

**Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel durch multimodales Monitoring  
und der Einfluss eines separat verlaufenden Nervus intermedius**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Julia Sperling

Betreuer\*in: PD Dr. med. Stefan Rampp  
apl. Prof. Dr. med. Julian Prell

Gutachter\*innen: Prof. Dr. Theodoros Kombos, Berlin  
apl. Prof. Dr. Cristian Scheller, Magdeburg

Datum der Verteidigung: 21.02.2024

## Referat

Bei chirurgischen Eingriffen im Kleinhirnbrückenwinkel besteht die Gefahr einer iatrogenen Fazialisparese. Aus diesem Grund hat sich das intraoperative Neuromonitoring des N. facialis als Standard bei Vestibularisschwannom-Operationen etabliert. Bisherige Techniken des intraoperativen Fazialismonitorings sind die Direktstimulation, die transkranielle Stimulation, die freilaufende Elektromyographie und die sogenannte Hallenser Ampel, eine Form eines prozessierten EMG's. Die Vorhersagekraft dieser Überwachungsmethoden ist aktuell jedoch aufgrund hoher Fehlalarmraten deutlich eingeschränkt.

Zielstellung der vorliegenden Dissertation war es, eine potentielle Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel durch den ergänzenden Einsatz einer weiteren Monitoringtechnik zu überprüfen. Darüber hinaus erfolgte die Untersuchung eines möglichen Einflusses eines im Kleinhirnbrückenwinkel getrennt vom eigentlichen N. facialis verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmraten der verschiedenen Monitoringsysteme.

Daten von 57 Patienten, die zwischen April 2015 und April 2018 im Universitätsklinikum Halle an einem Vestibularisschwannom operiert worden waren, wurden retrospektiv ausgewertet. Erstmals wurden Messdaten der transkraniellen Stimulation, der Direktstimulation und der Hallenser Ampel desselben Patientenkollektivs erhoben. Die Messdaten der Hallenser Ampel, der Direktstimulation und der transkraniellen Stimulation wurden auf ihre Vorhersagequalitäten in Bezug auf die Schwere einer postoperativen Fazialisparese überprüft. Die intraoperativ erhobenen Daten der transkraniellen Stimulation und der Hallenser Ampel zeigten einen deutlichen Zusammenhang zum Ausprägungsgrad der postoperativen Fazialisparese. Ein Zusammenhang zwischen der Direktstimulation und der postoperativen Fazialisparese konnte nicht gezeigt werden. Durch den komplementären Einsatz der Hallenser Ampel und der transkraniellen Stimulation konnte eine deutliche Reduktion der intraoperativen Fehlalarme erreicht werden. Dieses Ergebnis stellt einen praktikablen Lösungsansatz zur Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel dar und könnte zukünftig das Fazialismonitoring optimieren.

Die begleitende Untersuchung zum Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius konnte den früher gezeigten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines separat verlaufenden N. intermedius und der Fehlalarmrate der Hallenser Ampel nicht bestätigen. Ein Einfluss auf die Fehlalarmraten der Direktstimulation oder der transkraniellen Stimulation konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Sperling, Julia: Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel durch multimodales Monitoring und der Einfluss eines separat verlaufenden Nervus intermedius, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 65 Seiten, 2023

# **Inhaltsverzeichnis**

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole .....	
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Grundlagen.....	3
1.2.1 N. facialis .....	3
1.2.2 Fazialisparese .....	4
1.2.3 Vestibularisschwannom .....	5
1.2.4 Freilaufende Elektromyographie .....	7
1.2.5 Direktstimulation .....	7
1.2.6 Transkranielle Stimulation/ Fazialis-MEP.....	9
1.2.7 Hallenser Ampel .....	11
2 Zielstellung .....	13
2.1 Hypothesen .....	14
3 Material und Methodik .....	15
3.1 Patienten .....	15
3.2 DFG-Projekt .....	15
3.3 Operation .....	16
3.4 Datenerhebung .....	16
3.4.1 Ableitung der elektrischen Potentiale .....	16
3.4.2 Transkranielle Stimulation .....	16
3.4.3 Direktstimulation .....	18
3.4.4 Traintime .....	19
3.4.5 Klinische Untersuchung.....	19
3.5 Statistische Auswertung.....	20
3.5.1 Transkranielle Stimulation/ MEP .....	21
3.5.2 Direktstimulation .....	22
3.5.3 Hallenser Ampel .....	22
3.5.4 Multimodales Monitoring .....	22
3.5.5 Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate.....	23
4 Ergebnisse .....	24
4.1 Transkranielle Stimulation/ MEP .....	26
4.1.1 Deskriptive Datenanalyse.....	26
4.1.2 Vorhandensein eines MEP's zu OP-Ende .....	27

