

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Universität München – Campus Großhadern  
Direktor: Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn

# DIE ROLLE DES INTRAOPERATIVEN NEUROMONITORINGS BEI DER BEHANDLUNG VON ZEREBROVASKULÄREN ERKRANKUNGEN UND INFRATENTORIELLEN TUMOREN

## **Kumulative Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
für das Fachgebiet der Neurochirurgie

**vorgelegt von**

Dr. med. Tobias Sebastian Greve  
(2022)

Fachmentorat:

Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn (verantwortlicher Mentor)

Prof. Dr. med. Andrea Szelényi

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Vorwort.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Einleitende Zusammenfassung .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Intraoperatives Neuromonitoring in der Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen .....</b>	<b>12</b>
5.1. Outcome vor und nach Einführung des intraoperativen Neuromonitorings beim elektiven mikrochirurgischen Clipping intrakranieller Aneurysmen .....	12
5.2. Motorisch evozierte Potenziale in der mechanischen endovaskulären Thrombektomie ischämischer Schlaganfälle und ihre Vorhersagekraft für das neurologische Outcome.....	14
<b>6. Intraoperatives Neuromonitoring in der Behandlung infratentorieller Tumore .....</b>	<b>16</b>
6.1. Verbesserung der Signalqualität auditorisch evozierter Potenziale durch neuartige Ableitungsmontage am Erb-Punkt.....	16
6.2. Prognostischer Wert eines bilateralen Schwellenwertkriteriums für kortikobulbär motorisch evozierte Potentiale in Bezug auf die postoperative Funktion des Nervus facialis.....	18
6.3. Bilaterale und optimistische Warnparadigmen verbessern die Vorhersagekraft kortikobulbär motorisch evozierter Potentiale in Bezug auf die postoperative Funktion des Nervus facialis.....	20
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>22</b>
<b>8. Publikationsverzeichnis des kumulativen Habilitationsprojektes .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>29</b>
<b>10. Anhang.....</b>	<b>30</b>

# 1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>BAEP</b>	Auditorisch evoziertes Potenzial des Hirnstamms (Brainstem Auditory Evoked Potential)
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EMG</b>	Elektromyogramm
<b>FMcoMEP</b>	Kortikobulbär motorisch evoziertes Potential der Gesichtsmuskulatur (Facial muscle corticobulbar motor evoked potential)
<b>IONM</b>	Intraoperatives Neuromonitoring
<b>MEP</b>	Motorisch evoziertes Potential
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>mTICI</b>	Visuell-angiographische Klassifikation der Reperfusion im betreffenden Stromgebiet (Modified treatment in cerebral ischemia score)
<b>SSEP</b>	Somatosensorisch evoziertes Potential

## 2. VORWORT

Das intraoperative Neuromonitoring (IONM) ist eine etablierte multimodale Technik zur Überwachung der funktionellen Integrität des Nervensystems und findet bei verschiedensten Operationen am zentralen und peripheren Nervensystem, sowie bei vaskulären Eingriffen an den hirnversorgenden Gefäßen Anwendung. Aufgrund der Echtzeitüberwachung ist ein sofortiges Feedback an den Operateur bei Signalveränderungen möglich, was in der Theorie durch eine unmittelbare Anpassung des chirurgischen Vorgehens einen permanenten Schaden am Nervensystem verhindern kann. Darüber hinaus können Signalveränderungen auch zu Prognosezwecken des postoperativen Outcomes eingesetzt werden.

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift werden neue Erkenntnisse zum Stellenwert des IONM bei der endovaskulären und neurochirurgischen Behandlung neurovaskulärer Erkrankungen dargestellt. Hierbei wird insbesondere auch der Aspekt der IONM-bedingten Verbesserung der funktionellen Ergebnisse beleuchtet, was bei vielen Eingriffen nach wie vor nicht mit hoher Evidenz bewiesen ist. Im zweiten Teil der Habilitationsschrift werden neben der Signaloptimierung von evozierten Potentialen insbesondere IONM-basierte Warnkriterien bei der Resektion infratentorieller Prozesse behandelt.

Die Bedeutung der wissenschaftlichen Arbeiten für das Fachgebiet der Neurochirurgie wird in der Zusammenfassung des kumulativen Habilitationsprojektes in Kapitel 3 erläutert. Kapitel 4 bietet einen Hintergrund zu den etablierten Anwendungsgebieten des IONM bei neurochirurgischen Eingriffen und ordnet die Fragestellungen der Teilprojekte des Habilitationsprojektes in diesen Kontext ein. In Kapitel 5 werden die eigenen wissenschaftlichen Arbeiten zum Stellenwert des IONM bei der endovaskulären und neurochirurgischen Behandlung neurovaskulärer Erkrankungen zusammengefasst. Kapitel 6 befasst sich mit der Verbesserung von Signalqualität und mit Warnkriterien beim IONM während der Resektion infratentorieller Tumore.

Diese Habilitation umfasst insgesamt 8 Originalarbeiten als Erstautor, 3 Originalarbeiten mit geteilter Erstautorenschaft, 7 Originalarbeiten als Koautor und 2 Kasuistiken (siehe Publikationsverzeichnis in Kapitel 8).

### 3. EINLEITENDE ZUSAMMENFASSUNG

Die dieser kumulativen Habilitation zugrundeliegenden Publikationen befassen sich zum einen mit dem Stellenwert und Nutzen des IONM während endovaskulärer und neurochirurgischer Interventionen bei neurovaskulären Erkrankungen. Zum anderen wurden IONM-Methoden und Warnsignale zur Überwachung der funktionalen Integrität des Hirnstammes und Nervus facialis während Operationen am Kleinhirnbrückenwinkel untersucht.

In Teilprojekt 1 (Kapitel 5.1) wird dargestellt, inwiefern sich das neurologische Outcome nach der Einführung von routinemäßigem IONM beim elektiven Clipping von Aneurysmen verändert hat. Hierfür wurde das Outcome von zwei Kohorten vor und nach 2007 verglichen. Wir konnten zeigen, dass - im Gegensatz zu dem was angenommen wurde - die Einführung des IONM auf das neurologische Gesamtergebnis keinen signifikanten positiven Effekt hatte. In der Kohorte mit IONM wurde aber vermehrt temporäres Clipping eingesetzt, mutmaßlich aufgrund der besseren Überwachbarkeit kortikaler Perfusion während der Ischämiezeit. Insgesamt stellt diese Studie in Frage, ob das IONM tatsächlich bei allen neurovaskulären Eingriffen erforderlich ist, oder es komplexen Fällen vorbehalten bleiben sollte, wo längere temporäre Clipzeiten zu erwarten sind. Der von uns durchgeführte Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe könnte auch als Grundlage für die ethische Rechtfertigung einer prospektiven Studie dienen, bei der Kohorten mit und ohne IONM verglichen werden.

In Teilprojekt 2 (Kapitel 5.2) wurde die Dynamik untersucht, mit der sich motorisch evozierte Potentiale (MEPs) bei der angiographisch-gesteuerten mechanischen endovaskulären Thrombektomie ischämischer Schlaganfälle erholen. Überdies wurde die Vorhersagekraft dieser Potentialerholung in Bezug auf das klinischen und bildmorphologische Outcome mit der Vorhersagekraft der visuellen Reperfusion des Gefäßbaumes in der Angiographie verglichen. Die MEPs normalisierten sich nach durchschnittlich 4,5 Minuten. Die Vorhersagekraft in Bezug auf neurologische Defizite und auf das Infarktausmaß in der Magnetresonanztomographie (MRT) war für den Biomarker „MEP-Erholung“ deutlich besser als für die angiografisch-visuelle Bewertung der Reperfusion, wobei die MEP-Erholung spezifischer war (86% versus 21%) bei ähnlicher Sensitivität beider Methoden (90% versus 95%). Dies sind klinisch relevante Erkenntnisse, denn sie zeigen den zusätzlichen Wert des MEP-Monitorings in einem Bereich, in dem das IONM bislang keine Anwendung fand. Durch die deutlich höhere Spezifität erlaubt die MEP-Erholung eine bessere Abwägung von Risiken und Nutzen vor etwaigen zusätzlichen Thrombektomie-Manövern in distalen Gefäßgebieten, da sie ein funktionelles Korrelat zum realen Perfusionsstatus des Hirnparenchyms darstellt.

In Teilprojekt 3 (Kapitel 6.1) beschäftigten wir uns mit der Signaloptimierung von auditorisch evozierten Potenzialen des Hirnstammes (BAEPs). Die intraoperative Überwachung des

BAEPs wird zur Beurteilung der funktionellen Integrität der Hörbahn bei Eingriffen am Kleinhirnbrückenwinkel eingesetzt. Dabei wird das BAEP mit einer Elektrodenmontage bestehend aus einer präaurikulären Elektrode und einer Vertex-Elektrode abgeleitet. Diese Montage ist vor allem aufgrund der niedrigen Amplitude anfällig für Störsignale. Wir haben daher untersucht, ob eine alternative nicht-zepale Elektrode, die über dem ipsilateralen Erb-Punkt (am Punctum nervosum des Plexus cervicalis lateral des M. sternocleidomastoideus) angebracht wird, einen positiven Effekt auf das Signal-Rausch-Verhältnis haben kann. Unter Verwendung von Erb-Vertex-Montagen waren im Vergleich zu Präaurikulär-Vertex-Montagen die Amplituden für Welle IV (+65%,  $p < 0,001$ ) und Welle V (+54%,  $p < 0,001$ ) signifikant höher. Das Verwenden einer Elektrodenmontage zwischen dem Erb-Punkt und dem Vertex führte durch die größeren Amplituden zu einer leichteren Erkennung von pathologisch Wellenformen (insbesondere Welle V), was einen methodischen Fortschritt darstellt.

In Teilprojekt 4 (Kapitel 6.2) untersuchten wir ein modifiziertes Warnkriterium für kortikobulbäre MEPs der Gesichtsmuskulatur (FMcoMEPs) bei Tumorresektionen im Kleinhirnbrückenwinkel. Üblicherweise wird eine Amplitudenreduktion von über 50% auf der ipsilateralen Seite als Warnkriterium verwendet. Dieses weist aber eine hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse auf. Daher errechneten wir ein neues Warnkriterium aus dem Verhältnis des ipsilateralen versus kontralateralen Anstiegs der Exzitationsschwelle des FMcoMEPs vom Beginn bis zum Ende der Operation. Die Vorhersagekraft des neuen bilateralen Schwellenwertkriteriums in Bezug auf die postoperative Fazialisparese war deutlich sensitiver und spezifischer als die des üblicherweise verwendeten unilateralen Amplitudenkriteriums. Mit diesem eindeutigen Ergebnis stellen wir somit das in dieser Operation routinemäßig verwendete Warnkriterium in Frage und forderten weitere Untersuchungen.

