min) fließt. In dem ischämischen Gewebe ist der Blutfluss blau visualisiert und zeigt an, dass der Blutfluss deutlich herabgesetzt ist. (PD Dr. Greve, Bilddateien, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik LMU München, 2022).

Gemeinsame intraoperative Potentialänderungen von MEP und SEP

Anhand der Tabelle 12 entnehmbar kam es in vier Fällen zu kombinierten Potentialänderungen. Die Abbildung 13 gibt einen Überblick über die gemeinsamen Potentialänderungen und deren Defizite.

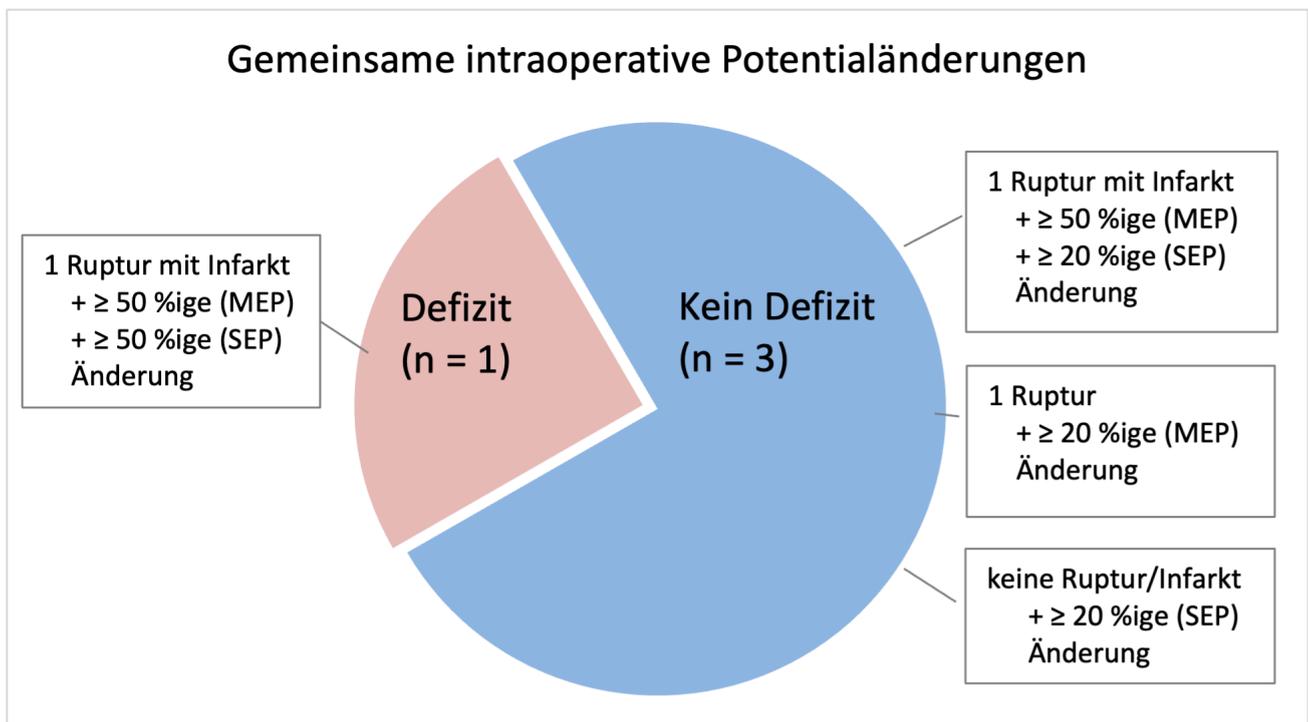


Abbildung 13: Gemeinsame Potentialänderungen von MEP und SEP und postoperatives Defizit.

In vier der 137 gemeinsam abgeleiteten IONM-Operationen kam es zu einer kombinierten Amplitudenminderung von MEP und SEP. Die Höhe der Amplitudenminderung variierte von zeitweise nicht

mehr ableitbarem MEP und gleichzeitiger SEP-Amplitudenminderung von $\geq 50\%$, bis zu Operationen mit einer $\geq 20\%$ igen MEP- und $\geq 20\%$ igen SEP-Amplitudenminderung. Ursächlich für die IONM-Änderung war in drei der vier Fälle eine intraprozedurale Ruptur, mit in zwei der vier Fällen aufgetretenem Infarkt. Hierbei handelte es sich jeweils um einen symptomatischen und einen asymptomatischen Infarkt. Im Falle des asymptomatischen Infarktes mit Aneurysmaruptur kam es zu einem Blutverlust von 3 Litern, dem Einsatz von zusätzlichem Anästhetikum und der Verletzung der A. recurrens Heubneri. Hierbei verminderte sich das MEP um 50% und das SEP um 20% von der Baseline. Im zweiten Infarkt-Fall waren die motorisch evozierten Potentiale zeitweise gar nicht mehr ableitbar und das SEP auf $\geq 50\%$ von der Baseline vermindert. Postoperativ korrelierte diese Veränderung mit einer Hemiparese. Insgesamt trat in den vier kombinierten Amplitudenminderungen nur ein Defizit (richtig positiv) auf. In den anderen drei Potentialänderungen ereignete sich kein postoperatives Defizit (falsch positiv).

Passagere Amplitudenminderung und Defizit

Als eine passagere Amplitudenminderung wird eine kurzzeitige Verminderung der IONM-Amplitude definiert, wobei am Ende wieder das Ausgangsniveau erreicht wird. In sechs (4,35%) aller IONM-Operationen kam es zu einer passageren Amplitudenminderung. Von diesen sechs passageren Amplitudenminderungen zeigte sich bei vier Patienten postoperativ kein neurologisches Defizit. Die anderen zwei Patienten wiesen schwere neurologische Defizite auf. In einem der Fälle zeigte sich postoperativ eine Hemiparese bei Perforatorischämie in den anterioren Basalganglien mit einem intraoperativen Blutverlust von 2,5 Liter nach Aneurysmaruptur (siehe Tabelle 12). Im anderen Fall kam es bei der Ruptur zu einer schweren Vigilanzminderung und Respirationsstörung. Im Falle der vier falsch positiven Amplitudenminderungen kam es auch hier zu jeweils zwei intraoperativen Rupturen, wobei es in einem Fall zu einem asymptomatischen Infarkt mit einem Blutverlust von 3 Litern, bei Aneurysmaruptur mit Verletzung der A. recurrens Heubner, kam. In den 6 passageren Amplitudenminderungen ereigneten sich vier davon im Rahmen einer Ruptur. Eine Ruptur gilt als einer der relevanten IONM-Einflussfaktoren und ist ein hoher Risikofaktor für ein postoperatives Defizit.

IONM-Änderung (n = 18)			
konstant (n = 12)		passager (n = 6)	
Defizit (n = 4)	Kein Defizit (n = 8)	Defizit (n = 2)	Kein Defizit (n = 4)
Ruptur (n = 2)	Ruptur (n = 1)	Ruptur (n = 2)	Ruptur (n = 2)

Tabelle 13: Darstellung der Defizite mit passagerer IONM-Änderung und Ruptur (Bemerkung: 6 Defizite mit IONM-Änderung, davon ein Defizit nicht durch IONM detektierbar (Vigilanzminderung)- falsch positiv detektiert).

Spätes postoperatives Defizit unter IONM

Späte postoperative Defizite sind definiert als Defizite, die nach den ersten postoperativen 24 Stunden auftreten. Späte postoperative Defizite traten in 9,4% (n = 13) aller IONM-Prozeduren auf. In vier (30,8%) postoperativen Fällen kam es zu motorischen Defiziten, darunter eine Hemiparese, Feinmotorik- und Gleichgewichtsstörungen. In weiteren vier (30,8%) Fällen traten erstmalig epileptische Anfälle auf und in weiteren vier Fällen klagten die Patienten über Wortfindungs-/ Sprachstörungen. In einem Fall kam es zu einer Anosmie und Geschmacksstörungen. Bei keinem der späten Defizite kam es intraoperativ zu einer pathologischen Veränderung der evozierten Potentiale. Häufig zeigte sich in den Fällen mit spätem postoperativen Defizit in der CT-Bildgebung ein Hirnödem, Hygrom oder Rest-/ Zweitaneurysma, wodurch ein Defizit erklärbar wurde. In einem Fall trat spät postoperativ eine Hemiparese auf, die in Zusammenhang mit residuellen Lufteinschlüssen gedeutet wird. Zusätzlich traten in diesen Fällen vermehrt postoperative Vasospasmen auf. Mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) konnten Vasospasmen detektiert und medikamentös behandelt werden, wenn sie sich symptomatisch (z.B. epileptische Anfälle) äußerten. Zudem divergierten die späten postoperativen Defizite zum Teil zwischen dem subjektiven Befinden des Patienten (z.B.: Sehverschlechterung, Kraftminderung) und objektiver klinischer Erfassung. Mittels bildgebender Verfahren versuchte man die vom Patienten angegebenen Defizite zu verifizieren/ diagnostizieren und anhand der Aneurysma-Lokalisation des geclippten Aneurysmas oder postoperativer Komplikation (bspw.: Ödem, Hygrom oder Lufteinschluss) auf die Ursache zu schließen. Betrachtet man nun das Gesamtdefizit nach Operation, addieren sich die 18 früh postoperativ aufgetretenen Defizite mit den 13 spät aufgetretenen Defiziten zu insgesamt 31 Defiziten (22,5%). Für das IONM waren 29,0% (n = 9) der Defizite detektierbar.

Infarkte in der IONM-Gruppe

Die Anzahl aller Infarkte belief sich auf 17, davon waren jeweils acht Infarkte asymptomatisch und neun Infarkte symptomatisch (acht Paresen/Plegien, eine motor. Aphasie (Sprachstörung)). Die Tabelle 14 gibt einen Überblick über die aufgetretenen Infarkte.

Infarkte (n = 17)			
Defizite n = 9		Kein Defizit n = 8	
IONM mit Änderung n = 4	IONM ohne Änderung n = 5	IONM ohne Änderung n = 7	IONM mit Änderung n = 1

Tabelle 14: Darstellung der symptomatischen (Defizite) und asymptomatischen Infarkte (kein Defizit) mit und ohne IONM-Änderung.

In vier der neun (44,4%) Operationen mit symptomatischem Infarkt kam es intraoperativ zu einer Amplitudenminderung. Dabei handelt es sich um Infarkte im vorderen Stromgebiet (ACA, ICA, MCA), wobei jeweils zwei 50%ige MEP-, eine 20%ige SEP- und eine gemeinsame MEP- und SEP-Amplitudenminderung

erfolgten. In drei der vier detektierten Infarkte ereigneten sich diese im Rahmen einer Ruptur. Bei den symptomatischen Infarkten ohne IONM-Detektion, kam es zu drei Infarkten in den tieferen zerebralen Territorien (Putamen, Striatum, Thalamus). Asymptomatische Infarkte traten gehäuft bei Clipping-Operationen in der vorderen Willisii-Strombahn auf, darunter in der Mehrzahl bei Clipping-Operationen von RCA-Aneurysmen. Diese machen einen insgesamt hohen Anteil an operierten Aneurysmen von 23,0% (n = 37) aller Clipping-Operationen aus. In der Mehrzahl (87,5%, (n = 7)) der asymptomatischen Infarkte verliefen die Operationen ohne eine IONM-Änderung.

Infarkte in der nIONM-Gruppe

In der nIONM-Gruppe demarkierte sich in fünf der 17 (29,4%) Defizite im postoperativen CT ein zum Defizit dazugehöriger Infarkt. In der Mehrzahl der Defizite mit Infarkt lagen diese in dem pyramidalen Bahnsystem, dem Areal der Bewegungsausführung (bspw.: Marklagerinfarkt, Caudatuskopfinfarkt). In vier von fünf Infarkten kam es zu einer motorischen Parese der kontralateralen Seite. Einzig ein Ponsinfarkt mit zusätzlichem ventrikulo-striatalen Infarkt zeigte ein bulbäres Defizit mit Hypästhesie des Gesichtes und der Schulter. Ein asymptomatischer Infarkt zeigte sich hier im lentikulo-striatalen Schenkel. Nur bei Verdacht auf eine postoperative Komplikation erfolgte in der nIONM-Gruppe eine CT-Kontrolle.

6.5 EINFLUSSEKTOREN AUF DAS IONM

In 83,3% (n = 15) der Potentialänderungen erfolgte eine Beeinflussung des IONM während der Operation durch Ruptur, temporäres Clipping oder Anästhetika (Gas oder Trapanal). Als größter Einflussfaktor erwies sich das temporäre Clipping. In 77,8% (n = 14) der Potentialänderungen erfolgte ein temporäres Clipping. Unter Trapanal, welches als zusätzliches Anästhetikum bei der temporären Clipping-Intervention eingesetzt wird, kam es in fünf der acht gesamten Trapanalgaben zu einer SEP-Amplitudenminderung. In den anderen 3 Trapanal-Gaben kam es zu einer MEP-Amplitudenminderung. In zwei Fällen kam es postoperativ zu einem Defizit. Gas (als Anästhetikum) und Ruptur bei temporärem Clipping beeinflussten das IONM jeweils mit 16,7% und 33,3%. Die Effekte auf das IONM sind graphisch in der nachfolgenden Abbildung 14 dargestellt.