4.1.3 MEP-Amplituden-Verhältnis .....	27
4.1.4 MEP-Amplituden-Verhältnis: Schwellenwert .....	28
4.1.5 MEP-Latenzdifferenz .....	31
4.1.6 MEP-Latenzdifferenz: Schwellenwert .....	31
4.2 Direktstimulation .....	32
4.2.1 Deskriptive Datenanalyse.....	32
4.2.2 Amplituden-Verhältnis.....	33
4.2.3 Latenzdifferenzen .....	33
4.3 Hallenser Ampel .....	34
4.3.1 Deskriptive Datenanalyse.....	34
4.3.2. Visuelle Trainzeit .....	34
4.3.3 Schwellenwert vTT .....	34
4.4 Multimodales Monitoring .....	36
4.5 Der Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate .....	38
4.5.1 Visuelle Traintime .....	38
4.5.2 MEP .....	39
4.5.3 Direktstimulation .....	40
5 Diskussion.....	41
5.1 Methodik.....	41
5.2 Statistik.....	44
5.3 Ergebnisse .....	48
5.3.1 Transkranielle Stimulation/ MEP .....	48
5.3.2 Direktstimulation .....	51
5.3.3 Hallenser Ampel .....	52
5.3.4 Multimodales Monitoring .....	54
5.3.5 Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius .....	56
5.3.6 Limitationen und Zukunft.....	57
6 Zusammenfassung .....	59
7 Literaturverzeichnis.....	60
8 Thesen .....	65
Anhang .....	
Erklärungen .....	

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

aTT	-	automatisierte Traintime
AUC	-	Area under the curve
coMEP	-	corticobulbär motorisch evoziertes Potential
d	-	Tag(e)
DOR	-	diagnostische Odds Ratio
DFG	-	Deutsche Forschungsgesellschaft
EMG	-	Elektromyographie/ Elektromyogramm
FP	-	Fazialisparese
Gl.	-	Glandula
Gll.	-	Glandulae
HB	-	House and Brackmann
KI	-	Konfidenzintervall
M.	-	Musculus
m	-	Monate
MEP	-	motorisch evoziertes Potential
MEP's	-	motorisch evozierte Potentiale
ms	-	Millisekunden
n	-	Fallzahl
N.	-	Nervus
Ncl.	-	Nucleus
NPW	-	negativer prädiktiver Wert
Nr.	-	Nummer
OP	-	Operation
Pat.	-	Patient
PPW	-	positiver prädiktiver Wert
p-Wert	-	Signifikanzwert
R.	-	Ramus
ROC	-	receiver operating characteristic
Rr.	-	Rami
s	-	Sekunde(n)
tt	-	Traintime
vTT	-	visuelle Traintime