In Teilprojekt 5 (Kapitel 6.3) wurde in einer sich anschließenden Studie eine weitere Methode untersucht, ob sich die Vorhersagekraft des neuen FMcoMEP-basierten bilateralen Schwellenwertkriteriums in Bezug auf die postoperative Fazialisparese verbessert, wenn nicht wie üblich bei einem Schwellenwertanstieg eines einzelnen Gesichtsmuskels gewarnt wird, sondern erst, wenn sich alle Gesichtsmuskeln der betreffenden Seite verschlechtern. Wir konnten nachweisen, dass bei der Aufzeichnung des FMcoMEPs von mehreren Gesichtsmuskeln erst von einer erhöhten Gefahr für eine permanente Fazialisparese auszugehen war, wenn sich die Signale aller aufgezeichneten ipsilateralen Gesichtsmuskeln verschlechterten. Insbesondere dieser Befund ist klinisch relevant, da verfrühte und potenziell falsch-positive Warnungen an den Operateur mit einer Änderung des chirurgischen Vorgehens vergesellschaftet sein können und sogar eine unnötig frühzeitige Beendigung der Tumorresektion mit Belassen eines Tumorrestes zur Folge haben könnten. Eine Warnung erst auszusprechen, wenn sich alle Gesichtsmuskeln der affektierten Seite verschlechtern, nannten wir „optimistischen Ansatz“. Die klare Überlegenheit dieses Ansatzes im retrospektiven Setting ebnet den Weg für zukünftige prospektive Untersuchungen.

## 4. KLINISCHER UND WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Die Geschichte des IONM reicht zurück bis ins Jahr 1898, als Fedor Krause (Berlin) die monopolare Stimulation zur Identifikation des N. facialis bei der Neurektomie des N. vestibulocochlearis für die Therapie eines dekompensierten Tinnitus einsetzte.<sup>23</sup> Zur gleichen Zeit nutzte Viktor Horsely erstmals die intraoperative Stimulation von Hirngewebe während epilepsiechirurgischer Eingriffe.<sup>18</sup> Ab den 1970er Jahren wurden somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEPs) bei spinalen Operationen eingeführt.<sup>47</sup> In den 1980er Jahren wurden dann auch BAEPs bei neurochirurgischen Eingriffen am Kleinhirnbrückenwinkel eingeführt,<sup>30</sup> wohingegen MEPs erst in den 1990er Jahren zunehmend im Operationssaal etabliert wurden.<sup>48</sup>

Aufgabe des IONM ist es, mit neurophysiologischen Methoden funktionales Nervengewebe, wie zum Beispiel den kortikospinalen Trakt oder motorische Nerven, zu identifizieren, und Veränderungen vor einem dauerhaften Funktionsverlust zu erkennen. Die angewandten Methoden müssen eine hohe Sensitivität für das frühzeitige Erkennen von potenziell noch reversiblen Veränderungen aufweisen. Gleichsam sollten sie auch eine gute Spezifität zeigen, um falsche oder verfrühte Warnungen zu vermeiden und somit unnötige Änderungen der Operationsstrategie oder einen Abbruch der Operation zu umgehen. Der wesentliche Unterschied zwischen IONM und neurophysiologischer Diagnostik im konventionellen Sinne sind die nötige Anpassung der Methoden an die Narkosebedingungen, die notwendige Echtzeitinterpretation der Ergebnisse und deren unmittelbarer Einfluss auf das operative und anästhesiologische Vorgehen.

Die auf die intraoperative Situation adaptierte Anwendung von SSEPs, MEPs, BAEPs, sowie des freilaufenden Elektromyogramms (EMG) und Elektroenzephalogramms (EEG) sind etabliert.

Intraoperativ werden MEPs mittels transkranieller elektrischer Stimulation oder bei Exposition des Motorkortex mit direkt kortikaler Stimulation ausgelöst. Dies gilt sowohl für MEPs der Extremitätenmuskulatur als auch für kortikobulbäre MEPs, bei denen Muskeln, die durch Hirnnerven innerviert sind, überwacht werden. Um bei einem anästhesierten Patienten eine Aktivierung des MEPs zu erreichen, wird eine hochfrequente Pulsserie (5 – 7 anodale Einzelpulse, 250 – 500 Hz) verwendet. Die Stimulationselektroden werden nach dem 10-20-EEG Schema über C4, C2, Cz, C3 und C1 platziert. Dies ermöglicht eine dem operativen Zugang und der anatomischen Lokalisation angepasste Stimulation mit möglichst niedrigen Stimulationsintensitäten.<sup>45</sup> Die bevorzugte Anästhesieform ist die total intravenöse Anästhesie (eine Kombination aus Propofol und einem mittellang wirksamen Opioid).

Ist in einem Operationsfeld ein Hirnnerv zu identifizieren, wird ein direktes Stimulationsverfahren verwendet und Muskelsummenaktionspotenziale aufgezeichnet. Die

direkte Nervenstimulation des intrazisternalen Teils des Nervus facialis dient vor allem der frühzeitigen Identifikation und Kartierung des Nervens während Tumorresektionen im Kleinhirnbrückenwinkel.<sup>3</sup>

Die BAEPs reflektieren die elektrische Fortleitung eines Geräuschs entlang der Hörbahn. Ein Klickgeräusch wird mit 60 dB über der angenommenen Hörschwelle mittels Luftleitungskopfhörern auf das Ohr übertragen; die Gegenseite wird mit einem weißen Rauschen vertäubt. Die Reizantworten werden ipsi- und kontralateral vom Mastoid, den Ohr läppchen oder dem präaurikulären Punkt referenziert zu Cz abgeleitet. In Abhängigkeit vom Signal-Rausch-Verhältnis sind 800 – 1500 Mittelungen für ein gut reproduzierbares Signal nötig. Die abgeleiteten Wellen I – V werden am ehesten an folgenden Orten generiert: I im distalen Abschnitt des N. acusticus, II im proximalen Abschnitt des N. acusticus im Übergang zum Nucleus cochlearis, III im Nucleus cochlearis, IV im Übergang des Lemniscus lateralis zum inferioren Colliculus und V im inferioren Colliculus. Die Wellen III – V werden bilateral generiert.<sup>25</sup> BAEP sind sehr robust gegenüber Anästhetika. Ursächlich für BAEP-Veränderungen können direkte mechanische oder thermische Einflüsse, z.B. durch das Bohren in Nähe des Labyrinths und der Cochlea, der Einsatz des bipolaren Kauters in unmittelbarer Nähe des Hörnervs, oder eine Retraktion des Kleinhirns mit dem Spatel für den Zugang zum Kleinhirnbrückenwinkel sein. Eine Unterbrechung der Manipulation führen häufig zur Potenzialerholung. Intraoperativ werden meist nur Veränderungen des Wellenkomplexes IV/V beurteilt.

Bei der intraoperativen SSEP-Technik wird wie bei der konventionellen Diagnostik beidseitig am Nervus medianus über dem Handgelenk und am Nervus tibialis posterior über dem Malleolus medialis supramaximal alternierend gereizt. Die Reizantworten werden gemäß des internationalen EEG-Schemas an den Elektrodenpositionen C3', C4' und Cz' jeweils zu Fz referenziert. Eine Amplitudenminderung von über 50% und eine Verlängerung der kortikalen Latenz von über 10% gelten als Warnkriterien. Bei neurochirurgischen Eingriffen liegt die Sensitivität dieser Methode typischerweise bei circa. 80%.<sup>50</sup>

Beim intraoperativen Elektromyogramm werden Spontanentladungen in den Muskeln mit Subdermalnadeln aufgezeichnet. Ihr Auftreten wird als Echtzeit-Feedback zur Identifikation nervaler Strukturen genutzt. Manipulation und Irritation führen zu typischen EMG-Mustern, die entsprechend der Terminologie nach Repetition, Morphologie, sowie Frequenz der Entladungen beschrieben werden. Zeichen für eine akute axonale Schädigung sind dabei hochrepetitive Muster wie die sog. A-trains im EMG des Nervus facialis.

Das EEG misst die kortikale elektrische Summenaktivität der senkrecht zur Hirnrinde angeordneten kortikalen Neurone der Hirnrinde. Dies begründet eine hohe Sensitivität des EEGs gegenüber hypoxisch-ischämischen Ereignissen, sodass die Domäne des EEG neben der Überwachung der Narkosetiefe, vor allem die extrakranielle vaskuläre

Chirurgie ist. Um über die Anästhetika hinaus hypoxische oder ischämische Effekte zu sehen, ist eine flachere Narkoseführung nötig.

Potenziale werden intermittierend aufgezeichnet. Veränderungen werden meist im Vergleich zum Ausgangswert zu Operationsbeginn beurteilt. Der zeitliche Verlauf von Potenzialänderungen wird als „transient“ und „permanent“ sowie das qualitative Ausmaß als „vollständig“ und „unvollständig reversibel“ beschrieben. Erst der postoperative klinische Verlauf erlaubt die Kategorisierung der IONM-Veränderung in richtig oder falsch positiv bzw. richtig oder falsch negativ. Potenzialänderungen können technisch (z. B. Dislokation von Elektroden), anästhesiologisch (Änderung des Anästhesieverfahrens) und operativ (z. B. Liquorverlust und Einsinken des Hirnparenchyms; Ischämie) bedingt sein. Die Erkennung der kritischen und potenziell zu einem neurologischen Ausfall führenden Potenzialänderungen ist wesentlich für die adäquate (also richtig positive) Warnung des Operationsteams.

Anhand der vorhandenen Evidenzlage wurden Warnkriterien entwickelt, die in vielen Fällen eine zeitgerechte Intervention ermöglichen, aber hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft noch weiterer Verfeinerung bedürfen.