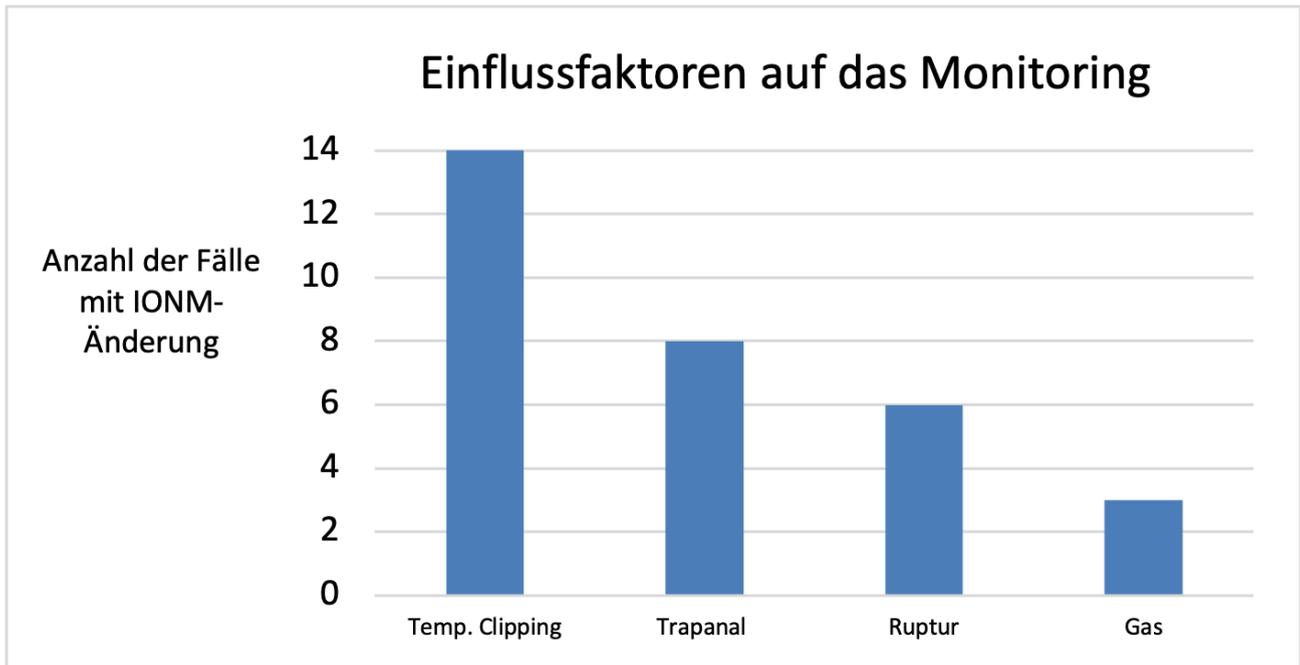


Abbildung 14: 15 der 18 Potentialänderungen ereigneten sich unter Einfluss von einem temporären Clipping (Temp. Clipping), Trapanal-Gabe, Ruptur oder Gas.

In der Mehrzahl der Fälle ($n = 14$) ereigneten sich die Potentialänderungen unter temporärem Clipping. Eine Potentialänderung ($n = 1$) geschah unter der alleinigen Beeinflussung von Gas (Anästhesie). Unter Zuhilfenahme von Trapanal zeigte sich in acht der 14 temporären Clipping-Operationen eine Potentialänderung. In insgesamt sechs Fällen ereignete sich zudem eine Ruptur mit dem Einsatz von Gas ($n = 2$) und temporärem Clipping ($n = 6$).

Intraoperative Aneurysma-Ruptur

Insgesamt kam es in 7,3% ($n = 18$) aller Operationen zu einer intraoperativen Ruptur. Davon ereigneten sich sieben (5,1%) Rupturen in der IONM-Gruppe, die übrigen elf (8,1%) Rupturen in der Gruppe ohne IONM. Im Rahmen der 18 Rupturen traten sieben postoperative Defizite auf (38,9%).

IONM

Nach einer intraoperativen Ruptur erfolgte in allen Fällen ein temporäres Clipping zur Blutstillung. In nur einem Fall ereignete sich eine Ruptur bei unauffälliger IONM-Ableitung. In der Mehrzahl (57,1% ($n = 4$)), handelte es sich dabei um eine ACA-Ruptur. In sieben Operationen mit IONM kam es intraoperativ zu einer Ruptur des zu clippenden Aneurysmas. Davon waren 71,4% ($n = 5$) irregulär oder komplex geformt, mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 7,73 mm. In den insgesamt sechs der sieben Rupturen (85,7%) zeigte sich eine Potentialänderung, wobei es in drei (42,9%) der sieben Rupturen zu einem IONM-korrelierenden Defizit kam. Während in zwei Ruptur assoziierten Komplikationen sich nur das MEP vermindert ableiten ließ, zeigte sich im anderen Fall nur eine SEP-Amplitudenminderung. In den

MEP-Amplitudenminderungen konnte zeitweise kein Potential mehr abgeleitet werden. In jenen Fällen kam es zu einem Blutverlust von 2 - 3,5 Liter Blut. Im Falle der alleinigen SEP-Amplitudenminderung zeigte der Patient postoperativ eine spastische linksseitige Hemiparese. Die anderen vier Rupturen verliefen ohne ein postoperatives Defizit. Die nachfolgende Tabelle 15 zeigt die Potentialänderungen bei intraoperativer Ruptur und postoperativem Defizit auf.

Intraoperative Ruptur	Potentialänderung	Defizit
IAR - Blutung aus Sinus cavernosus	MEP kurzzeitig nicht Ableitbar → 2.5 L Blutverlust	Patient tracheotomiert, in Reha
IAR - 3,5 L Blutverlust, SAB	MEP UE bds. nicht mehr ableitbar; SEP ↓50% - 80%	Armbetonte Hemiparese links
IAR	SEP ↓20% (N. Tibialis bds.)	spastische Hemiparese links

Tabelle 15: Intraoperative Aneurysma-Ruptur (IAR) und Potential-Änderungen (aus IONM-Protokoll-Angaben) bei postoperativem Defizit.

Festzuhalten ist: Eine intraoperative Ruptur kann das IONM und den Operationsverlauf in hohem Maße beeinflussen. Allerdings tritt nicht zwangsläufig nach einer Ruptur ein neurologisches Defizit auf. Die folgende Abbildung 15 zeigt die Zusammenhänge und den Einfluss der intraoperativen Ruptur (IAR) auf das IONM und das postoperative Outcome auf.

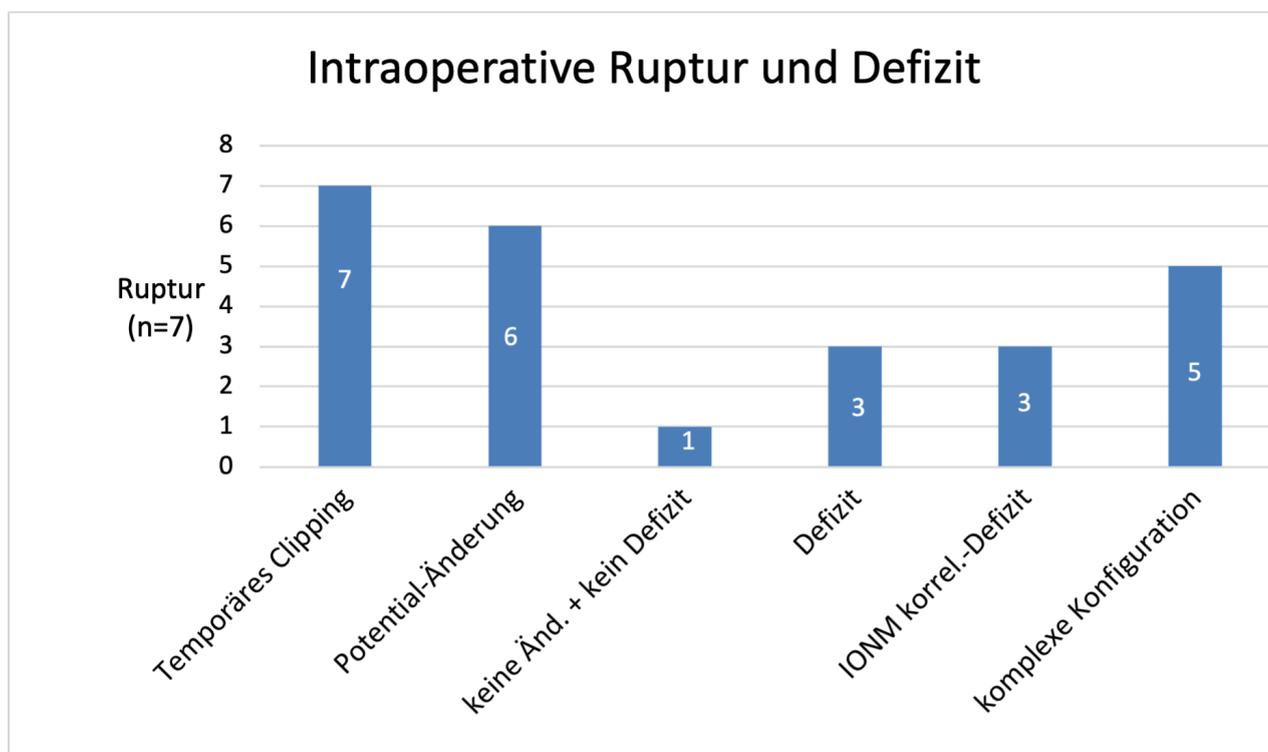


Abbildung 15: Intraoperative Ruptur und der intra- und postoperative Einfluss auf das IONM und das Defizit.

nIONM

In der nIONM-Gruppe kam es in elf Fällen (8,1%) zu einer intraoperativen Aneurysma-Ruptur. In 66,7% (n = 6) der rupturierten Aneurysmen handelte es sich auch hier um RCA-Aneurysmen. Der durchschnittliche Durchmesser der rupturierten Aneurysmen betrug 7,5 mm. In 36,3 % (n = 4) der Rupturen hatten die Patienten postoperativ ein Defizit. Hierbei handelte es sich um eine Sprachstörung (n = 1), Hemianopsie und Visusminderung (n = 2), sowie ein komplexes Defizit mit globaler Aphasie, sensomotorischer Hemiparese und mediobasalem Frontalhirnsyndrom. Bei drei der vier Defizit-Fälle handelte es sich um RCA-Aneurysmen.

Temporäres Clipping

Im Folgenden wird der Einflussfaktor temporäres Clipping betrachtet. Hierzu wird auf die Lokalisation der Clipping-Eingriffe und auf die Clipping-Zeit Bezug genommen.

Lokalisation und Konfiguration

IONM

In der Monitoring-Gruppe wurde in 30 (21,7%) Fällen ein temporärer Clip gesetzt. Intraoperativ wiesen fünf Patienten mehr als ein Aneurysma auf, sodass zum Teil verschiedene Aneurysmen in einer Operation temporär geclippt wurden. In 50,0% (n = 15) der temporären Clipping-Fälle befand sich das Aneurysma in der MCA, in 30,0 % (n = 9) in der ACA und in 20,0% (n = 6) der Fälle in der ICA. Bei der Konfiguration der temporär zu clippenden Aneurysmen handelte es sich mit jeweils 26,6% (n = 8) um sakkuläre, multipel gelappte oder komplex geformte Aneurysmen. In fünf (16,7%) Fällen waren diese zusätzlich kalzifiziert. Der mediane Durchmesser der temporären Clipping-Aneurysmen betrug 9,2 mm bei minimaler temporärer Clipping-Aneurysmagröße von 5,0 mm und maximalem Durchmesser von 18 mm.

nIONM

In der nIONM-Gruppe befanden sich zwei Aneurysmen in dem Ramus communicans anterior und zwei weitere in der MCA. Das größte Aneurysma betrug in der nIONM-Gruppe 14 mm, das kleinste 7 mm, bei einem durchschnittlichen Durchmesser von 10,5 mm.

Clipping-Zeit

IONM

In sieben (23,3%) der 30 temporären Clipping-Interventionen musste aufgrund einer Ruptur ein Clipping erfolgen. Hierbei kam es in drei (42,9%) der Rupturfälle zu einem Defizit mit Amplitudenänderung. Die längste Clipping-Zeit belief sich auf 40 Minuten, die kürzeste auf zwei Minuten. In sieben Operationen mit temporärem Clipping kam es zu einem postoperativen Defizit, darunter verminderte sich in vier Fällen das IONM-Potential (MEP: n = 3, SEP: n = 1) mit neurologischem Defizit. CT-morphologisch zeigte sich in vier

Fällen eine Infarktdemarkation. Insgesamt ereigneten sich zehn (33,3%) periprozedurale Infarkte und sieben (23,3%) Rupturen während des temporären Clippings. Im Falle der 40-minütigen Intervention durch temporäres Clipping aufgrund einer Ruptur kam es zu einem Blutverlust von 3,5 L und einer armbetonten Hemiparese. Hierbei verminderten sich die Amplituden von MEP und SEP um über 50% des Ausgangswertes. Potentialänderungen traten in 14 der 30 (46,7%) temporären Clipping-Interventionen auf (MEP n = 8, SEP n = 4, MEP und SEP n = 2). Davon korrelierte die Amplitudenminderung in 4 Fällen mit einem neurologischen Defizit. In einem der Defizit-Fälle trat die Amplitudenminderung nur transient auf und war am Ende der Operation wieder auf Ausgangsniveau. Die Abbildung 16 zeigt die Anzahl der Defizite bezogen auf die Dauer des temporären Clippings auf und stellt dar, wie mit der Dauer des temporären Clippings die Anzahl der Infarkte zunimmt.