Bei MEPs wird bei spinalen Eingriffen nach dem „Alles – oder – Nichts“ Prinzip beurteilt.<sup>22,26</sup> Bei Eingriffen am motorischen Kortex und der Pyramidenbahn bzw. am kortikobulbären Trakt können auch im Seitenvergleich auftretende transiente MEP-Amplitudenänderungen und ein Anstieg der motorischen Schwelle einen Hinweis auf entstehende mechanische oder ischämische Verletzungen sein.<sup>31,43</sup> Die Überwachung der FMcoMEPs ist eine besonders häufig verwendete Methode zur Überwachung des Nervus facialis und findet seit 2005 weltweit zunehmend intraoperativ Anwendung.<sup>4,8</sup> FMcoMEPs werden proximal der Läsion aktiviert und ermöglichen dadurch eine kontinuierliche Überwachung, auch wenn der Nervus facialis intraoperativ durch Tumoranteile oder anatomische Verlagerung nicht visualisiert werden kann. Viele Gruppen verwenden bei FMcoMEPs ähnliche Warnkriterien wie bei Extremitäten-MEPs, d.h. eine Warnung an den Operateur wird ausgesprochen, sobald die Amplitude eines der abgeleiteten Gesichtsmuskeln um 50% sinkt.<sup>2,4,8,9,29</sup> Obwohl dieses Warnkriterium weltweit am meisten Anwendung findet, ist seine Anwendbarkeit wegen der notwendigen hohen (supramaximalen) Stimulationsstromstärken teils nur eingeschränkt möglich.<sup>1,10,36</sup> Alternative Warnkriterien für FMcoMEPs sind Gegenstand aktueller Forschung und basieren auf dem Prinzip, die Amplitude durch Erhöhung der Stimulationsstromstärke konstant zu halten. Hier wird dann bei einer Erhöhung der Stimulationsstromstärke gewarnt.<sup>36</sup> Sowohl beim Amplitudenkriterien als auch beim Schwellenwertkriterien bedarf es weiterer Untersuchungen, da es durch beide Methoden nach wie vor zu falsch-positiven und falsch-negativen Ereignissen kommt, bei denen der Operateur entweder unnötig gewarnt wird bzw. nicht rechtzeitig eine Warnung stattfindet.

Als Warnkriterien für BAEPs werden eine Latenzverzögerung von  $> 0.5$  ms und eine

Amplitudenminderung von > 50% verwendet.<sup>51</sup> Bei einem Verlust der Welle V wird in 30% der betroffenen Patienten ein Hörverlust beobachtet.<sup>35</sup> Eine schlechte Ableitbarkeit der Wellenkomplexe IV und V aufgrund einer geringen Amplitude kann die Interpretation des BAEPs erschweren. Hier setzt Teilprojekt 3 an, bei dem wir über eine zusätzliche nicht-zephalere Referenzelektroden, das Signa-Rausch-Verhältnis der BAEPs optimieren.

In den meisten Studien zum Vergleich von IONM-Methoden oder Warnkriterien werden zur Ergebnisinterpretation die IONM-Parameter als diagnostischer Test untersucht.<sup>19,33</sup> Hierfür werden Signalveränderungen und Outcome-Parameter dichotomisiert (Warnschwelle erreicht/nicht erreicht; Postoperatives neurologisches Defizit vorhanden/nicht vorhanden), was die Berechnung von Sensitivität und Spezifität, sowie prädiktiver Werte erlaubt. Jedoch gestaltet sich die Zuordnung transienter Veränderungen bei diesen binären Klassifikationstests problematisch: Wird eine nur transiente IONM-Veränderung als Resultat einer erfolgreichen chirurgischen Intervention verstanden, würde sie als richtig positiv und das fehlende neurologische Defizit jedoch häufig als falsch positiv interpretiert werden. Die in diesem Kontext beobachteten Einschränkungen der Vorhersagekraft von IONM als diagnostischer Test werden dann mit der Reversibilität von Potenzialänderungen erklärt, weil der Operateur ja eine Warnung erhalten und seine Vorgehensweise geändert hat. Ob diese Annahme richtig ist, könnten nur verblindete Studien definitiv klären, die sich bei der gegebenen Methodendvalidität aus ethischen Gründen schwierig gestalten. Aus den diskutierten Gründen müssen oftmals andere Wege gefunden werden, den Stellenwert des IONM für eine bestimmte Operation festzustellen. Eine Möglichkeit ist dabei der Vergleich des Outcomes vor und nach Einführung von IONM bei einer bestimmten Operation, so wie dies in Teilprojekt 1 für das elektive Aneurysmaclipping erfolgt. Eine andere Möglichkeit ist, die Beweislage umzukehren und IONM bei Interventionen zu validieren, wo nachweislich dysfunktionales Nervengewebe wieder in einen funktionstüchtigen Zustand überführt wird. In diesem Zusammenhang konnte in einer Pilotstudie von Shiban et al.<sup>40</sup> gezeigt werden, dass MEPs sich nach erfolgreicher mechanischer Thrombektomie ischämischer Schlaganfälle erholen. Hier sind jedoch weitere Validierungen notwendig, um den zeitlichen Zusammenhang genauer zu erfassen und die MEP-Erholung auch mit anderen Parametern wie dem Outcome und dem postoperativen MRT zu korrelieren. Diese Fragestellung wird in Teilprojekt 2 bearbeitet.

Für die Etablierung neuer Warnkriterien des IONM sollte stets eine vorläufige Validierung an einem retrospektiven Datensatz vorgenommen werden, da nur nach dem Nachweis einer wahrscheinlichen Äquivalenz zu etablierten Warnkriterien eine prospektive Untersuchung ethisch zu rechtfertigen ist. Aufgrund dieser Problematik sind die Teilprojekte 4 und 5 als retrospektive Studien angelegt, die im Verlauf (bei Nachweis der Gleichwertigkeit des neuen Warnkriteriums) die Möglichkeit von prospektiven Gruppenvergleichen mit verschiedenen Warnkriterien eröffnen.

## 5. INTRAOPERATIVES NEUROMONITORING IN DER BEHANDLUNG ZEREBROVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

### 5.1. Outcome vor und nach Einführung des intraoperativen Neuromonitorings beim elektiven mikrochirurgischen Clipping intrakranieller Aneurysmen

(Teilprojekt 1: Greve T et al. J Neurosurgery 2019)<sup>12</sup>

Das IONM wird inzwischen routinemäßig bei diversen neurochirurgischen Eingriffen wie z.B. Hirn-, Schädelbasis- oder Wirbelsäulentumoren<sup>27,34</sup> und vaskulären Erkrankungen<sup>44</sup> angewendet. Neuere Publikationen berichten über den Einsatz des IONM in der zerebrovaskulären Chirurgie, wobei dessen Bedeutung beim elektiven Clipping intravaskulärer Aneurysmen kontrovers diskutiert wird. Die wenigen größeren Analysen, die bislang durchgeführt worden sind, sprechen eher für den Einsatz des IONM, da es einen gewissen prädiktiven Wert für postoperative Defizite hat.<sup>7,16,20,28,32,42,44</sup> Insbesondere transiente Veränderungen evozierter Potentiale stellen dabei Warnhinweise einer drohenden Ischämie dar, die durch das Versetzen eines Gefäßclips oder des Hirnspatels, die Änderung der operativen Strategie, oder die lokale Anwendung des Vasodilatators Nimodipin umgangen werden könnte.<sup>16,32,42,44</sup>

Eine wesentliche Limitation der vorhandenen Studien zum IONM in der zerebrovaskulären Chirurgie ist ihr meist retrospektiver Charakter<sup>5,41</sup> und ein damit einhergehendes Fehlen genauerer Angaben zu den unmittelbaren Reaktionen des Chirurgen auf Veränderungen von SSEPs und MEPs. Wenige Studien nehmen auf transiente Änderungen Bezug,<sup>32,42,44,46</sup> von denen wiederum nur eine größere Studie auch die Reaktionen des Operateurs mit einschließt.<sup>32,42</sup> Die Outcome-Verbesserung durch IONM beim Aneurysma Clipping wurde in den Studien zum Thema nicht untersucht.

Da sich aufgrund der Datenlage randomisierte prospektive Studien zum Outcome von Aneurysmaclipping mit und ohne IONM derzeit ethisch nur schwer rechtfertigen lassen, verglichen wir das neurologische Outcome einer Kohorte *nach* Einführung des routinemäßigen IONM (SSEP und MEP) beim mikrochirurgischen Clipping nicht gebluteter Aneurysmen (138 Patienten) mit einer historischen Kontrollkohorte *vor* Einführung des IONM (136 Patienten).<sup>12</sup> Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechtsverteilung, der Nachbeobachtungszeit, den Risikofaktoren der Subarachnoidalblutung, dem Aneurysma-Durchmesser, der Komplexität und der Lokalisation. Das Alter war in der IONM-Gruppe höher (57 vs. 54 Jahre,  $p = 0,012$ ).

Es zeigte sich jedoch, dass in der Gruppe nach Einführung des IONM signifikant häufiger ein temporärer Clip gesetzt wurde als in der historischen Kontrollgruppe (21,7% vs. 2,9%). Temporäres Clipping bedeutet dabei der vorübergehende Verschluss des proximalen

zuführenden Gefäßanteils mit einem Clip, um das Aneurysma während des Clippings von der Blutversorgung zu trennen. Dabei besteht natürlich die Gefahr der Ischämie im von diesem Gefäß versorgten Hirnparenchym. Eine häufigere Anwendung von temporärem Clipping unter IONM könnte also darauf hindeuten, dass der Operateur durch die Rückmeldung des IONM eine erhöhte Sicherheit bezüglich der Hirnperfusion hatte und diese Technik somit einfacher und häufiger anwendete.

In der Gruppe vor Einführung des IONM gab es 8 (5,8%) und in der Gruppe nach Einführung des IONM gab es 10 (7,2%) neue permanente postoperative Defizite. Somit war eine leichte Tendenz zu weniger postoperativen Defiziten zu verzeichnen. Bei den Patienten mit IONM wurden Sensitivität, Spezifität und die Vorhersagewerte bestimmt. Bei 12 falsch-positiven Fällen und 6 falsch-negativen Fällen betrug die Sensitivität des SSEP/MEP-Monitorings 45,5%, die Spezifität 89,8%, der positive prädiktive Wert 27,8% und der negative prädiktive Wert 95,0%. Der vermutete positive Einfluss des IONM auf das neurologische Gesamtergebnis beim elektiven Aneurysma Clipping erreichte keine Signifikanz (**Tabelle 1**). Unsere Studie legt nahe, dass die IONM aus medizinischer Sicht nicht bei allen neurovaskulären Eingriffen zwingend erforderlich ist. Entsprechend sollten komplexe Eingriffe bzw. Hochrisikopatienten identifiziert werden, bei denen beispielsweise temporäres Clipping wahrscheinlich angewendet werden muss, um so vom Mehrwert dieser Technik zu profitieren.