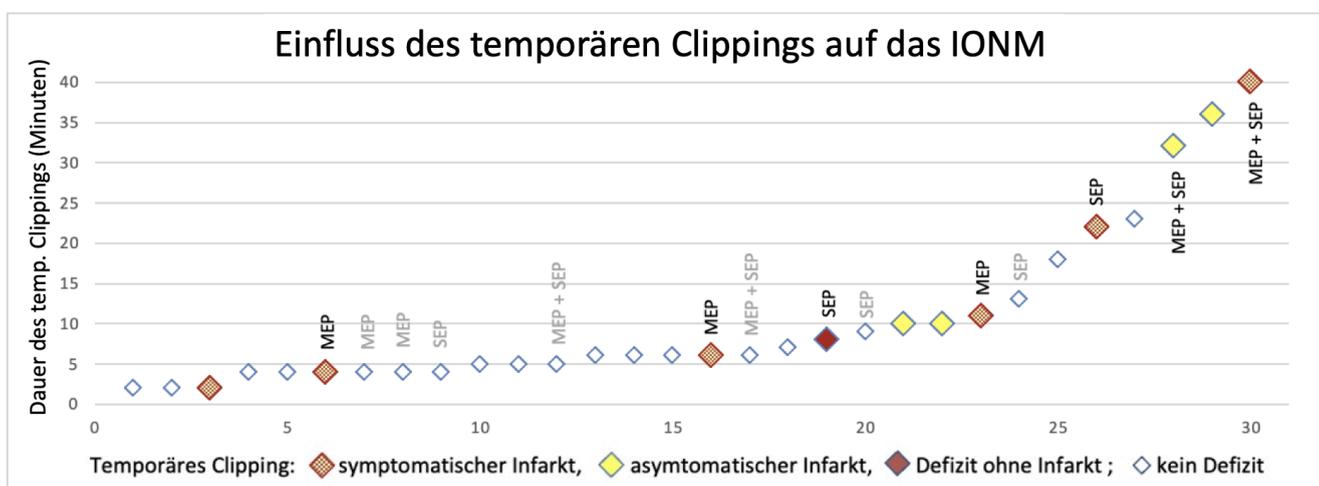


Abbildung 16: Darstellung der Defizite mit und ohne Infarkt bezogen auf die Dauer des temporären Clippings in der IONM-Gruppe. Gekennzeichnet sind jeweils die IONM-Potentialänderungen (MEP, SEP und MEP + SEP). In Grau dargestellt werden die IONM-Potentialänderungen, welche ohne das Auftreten eines Defizits oder Infarktes blieben. Die Anzahl an symptomatischen und asymptomatischen Infarkten mit IONM-Änderung nimmt mit der Dauer des temporären Clippings zu.

nIONM

In der nIONM-Gruppe kam es in vier (2,9%) Operationen zu einem temporären Clipping. Die längste temporäre Clipping-Intervention lag bei 11 Minuten und die kürzeste bei 2 Minuten. In drei der vier Interventionen handelte es sich um eine zu clippende intraoperative Ruptur. Hierbei kam es weder zu einem Infarkt, noch kam es zu einem postoperativen Defizit. Ein symptomatischer Infarkt mit sensomotorischer Hemiparese zeigte sich lediglich in der temporären Clipping-Operation ohne intraoperative Ruptur.

Subarachnoidalblutung in der Anamnese und intraoperative Komplikationen

IONM

In 40,0% (n = 4) der zehn IONM-Patienten mit Subarachnoidalblutung (SAB) in der Anamnese kam es zu einem vorläufigen temporären Clipping. Hierbei ereignete sich in zwei Fällen eine intraoperative Amplitudenminderung, darunter verminderte sich in einem Fall einzig das MEP mit postoperativer Hemiparese und Hemiplegie, in dem anderen Fall verminderten sich MEP und SEP bei zusätzlicher Trapanalgabe ohne postoperatives Defizit. Insgesamt traten bei vier der zehn Patienten (40,0%) postoperative Defizite auf. Diese Defizite ereigneten sich vermehrt durch komplikationsreiche intraoperative Vorgänge oder postoperative Verläufe. Ein weiterer Grund für das erhöhte Komplikationsrisiko werden verringerte Vulnerabilitäts- und Rekonvaleszenzeigenschaften angenommen. Narben oder Parenchymbrücken können hier die Vaskularisierung bereits vermindern und bei bspw. temporärem Clipping das Risiko von neurologischen Defiziten durch die verminderte Vaskularisation erhöhen. In zwei der zehn Fälle kam es zu prozeduralen Defiziten, bei denen sich in einem Fall nach mehrmaligen Revisionen (osteoplastischer Kraniotomie nach SAB) ein chronisches Subduralhämatom nach Aneurysma-Clipping entwickelte. Im anderen Fall traten vermehrt epileptogene Ereignisse mit Vasospasmen, Parenchymeinblutung, Ödem und Ventrikelkompression im Verlauf auf. Die dazugehörigen Daten finden sich in der Tabelle 16.

nIONM

In der nIONM-Gruppe hatten doppelt so viele Patienten (n = 22) eine Subarachnoidalblutung in der Anamnese wie in der IONM-Gruppe (n = 10). Bei keinem der Patienten mit anamnestischer SAB erfolgte ein temporäres Clipping. Ein frühes postoperatives Defizit (Aphasie) zeigte sich bei einem (10,0%) der Patienten. Bei einem weiteren Patienten kam es postoperativ zu der Ausbildung eines späten Defizits im lentikulostriatären Schenkel.

	IONM	nIONM
SAB (Anamnese)	10	22
IONM-Änderung	2	-
Temporäres Clipping	4	0
Defizit	4	1

Tabelle 16: Subarachnoidalblutung in der Patientenanamnese, postoperatives Defizit und temporäres Clipping in der IONM- und nIONM-Gruppe.

7 DISKUSSION

Das IONM wird seit 2011 in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU-Klinikums bei elektiven Aneurysma-Clipping-Operationen routinemäßig angewendet. In den letzten Dekaden sind zwar viele Studien bezüglich des Neuromonitorings erschienen, die das IONM in neurochirurgischen Operationen untersucht haben, jedoch wurde der Einfluss des IONM auf das Outcome elektiver Clipping-Eingriffe an unrupturierten zerebralen Aneurysmen in einem großen Patientenkollektiv noch nicht hinreichend untersucht^{5,14,61}. Da sich das IONM bereits in den neurochirurgischen Operationen etabliert hat, ließ sich eine randomisierte prospektive Studie zur Überprüfung des Outcomes in elektiven Aneurysma-Clipping-Operationen ethisch schwer rechtfertigen. Daher erfolgte der Vergleich mit einem großen Patientenkollektiv aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU-Klinikums vor Einführung des IONM (2007-2010) mit einem Patientenkollektiv nach Einführung des IONM (2011-2014).

7.1 OUTCOME DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Von den 138 zerebralen Aneurysma-Operationen mit IONM kam es in 18 (13,0%) Operationen zu einem postoperativen neurologischen Defizit. In den 136 Operationen ohne IONM belief sich die Anzahl der postoperativen Defizite auf 17 (12,5%). Die Mortalität lag bei beiden Kollektiven bei 0%. Vergleicht man beide Kollektive miteinander, zeigt sich, dass ein signifikant verbessertes Outcome des Patientenkollektivs mit IONM nicht erzielt werden konnte. Im letzten Follow-up wurden in der IONM-Gruppe noch fünf der Defizite registriert. In der nIONM-Gruppe zeigten sich sieben der 17 Defizite noch vorhanden. Durch das IONM konnten insgesamt nur fünf der 18 Defizite durch intraoperative Amplituden-Änderungen erkannt werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 33,3% und einer Falsch negativen Rate (FNR) von 66,7%. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Verbesserung der intraoperativen Komplikationsrate nicht durch das IONM gewährleistet werden konnte. Darüber hinaus gingen nur ein Drittel der Potentialänderungen wirklich mit einem neurologischen Defizit eines Patienten einher (PPV: 33,3%). Zu einem Großteil traten Potentialänderungen auf, ohne dass sich ein postoperatives Defizit nach der Operation nachweisen ließ. Dieser positive Vorhersagewert von 33,3% verdeutlicht die geringe Testempfindlichkeit und Aussagekraft des IONM. Intraoperativ ist allerdings die Testempfindlichkeit und Sensitivität für den Operateur sehr entscheidend. Kurzfristig und zielgerichtet muss der Operateur bei einer IONM-Änderung seine Operationsstrategie verändern und intervenieren (Spatel umsetzen, Clip entfernen), um einen drohenden irreversiblen Schaden und ein postoperatives neurologisches Defizit zu verhindern. Hier ist ein präzises Vorgehen entscheidend, welches nur sicher und erfolgreich durchgeführt werden kann, wenn eine hohe Testempfindlichkeit vorliegt und ein drohendes postoperatives neurologisches Defizit sehr wahrscheinlich ist. Die Korrekturklassifikationsrate in unserer Arbeit (auch Treffergenauigkeit genannt) beträgt 86,95% und besagt,

dass das IONM in dem Erkennen von Defiziten keine eindeutige Sicherheit für den Operateur bietet. In 66,7% aller Defizitfälle (FNR) wurde das Defizit nicht durch das IONM erkannt. Die berechnete Likelihood-Ratio (LR^+/LR^-) zeigt die schwache diagnostische Evidenz des IONM an. Hinzu kommen die falsch positiven Detektionen durch das IONM (10,0%). Zwar ist die Spezifität hoch und die Vorhersagewahrscheinlichkeit eines unauffälligen IONM (NPV: 90,0%) höher, als die Vorhersagewahrscheinlichkeit eines durch das IONM erkannten Defizits (PPV: 33,3%). Diese Zahlen sind jedoch in Anbetracht der geringen Anzahl an Defiziten zu verstehen, sodass durch das geringe Defizit-Aufkommen das Ergebnis des NPV beeinflusst wird. Aus diesen ersten Interpretationen werden nun folgende Punkte und Fragen näher betrachtet und diskutiert:

Was ist die Aussagekraft des IONM in elektiven Aneurysmaoperationen? Was sind die Limitationen und Störfaktoren des IONM? Welches Monitoring kann das Ischämie-Risiko reduzieren?

7.2 OUTCOME - ÜBERBLICK UND VERGLEICH

Seitdem Neuloh und Schramm et al. über die erfolgreiche Anwendung von SEP in der Aneurysmachirurgie berichteten, ist das IONM zu einem Standard-Monitoringverfahren angewendet worden⁵. Zahlreiche Studien haben die Anwendbarkeit des IONM unter verschiedenen chirurgischen Bedingungen und Einflussfaktoren untersucht^{2-14,80}. Zusätzlich zur hier vorliegenden Arbeit, die wir 2019 veröffentlichen konnten, untersuchten auch Byoun et al., Yue et al., Yeon et al. und Chung et al. mit Hilfe eines großen Patientenkollektivs das Outcome mit und ohne IONM^{1,65,81,82}.

Die Unterschiede in ihren Ergebnissen von Spezifität und Sensitivität, sowie PPV und NPV führen die Autoren auf die Unterschiede und Limitationen in ihren Studien zurück. Allerdings weisen die Studien Unterschiede in ihrem Studienaufbau auf, welche in der Ergebnisbeurteilung berücksichtigt werden sollten.

1. Untersuchungsmodalität: Nicht alle Studien benutzen als IONM MEP und SEP gleichzeitig. Dies bedeutet, dass eine Ischämie im nicht überwachten Bereich (Motorkortex oder sensorischer Kortex) intraoperativ nicht erkannt werden kann und die Ergebnisse (Sensitivität/Spezifität, NPV/PPV) beeinflusst. Siehe Byoun: Die Operationen erfolgen nur mit SEP⁶⁵. Siehe Yue: Die Operationen erfolgen nur mit MEP⁸¹.
2. Operationsgebiet: In dieser Arbeit wird das klinische Bild elektiver Aneurysma-Operationen abgebildet, indem zerebrale Aneurysmen des anterioren und posterioren zerebralen Kreislaufs einbezogen wurden. Viele Studien beobachten das IONM nur in gewissen Gefäßabschnitten. Beispielsweise wenden Byoun et al. und Yue et al. das IONM nur in MCA-Aneurysmen an^{65,81}.
3. Anzahl an Operationen: Die Zahl der Fälle in den einzelnen Studien variiert stark.

In Tabelle 17 ist eine Auswahl relevanter Studien dargestellt.

Studien	Fälle	Defizit	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Warnkriterium
(vorliegende Arbeit) ¹	Gesamt: 262 IONM: 133 nIONM: 129	IONM: 5/133 nIONM: 7/129	0,33	0,90	0,33	0,90	MEP und SEP Amplitude \geq 50% und/oder \geq 10% Latenzverzögerung
Byoun et al. (2016) ⁶⁵	Gesamt: 411 IONM: 216 nIONM: 195	IONM: 2/216 nIONM: 11/195	n.v.	0,94	n.v.	n.v.	SEP Amplitude \geq 50% und/oder \geq 10% Latenzverzögerung
Yue et al. ⁸¹	Gesamt: 89 IONM: 44 nIONM: 45	IONM: 4/44 nIONM: 12/45	0,5 ^a 0,67 ^b	0,67 ^a 0,81 ^b	0,13 ^a 0,22 ^b	0,93 ^a 0,97 ^b	MEP-Amplitude: ^a : 1. Stufe: \geq 50%; MEP-Amplitude: ^b : 2. Stufe: kein Signal
Yeon et al. ⁸²	Gesamt: 164 IONM: 98 nIONM: 66	IONM: 1/98 nIONM: 3/66	1,00	0,89	1,00	1,00	MEP und SEP Amplitude \geq 50% und/oder \geq 10% Latenzverzögerung
Chung et al. ³	Gesamt: 1541 IONM: 1541	75/1541	0,1	0,94	0,01	0,99	MEP und SEP Amplitude \geq 50%
Byoun et al. (2019) ⁸⁴	Gesamt: 115 IONM: 115	7/115	0,11	1,00	1,00	0,93	MEP und SEP Amplitude \geq 50% und/oder \geq 10% Latenzverzögerung
Szelenyi et al. ⁶¹	Gesamt: 119 IONM: 119	15/119	0,5	0,96	0,63	0,93	MEP < 33 mA (DCS) und < 240 mA (TES)

Tabelle 17: Auflistung retrospektiver Kohortenstudien mit Kontrollgruppe (nIONM). Dargestellt wird das Studienergebnis anhand der Gesamtanzahl an Fälle, davon Fälle mit Monitoring (IONM) und ohne Monitoring (nIONM). Die Defizite wurden in den einzelnen Gruppen (IONM und nIONM) aufgezeichnet und die Ergebnisse von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV aufgelistet. Die Spalte "Warnkriterium" dient als Hinweis mit welchen Messparametern gearbeitet wurde (MEP/SEP; Amplitudengrenzwerte). Die letzten drei Studien enthalten keine nIONM-Kontrollgruppe, können allerdings ebenso auf die Kohortenstudien mit Kontrollgruppe bezogen werden.

^a Yue et al. untersuchten die Grenzwerte zur Ischämie-Erkennung um die Sensitivität und Spezifität zu verbessern, indem sie das Warnkriterium der MEP-Amplitude veränderten: Die erste Gruppe wurde mit dem Warnkriterium von \geq 50% MEP-Amplitudenminderung festgelegt. Defizite wurden ab einer MEP-Amplitudenminderung \geq 50% registriert⁸¹.

^b Das Warnkriterium lag vor, wenn kein MEP-Signal mehr abgeleitet werden konnte⁸¹.

7.2.1 Die Variabilität der Studienergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen eine erhebliche Variabilität hinsichtlich der Sensitivität und des positiven prädiktiven Wertes (PPV). Im Gegensatz dazu weisen die Studien in Spezifität und negativ prädiktivem Wert (NPV) vergleichbare Ausprägungen auf. Es ist entscheidend, die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien zu berücksichtigen, da die Interpretation der Ergebnisse nicht ausschließlich auf statistischen Kennzahlen basieren sollte. Die Studien variieren in mehreren Aspekten, darunter in den verwendeten Methoden (z. B. MEP, MEP kombiniert mit SEP, transkraniales MEP oder kortikales MEP), die Definition von IONM-Warnkriterien sowie die Kriterien für IONM-assoziierte neurologische Defizite. Darüber hinaus unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Aneurysma-Lokalisation (z. B. AChA, MCA usw.) und Morphologie (zum Beispiel komplexe oder irreguläre Aneurysmen) sowie in Bezug auf Patientendaten und Risikofaktoren^{2,5,65}. Das Studiendesign von Chung et al. weist Ähnlichkeiten zu unserer Untersuchung auf; jedoch zeigen die Ergebnisse in der Studie von Chung et al. niedrigere Werte hinsichtlich der Sensitivität und des positiven prädiktiven Wertes (PPV). Die Befunde von Chung et al. legen nahe, dass bereits eine erhöhte Anzahl an Patienten die Ergebnisse für Sensitivität und PPV potenziell verzerren kann. Es wird angenommen, dass eine hohe Zahl komplikationsfreier Eingriffe zwar die Spezifität des IONM erhöhen kann, jedoch die beobachtete niedrige Sensitivität und der reduzierte PPV durch eine Zunahme falsch negativer und falsch positiver IONM-Ereignisse bedingt sind³. Diese Beobachtungen deuten auf eine erhebliche Rate an Fehldiagnosen im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings hin. Chung et al. nennen drei wichtige Limitationen, die die Ergebnisse beeinflusst haben und macht zudem klar, dass die Definition falsch positiver/falsch negativer Defizite aufgrund vieler Einflussfaktoren keine einfache Entscheidung war. Als eine wesentliche Limitation nennen Chung et al. das retrospektive Studiendesign sowie die Einflussfaktoren auf das Monitoring. Hier wurde retrospektiv erkannt, dass die Anästhetika-Gabe (Medikamente zur neuromuskulären Blockade) zu einer IONM-Beeinflussung führte und dadurch Fehlmessungen auftraten. Des Weiteren erfolgte keine Aufzeichnung von Einflussfaktoren (Ruptur, temporäres Clipping oder Anästhetika) bei Auftreten von IONM-Ereignissen, sodass keine Rückschlüsse auf Potentialänderungen getroffen werden konnten. Chung et al. sehen diese falsch negativen Befunde als klinische Falle in der IONM-Anwendung und empfehlen daher die IONM-Anwendung unter protokollierten Bedingungen, um Einflussfaktoren besser berücksichtigen zu können³. Auch in unseren Ergebnissen stellen wir fest, dass in 83,3% (n = 15) der Potentialänderungen eine Beeinflussung des IONM während der Operation durch Ruptur, temporäres Clipping oder Anästhetika (Gas oder Trapanal) erfolgte. Als größter Einflussfaktor erwies sich das temporäre Clipping (77,8% ; n = 14), nachrangig kam das zusätzliche Anästhetikum (Trapanal), welches bei der temporären Clipping-Intervention eingesetzt wurde (53,3%; n = 8). In fünf der acht gesamten Trapanalgaben kam es zu einer SEP-Amplitudenminderung. In den anderen drei Trapanal-Gaben kam es zu einer MEP-Amplitudenminderung. In lediglich zwei Fällen zeigte sich postoperativ ein Defizit. Als weitere Limitationen werden die Lokalisation des Aneurysmas und die IONM-Modalität betrachtet. Byoun et al.

fürten zwar auch eine große Kohortenstudie durch, allerdings nur von MCA-Aneurysmen unter SEP-Monitoring⁶⁵. Auch diese Studie lässt sich nur bedingt mit dem Outcome unserer Untersuchung vergleichen. Bereits Wiedemayer et al. und Horiuchi et al. hielten fest, dass es deutliche Unterschiede in der Erkennung von Ischämien (falsch negative Potentiale) gibt, je nach IONM-Modalität (MEP/SEP) und Lokalisation (MCA/AChA)^{2,7}. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass sowohl mit als auch ohne IONM eine hohe Spezifität aufgrund der hohen Anzahl komplikationsfreier Operationen erreicht wird. Im Gegensatz dazu ist die Sensitivität, die sich aus der Anzahl der durch das IONM erfassten (RP) und nicht erfassten Defizite (RN) zusammensetzt, deutlich variabel. Yeon et al. berichten von einer Sensitivität von 100 %, da in ihrer Studie lediglich ein Defizit bei einem von 98 durchgeführten Operationen auftrat⁸². Im Gegensatz dazu erreichten Chung et al. eine Sensitivität von nur 10%, was auf die signifikant höhere Anzahl an Defiziten (75 Defizite bei 1541 Operationen) in ihrer Untersuchung zurückzuführen ist³. Interessanterweise war die Spezifität in der Studie von Chung et al. mit 95% sogar höher als die von Yeon et al.^{3,82}. Szelenyi et al. beurteilen das IONM als eine semiquantitative Methode, da die präzise Genauigkeit einer Vorhersage, ob ein transientes oder mildes permanentes motorisches Defizit vorliegen wird, fehlt⁶¹. Zeigt das Monitoring keine Veränderung an, kann von einer komplikationsfreien Operation ausgegangen werden; jedoch bleibt unklar, ob ein postoperatives Defizit vorliegt, wenn Änderungen im Monitoring festgestellt werden. In unserer Studie traten zwar in der Mehrheit keine IONM-Veränderungen auf, allerdings wurden von den insgesamt zwölf postoperativen Defiziten lediglich fünf durch das IONM erkannt. Dies verdeutlicht, dass die Mehrheit der Defizite nicht erfasst werden konnte. Auch Chung et al. identifizieren Limitationen in der Anwendbarkeit des IONM. Sie postulieren, dass das IONM zwar neurophysiologische Veränderungen detektieren kann, es allerdings nicht in der Lage ist, den neurologischen Schaden quantitativ zu erfassen³. Sie geben an, dass eine Amplitudenminderung von über 50% daher nicht immer mit einem neurologischen Schaden korreliert und falsch negative Befunde durch das Auftreten kleiner zerebraler Läsionen, Blutflussminderungen oder partieller neurologischer Schäden bedingt sein können³. Im weiteren Verlauf werden die Ergebnisse hinsichtlich falsch positiver und falsch negativer Befunde im Kontext der unterschiedlichen Limitationen des IONM eingehend analysiert.

7.3 LIMITATIONEN DES IONM

In dieser Arbeit zeigten sich in der Mehrzahl der Fälle (58,3%; 7 von 12 ischämischen Infarkten) Infarkte in den tiefen Arealen von Thalamus, Putamen oder lentikulostrialem Areal. Davon wiesen drei (25%) der Patienten postoperativ eine Parese oder eine motorische Aphasie (symptomatischer Infarkt) auf. Das Auftreten von symptomatischen und asymptomatischen Infarkten wird zum einen in der Varianz der Ischämie-Vulnerabilität zerebraler Areale begründet². Auf neuropathologischer Ebene spricht man hier von einer selektiven Vulnerabilität, die besagt, dass bestimmte Neuronenpopulationen gegenüber hypoxischer

Schädigung deutlich vulnerabler sind als andere Neuronenverbände. Zum anderen kommt auf neuroanatomischer Ebene die hohe Varianz einer Kollateralarterien-Versorgung, die je nach Individuum protektiv gegenüber einer Ischämie wirken kann ^{2,5,65}. Die Aussagekraft des IONM wird dadurch patientenspezifisch und durch neuropathologische und neuroanatomische Variabilität nicht mehr generalisierbar ². Chung et al. empfehlen daher, die Genauigkeit der IONM-Messungen durch ein präoperatives Monitoring zu erhöhen, um die Messparameter individuell an den Patienten anzupassen und besser interpretieren zu können ³. Ein solches präoperatives Monitoring könnte zudem dazu beitragen, Ischämien effektiver zu identifizieren. Byoun et al. weisen darüber hinaus auf das Risiko stiller Ischämien hin. In unserer Untersuchung konnten ebenfalls asymptotische Infarkte nachgewiesen werden, die nicht zur Ausbildung motorischer Defizite führten. Insgesamt traten in der IONM-Gruppe 17 Infarkte auf, von denen acht asymptotisch und neun symptomatisch waren (darunter acht Paresen/Plegien sowie eine motorische Aphasie). Die Mehrheit der asymptotischen Infarkte (87,5%, n = 7) trat ohne Nachweis einer Amplitudenminderung auf; lediglich in einem Fall wurde eine Amplitudenminderung bei einem asymptotischen Infarkt festgestellt. Diese stillen Ischämien können jedoch langfristig zu einer frühzeitigen Demenz und einer Reduktion der physischen Funktion führen ⁸⁴. Daher sollte das Ziel zukünftiger Studien darin bestehen, Untersuchungsmethoden zu entwickeln, die sowohl asymptotische als auch symptomatische Ischämien frühzeitig erkennen können ⁸⁴.