	IONM	Prä-IONM	Gruppenunterschied
N Prozeduren	138	136	
Symptomatische Ischämie postoperative	10 (7,2%)	9 (6,6%)	Nicht signifikant
Defizite am 1. postoperativen Tag, die prinzipiell durch IONM detektierbar sind	11 (8,0%)	14 (10,3%)	Nicht signifikant
Hemisyndrom	9	14	
Vigilanzstörung	2	0	
Absolute Risikoreduktion	2,3% [-4,5% bis 9,1%]		Nicht signifikant
Number needed to treat	43,0 [10,9 bis ∞]		
Defizite am 1. Postoperativen Tag, die prinzipiell <i>nicht</i> durch IONM detektierbar sind	7 (5,1%)	4 (2,9%)	Nicht signifikant
Hirnnervendefizite / Ataxie	4	1	
Sehstörungen	3	3	
Defizite am letzten Follow-up, die prinzipiell durch IONM detektierbar sind	5 (3,6%)	7 (5,1%)	Nicht signifikant
Hemisyndrom	4	7	
Vigilanzstörung	1	0	
Absolute Risikoreduktion	1,5% [-3,3% bis 6,4%]		Nicht signifikant
Number needed to treat	65,6 [15,7 bis ∞]		
Defizite am letzten Follow-up, die prinzipiell <i>nicht</i> durch IONM detektierbar sind	3 (2,2%)	3 (2,2%)	Nicht signifikant
Hirnnervendefizite / Ataxie	2	0	
Sehstörungen	1	3	

**Tabelle 1: Vergleich des Outcomes vor und nach Einführung des IONM.**

Werte in eckigen Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle. (aus Greve T et al. J Neurosurg 2019 mit Modifikationen)<sup>12</sup>

## 5.2. Motorisch evozierte Potenziale in der mechanischen endovaskulären Thrombektomie ischämischer Schlaganfälle und ihre Vorhersagekraft für das neurologische Outcome

(Teilprojekt 2: Greve T et al. Clin Neurophysiol 2020)<sup>13</sup>

Im Gegensatz zum routinemäßigen Einsatz von IONM in der Neurochirurgie, befindet sich das IONM bei kathetergestützten Interventionen an den Hirngefäßen in der Erprobung. Dabei bestätigen Studien, dass nach mechanischer Thrombektomie ischämischer Schlaganfälle trotz visuell-angiographisch erfolgreicher Rekontrastierung des Gefäßbaumes die tatsächliche Perfusion des ischämischen Hirnparenchyms oft unvollständig bleibt und dass dies mit einem beeinträchtigten funktionellen Ergebnis verbunden ist.<sup>6,21</sup> Gerade hier wäre es daher hilfreich, die funktionelle Rekonstitution des betroffenen Hirnparenchyms bereits während der Intervention überprüfen zu können. Erst eine Fallserie berichtete über die Durchführbarkeit der Technik im Rahmen der mechanischen Rekanalisation von Schlaganfällen.<sup>40</sup>

Daher untersuchten wir die Dynamik der Erholung von Extremitäten-MEPs (M. abductor pollicis brevis bilateral) nach der Thrombektomie bei 35 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Hemisyndrom (49% Frauen, Alter 73,9 ± 14,4 Jahre). Wir verglichen die Vorhersagekraft der MEP-Erholung und der angiografisch-visuellen Bewertung der erfolgreichen Rekontrastierung des Gefäßbaumes, objektiviert durch einen Wert von 2b oder 3 auf der „Modified treatment in cerebral ischemia“ (mTICI) Skala, was einer Wiedereröffnung von mindestens 50% des vorher verschlossenen Gefäßterritoriums entspricht (**Tabelle 2**). Die Outcome-Parameter waren die neurologische Verbesserung nach 3 Monaten und postinterventionelle MRT-Veränderungen, die einer Ischämie entsprechen (Diffusionsstörung, T2-Hyperintensität).

		Klinisches Outcome		Bildmorphologisches Outcome	
		Neurologische Verbesserung	Keine Neurologische Verbesserung	Kein Nachweis von Ischämien der Pyramidenbahn	Nachweis von Ischämien der Pyramidenbahn
Biomarker	MEP-Erholung	Korrekt positiv	Falsch positiv	Korrekt positiv	Falsch positiv
	Keine MEP-Erholung	Falsch negativ	Korrekt negativ	Falsch negativ	Korrekt negativ
	mTICI ≥ 2b	Korrekt positiv	Falsch positiv	Korrekt positiv	Falsch positiv
	mTICI < 2b	Falsch negativ	Korrekt negativ	Falsch negativ	Korrekt negativ

**Tabelle 2: Übersicht der zu untersuchenden Biomarker hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft in Bezug auf die genannten Outcome-Parameter.**

(aus Greve T et al. Clin Neurophysiol 2020 mit Modifikationen)<sup>13</sup>

Wir konnten zeigen, dass nach Thrombektomie eine MEP-Erholung in 21 Fällen erkennbar war. Dies geschah nach einer medianen Zeitspanne von 4,5 Minuten (Bereich 2 - 11 min). Die Sensitivität und Spezifität der MEP-Erholung für eine neurologische Verbesserung lagen bei

86% und 85%, wohingegen sie für den angiographisch-visuellen Rekanalisierungsstatus bei 95% und 23% lagen. Sensitivität und Spezifität der MEP-Erholung für eine Ischämie im postinterventionellen MRT betragen 90% und 86%, für den angiographisch-visuellen Rekanalisierungsstatus lagen sie bei 95% und 21%. Zur Bestimmung von Effektgrößen wurde die diagnostische Odds Ratio beider Biomarker berechnet. Sie zeigte sich nur für die MEP-Erholung signifikant verschieden vom Nullwert 1, nicht aber für  $mTICI \geq 2b$ . Ein Fallbeispiel findet sich in **Abb. 1**.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Fig. 1 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Greve T, Wagner A, Ille S, Wunderlich S, Ikenberg B, Meyer B, Zimmer C, Shibani E, Kreiser K. Motor evoked potentials during revascularization in ischemic stroke predict motor pathway ischemia and clinical outcome. Clin Neurophysiol. 2020 Sep;131(9):2307-2314.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.026>

**Abb. 1: Fallbeispiel.**

Patient mit linksseitiger Hemiparese, Aphasie und Neglect. a. Native Computertomographie (CT), die keine Ischämie zeigt und CT-Perfusion, die einen großen "tissue-at-risk"-Bereich (grün) vor der mechanischen Thrombektomie zeigt. b. Digitale Subtraktionsangiographie der vorderen Zirkulation (a.p.) mit M1-Segment vor und nach der Thrombektomie, welche zu einer vollständigen Reperfusion führt (entsprechend  $mTICI$  3). c. MEPs des Musculus abductor pollicis brevis vor und nach der Thrombektomie mit Erholung der kontralateralen Amplitude (unteres Feld). d. Diffusionsgewichtete MRT der Capsula interna (oberes Feld) und der Zentralregion (unteres Feld) drei Tage nach Thrombektomie. Es zeigt sich ischämisches diffusionsgestörtes Gewebe, das die motorischen Bahnen verschont. (aus Greve T et al. Clin Neurophysiol 2020 mit Modifikationen)<sup>13</sup>

Die Vorhersagekraft in Bezug der MEP-Erholung war insbesondere deutlich spezifischer als für die angiografisch-visuelle Bewertung der Reperfusion ( $mTICI$ ), und zwar sowohl in Bezug auf neurologische Defizite als auch auf das Infarktausmaß im MRT. Extremitäten-MEPs könnten so bei der Nutzen-Risiko-Abwägung vor zusätzlichen gefährlichen Thrombektomie-Manövern in distalen Gefäßgebieten dienlich sein. Informationen über die Integrität motorischer Bahnen könnten in Zukunft auch bei anderen endovaskulären Behandlungen verfügbar gemacht werden. Denkbar wäre der Einsatz bei der Embolisation von arteriovenösen Malformationen, wo über die temporäre Tests-Okklusion von Feeder-Arterien eine relevante Ischämie innerhalb von Minuten sichtbar werden würde. Ein weiteres Einsatzgebiet könnte die ballongestützte endovaskuläre Aneurysmabehandlung sein, wo Echtzeit-Informationen über eine drohende kritische Hypoperfusion aufgrund Balloninflation (analog zur Verlängerung der temporären Clipzeit im zuerst vorgestellten Teilprojekt) die Sicherheit und Flexibilität der Interventionstechnik erhöhen würde. Diese Studie unterstreicht den zusätzlichen Wert des MEP-Monitorings in einem Feld, was bis jetzt kaum IONM einsetzt.

## 6. INTRAOPERATIVES NEUROMONITORING IN DER BEHANDLUNG INFRATENTORIELLER TUMORE

### 6.1. Verbesserung der Signalqualität auditorisch evozierter Potenziale durch neuartige Ableitungsmontage am Erb-Punkt

(Teilprojekt 3: Greve T et al. Clin Neurophysiol 2020)<sup>11</sup>

Im Weiteren beschäftigten wir uns mit der Rolle des IONM bei Eingriffen im Kleinhirnbrückenwinkel, bei denen die Hörfunktion besonders gefährdet ist. Das BAEP wird abgeleitet, um die funktionelle Integrität der Hörbahn entlang des Nervus vestibulocochlearis bis zum Mesenzephalon zu beurteilen und den Operateur im Falle einer drohenden Verletzung der genannten Strukturen zu warnen.<sup>24</sup> Das BAEP wird normalerweise mit einer Elektrodenmontage bestehend aus einer präaurikulären Elektrode referenziert zu einer Vertex-Elektrode abgeleitet. Diese Ableitungsmontage ist vor allem aufgrund der niedrigen Amplitude und dem damit suboptimalen Signal-Rausch-Verhältnis anfällig für Störsignale.<sup>24</sup> Wir haben daher untersucht, ob eine alternative nicht-zepmale Elektrode, die über dem ipsilateralen Erb-Punkt (am Punctum nervosum des Plexus cervicalis lateral des M. sternocleidomastoideus) angebracht wird,<sup>49</sup> das Signal der BAEPs robuster machen kann. Die Daten von 30 Patienten (57% Frauen, Alter  $54 \pm 15$  Jahre) mit normalem Gehör, die sich infratentoriellen Operationen (darunter 15 mikrovaskuläre Dekompressionen des Trigemini-Nervens) unterzogen, wurden prospektiv analysiert. Die Elektroden wurden präaurikulär (A1/A2) und am linken und rechten Erb-Punkt (EP1/EP2) platziert (**Abb. 2**). Sie wurden jeweils auf die Vertex-Elektrode (Cz') referenziert. Es wurde eine Klickschallstimulation (80 - 95 dB über Hörpegel) appliziert. Bei intraoperativen Ausgangsbedingungen wurden die Latenzen und Amplituden der Wellen I - V aller Ableitungen analysiert.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Fig. 1 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Greve T, Beyer F, Szelenyi A. Intraoperative Erb's Point-Vertex recording increases brainstem auditory evoked potential wave V amplitude. Clin Neurophysiol. 2020 Feb;131(2):420-424.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.025>

**Abb. 2: Elektrodenpositionen und Beispiel-Wellenmuster für verschiedene Ableitungen.**

Links schematische Zeichnung der Elektrodenpositionen Cz', A1 (linker präaurikulärer Punkt), EP1 (linker Erb-Punkt) und EP2 (rechter Erb-Punkt). Rechts beispielhaft drei aufeinanderfolgende, intraoperative BAEP-Aufzeichnungen von einem normalhörenden Probanden unter Verwendung von zwei verschiedenen Ableitungen wie angegeben. (aus Greve T et al. Clin Neurophysiol 2020 mit Modifikationen)<sup>11</sup>

Bei Verwendung der linksseitigen EP1-Cz' und rechtsseitigen EP2-Cz' Ableitungen waren im Vergleich zur linksseitigen A1-Cz' und rechtsseitigen A2-Cz' Ableitung die Amplituden für Welle IV (links +65%,  $p < 0,001$ ; rechts + 43%,  $p = 0,002$ ) und Welle V (links +54%,  $p < 0,001$ ; rechts + 48%,  $p < 0,001$ ) signifikant erhöht (**Abb. 3**). Nur in der linken Ableitung EP1-Cz' gab es eine Tendenz zu einer geringeren Reproduzierbarkeit der Welle I, was zu einer geringen Abnahme der Amplitude führte (-35%,  $p = 0,005$ ).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Fig. 2 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Greve T, Beyer F, Szelenyi A. Intraoperative Erb's Point-Vertex recording increases brainstem auditory evoked potential wave V amplitude. Clin Neurophysiol. 2020 Feb;131(2):420-424.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.025>

**Abb. 3: BAEP-Wellenamplituden unter Verwendung verschiedener Ableitungen.**

Die Grafik zeigt die Amplitudenmittelwerte und Standardabweichungen für die Wellen I bis V für die Ableitungen EP1-Cz', EP2-Cz', A1-Cz' und A2-Cz'. Sterne markieren statistisch signifikante Amplitudenunterschiede zwischen den Ableitungen: \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ . (aus Greve T et al. Clin Neurophysiol 2020 mit Modifikationen)<sup>11</sup>

Die technisch einfache Ergänzung einer nicht-zephalen Elektrode am Erb-Punkt, die eine Elektrodenableitung zwischen diesem Punkt und dem Vertex erzeugt, erhöht die Amplitude der Wellen III – V in BAEP-Ableitungen im Vergleich zu Ableitungen zwischen dem präaurikulären Punkt und dem Vertex signifikant. Dieser Effekt ist für die Welle V besonders ausgeprägt. Die Ursache der erhöhten Amplitude von Welle III – V interpretieren wir am ehesten im Kontext des etablierten Dipolmodell der BAEP-Entstehung.<sup>37-39</sup> In Übereinstimmung mit diesem Modell wurde gezeigt, dass die Wellen IV und V bei horizontalen Aufzeichnungen (in jenem Fall Mastoid zu Mastoid) im Vergleich zu vertikalen Aufzeichnungen (in jenem Fall Vertex zu Mastoid) in der Regel geringer ausgeprägt sind,<sup>17</sup> was auch im Falle der verschiedenartigen Vektorausrichtung zwischen Erb-Vertex und Präaurikulär-Vertex eine Rolle spielen dürfte.

Diese Studie stellt einen bedeutenden Fortschritt dar, da die Welle V bevorzugt für die intraoperative Beurteilung der BAEP-Veränderung verwendet wird und erheblich anfällig für Signalstörungen ist. Durch die neuartige Ableitungsmontage kann die intraoperative BAEP-Aufzeichnung durch Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erheblich verbessert werden.

## 6.2. Prognostischer Wert eines bilateralen Schwellenwertkriteriums für kortikobulbär motorisch evozierte Potentiale in Bezug auf die postoperative Funktion des Nervus facialis.

(Teilprojekt 4: Greve T et al. J Clin Monit Comput 2020)<sup>15</sup>

Der Erhalt der Funktion des Nervus facialis ist bei Eingriffen am Kleinhirnbrückenwinkel von enormer Bedeutung, insbesondere bei der Resektion von Vestibularisschwannomen. FMcoMEPs werden hier eingesetzt, um die funktionelle Integrität des Nervens zu beurteilen, den Chirurgen im Falle einer drohenden Verletzung zu warnen und eine Beeinträchtigung der postoperativen Funktion zu prognostizieren. Dabei wird bislang meist nur die 50-prozentige Amplitudenabnahme,<sup>3,8,29</sup> oder ein unilateraler Anstieg der Exzitationsschwelle um 20 mA<sup>36</sup> (vom Beginn zum Ende der Operation) als Warnkriterium verwendet. Wir untersuchten daher retrospektiv ein modifiziertes Warnkriterium, welches aus dem Verhältnis des prozentualen Anstiegs der ipsilateralen versus kontralateralen Exzitationsschwelle des FMcoMEPs errechnet wird. Ein intraoperativer Anstieg von  $\geq 20\%$  ipsilateral versus kontralateral (vom Beginn zum Ende der Operation) wurde mit der postoperativen Funktion der Gesichtsmuskulatur am Tag 1, Tag 7 und nach 3 Monaten korreliert. Eine ipsilaterale Amplitudenabnahme  $\geq 50\%$  und eine ipsilaterale Erhöhung der Exzitationsschwelle um einen Absolutwert von  $\geq 20$  mA dienten als Referenz-Warnkriterien (**Tabelle 3**). Wir schlossen 79 Patienten (60% Frauen, Alter  $48 \pm 16$  Jahre) ein, die sich einer Kleinhirnwinkeltumor-Resektion unter FMcoMEP-Monitoring unterzogen. Die Tumoren umfassten Vestibularisschwannome (68%), Meningeome (19%) und andere (13%). Der mittlere Tumordurchmesser betrug  $2,7 \pm 1,1$  cm.

Warnkriterien als diagnostischer Test		Test negativ	Test positiv
Bilaterales Schwellenwertkriterium	Verhältnis des prozentualen Anstiegs der ipsilateralen versus kontralateralen Exzitationsschwelle des FMcoMEPs vom Anfang zum Ende der Operation	< 20%	$\geq 20\%$
Unilaterales Schwellenwertkriterium	Absoluter Anstieg der ipsilateralen Exzitationsschwelle des FMcoMEPs vom Anfang zum Ende der Operation	< 20 mA	$\geq 20$ mA
Unilaterales Amplitudenkriterium	Prozentuale Reduktion der ipsilateralen Amplitude des FMcoMEPs vom Anfang zum Ende der Operation	< 50%	$\geq 50\%$
Outcomeparameter		Outcome negativ	Outcome positiv
Funktion Gesichtsmuskulatur postoperativ	Verschlechterung des House-Brackmann Score	Maximal 1 Punkt schlechter	$\geq 2$ Punkte schlechter

**Tabelle 3: Übersicht über Warnkriterien und Outcomeparameter.**  
(aus Greve T et al. J Clin Monit Comput 2020 mit Modifikationen)<sup>15</sup>

Sensitivität und Spezifität des bilateralen Schwellenwertkriteriums waren am Tag 1 und 7 postoperativ den Referenzkriterien deutlich überlegen. Nach 3 Monaten waren das bilaterale und das unilaterale Schwellenwertkriterien ähnlich in ihrer Vorhersagekraft, wohingegen das Amplitudenkriterium zu allen Zeitpunkten deutlich schlechter abschnitt (**Tabelle 4**).

Zeitpunkt	Outcome positiv (House-Brackmann Anstieg $\geq 2$ )	Warnkriterium	Sensitivität	Spezifität	Falsch-negativ Rate	Falsch-positiv Rate
Tag 1	26,6 %	Bilaterales Schwellenwertkriterium	76,2 %	98,2 %	23,8 %	1,9 %
Tag 7	16,5 %		84,6 %	90,3 %	15,4 %	9,7 %
3 Monate	5,9 %		100 %	82,0 %	0 %	18,0 %
Tag 1	26,6 %	Unilaterales Schwellenwertkriterium	52,4 %	88,9 %	47,6 %	11,1 %
Tag 7	16,5 %		53,9 %	83,9 %	46,2 %	16,1 %
3 Monate	5,9 %		100 %	85,3 %	0 %	14,8 %
Tag 1	26,6 %	Unilaterales Amplitudenkriterium	47,6 %	33,3 %	52,4 %	66,7 %
Tag 7	16,5 %		61,5 %	32,3 %	38,5 %	67,7 %
3 Monate	5,9 %		50,0 %	39,3 %	50,0 %	60,7 %

**Tabelle 4: Übersicht über Sensitivität und Spezifität des neuen Warnkriteriums und der Referenzkriterien.** Werte in eckigen Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle. (aus Greve T et al. J Clin Monit Comput 2020 mit Modifikationen)<sup>15</sup>

Um die Effektgröße zu berechnen, wurde die diagnostische Odds Ratio gebildet. Sie war am Tag 1 für das bilaterale Schwellenwertkriterium circa 20-fach und am Tag 7 circa 10-fach höher als für das unilaterale Schwellenwertkriterium. Das Amplitudenkriterium schnitt auch hier deutlich schlechter als beide Schwellenwertkriterien ab. Eine Berechnung der diagnostischen Odds Ratio für den Zeitpunkt 3 Monate postoperativ war bei einer Sensitivität von 100% für die Schwellenwertkriterien nicht möglich (**Abb. 4**).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Fig. 2 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Greve T\*, Wang L\*, Thon N, Schichor C, Tonn JC, Szelenyi A. (\*equal contribution) Prognostic value of a bilateral motor threshold criterion for facial corticobulbar MEP monitoring during cerebellopontine angle tumor resection. J Clin Monit Comput. 2020 Dec;34(6):1331-1341.