7.3.1. Aneurysmalokalisation

Horiuchi et al. berichten, dass bestimmte Kerngebiete nur schwer mittels MEP- und SEP-Monitoring erfasst werden können ². Dies betrifft insbesondere die basalen Kerngebiete der Capsula interna, die durch die Arteria cerebri media (M1, MCA) und durch die Arteria Lenticulo-Striata (LSA) versorgt werden. Beide Arterien sind für die Blutversorgung des zerebralen Teils des kortikospinalen Trakts verantwortlich. Eine unzureichende Blutversorgung kann zu weitreichenden Schädigungen an der kortikospinalen Bahn führen. In unserer Analyse manifestieren sich diese Limitationen ebenfalls. Dies wird exemplarisch in zwei Fällen deutlich: 1. Fall: Ein Infarkt in den anterioren Basalganglien mit passagerer Hemiparese wurde durch eine über 50%ige MEP-Amplitudenänderung erkannt, das SEP blieb unauffällig. 2. Fall: Ein Infarkt im MCA-Bereich mit korrelierender Hemiparese wurde intraoperativ durch eine über 20%ige SEP-Änderung erkannt, das MEP blieb unauffällig. Byoun et al. heben hervor, dass das IONM zwar ein zuverlässiges Monitoring-Instrument darstellt, jedoch die Anwender sich der bestehenden Limitationen und Fehleranfälligkeiten bewusst sein müssen. Insbesondere können unzureichende Blutversorgungen außerhalb des kortikospinalen Traktes nicht zuverlässig durch das IONM erfasst werden, was zu falsch negativen Ergebnissen führen kann ⁸⁴. Blutflussminderungen im Bereich der Arteria choroidea anterior sowie deren Perforatorarterien werden häufig nicht durch das IONM detektiert und können postoperativ zu kontralateraler Hemiplegie und

homonymer Hemianopsie führen ⁸⁴. In unserer Untersuchung traten ebenfalls Gesichtsfeldeinschränkungen auf (jeweils drei Fälle in der IONM- und nIONM-Gruppe), die vom IONM nicht registriert wurden.

7.3.2. Sensitivität von SEP

In der Literatur wird beschrieben, dass vor allem das SEP Ischämien in den tief liegenden subkortikalen Arealen nicht detektieren kann ^{2,5,7,14,63,85-87}. Intraoperative Ischämien in der Tiefe des Nucleus caudatus und dem vorderen Anteil der Capsula interna führen jedoch häufig zu kontralateralen motorischen Defiziten während Clipping-Operationen. Diese Ischämien sind für das SEP nicht erfassbar, da es ausschließlich Abnormalitäten des somatosensorischen Trakts identifizieren kann. Darüber hinaus gestaltet sich die Detektion von Infarkten im rostralen, frontalen und temporalen Bereich des Gehirns mittels SEP-Monitoring als erschwert, was zu einer erhöhten Rate falsch negativer Ergebnisse führt ^{5,14,63,65}. Weinzierl et al. untersuchten die SEP-Anwendbarkeit in 69 chirurgischen Eingriffen und kamen zu dem Ergebnis, dass das SEP zwar nicht in der Lage ist, motorische Defizite zu detektieren, jedoch das SEP-Monitoring die Qualität der Operation sowie die Patientensicherheit durch die zusätzliche Überwachung unterstützen kann ⁶³. Im Gegensatz dazu weist das MEP eine signifikant höhere Sensitivität bei der Detektion subkortikaler Ischämien auf ⁶³. Byoun et al. thematisierten ebenfalls die Limitationen des SEP in spezifischen Arealen, wie der AChA, der ACA, den proximalen Ästen der MCA, den lentikulostratalen Arealen sowie den kortikalen Regionen der MCA. Wiedemayer et al. hielten fest, dass das SEP zwar das lemniskale System mit dem somatosensorischen Kortex abbilden kann, aber darüber hinaus kleine, abseits des lemniskalen Systems gelegene Defizite, nicht registrieren kann ⁷. Aufgrund einer hohen Rate an falsch negativen Ergebnissen und einer niedrigen Sensitivität riet auch Wiedemayer et al. zu einem bewussten Einsatz des SEP, mit dem Wissen um dessen Limitationen und möglichen Fehlmessungen ⁷. Allerdings zeigten sich auch in den MEP-Ergebnissen falsch negative Potentiale. Eine zentrale Einschränkung des MEP und Ursache für die Ergebnisse unserer falsch negativen Potentiale (MEP) könnte in der Stimulation der tiefer liegenden weißen Substanz liegen, die durch die hohe Stimulationsstromstärke entsteht, obwohl die Ischämie sich oberhalb der Stimulation befindet. Dieses Phänomen wurde in der Literatur vielfach beschrieben ^{84,92}. Folglich können oberflächliche kortikale Ischämien besser durch das SEP erkannt werden, tiefe Ischämien des kortikospinalen Traktes sind besser durch das MEP zu identifizieren ^{84,63}.

7.3.3. Temporäres Clipping, Ruptur und Ischämie

Das temporäre Clipping stellt eine etablierte intraoperative Maßnahme dar, die darauf abzielt, das Rupturrisiko eines Aneurysmas vor der Platzierung des endgültigen Clips zu verringern. Dies geschieht durch die Senkung des Blutdrucks im Aneurysma und die Reduktion der Blutflussrate ^{77,88,89}. In Regionen, in denen eine adäquate Versorgung durch Kollateralarterien fehlt, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse. Die Dauer der temporären Clipping-Zeit korreliert mit dem Risiko einer Ischämie; je länger das

temporäre Clipping aufrechterhalten wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für ischämische Komplikationen^{54,72,73,76-77,90}. Tanabe et al. berichten, dass bereits ab einer temporären Clipping-Zeit von 2,4 Minuten im Bereich der mittleren Hirnarterie (MCA) kritische Ischämien in der Peripherie auftreten können⁹⁰. Verlängert sich die Dauer des temporären Clippings, steigt das Risiko für bleibende neurologische Defizite infolge ischämischer Ereignisse. Zudem variieren die Ischämietoleranzen des perfundierten Gewebes in Abhängigkeit von den jeweiligen Perfusionsgebieten (ICA, MCA, PCA), was auf die unterschiedlichen Kollateralkreisläufe in diesen Regionen zurückzuführen ist, die potenzielle Ischämien ausgleichen können^{73,76,77,90}. In unserer Untersuchung konnten wir eine Zunahme von Ischämie und postoperativen Defiziten in Zusammenhang mit einer verlängerten temporären Clipping-Zeit feststellen. Darüber hinaus erfolgte das Clipping häufig im Kontext einer Ruptur. In unserer Studie wurden sieben (23,3%) der temporären Clips im Rahmen von Rupturen platziert. In sechs (85,7%) dieser Fälle kam es zu einer Amplitudenminderung, während in drei Fällen postoperative Defizite auftraten. Solche Komplikationen sind häufig mit längeren temporären Clipping-Zeiten und neurologischen Defiziten assoziiert. Eine positive Korrelation zwischen Clippingzeit und Ischämie sowie das Risiko einer intraoperativen Ruptur sind in der bestehenden Literatur umfassend dokumentiert^{53,54,88,89}. Darüber hinaus kann das temporäre Clipping auch außerhalb von Rupturen Anwendung finden. In einer retrospektiven Studie von Skrap et al. wurde festgestellt, dass die temporäre Clipping-Zeit durch den Einsatz des IONM verlängert werden konnte. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich die Operateure durch das kontinuierliche (Echtzeit-)Monitoring der Hirnperfusion in ihrer Tätigkeit sicherer fühlten⁹¹. Diese empfundene Sicherheit wurde zudem durch die hohe Spezifität des IONM untermauert. Dies impliziert, dass die Chirurgen in der spezifischen Situation des temporären Clippings gezielt das IONM nutzen, um bei IONM-Veränderungen den Spatel zu repositionieren und das temporäre Clipping zu beenden. Diese Vorgehensweise stellt eine besondere Form der intraoperativen Nutzung des IONM dar. Auch in dieser Arbeit konnten wir feststellen, dass unter Verwendung des IONM eine Zunahme an temporären Clipping-Interventionen beobachtet werden konnte (IONM: 30; nIONM: 4). Auch wir nehmen an, dass das Monitoring dem Operateur eine erhöhte Sicherheit vermittelt.

7.3.4. Die chirurgische Intervention

Das Ziel des IONM besteht darin, zerebrale Ischämien frühzeitig zu identifizieren, um neurologische Defizite zu verhindern. Zeigt sich eine IONM-Veränderung strebt der Operateur an, den Blutfluss in dem ischämischen Gebiet zu verbessern, um die adäquate Blutversorgung des geschädigten Gewebes wiederherzustellen und somit das Auftreten neurologischer Defizite zu vermeiden. Dieses Ziel setzt voraus, dass die chirurgische Intervention erfolgreich verläuft und keine zusätzlichen neurologischen Beeinträchtigungen verursacht. Horiuchi et al. veröffentlichten einen Fall, bei dem aufgrund von MEP- und SEP-Änderungen operative Modifikationen (Versetzen aller Clips) durchgeführt wurden und weder das SEP, noch das MEP zur Baseline zurückkehrten². Der Patient zeigte postoperativ eine Hemiparese, mit dem Verdacht, dass die Hemiparese

aufgrund eines fehlgesetzten Clips an der Arteria lentikulostrinata entstand. Das IONM konnte zwar das drohende Defizit detektieren, jedoch konnte die Ausprägung des Defizits nicht durch die neurochirurgische Intervention verhindert werden². Auch in unseren Daten finden sich Operationen, in denen durch eine Intervention bei IONM-Änderung ein postoperatives Defizit nicht verhindert werden konnte. Patientenspezifische Vulnerabilitäts- und Rekonvaleszenzeigenschaften beeinflussen das Outcome hier ebenso, wie die Dauer und Lokalisation der aufgetretenen neuronalen Schädigung⁹⁰. Szelenyi et al. nennen einzelne Strategien, die das neurochirurgische Team entwickelte, um bei auffälligen MEP- und SEP-Änderungen ein drohendes postoperatives Defizit zu verhindern. In ihrem Team erfolgte in den Fällen mit IONM-Änderung eine unmittelbare Reaktion durch eine chirurgische Intervention wie bspw. Spatelversetzung oder Clip-Reposition. Szelenyi et al. nehmen an, dass mit der Zeit operative Strategien entwickelt wurden, die wahrscheinlich zu einer Verbesserung des Outcomes geführt haben⁶¹. Hsu et al. untersuchten den Einfluss erfahrener Chirurgen auf die Ergebnisse von Aneurysma-Operationen und fanden heraus, dass die neurochirurgische Berufserfahrung sowie die Anzahl durchgeführter Operationen mit dem Behandlungsergebnis korrelieren⁹². Um das Outcome zu verbessern, könnte eine regelmäßige interdisziplinäre Besprechung im Operationsteam, beispielsweise vierteljährlich, über aktuelle Fälle und Komplikationen in nachfolgenden Eingriffen positive Effekte auf das Outcome haben. Zudem könnten Operationsprotokolle, die falsch-positive und falsch-negative Amplitudenminderungen dokumentieren, hilfreich sein. Zukünftige Studien sollten durchgeführt werden, um das Verhalten des Operateurs im Kontext von IONM-Änderungen eingehender zu analysieren.

7.3.5. Fehlende Standardisierung des intraoperativen Monitorings

Falsch positive und falsch negative Potentiale wurden in der Literatur schon häufig diskutiert und die Ursachen für die Fehlmessungen untersucht^{2,3,7,84}. Eine Ursache für die falsch negativen Potentiale in unserer Untersuchung könnte in der Stimulation der tiefer liegenden weißen Substanz liegen, obwohl die Ischämie sich oberhalb der Stimulation befindet. Dieses Phänomen wurde in der Literatur vielfach beschrieben^{84,93}. Szelenyi et al. legten die Parameter für die MEP-Stimulation fest, um Fehlmessungen zu reduzieren und überprüften die Modalitäten der MEP-Stimulation (DCS/TES)^{80,93}. Mittels exakt angebrachter Korkenzieherelektroden und der Überprüfung der präoperativen Reizschwelle reduzierten wir das Risiko einer tiefer liegenden Stimulation⁸⁰. Dennoch gibt es noch viele Unstimmigkeiten in der IONM-Methodik, da Standardableitungen und Messparameter zur Abgleichung von Ergebnissen fehlen. Die als pathologisch geltenden Kriterien der Amplitudenminderung evozierter Potentiale variieren in den einzelnen Studien zwischen über 20 - 50% des Baseline-Wertes bis zu einem vollständigen Verlust des MEP. In der Literatur gelten keine klaren Richtwerte, ab wann eine Amplitudenveränderung hochwahrscheinlich mit einem neuen neurologischen Defizit vergesellschaftet ist. Zum Teil erfolgt eine Registrierung der Amplitudenminderung ab 30%, zum Teil ab 50% von der Baseline^{18,19,32,94}. Penchet et al. unterteilte die Potentialänderungen in „not

significant“ (Amplitudenminderungen: unter 30%), „less significant“ (Amplitudenminderungen: 30 - 50%) und „highly significant“ (Amplitudenminderungen: über 50%)^{12,61}. In der Mehrzahl der SEP-Änderungen handelte es sich bei Penchet et al. um „less significant“ SEP-Potentialänderungen¹². Diese korrelierten vornehmlich mit dem Anbringen von temporären Clips. In den durchgeführten Operationen erfolgte eine Registrierung mit kritisch/pathologischer Bewertung bereits ab einer Amplitudenminderung von 20% (SEP und MEP) von der Baseline. In den Fällen der registrierten $\geq 20\%$ igen Amplitudenminderungen wurden in überwiegender Mehrheit (77,7%) SEP-Änderungen registriert. Davon waren 14,3% der Potentialänderungen mit neuen neurologischen Defiziten vergesellschaftet und somit als richtig positiv zu werten. MEP-Änderungen traten in der IONM-Gruppe als „highly significant“ (Amplitudenminderungen: $> 50\%$) auf¹². In 44,4% der Fälle zeigte sich postoperativ ein Defizit. Mit Hilfe der ROC-Kurve wurde untersucht, inwieweit das Verschieben des Amplituden-Grenzwertes zu einer Verbesserung der Sensitivität und Spezifität beiträgt. Wurde der Amplituden-Grenzwert im Modell auf $\geq 50\%$ gesetzt, verringerte sich die Sensitivität von 33,3% auf 28,0%, während die Spezifität von 90,1% auf 95% stieg. Dies bedeutet, dass durch die Grenzwerverhöhung die Sensitivität sinkt und weniger Defizite sicher erkannt werden können und gleichzeitig die Sicherheit im Erkennen komplikationsfreier Operationen steigt. Yue et al. untersuchte die Grenzwerte ab 50% MEP-Amplitudenminderung und den Grenzwert, ab dem keine Amplitude mehr abgeleitet werden konnte (auch MEP-Verlust genannt). Hier erhöhte sich die Sensitivität von 50% (Grenzwert: 50% MEP-Amplitudenminderung) auf 67% (Grenzwert: MEP-Verlust)⁸¹. Einheitliche Stimulationsprotokolle für das MEP- und SEP-Monitoring können sowohl die klinische Anwendung als auch die Kommunikation mit dem Operateur vereinfachen und wissenschaftliche Ergebnisse vergleichbarer machen^{2,5,7,12,61,93,95,96}.