<https://doi.org/10.1007/s10877-019-00434-5>

**Abb. 4: Diagnostische Odds Ratio der Warnkriterien.**

Die diagnostischen Odds Ratios und ihre 95%-Konfidenzintervalle in eckigen Klammern sind auf einer logarithmischen Skala aufgetragen. (aus Greve T et al. J Clin Monit Comput 2020 mit Modifikationen)<sup>15</sup>

Neue Warnkriterien müssen vor ihrem Gebrauch in der Klinik prävalidiert werden. Wir zeigen hier daher zunächst retrospektiv, dass ein bilaterales Schwellenwertkriterium für FMcoMEPs die postoperative Fazialisfunktion besser vorhersagt als etablierte Warnkriterien, welche nur ipsilaterale Ableitungen berücksichtigen. Ursächlich für diese Überlegenheit ist wahrscheinlich, dass falsch-positive Signale, z.B. aufgrund von Pneumocephalus oder Anästhesie-Effekten, besser herausgefiltert werden. In Anbetracht dieser Ergebnisse sind nun prospektive Studien notwendig und auch ethisch zu rechtfertigen.

### 6.3. Bilaterale und optimistische Warnparadigmen verbessern die Vorhersagekraft kortikobulbär motorisch evozierter Potentiale in Bezug auf die postoperative Funktion des Nervus facialis.

(Teilprojekt 5: Greve T et al. Cancers (Basel), 2021)<sup>14</sup>

In dieser sich anschließenden Studie untersuchten wir im Rahmen der Operation von Vestibularisschwannomen, ob sich ein Unterschied in der diagnostischen Vorhersagekraft von FMcoMEPs ergibt, wenn Warnungen erst abgegeben werden, sobald sich alle abgeleiteten ipsilateralen Gesichtsmuskeln über die Warnschwelle hinaus verschlechtern. Diesen neuartigen Ansatz nannten wir „optimistischen Ansatz“ und stellten ihm den normalerweise verwendeten „pessimistischen Ansatz“ gegenüber, bei dem eine Warnung abgegeben wird, sobald sich einer Gesichtsmuskeln verschlechtert. Dieser neue optimistische Ansatz wurde retrospektiv untersucht, da nicht bekannt war, ob hierdurch Warnungen möglicherweise verspätet oder gar nicht abgegeben werden.

IONM-Daten von 60 Patienten (43% Frauen, Alter  $51,5 \pm 13,4$  Jahre), die sich der Resektion eines Vestibularisschwannoms unterzogen, wurden retrospektiv analysiert. Das bilaterale Schwellenwertkriterium wurde definiert als das Verhältnis des prozentualen Anstiegs der ipsilateralen versus kontralateralen Exzitationsschwelle des FMcoMEPs vom Beginn zum Ende der Operation (Warnschwelle  $\geq 20\%$ ). Es wurden zwei Vergleichskriterien definiert: Zum einen eine ipsilaterale Erhöhung der Exzitationsschwelle des FMcoMEPs um einen Absolutwert von  $\geq 20$  mA und zum anderen alle intraoperativen Veränderungen des IONM, welche zu einer tatsächlichen Warnung des Operateurs führten (prospektiv erhoben). Der Outcome-Parameter war die Gesichtsmuskelfunktion, dichotomisiert zwischen keiner/milder Verschlechterung (erhaltener Lidschluss, House-Brackmann-Score  $\leq 3$ ) und relevanter Verschlechterung ohne vollständigen Lidschluss (House-Brackmann-Score  $\geq 4$ ) (**Tabelle 5**).

Warnkriterien als diagnostischer Test		Test negativ	Test positiv
Bilaterales Schwellenwertkriterium	Verhältnis des prozentualen Anstiegs der ipsilateralen versus kontralateralen Exzitationsschwelle des FMcoMEPs vom Anfang zum Ende der Operation	< 20%	$\geq 20\%$
Unilaterales Schwellenwertkriterium	Absoluter Anstieg der ipsilateralen Exzitationsschwelle des FMcoMEPs vom Anfang zum Ende der Operation	< 20 mA	$\geq 20$ mA
Intraoperative Warnung an den Chirurgen	Bei prolongierter A-train Aktivität, Amplitudenreduktion > 50% (Anhebung der Stimulationsstromstärke notwendig), MEP-Verlust	Keine Warnung	Warnung
Outcomeparameter		Outcome negativ	Outcome positiv
Funktion Gesichtsmuskulatur postoperativ	Verschlechterung auf der House-Brackmann-Score mit Lidschlussparese ab House-Brackmann Grad 4	Funktion stabil /verschlechtert, Absolutwert $\leq 3$	Funktion verschlechtert, Absolutwert $\geq 4$

**Tabelle 5: Übersicht über Warnkriterien und Outcomeparameter.**  
(aus Greve T et al. Cancers (Basel) mit Modifikationen)<sup>14</sup>

Mit beiden Schwellenwertkriterien wären alle postoperativen Fazialispareesen korrekt intraoperativ erkannt worden (Falsch-negativ Rate 0%). Für die tatsächlichen intraoperativen Warnungen war das zumindest für Tag 7 und nach 3 Monaten der Fall.

Das optimale Warnkriterium war in unserem Setting jedoch das bilaterale Schwellenwertkriterium kombiniert mit dem neuen optimistischen Berechnungsansatz (Tabelle 6).

Zeitpunkt	Outcome positiv (House-Brackmann Anstieg + Lidschlussparese)	Warnkriterium	Sensitivität	Spezifität	Falsch-negativ Rate	Falsch-positiv Rate
<b>Optimistischer Ansatz</b>						
Tag 1	10%	Bilaterales Schwellenwertkriterium	100 %	98 %	0 %	2 %
Tag 7	7%		100 %	95 %	0 %	5 %
3 Monate	3%		100 %	81 %	0 %	9 %
Tag 1	10%	Unilaterales Schwellenwertkriterium	100 %	80 %	0 %	20 %
Tag 7	7%		100 %	79 %	0 %	21 %
3 Monate	3%		100 %	75 %	0 %	25 %
<b>Pessimistischer Ansatz</b>						
Tag 1	10%	Bilaterales Schwellenwertkriterium	100 %	76 %	0 %	24 %
Tag 7	7%		100 %	74 %	0 %	26 %
3 Monate	3%		100 %	70 %	0 %	30 %
Tag 1	10%	Unilaterales Schwellenwertkriterium	100 %	59 %	0 %	41 %
Tag 7	7%		100 %	57 %	0 %	43 %
3 Monate	3%		100 %	55 %	0 %	45 %
<b>Intraoperative Warnung an den Operateur (prospektiv)</b>						
Tag 1	10%		83 %	56 %	17 %	44 %
Tag 7	7%		100 %	56 %	0 %	44 %
3 Monate	3%		100 %	54 %	0 %	46 %

**Tabelle 6: Übersicht über Sensitivität und Spezifität der Warnkriterien.**  
(aus Greve T et al. Cancers (Basel) mit Modifikationen)<sup>14</sup>

Bei Verwendung dieses Ansatzes als Warnkriterium war die Falsch-positiv Rate deutlich niedriger und die Spezifität deutlich höher als für die anderen Kriterien. Ein Warnparadigma, welches dem neuen optimistischen Ansatz folgt, könnte also spezifischere Warnungen abgeben, ohne dass kritische Ereignisse übersehen werden (Falsch-negativ Rate 0%).

In dieser Studie wurde der optimistische Ansatz retrospektiv analysiert, da es bei Anwendung dieses Ansatzes bisher keine ausreichende Evidenz gab, dass dieser die relevanten Gefahren erkennt. Wir zeigten, dass eine relevante Gefahr für die Gesichtsmuskelfunktion erst besteht, wenn sich die Signale aller Gesichtsmuskeln der affektierten Seite verschlechtern.

Mit den neu gewonnenen Erkenntnissen in der vorliegenden Studie, die die relative Ungefährlichkeit eines einzelnen sich verschlechternden Muskels hervorheben, können nun prospektive Studien zum Vergleich des neuen optimistischen Ansatzes mit den traditionell verwendeten Warnparadigmen ethisch gerechtfertigt werden.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abboud T, Schaper M, Dührsen L, Schwarz C, Schmidt NO, Westphal M, et al. A novel threshold criterion in transcranial motor evoked potentials during surgery for gliomas close to the motor pathway. *J Neurosurg.* 2016;125(4):795-802.
2. Acioly MA, Liebsch M, Carvalho CH, Gharabaghi A, Tatagiba M. Transcranial electrocortical stimulation to monitor the facial nerve motor function during cerebellopontine angle surgery. *Neurosurgery.* 2010;66(6 Suppl Operative):354-61; discussion 362.
3. Acioly MA, Liebsch M, de Aguiar PH, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. *World Neurosurg.* 2013;80(6):e271-300.
4. Akagami R, Dong CC, Westerberg BD. Localized transcranial electrical motor evoked potentials for monitoring cranial nerves in cranial base surgery. *Neurosurgery.* 2005;57(1 Suppl):78-85; discussion 78-85.
5. Byoun HS, Oh CW, Kwon OK, Lee SU, Ban SP, Kim SH, et al. Intraoperative neuromonitoring during microsurgical clipping for unruptured anterior choroidal artery aneurysm. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;186:105503.
6. Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circ Res.* 2017;120(3):541-558.
7. Chung J, Park W, Hong SH, Park JC, Ahn JS, Kwun BD, 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.* 2018;130(3):936-948.
8. Dong CC, Macdonald DB, Akagami R, Westerberg B, Alkhani A, Kanaan I, et al. Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(3):588-96.
9. Fukuda M, Oishi M, Takao T, Saito A, Fujii Y. Facial nerve motor-evoked potential monitoring during skull base surgery predicts facial nerve outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1066-70.
10. Goto T, Muraoka H, Kodama K, Hara Y, Yako T, Hongo K. Intraoperative Monitoring of Motor Evoked Potential for the Facial Nerve Using a Cranial Peg-Screw Electrode and a "Threshold-level" Stimulation Method. *Skull Base.* 2010;20(6):429-34.
11. Greve T, Beyer F, Szelenyi A. Intraoperative Erb's Point-Vertex recording increases brainstem auditory evoked potential wave V amplitude. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):420-424.
12. Greve T, Stoecklein VM, Dorn F, Laskowski S, Thon N, Tonn JC, et al. Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping. *J Neurosurg.* 2019;132(4):1188-1196.
13. Greve T, Wagner A, Ille S, Wunderlich S, Ikenberg B, Meyer B, et al. Motor evoked potentials during revascularization in ischemic stroke predict motor pathway ischemia and clinical outcome. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(9):2307-2314.
14. Greve T, Wang L, Katzendobler S, Geyer LL, Schichor C, Tonn JC, et al. Bilateral and optimistic warning paradigms improve the predictive power of intraoperative facial motor evoked potentials during vestibular schwannoma surgery. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 9;13(24):6196.
15. Greve T, Wang L, Thon N, Schichor C, Tonn JC, Szelenyi A. Prognostic value of a bilateral motor threshold criterion for facial corticobulbar MEP monitoring during cerebellopontine angle tumor resection. *J Clin Monit Comput.* 2020;34(6):1331-1341.
16. Guo L, Gelb AW. The use of motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery to predict pure motor deficits due to subcortical ischemia. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(4):648-55.
17. Hecox K, Burkard R. Developmental dependencies of the human brainstem auditory evoked response. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1982;388:538-556.
18. Horsley V. Brain Surgery. *BMJ.* 1886;2:670-475.

19. Howick J, Cohen BA, McCulloch P, Thompson M, Skinner SA. Foundations for evidence-based intraoperative neurophysiological monitoring. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(1):81-90.
20. Irie T, Yoshitani K, Ohnishi Y, Shinzawa M, Miura N, Kusaka Y, et al. The efficacy of motor-evoked potentials on cerebral aneurysm surgery and new-onset postoperative motor deficits. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(3):247-51.
21. Kaesmacher J, Maegerlein C, Kaesmacher M, Zimmer C, Poppert H, Friedrich B, et al. Thrombus Migration in the Middle Cerebral Artery: Incidence, Imaging Signs, and Impact on Success of Endovascular Thrombectomy. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):e005149.
22. Kothbauer K, Deletis V, Epstein F. Motor-evoked potential monitoring for intramedullary spinal cord tumor surgery: correlation of clinical and neurophysiological data in a series of 100 consecutive procedures. *Neurosurgical Focus.* 1998;4:1-9.
23. Krause F. Chirurgie des Gehirns und Rückenmarks nach eigenen Erfahrungen. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.* 1908;97(1):174-175.
24. Legatt AD. Electrophysiologic auditory tests. *Handb Clin Neurol.* 2015;129:289-311.
25. Legatt AD, Pedley TA, Emerson RG, Stein BM, Abramson M. Normal brain-stem auditory evoked potentials with abnormal latency-intensity studies in patients with acoustic neuromas. *Arch Neurol.* 1988;45(12):1326-30.
26. Macdonald DB. Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. *J Clin Monit Comput.* 2006;20(5):347-77.
27. MacDonald DB, Dong C, Quatralo R, Sala F, Skinner S, Soto F, et al. Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(1):161-179.
28. Malcharek MJ, Ulkatan S, Marino V, Geyer M, Llado-Carbo E, Perez-Fajardo G, et al. Intraoperative monitoring of carotid endarterectomy by transcranial motor evoked potential: a multicenter study of 600 patients. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(5):1025-30.
29. Matthies C, Raslan F, Schweitzer T, Hagen R, Roosen K, Reiners K. Facial motor evoked potentials in cerebellopontine angle surgery: technique, pitfalls and predictive value. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(10):872-9.
30. Moller MB, Moller AR. Loss of auditory function in microvascular decompression for hemifacial spasm. Results in 143 consecutive cases. *J Neurosurg.* 1985;63(1):17-20.
31. Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J. Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. *Neurosurgery.* 2004;54(5):1061-70; discussion 1070-2.
32. Neuloh G, Schramm J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2004;100(3):389-99.
33. Nuwer MR, Emerson RG, Galloway G, Legatt AD, Lopez J, Minahan R, et al. Evidence-based guideline update: intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials\*. *J Clin Neurophysiol.* 2012;29(1):101-8.
34. Park JH, Hyun SJ. Intraoperative neurophysiological monitoring in spinal surgery. *World J Clin Cases.* 2015;3(9):765-73.
35. Polo G, Fischer C, Sindou MP, Marneffe V. Brainstem auditory evoked potential monitoring during microvascular decompression for hemifacial spasm: intraoperative brainstem auditory evoked potential changes and warning values to prevent hearing loss--prospective study in a consecutive series of 84 patients. *Neurosurgery.* 2004;54(1):97-104; discussion 104-6.
36. Sarnthein J, Hejrati N, Neidert MC, Huber AM, Krayenbuhl N. Facial nerve motor evoked potentials during skull base surgery to monitor facial nerve function using the threshold-level method. *Neurosurg Focus.* 2013;34(3):E7.
37. Scherg M. Spatio-temporal modelling of early auditory evoked potentials. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 1984;105(2 Suppl):163-70.

38. Scherg M, von Cramon D. A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: results of a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;62(4):290-9.
39. Schneider MR. A multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1972;19(1):1-12.
40. Shiban E, Wunderlich S, Kreiser K, Lehmborg J, Hemmer B, Prothmann S, et al. Predictive value of transcranial evoked potentials during mechanical endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a feasibility study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(6):598-603.
41. Staarmann B, O'Neal K, Magner M, Zuccarello M. Sensitivity and Specificity of Intraoperative Neuromonitoring for Identifying Safety and Duration of Temporary Aneurysm Clipping Based on Vascular Territory, a Multimodal Strategy. *World Neurosurg.* 2017;100:522-530.
42. Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, Matsumoto M, Konno Y, Sakuma J, et al. Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency in the anterior choroidal artery during aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2003;98(3):507-14.
43. Szelenyi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U. Intraoperative MEP alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative MRI. *Neurosurgery.* 2009;
44. Szélenyi A, Kothbauer K, de Camargo AB, Langer D, Flamm ES, Deletis V. Motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery: technical aspects and comparison of transcranial and direct cortical stimulation. *Neurosurgery.* 2005;57(4 Suppl):331-338.
45. Szelenyi A, Kothbauer KF, Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(7):1586-95.
46. Szelenyi A, Langer D, Kothbauer K, De Camargo AB, Flamm ES, Deletis V. Monitoring of muscle motor evoked potentials during cerebral aneurysm surgery: intraoperative changes and postoperative outcome. *J Neurosurg.* 2006;105(5):675-81.
47. Tamaki T, Yamashita T, Kobayashi H, Hirayama H. Spinal cord monitoring. *Jpn J Electroencephalogr Electromyograph.* 1972;1:196.
48. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery.* 1993;32(2):219-26.
49. Tubbs RS, Loukas M, Salter EG, Oakes WJ. Wilhelm Erb and Erb's point. *Clin Anat.* 2007;20(5):486-8.
50. Wiedemayer H, Sandalcioglu IE, Armbruster W, Regel J, Schaefer H, Stolke D. False negative findings in intraoperative SEP monitoring: analysis of 658 consecutive neurosurgical cases and review of published reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(2):280-6.
51. Zanette G, Carteri A, Cusumano S. Reappearance of brain-stem auditory evoked potentials after surgical treatment of a brain-stem hemorrhage: contributions to the question of wave generation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;77(2):140-4.

## 8. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS DES KUMULATIVEN HABILITATIONSPROJEKTES

### Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (kumulativer Journal Impact Factor: 46,905)

1. **Greve T**, Wang L, Katzendobler S, Geyer LL, Schichor C, Tonn JC, Szelenyi A.  
Bilateral and optimistic warning paradigms improve the predictive power of  
intraoperative facial motor evoked potentials during vestibular schwannoma surgery.  
Cancers (Basel). 2021 Dec 9;13(24):6196.  
Journal Impact Factor (2020): 6,639.
2. **Greve T**, Burian E, Zoffl A, Feuerriegel G, Schlaeger S, Dieckmeyer M, Sollmann N,  
Klupp E, Weidlich D, Inhuber S, Löffler M, Montagnese F, Deschauer M, Schoser B,  
Bublitz S, Zimmer C, Karampinos DC, Kirschke JS, Baum T.  
Regional Variation of Thigh Muscle Fat Infiltration in Patients with Neuromuscular  
Diseases Compared to Healthy Controls.  
Quant Imaging Med Surg. 2021 Jun;11(6):2610-2621.  
Journal Impact Factor (2020): 3,837.
3. **Greve T**, Sukopp M, Wostrack M, Burian E, Zimmer C, Friedrich B.  
Initial Raymond-Roy Occlusion Classification but not Packing Density Defines Risk for  
Recurrence after Aneurysm Coiling.  
Clin Neuroradiol. 2021 Jun;31(2):391-399.  
Journal Impact Factor (2020): 3,649.
4. **Greve T**, Ehret F, Hofmann T, Thorsteinsdottir J, Dorn F, Švigelj V, Resman-Gašperšič  
A, Tonn JC, Schichor C, Muacevic A.  
Magnetic Resonance Imaging-Based Robotic Radiosurgery of Arteriovenous  
Malformations.  
Front Oncol. 2021 Mar 9;10:608750.  
Journal Impact Factor (2020): 6,244.
5. **Greve T**, Tonn JC, Mehrkens JH.  
Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly: efficacy and safety.  
J Neurol. 2021 Feb;268(2):532-540.  
Journal Impact Factor (2020): 4,849.
6. **Greve T\***, Sollmann N\*, Hock A, Zimmer C, Kirschke JS. (\*equal contribution)  
Novel Ultrafast Spiral Head MR Angiography Compared to Standard MR and CT  
Angiography.  
J Neuroimaging. 2021 Jan;31(1):45-56.  
Journal Impact Factor (2020): 2,486.
7. **Greve T\***, Wang L\*, Thon N, Schichor C, Tonn JC, Szelenyi A. (\*equal contribution)  
Prognostic value of a bilateral motor threshold criterion for facial corticobulbar MEP  
monitoring during cerebellopontine angle tumor resection.  
J Clin Monit Comput. 2020 Dec;34(6):1331-1341.  
Journal Impact Factor (2020): 2,502.
8. **Greve T**, Wagner A, Ille S, Wunderlich S, Ikenberg B, Meyer B, Zimmer C, Shiban E,  
Kreiser K.  
Motor evoked potentials during revascularization in ischemic stroke predict motor  
pathway ischemia and clinical outcome.  
Clin Neurophysiol. 2020 Sep;131(9):2307-2314.  
Journal Impact Factor (2020): 3,708.

9. **Greve T\***, Sollmann N\*, Hock A, Hey S, Gnanaprakasam V, Nijenhuis M, Zimmer C, Kirschke JS. (\*equal contribution)  
Highly accelerated time-of-flight magnetic resonance angiography using spiral imaging improves conspicuity of intracranial arterial branches while reducing scan time.  
Eur Radiol. 2020 Feb;30(2):855-865.  
Journal Impact Factor (2020): 5,315.
10. **Greve T**, Beyer F, Szelenyi A.  
Intraoperative Erb's Point-Vertex recording increases brainstem auditory evoked potential wave V amplitude.  
Clin Neurophysiol. 2020 Feb;131(2):420-424.  
Journal Impact Factor (2020): 3,708.
11. **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. 2019 Mar 29;132(4):1188-1196.  
Journal Impact Factor (2019): 3,968.