7.4 DIE VERBESSERUNG DES OUTCOMES – EIN AUSBLICK

Durch die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung lässt sich zeigen, dass eine signifikante Reduktion der Komplikationsrate durch das IONM nicht erreicht werden konnte. In der IONM-Gruppe wurden zwölf der 18 Defizite nicht durch das IONM detektiert. Dies liegt zum einen an einer niedrigen Sensitivität des IONM, zum anderen daran, dass nicht alle neurologischen Defizite erkannt werden können. In unserer IONM-Gruppe ereigneten sich neun Defizite, welche nicht durch das IONM messtechnisch erfasst werden konnten. Darunter drei Gesichtsfelddefekte und drei bulbäre Defizite. In den letzten Jahren sind bereits Verfahren zur Senkung der Defizitrate hinzugekommen. Beispielsweise wurde die CT-Perfusion oder die ICG-FA bei operativen Eingriffen hinzugezogen, um Verzögerungen des Blutflusses oder durch Clips verursachte Stenosierungen zu detektieren. Das Perfusions-CT kann mit Hilfe einer speziellen Software den zerebralen Blutfluss und das zerebrale Blutvolumen in den einzelnen Hirngebieten berechnen. Mit Hilfe der Berechnung der Time to Peak (TTP) und der mittleren Verweildauer des Kontrastmittels (MTT) kann eine spezifische Überprüfung der Hirndurchblutung erfolgen⁹⁷. Aufgrund einer kurzen Durchführungszeit eignet

sich diese Art der Perfusions-Kontrolle hervorragend für die intraoperative Anwendung, sofern ein intraoperatives CT vorhanden ist. Mit Hilfe des Perfusions-CTs lässt sich nicht nur eine genaue Angabe über die Lokalisation der Minderperfu-sionsgebiete treffen, sondern auch die Schwere der Ischämie beurteilen^{34,35}. Zusätzlich können die Bilder von einem Neuroradiologen beurteilt werden, der in komplizierten Fällen eine detaillierte Auswertung zur Lokalisation und Intensität der Ischämien angeben kann^{34,35}.

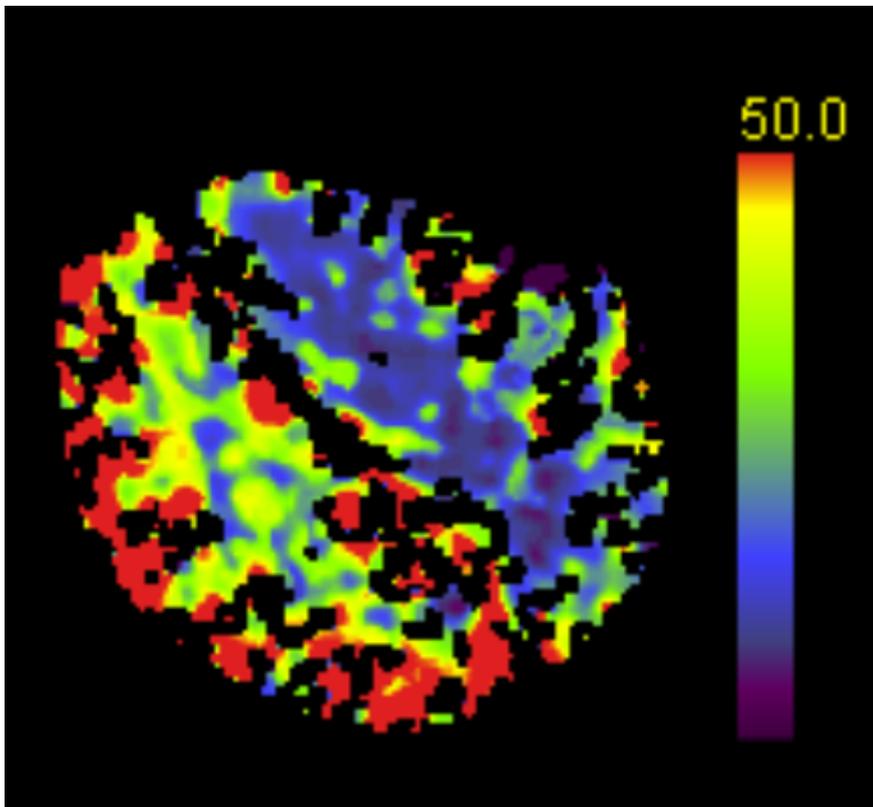


Abbildung 17: CT-Perfusion: Im Untersuchungsgebiet in Höhe der Zentralregion/ Mantelkante zeigt sich eine Reduktion von zerebralem Blutfluss (CBF), mean transit time (MTT) sowie time to drain (TTD) im Anterior-Territorium links. Das zerebrale Blutvolumen (CBV) kommt weitgehend normal zur Darstellung, entsprechend ist von einem Mismatch im Sinne einer Minderperfusion auszugehen. (Dr. Stöcklein, Bilddateien, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik LMU München, 2018).

Die ICG-FA stellt eine weitere praktikable, kostengünstige und valide Kontroll-Variante dar und wird in vielen Clipping-Operationen weltweit intraoperativ eingesetzt^{2,65,98}. Die Fluoreszenzangiographie wird mit Hilfe des Indocyaningrün-Farbstoffes und speziellem Licht, welches vom Operationsmikroskop emittiert wird, in Echtzeit durchgeführt. Sie stellt die Gefäßperfusion des entsprechenden Gefäßgebietes dar und kann dem Operateur bei fehlender Gefäßdurchgängigkeit durch die Angabe der Lokalisation eine gezielte Rekanalisation, beispielsweise durch Clip-Reposition, ermöglichen. Einen Hinweis auf die Art des postoperativen Defizits gibt die ICG-FA allerdings nicht. Zu guter Letzt dient die intraoperative mikrovaskuläre Doppler-Sonographie der Darstellung einer Gefäß-Perfusionsminderung im Operationsgebiet und kann durch visuelle und akustische Effekte auf eine Ischämie hinweisen⁵. Vor allem bei der Erkennung einer Clip-Stenose ist die Doppler-Sonographie eine sehr sensitive Methode und eine Standard-Untersuchung in der

Aneurysmachirurgie ⁹⁹. Perfusions-CT, ICG-FA und Doppler-Sonographie dienen alle der Verhinderung ischämischer Komplikationen, in dem sie in Echtzeit den Blutfluss während des Clippings widerspiegeln. Das IONM dagegen gibt einen Hinweis auf die neuronale Schädigung im Rahmen einer Ischämie ⁴. Deutlich wird in diesem Zusammenhang, dass jede einzelne Technik über gewisse Vor- und Nachteile verfügt, um das Auftreten von Ischämien zu reduzieren ⁵. Chung et al. überprüften bereits präoperativ den neurophysiologischen Status der Patienten mittels IONM, um die Aussagekraft der Potentiale angepasst an den Patienten beurteilen zu können. Chung et al., Gruber et al. sowie Neuloh und Schramm empfehlen, dass man bereits präoperativ geeignete Methoden festlegt, die intraoperativ das Ischämierisiko überwachen. Hierfür ist es ratsam, die Methoden zu wählen, die zum Risikoprofil des Patienten passen und in Kombination anzuwenden (bspw.: MEP, SEP, ICG-FA, Perfusions-CT, Doppler-Sonographie) ^{3,5,100}. Die Autoren verdeutlichen, dass es nicht einen Goldstandard in den IONM-Methoden gibt, sondern jede einzelne Methode als Hilfe und Ergänzung zur Interpretation und zur Überprüfung von Messergebnissen (bspw. CT) dient ^{3-5,100}. In diesem Sinne sind weitere Studien ratsam, die untersuchen, in welchen zerebralen Operationsgebieten eine Aufzeichnung von MEP und SEP von Vorteil ist, um das Risiko von intraoperativen Komplikationen zu senken und das Outcome zu erhöhen. Ziel ist es, weitere Verfahren zu entwickeln, die den Operateur frühzeitig benachrichtigen, ob ein Defizit droht und wie es abgewendet werden kann. Ein optimales Monitoring sollte einfach und reproduzierbar sein, die Operation nicht behindern und für den Operateur verständlich sein. Zudem sollte das IONM die Kosten einer Operation nicht überdurchschnittlich belasten und die Operationsdauer nicht drastisch verlängern. Die Aussagekraft des Monitorings sollte hoch und spezifisch sein und durch Störfaktoren nicht beeinflusst werden. Somit lässt sich abschließend die Empfehlung aussprechen, dass das IONM nicht als einziges intraoperatives Monitoringverfahren in elektiven Aneurysma-Operationen anzuwenden, sondern als Ergänzung in speziellen Aneurysma-Operationen einzusetzen ist ^{3,84}.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Greve, T. *et al.* Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping. *J. Neurosurg.* 132, 1188–1196 (2019).
2. Horiuchi, K. *et al.* Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency during surgery of middle cerebral artery aneurysms. *J. Neurosurg.* 103, 275–283 (2005).
3. Chung, J. *et al.* Intraoperative use of transcranial motor/sensory evoked potential monitoring in the clipping of intracranial aneurysms: evaluation of false-positive and false-negative cases. *J. Neurosurg.* 130, 936–948 (2018).
4. Nasi, D., Meletti, S., Tramontano, V. & Pavesi, G. Intraoperative neurophysiological monitoring in aneurysm clipping: Does it make a difference? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 196, 105954 (2020).
5. Neuloh, G. & Schramm, J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J. Neurosurg.* 100, 389–399 (2004).
6. Jin, S.-H., Chung, C. K., Kim, J. E. & Choi, Y. D. A new measure for monitoring intraoperative somatosensory evoked potentials. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 56, 455–462 (2014).
7. Wiedemayer, H. *et al.* False negative findings in intraoperative SEP monitoring: analysis of 658 consecutive neurosurgical cases and review of published reports. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 280–286 (2004).
8. Buchner, H. & Noth, J. *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendungen.* 2–11;34 (Georg Thieme Verlag, 2005).
9. Nuwer, M. R. Use of somatosensory evoked potentials for intraoperative monitoring of cerebral and spinal cord function. *Neurol. Clin.* 6, 881–897 (1988).
10. Brown, R. H., Nash, C. L., Jr, Berilla, J. A. & Amadio, M. D. Cortical evoked potential monitoring. A system for intraoperative monitoring of spinal cord function. *Spine* 9, 256–261 (1984).
11. Nash, C. L., Jr, Lorig, R. A., Schatzinger, L. A. & Brown, R. H. Spinal cord monitoring during operative treatment of the spine. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 100–105 (1977)
12. Penchet, G. *et al.* Use of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials to prevent

- ischaemic stroke after surgical exclusion of middle cerebral artery aneurysms. *Acta Neurochirurgica* vol. 149 357–364 (2007).
13. Kang, D.-Z. *et al.* Combined monitoring of evoked potentials during microsurgery for lesions adjacent to the brainstem and intracranial aneurysms. *Chin. Med. J.* 120, 1567–1573 (2007).
 14. Guo, L. & Gelb, A. W. The use of motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery to predict pure motor deficits due to subcortical ischemia. *Clin. Neurophysiol.* 122, 648–655 (2011).
 15. Rinkel, G. J. E. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J. Neuroradiol.* 35, 99–103 (2008).
 16. Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R. & Rinkel, G. J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 10, 626–636 (2011).
 17. Almeida, G. M., Pindaro, J., Plese, P., Bianco, E. & Shibata, M. K. Intracranial Arterial Aneurysms in Infancy and Childhood. *Pediatric Neurosurgery* vol. 3 193–199 (1977).
 18. Wardlaw, J. M. & White, P. M. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123 (Pt 2), 205–221 (2000).
 19. Brown, R. D., Jr & Broderick, J. P. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 13, 393–404 (2014).
 20. Ajiboye, N., Chalouhi, N., Starke, R. M., Zanaty, M. & Bell, R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. *ScientificWorldJournal* 2015, 954954 (2015).
 21. Ronkainen, A. *et al.* Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 29, 359–362 (1998).
 22. Chalouhi, N., Hoh, B. L. & Hasan, D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke* 44, 3613–3622 (2013).
 23. Williams, L. N. & Brown, R. D., Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol. Clin. Pract.* 3, 99–108 (2013).
 24. Roth, C. Wertigkeit der CT- und MR-Angiographie zur Diagnostik intrakranieller Aneurysmen. *Der Radiologe* vol. 51 106–112 (2011).
 25. Steinmetz, H. *Unrupturierte Intrakranielle Aneurysmen.* vol. 82 1343–1350 (2011).
 26. Connolly, E. S., Jr *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association.

Stroke 43, 1711–1737 (2012).

27. Cho, W.-S. *et al.* Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 61, 127–166 (2018).
28. Osborn, A. G. *Diagnostic Cerebral Angiography.* 241–276;421–430 (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).
29. Lu, L. *et al.* Digital subtraction CT angiography for detection of intracranial aneurysms: comparison with three-dimensional digital subtraction angiography. *Radiology* 262, 605–612 (2012).
30. Diener, H. C. *et al.* *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* 356–358 (G. Thieme Verlag, 2012).
31. Jeong, H. W., Seo, J. H., Kim, S. T., Jung, C. K. & Suh, S.-I. Clinical practice guideline for the management of intracranial aneurysms. *Neurointervention* 9, 63–71 (2014).
32. Wiebers, D. O. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362, 103–110 (2003).
33. Rinkel, G. J. E. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol.* 4, 122–128 (2005).
34. Debus, R. M. K. *Duale Reihe Radiologie, 3. Auflage.* 73, 75, 78–79, 82–83, 92–93, 398 (G. Thieme Verlag, 2011).
35. Vogl, T. J., Reith, W. & Rummeny, E. J. *Diagnostische und interventionelle Radiologie.* 46–48, 753–753 (Springer-Verlag, 2011).
36. White, P. M., Teasdale, E. M., Wardlaw, J. M. & Easton, V. Intracranial Aneurysms: CT Angiography and MR Angiography for Detection—Prospective Blinded Comparison in a Large Patient Cohort. *Radiology* vol. 219 739–749 (2001).
37. Gibbs, G. F., Huston, J., Bernstein, M. A., Riederer, S. J. & Brown, R. D. 3.0-Tesla MR angiography of intracranial aneurysms: Comparison of time-of-flight and contrast-enhanced techniques. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* vol. 21 97–102 Preprint at <https://doi.org/10.1002/jmri.20247> (2005).
38. White, P. M., Wardlaw, J. M. & Easton, V. Can Noninvasive Imaging Accurately Depict Intracranial Aneurysms? A Systematic Review. *Radiology* vol. 217 361–370 Preprint at <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv06361> (2000).
39. Menke, J., Larsen, J. & Kallenberg, K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: Meta-analysis. *Annals of Neurology* vol. 69 646–654 Preprint at

<https://doi.org/10.1002/ana.22270> (2011).

40. Kitkhuandee, A., Thammaroj, J., Munkong, W., Duangthongpon, P. & Thanapaisal, C. Cerebral angiographic findings in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. *J. Med. Assoc. Thai.* 95 Suppl 11, S121–9 (2012).
41. Kassell, N. F. *et al.* The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: Part 1: Overall management results. *J. Neurosurg.* 73, 18–36 (1990).
42. Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M. & Kikuchi, H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 41, 1969–1977 (2010).
43. Menghini, V. V., Brown, R. D., Sicks, J. D., Michael O'Fallon, W. & Wiebers, D. O. Clinical Manifestations and Survival Rates among Patients with Saccular Intracranial Aneurysms: Population-based Study in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurosurgery* vol. 49 251–258 (2001).
44. Zanaty, M. *et al.* Aneurysm geometry in predicting the risk of rupture. A review of the literature. *Neurological Research* vol. 36 308–313 (2014).
45. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N. Engl. J. Med.* 339, 1725–1733 (1998).
46. Bijlenga, P. *et al.* Risk of rupture of small anterior communicating artery aneurysms is similar to posterior circulation aneurysms. *Stroke* 44, 3018–3026 (2013).
47. Kockro, D. M. R. Aneurism risk calculators. *Center for microneurosurgery, brain & spine surgery, Klinik Hirslanden.*
48. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Unrupturierte intrakranielle Aneurysmen Pathogenese und individualisierte Behandlung (2020).
49. UCAS Japan Investigators *et al.* The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N. Engl. J. Med.* 366, 2474–2482 (2012).
50. Louw, D. F., Asfora, W. T. & Sutherland, G. R. A brief history of aneurysm clips. *Neurosurg. Focus* 11, E4 (2001).
51. Cohen-Gadol, A. A. & Spencer, D. D. Harvey W. Cushing and cerebrovascular surgery: Part I, Aneurysms. *J. Neurosurg.* 101, 547–552 (2004).
52. Kretzer, R. M., Coon, A. L. & Tamargo, R. J. Walter E. Dandy's contributions to vascular neurosurgery: Historical vignette. *J. Neurosurg.* 112, 1182–1191 (2010).

53. Kang, D., Yao, P., Wu, Z. & Yu, L. Ischemia changes and tolerance ratio of evoked potential monitoring in intracranial aneurysm surgery. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 552–556 (2013).
54. Samaha, E., Rizk, T., Nohra, G., Mohasseb, G. & Okais, N. Temporary occlusion in surgical management of intracranial aneurysm. Report of 54 cases. *Neurochirurgie* 45, 24–28 (1999).
55. Guglielmi, G. History of Endovascular Endosaccular Occlusion of Brain Aneurysms: 1965–1990. *Interv. Neuroradiol.* **13**, 217–224 (2007).
56. Liehn, M., Lengersdorf, B., Steinmüller, L. & Döhler, R. *OP-Handbuch: Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf.* 526 (Springer-Verlag, 2016).
57. Moskopp, D. & Wassmann, H. *Neurochirurgie: Handbuch Für Die Weiterbildung Und Interdisziplinäres Nachschlagewerk.* vol. 46 248–251;255–258;460–462 (Schattauer Verlag, 2014).
58. Buchner, H. *Praxisbuch Evozierte Potenziale.* 8–42,75 – 86,157 – 161,174 – 182 (G. Thieme Verlag, 2014).
59. Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. *Physiologie.* 63–67 (G. Thieme Verlag, 2014).
60. Aumüller, G. *et al. Anatomie.* 973 (G. Thieme Verlag, 2010).
61. Szelényi, A. *et al.* Monitoring of muscle motor evoked potentials during cerebral aneurysm surgery: intraoperative changes and postoperative outcome. *J. Neurosurg.* 105, 675–681 (2006).
62. Maurer, K., Lang, N. & Eckert, J. *Praxis Der Evozierten Potentiale: SEP — AEP — MEP — VEP.* 5–23,53–55,155–188,213 (Steinkopff, 2005).
63. Weinzierl, M. R., Reinacher, P., Gilsbach, J. M. & Rohde, V. Combined motor and somatosensory evoked potentials for intraoperative monitoring: intra- and postoperative data in a series of 69 operations. *Neurosurgical Review* vol. 30 109–116 (2007).
64. Toleikis, J. R. & American Society of Neurophysiological Monitoring. Intraoperative monitoring using somatosensory evoked potentials. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J. Clin. Monit. Comput.* 19, 241–258 (2005).
65. Byoun, H. S. *et al.* The incidence of and risk factors for ischemic complications after microsurgical clipping of unruptured middle cerebral artery aneurysms and the efficacy of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials: A retrospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* vol. 151 128–135 (2016).
66. Rossi, G. T. & Britt, R. H. Effects of hypothermia on the cat brain-stem auditory evoked response.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 57, 143–155 (1984).

67. Kawaguchi, M. & Furuya, H. Intraoperative spinal cord monitoring of motor function with myogenic motor evoked potentials: a consideration in anesthesia. *J. Anesth.* 18, 18–28 (2004).
68. Wang, A. C., Than, K. D., Etame, A. B., La Marca, F. & Park, P. Impact of anesthesia on transcranial electric motor evoked potential monitoring during spine surgery: a review of the literature. *Neurosurg. Focus* 27, E7 (2009).
69. Peterson, D. O., Drummond, J. C. & Todd, M. M. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. *Anesthesiology* 65, 35–40 (1986).
70. Liu, E. H. C. *et al.* Effects of isoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials during comparable depth of anaesthesia as guided by bispectral index. *Br. J. Anaesth.* 94, 193–197 (2005).
71. Kochs, E., Wüst, P., Blanc, I. & Schulte am Esch, J. Acoustic and somatosensory evoked cortical potentials in sedation with midazolam and drug antagonism with flumazenil. *Anasth. Intensivther. Notfallmed.* 24, 49–56 (1989).
72. Motoyama, Y. *et al.* Evaluation of combined use of transcranial and direct cortical motor evoked potential monitoring during unruptured aneurysm surgery. *Neurol. Med. Chir.* 51, 15–22 (2011).
73. Silva, P. A., Cerejo, A., Vilarinho, A., Dias, C. & Vaz, R. Regional variations in brain oxygenation during temporary clipping in aneurysm surgery. *Neurol. Res.* 34, 971–976 (2012).
74. Lavine, S. D., Masri, L. S., Levy, M. L. & Giannotta, S. L. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection. *J. Neurosurg.* 87, 817–824 (1997).
75. Charbel, F. T. *et al.* Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg. Neurol.* 36, 83–90 (1991).
76. Ha, S.-K. *et al.* Risk of stroke with temporary arterial occlusion in patients undergoing craniotomy for cerebral aneurysm. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 46, 31–37 (2009).
77. Ferch, R., Pasqualin, A., Pinna, G., Chioffi, F. & Bricolo, A. Temporary arterial occlusion in the repair of ruptured intracranial aneurysms: an analysis of risk factors for stroke. *J. Neurosurg.* 97, 836–842 (2002).
78. Macdonald, D. B. Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. *J. Clin. Monit. Comput.* 20, 347–377 (2006).
79. Jaeschke, R. *et al.* Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic

- test B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 271, 703–707 (1994).
80. Szelényi, A. *et al.* Transcranial and direct cortical stimulation for motor evoked potential monitoring in intracerebral aneurysm surgery. *Neurophysiol. Clin.* 37, 391–398 (2007).
 81. Yue, Q. *et al.* Motor evoked potential monitoring during surgery of middle cerebral artery aneurysms: a cohort study. *World Neurosurg.* 82, 1091–1099 (2014).
 82. Yeon, J. Y., Seo, D.-W., Hong, S.-C. & Kim, J.-S. Transcranial motor evoked potential monitoring during the surgical clipping of unruptured intracranial aneurysms. *J. Neurol. Sci.* 293, 29–34 (2010).
 83. Yamada, Y. *et al.* Predictive Value of Motor Evoked Potential Monitoring during Surgery of Unruptured Anterior Circulation Cerebral Aneurysms. *Asian J. Neurosurg.* 12, 644–647 (2017).
 84. Byoun, H. S. *et al.* Intraoperative neuromonitoring during microsurgical clipping for unruptured anterior choroidal artery aneurysm. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 186, 105503 (2019).
 85. Holland, N. R. Subcortical strokes from intracranial aneurysm surgery: implications for intraoperative neuromonitoring. *J. Clin. Neurophysiol.* 15, 439–446 (1998).
 86. Krieger, D., Adams, H. P., Albert, F., von Haken, M. & Hacke, W. Pure motor hemiparesis with stable somatosensory evoked potential monitoring during aneurysm surgery: case report. *Neurosurgery* 31, 145–150 (1992).
 87. Thirumala, P. D. *et al.* Diagnostic Value of Somatosensory-Evoked Potential Monitoring During Cerebral Aneurysm Clipping: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 89, 672–680 (2016).
 88. Taylor, C. L., Selman, W. R., Kiefer, S. P. & Ratcheson, R. A. Temporary vessel occlusion during intracranial aneurysm repair. *Neurosurgery* 39, 893–905; discussion 905–6 (1996).
 89. Baussart, B., Aghakhani, N. & Tadié, M. Temporary vessel occlusion. *Neurochirurgie* 51, 23–36 (2005).
 90. Tanabe, J., Ishikawa, T. & Moroi, J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential monitoring. *Surg. Neurol. Int.* 8, 79 (2017).
 91. Skrap, B. *et al.* Correction to: Has intraoperative neuromonitoring changed the surgery for unruptured middle cerebral artery aneurysms? A retrospective comparative study. *Neurosurg. Rev.* 46, 209 (2023).
 92. Hsu, C.-E. *et al.* The Impact of Surgical Experience on Major Intraoperative Aneurysm Rupture and Their Consequences on Outcome: A Multivariate Analysis of 538 Microsurgical Clipping Cases. *PLoS One* 11, e0151805 (2016).
 93. Szelényi, A. *et al.* Motor Evoked Potential Monitoring during Cerebral Aneurysm Surgery: Technical

Aspects and Comparison of Transcranial and Direct Cortical Stimulation. *Operative Neurosurgery* vol. 57 ONS-331 (2005).

94. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *New England Journal of Medicine* 339:1725-1733, (1998).
95. Krammer, M. J., Wolf, S., Schul, D. B., Gerstner, W. & Lumenta, C. B. Significance of intraoperative motor function monitoring using transcranial electrical motor evoked potentials (MEP) in patients with spinal and cranial lesions near the motor pathways. *Br. J. Neurosurg.* 23, 48–55 (2009).
96. Irie, T. *et al.* The efficacy of motor-evoked potentials on cerebral aneurysm surgery and new-onset postoperative motor deficits. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 22, 247–251 (2010).
97. Sun, H., Ma, J., Liu, Y., Lan, Z. & You, C. Diagnosing residual or recurrent cerebral aneurysms after clipping by computed tomographic angiography: Meta-analysis. *Neurol. India* 61, 51–55 (2013).
98. Jing, Z., Ou, S., Ban, Y., Tong, Z. & Wang, Y. Intraoperative assessment of anterior circulation aneurysms using the indocyanine green video angiography technique. *J. Clin. Neurosci.* 17, 26–28 (2010).
99. Stendel, R., Pietilä, T., Al Hassan, A. A., Schilling, A. & Brock, M. Intraoperative microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 29–35 (2000).
100. Gruber, A., Dorfer, C., Standhardt, H., Bavinzski, G. & Knosp, E. Prospective comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 68, 657–73; discussion 673 (2011).

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Die Abbildung zeigt die Diagnostik mittels DSA vor und nach Aneurysmaversorgung. Dargestellt wird in Bild A ein ICA-Aneurysma mittels DSA. Bild B zeigt die DSA nach geclipptem Aneurysma. Bild C stellt eine frische Ischämie in den anterioren Basalganglien dar. (PD Dr. Greve, Bilddateien, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik LMU München, 2022).	6
Abbildung 2	Grafische Darstellung zur Ermittlung von Latenz und Amplitude des evozierten Potentials nach der Peak-to-Peak Methode. Die Latenz wird definiert als Zeit vom Stimulus bis zum ersten deutlichen Peak. Die Amplitude berechnet sich aus der Differenz zwischen dem ersten negativen Peak (N1) und dem darauf folgenden positiven Peak (P1). Sie dient als Maß für die Stärke der neuronalen Antwort und kann Hinweise auf die Integrität der Nervenleitung geben. Die Latenz dient als Maß für die Geschwindigkeit und gibt durch die Zeit der Verzögerung Hinweise auf eine neuronale Schädigung ⁵⁸ . Eigene Darstellung.	13
Abbildung 3	Risikofaktoren der Aneurysma- Patienten. Darstellung beider analysierter Gruppen im Vergleich.	28
Abbildung 4	Aneurysmalokalisation und Aneurysma-Anzahl in der IONM- und nIONM-Gruppe (MCA = A. cerebri media, ICA = A. carotis interna, ACOM = A. communicans anterior, A. pericallosa, ACA = A. cerebri anterior, PCOM = A. communicans posterior, PICA = Arteria inferior posterior cerebelli).	29
Abbildung 5	Konfiguration der Aneurysmen in der IONM-Gruppe bezogen auf die Gesamtzahl aller Aneurysmen.	30
Abbildung 6	Darstellung der Aneurysma-Lokalisation bei IONM-Änderung im Vergleich mit der Gesamtzahl aller Aneurysmen und dem relativen Anteil der Lokalisation bei IONM-Änderung an der Gesamtanzahl. (MCA = A. Cerebri media, ICA = A. Carotis interna, ACOM = A. communicans anterior, PICA = Arteria inferior posterior cerebelli).	31
Abbildung 7	Kumulierte Wahrscheinlichkeit zur Darstellung einer signifikanten Verbesserung, wenn $k \leq 7$, signifikante Verschlechterung ab $k = 31$.	37
Abbildung 8	Gesamtes Defizit der IONM- und nIONM-Gruppe.	38
Abbildung 9	Darstellung aller Defizite in der IONM-Gruppe.	39
Abbildung 10	Darstellung aller Defizite in der nIONM-Gruppe. Es erfolgte die Aufteilung durch die Annahme nach technisch durch das IONM detektierbare und technisch nicht mittels IONM detektierbare Defizite.	39

Abbildung 11	Darstellung der ROC-Kurve in Bezugnahme der Amplitudenänderungen von $\geq 20\%$ und $\geq 50\%$.	41
Abbildung 12	Bild A: Präoperative DSA zur Darstellung des ACA-Aneurysmas. Bild B: MRT in Diffusionswichtung (DWI) mit Darstellung (Pfeil) des postoperativen Infarktes im Anterior-Stromgebiet. Das frisch geschädigte Gewebe wird in einer hohen Signalintensität dargestellt. Bild C: CT-Perfusion mit Darstellung des Zerebralen Blutflusses (CBF). Farblich visualisiert wird dargestellt, wie viel Blut (ml) pro Masse Gewebe (g) pro Zeit (min) fließt. In dem ischämischen Gewebe ist der Blutfluss blau visualisiert und zeigt an, dass der Blutfluss deutlich herabgesetzt ist. (PD Dr. Greve, Bilddateien, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik LMU München, 2022).	44
Abbildung 13	Gemeinsame Potentialänderungen von MEP und SEP und postoperatives Defizit.	44
Abbildung 14	15 der 18 Potentialänderungen ereigneten sich unter Einfluss von einem temporären Clipping (Temp. Clipping), Trapanal-Gabe, Ruptur oder Gas. In der Mehrzahl der Fälle (n = 14) ereigneten sich die Potentialänderungen unter temporärem Clipping. Eine Potentialänderung (n = 1) geschah unter der Beeinflussung von Gas (Anästhesie). Unter Zuhilfenahme von Trapanal zeigte sich in 8 der 14 temporären Clipping-Operationen eine Potentialänderung. In 6 Fällen ereignete sich zudem eine Ruptur mit dem Einsatz von Gas (n = 2) und temporärem Clipping (n = 6).	48
Abbildung 15	Intraoperative Ruptur und der intra- und postoperative Einfluss auf das IONM und das Defizit.	49
Abbildung 16	Darstellung der Defizite mit und ohne Infarkt bezogen auf die Dauer des temporären Clippings in der IONM-Gruppe. Gekennzeichnet sind jeweils die IONM-Potentialänderungen (MEP, SEP und MEP + SEP). In Grau dargestellt werden die IONM-Potentialänderungen, welche ohne das Auftreten eines Defizits oder Infarktes blieben. Die Anzahl an symptomatischen und asymptomatischen Infarkten mit IONM-Änderung nimmt mit der Dauer des temporären Clippings zu.	51
Abbildung 17	CT-Perfusion: Im Untersuchungsgebiet in Höhe der Zentralregion / Mantelkante zeigt sich eine Reduktion von zerebralem Blutfluss (CBF), mean transit time (MTT) sowie time to drain (TTD) im Anterior-Territorium links. Das zerebrale Blutvolumen (CBV) kommt weitgehend normal zur Darstellung, entsprechend ist von einem Mismatch im Sinne einer Minderperfusion auszugehen.	63

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Kumulatives 5-Jahres-Rupturrisiko in Abhängigkeit der Aneurysma-Größe in ACI, ACM, ACA und AcomA nach der ISUIA-Studie.	8
Tabelle 2	IONM-Einstellparameter aus den Operationsprotokollen der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums.	19
Tabelle 3a	MEP-Potentialableitung am M.Abductor pollicis brevis links.	21
Tabelle 3b	MEP-Potentialableitung am M.Abductor pollicis brevis rechts.	21
Tabelle 3c	MEP-Potentialableitung am M. Tibialis anterior links.	21
Tabelle 3d	MEP-Potentialableitung am M. Tibialis anterior rechts.	21
Tabelle 3e	SEP-Potentialableitung am N. Medianus links.	22
Tabelle 3f	SEP-Potentialableitung am N. Medianus rechts.	22
Tabelle 3g	SEP-Potentialableitung am N. Tibialis ant. li/re.	22
Tabelle 4	Die Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der Gütekriterien.	24
Tabelle 5	Das Outcome der IONM- und nIONM-Gruppen.	32
Tabelle 6	Defizite mit IONM-Änderung und Infarktgebiet.	33
Tabelle 7	Defizite ohne IONM-Änderung in der IONM-Gruppe mit Nennung der Aneurysma-Lokalisation und Infarktgebiete.	34
Tabelle 8	Tabellarische Darstellung der Kennzahlen von IONM-Änderung und Defizit, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV sowie die statistischen Kennzahlen von RP (Richtig positiv), FP (Falsch positiv), FN (Falsch negativ) und RP (Richtig positiv).	34
Tabelle 9	Kontingenztafel zur Darstellung und Berechnung der Kennzahlen von IONM und nIONM.	36
Tabelle 10	Auflistung aller Defizite und Infarkte in der nIONM-Gruppe mit Nennung der Aneurysma-Lokalisation.	40
Tabelle 11	IONM-Potentialänderungen in Bezug zu detektiertem und nicht detektiertem Defizit.	42

Tabelle 12	Auflistung aller Patienten mit MEP/SEP- Amplituden-Veränderungen, postoperativem Defizit und im CT dargestellter Läsion.	43
Tabelle 13	Darstellung der Defizite mit passagerer IONM-Änderung und Ruptur (Bemerkung: 6 Defizite mit IONM-Änderung, davon 1 Defizit nicht durch IONM detektierbar (Vigilanzminderung) - falsch positiv detektiert).	45
Tabelle 14	Darstellung der symptomatischen (Defizite) und asymptomatischen Infarkte (kein Defizit) mit und ohne IONM-Änderung.	46
Tabelle 15	Intraoperative Aneurysma-Ruptur (IAR) und Potential-Änderungen (aus IONM-Protokoll-Angaben) bei postoperativem Defizit.	49
Tabelle 16	Subarachnoidalblutung in der Patientenanamnese, postoperatives Defizit und temporäres Clipping in der IONM- und nIONM- Gruppe.	52
Tabelle 17	<p>Auflistung retrospektiver Kohortenstudien mit Kontrollgruppe (nIONM). Dargestellt wird das Studienergebnis anhand der Gesamtanzahl an Fälle, davon Fälle mit Monitoring (IONM) und ohne Monitoring (nIONM). Die Defizite wurden in den einzelnen Gruppen (IONM und nIONM) aufgezeichnet und die Ergebnisse von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV aufgelistet. Die Spalte "Warnkriterium" dient als Hinweis mit welchen Messparametern gearbeitet wurde (MEP/SEP; Amplitudengrenzwerte). Die letzten drei Studien enthalten keine nIONM-Kontrollgruppe, können allerdings ebenso auf die Kohortenstudien mit Kontrollgruppe bezogen werden.^a</p> <p>Yue et al. untersuchten die Grenzwerte zur Ischämie-Erkennung um die Sensitivität und Spezifität zu verbessern, indem sie das Warnkriterium der MEP-Amplitude veränderten: Die erste Gruppe wurde mit dem Warnkriterium von $\geq 50\%$ MEP-Amplitudenminderung festgelegt. Defizite wurden ab einer MEP-Amplitudenminderung $\geq 50\%$ registriert.⁸¹</p> <p>^b Das Warnkriterium lag vor, wenn kein MEP-Signal mehr abgeleitet werden konnte.⁸¹</p>	55

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Schichor für die Überlassung des Themas.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn PD Dr. med. Tobias Greve für sein außerordentliches Engagement und fachkundige Betreuung, die wertvollen Anregungen und die Zeit, die er in meine Arbeit investiert hat. Seine Unterstützung war entscheidend für den Fortschritt meiner Arbeit.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. Veit Stöcklein meinen Dank aussprechen, der mir in der Anfangsphase mit seiner fundierten Betreuung und seinen sachkundigen Ratschlägen eine bedeutende Stütze war.

Ich danke herzlichst meinen Eltern, die mich in allen Lebensjahren tatkräftig unterstützt haben. Ohne ihren Rückhalt wäre ich nicht an dem Punkt, an dem ich heute stehe.

Ein besonderer Dank gilt meinem Ehemann, seine liebevolle Ermutigung und stetige Motivation haben mich immer wieder vorangebracht.

PUBLIKATIONSLISTE

Der Großteil der Ergebnisse, die in dieser Arbeit präsentiert werden, wurde bereits von der Autorin in der unten genannten Publikation veröffentlicht. Abgesehen von Tabellen und Bildmaterial erfolgt hierzu kein gesonderter Hinweis.

- (1) Greve T, Stoecklein VM, Dorn F, **Laskowski S**, Thon N, Tonn JC, Schichor C. Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping. *J Neurosurg* 132(4):1188-1196 (2019)
-