#### **Originalarbeiten als Koautor (kumulativer Journal Impact Factor: 26,329)**

1. Burian E, Becherucci EA, Junker D, Sollmann N, **Greve T**, Hauner H, Zimmer C, Kirschke JS, Karampinos DC, Subburaj K, Baum T, Dieckmeyer M.  
Association of Cervical and Lumbar Paraspinal Muscle Composition Using Texture Analysis of MR-Based Proton Density Fat Fraction Maps.  
Diagnostics (Basel). 2021 Oct 18;11(10):1929.  
Journal Impact Factor (2020): 3,706.
2. Burian E, Sollmann N, Mei K, Dieckmeyer M, Juncker D, Löffler M, **Greve T**, Zimmer C, Kirschke JS, Baum T, Noël PB.  
Low-dose MDCT: evaluation of the impact of systematic tube current reduction and sparse sampling on quantitative paraspinal muscle assessment.  
Quant Imaging Med Surg. 2021 Jul;11(7):3042-3050.  
Journal Impact Factor (2020): 3,837.
3. Schlaeger S, Sollmann N, Zoffl A, Becherucci EA, Weidlich D, Kottmaier E, Riederer I, **Greve T**, Montagnese F, Deschauer M, Schoser B, Zimmer C, Karampinos DC, Kirschke JS, Baum T.  
Quantitative Muscle MRI in Patients with Neuromuscular Diseases—Association of Muscle Proton Density Fat Fraction with Semi-Quantitative Grading of Fatty Infiltration and Muscle Strength at the Thigh Region.  
Diagnostics (Basel). 2021 Jun 8;11(6):1056.  
Journal Impact Factor (2020): 3,706.
4. Biczok A, Karschnia P, Vitalini R, Lenski M, **Greve T**, Thorsteinsdottir J, Egensperger R, Dorn F, Tonn JC, Schichor C.  
Past medical history of tumors other than meningioma is a negative prognostic factor for tumor recurrence in meningiomas WHO grade I.  
Acta Neurochir (Wien). 2021 Mar 5.  
Journal Impact Factor (2020): 2,216.
5. Burian E, Grundl L, **Greve T**, Junker D, Sollmann N, Löffler M, Makowski MR, Zimmer C, Kirschke JS, Baum T.  
Local Bone Mineral Density, Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Measurements in Routine Multi Detector Computed Tomography - Which Parameter Predicts Incident Vertebral Fractures Best?

Diagnostics (Basel). 2021 Feb 4;11(2):240.  
Journal Impact Factor (2020): 3,706.

6. Yeung LY, Rayudu NM, Löffler M, Sekuboyina A, Burian E, Sollmann N, Dieckmeyer M, **Greve T**, Kirschke JS, Subburaj K, Baum T.  
Prediction of Incidental Osteoporotic Fractures at Vertebral-Specific Level Using 3D Non-Linear Finite Element Parameters Derived from Routine Abdominal MDCT.  
Diagnostics (Basel). 2021 Jan 30;11(2):208.  
Journal Impact Factor (2020): 3,706.
7. Burian E, Franz D, **Greve T**, Dieckmeyer M, Holzapfel C, Drabsch T, Sollmann N, Probst M, Kirschke JS, Rummeny EJ, Zimmer C, Hauner H, Karampinos DC, Baum T.  
Age- and gender-related variations of cervical muscle composition using chemical shift encoding-based water-fat MRI.  
Eur J Radiol. 2020 Apr;125:108904.  
Journal Impact Factor (2020): 3,528.
8. Kunz M, Dorn F, **Greve T**, Stoecklein V, Tonn JC, Bruckmann H, Schichor C.  
Long-Term Functional Outcome of Symptomatic Unruptured Intracranial Aneurysms in an Interdisciplinary Treatment Concept.  
World Neurosurg. 2017 Sep;105:849-856.  
Journal Impact Factor (2017): 1,924.

#### **Kasuistiken/Case Reports (kumulativer Journal Impact Factor: 1,636)**

1. Paprottka KJ, **Greve T**, Patzig M.  
Seltener Fall von postoperativen intraspinalen subduralen Flüssigkeitskolektionen (PISC) nach einer Operation in der hinteren Schädelgrube bei einem 76-jährigen Patienten.  
Rofo. 2017 Mar;189(3):253-256.  
Journal Impact Factor (2017): 1,636.

#### **Sonstige Veröffentlichungen (kumulativer Journal Impact Factor: 20,460)**

1. **Greve T**, Tonn JC, Schichor C.  
Response to the Letter to the Editor by Kefalas D. et al. regarding article "Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping."  
J Neurosurg. 2021 Jul 23:1-2.  
Journal Impact Factor (2020): 5,115.
2. **Greve T**, Tonn JC, Schichor C.  
Response to the Letter to the Editor by Fang Y. regarding article "Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping."  
J Neurosurg. 2020 Aug 21;1-3.  
Journal Impact Factor (2020): 5,115.
3. **Greve T**, Tonn JC, Schichor C.  
Response to the Letter to the Editor by Miro J. et al. regarding article "Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping."  
J Neurosurg. 2020 Jun 5;1-3.  
Journal Impact Factor (2020): 5,115.

4. **Greve T**, Tonn JC, Schichor C.  
Response to the Letter to the Editor by Holdefer RN. et al. regarding article "Introduction of intraoperative neuromonitoring does not necessarily improve overall long-term outcome in elective aneurysm clipping."  
J Neurosurg. 2020 Jun 5;1-2.  
Journal Impact Factor (2020): 5,115.

**Weitere Veröffentlichungen des Habilitanden, die nicht teil des kumulativen Habilitationsprojektes sind (kumulativer Journal Impact Factor: 31,874)**

1. Judson RL, **Greve T**, Parchem RJ, Blueloch R.  
MicroRNA-based discovery of barriers to dedifferentiation of fibroblasts to pluripotent stem cells.  
Nature Struct Mol Biol. 2013 Oct;20(10):1227-35.  
Journal Impact Factor (2013): 11,633.
2. **Greve T**, Judson RL, Blueloch R.  
Review.  
microRNA control of mouse and human pluripotent stem cell behavior.  
Annu Rev Cell Dev Biol. 2013;29:213-239.  
Journal Impact Factor (2013): 20,241.

## 9. DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Christian Tonn, bedanken. Sie haben neben der Begleitung und Förderung meiner klinischen Laufbahn insbesondere auch meine wissenschaftlichen Aktivitäten jederzeit unterstützt und mir stets alle notwendigen personellen und technischen Rahmenbedingungen zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus haben Sie meine kritische wissenschaftliche Denkweise maßgeblich gefördert.

Ein ausdrücklicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Andrea Szélényi, die meine wissenschaftliche Entwicklung im Forschungsschwerpunkt des intraoperativen Neuromonitorings maßgeblich gefördert hat. Diese Zusammenarbeit hat in besonderem Maße zum Gelingen des Habilitationsprojektes beigetragen.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Schichor. Er hat meine wissenschaftliche Laufbahn stets eng begleitet und hat meine Herangehensweise mit stetem Blick auf die klinische Relevanz und Anwendung unserer Fragestellungen zum Positiven beeinflusst.

In der Neuroradiologie des Klinikums rechts der Isar möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Zimmer für die Möglichkeit bedanken, meine diagnostischen und wissenschaftlichen Fähigkeiten in kurzer Zeit deutlich auszubauen. In diesem Rahmen gilt auch ein besonderer Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Baum, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Egon Burian, Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Nico Sollmann, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Kornelia Kreiser und Herrn Prof. Dr. med. Jan Kirschke. Durch überaus dynamische Kollaborationen konnten wir viele Projekte rasch umsetzen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Strupp, welcher als Teil meines Fachmentorats meine Habilitation mitbetreut hat und ganz wesentlich zur Qualität des gesamten Habilitationsprojektes beigetragen hat.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Alexander Muacevic danken, mit dem ich an Projekten zum Thema der stereotaktischen Radiochirurgie arteriovenöser Malformationen und neurovaskulärer Konflikte arbeite. Durch seine präzise Herangehensweise und die sehr konstruktiven Rückmeldungen zu meinen Manuskripten hat er meine Fähigkeiten als wissenschaftlicher Autor bedeutend gefördert.

Nicht zuletzt gilt meiner Frau Romina sowie meiner Familie der größte Dank. Ohne ihre kontinuierliche Unterstützung während meiner universitären Ausbildung und Assistenzarztzeit wäre eine klinisch-wissenschaftlichen Laufbahn in der akademischen Medizin unerreichbar gewesen.

## 10. ANHANG

Die Originalarbeiten der Teilprojekte 1 – 5 des kumulativen Habilitationsprojektes sind unter folgenden Adressen einsehbar:

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. 2019 Mar 29;132(4):1188-1196.  
<https://doi.org/10.3171/2018.12.jns182177>
2. **Greve T**, Wagner A, Ille S, Wunderlich S, Ikenberg B, Meyer B, Zimmer C, Shiban E, Kreiser K.  
Motor evoked potentials during revascularization in ischemic stroke predict motor pathway ischemia and clinical outcome.  
Clin Neurophysiol. 2020 Sep;131(9):2307-2314.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.026>
3. **Greve T**, Beyer F, Szelenyi A.  
Intraoperative Erb's Point-Vertex recording increases brainstem auditory evoked potential wave V amplitude.  
Clin Neurophysiol. 2020 Feb;131(2):420-424.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.025>
4. **Greve T\***, Wang L\*, Thon N, Schichor C, Tonn JC, Szelenyi A. (\*equal contribution)  
Prognostic value of a bilateral motor threshold criterion for facial corticobulbar MEP monitoring during cerebellopontine angle tumor resection.  
J Clin Monit Comput. 2020 Dec;34(6):1331-1341.  
<https://doi.org/10.1007/s10877-019-00434-5>
5. **Greve T**, Wang L, Katzendobler S, Geyer LL, Schichor C, Tonn JC, Szelenyi A.  
Bilateral and optimistic warning paradigms improve the predictive power of intraoperative facial motor evoked potentials during vestibular schwannoma surgery.  
Cancers (Basel). 2021 Dec 9;13(24):6196.  
<https://doi.org/10.3390/cancers13246196>