vs	-	versus
$\mu\text{V}$	-	Mikrovolt
$^{\circ}$	-	Grad

# **1. Einleitung**

## 1.1 Hintergrund

Bei Operationen im Kleinhirnbrückenwinkel besteht die Gefahr einer iatrogenen Fazialisparese (Arnold und Ganzer, 2011). Aus diesem Grund nimmt das intraoperative Neuromonitoring des N. facialis einen wesentlichen Stellenwert bei Vestibularisschwannom-Operationen ein (Acioly et al., 2013). Intraoperatives Neuromonitoring dient der Überwachung der Integrität potenziell gefährdeter Nerven während einer Operation (Wagner, 1999). Es gewährt dem Chirurgen diagnostische Informationen über ein mögliches Vorliegen einer Funktionsstörung und bestenfalls deren Ausmaß. Durch den Einsatz des intraoperativen Fazialismonitorings erhofft man sich eine Verbesserung der operativen Ergebnisse und eine Vermeidung schwerer postoperativer Fazialis paresen. Die Schonung des N. facialis ist hochrelevant, da ein Funktionsverlust des N. facialis unter anderem zu erheblichen sozialen und kosmetischen Beeinträchtigungen im Alltag führen kann (Arnold und Ganzer, 2011). Medizinisch relevante Konsequenzen einer schweren Fazialisparese sind unter anderem die Austrocknung und Entzündung des Auges durch einen unzureichenden Lidschluss (Arnold und Ganzer, 2011). Dies kann im schlimmsten Fall zur Erblindung führen (Rahman und Sadiq, 2007). Auch eine mögliche psychische Belastung aufgrund des Funktionsverlustes ist nicht zu vernachlässigen (Cross et al., 2000).

Derzeit gibt es kein absolut zuverlässiges Verfahren zur optimalen intraoperativen Funktionsüberwachung des N. facialis. Bisherige Techniken des intraoperativen Fazialismonitoring sind die direkte elektrische Stimulation des Nerven (=Direktstimulation) und die transkranielle, elektrische Stimulation des motorischen Cortexareals der Gesichtsmuskulatur zur Evozierung corticobulbär vermittelter, motorischer Antworten der Gesichtsmuskulatur (=Fazialis-MEP). Des Weiteren kommen auch die freilaufende Elektromyographie und die sogenannte Hallenser Ampel (Prell et al., 2010), ein System zur automatischen Auswertung der freilaufenden Elektromyographie - also eine Form des prozessierten EMGs, als Techniken zur intraoperativen Überwachung des N. facialis zur Anwendung.

Ein entscheidender Nachteil der Direktstimulation ist, dass die Messung der erhaltenen Fazialisfunktion nur intermittierend möglich ist. Es erfolgt keine kontinuierliche Messung und eine dynamische Alarmierung einer entstehenden Schädigung des Nerven ist nicht möglich. Eine kontinuierliche Überwachung bietet jedoch signifikante Vorteile. So können operative Manöver, die mit einem Funktionsverlust assoziiert sind, intraoperativ unmittelbar detektiert werden und

der Chirurg kann sein operatives Vorgehen mit minimaler Verzögerung anpassen. Um die kontinuierliche Messung zu gewährleisten wurde die Hallenser Ampel entwickelt, die, ebenso wie das freilaufende EMG, in Echtzeit ohne nennenswerte Verzögerung über aktuell schädigende Ereignisse informiert (Prell et al., 2010). Die Hallenser Ampel basiert auf einem spezifischen elektrischen Entladungsmuster der Gesichtsmuskeln, den sogenannten "A-trains". Die kumulative Gesamtzeit aller identifizierten "A-trains" ab OP-Beginn wird als "Traintime" bezeichnet. Die Traintime korreliert mit dem postoperativen Grad der Fazialisparese (Prell et al. 2007, 2010, 2014).

Ein großes Problem derzeit etablierten Monitoringsysteme (Direktstimulation, transkranielle Stimulation und Hallenser Ampel) ist der hohe Anteil an Fehllarmen (Prell et al., 2017). Bei einem Fehllarm suggeriert ein Verfahren eine schwere Fazialisparese trotz keiner oder nur leichter Schäden am N. facialis. Dies kann gegebenenfalls zu einer unnötigen Änderung des operativen Vorgehens führen. Im äußersten Fall kann ein Fehllarm einen vorzeitigen Abbruch der Operation bedingen. In der Fachliteratur werden Fehllarmraten der Direktstimulation von 54 – 56 % beschrieben (Schmitt et al., 2013). Bei der transkraniellen Stimulation liegt der Wert zwischen 39 – 47 % (Dong et al., 2005; Acioly et al., 2010; Matthies et al., 2011) und beim prozessierten EMG bei 36 – 54 % (Prell et al., 2017). Insgesamt liegt also bei allen drei Verfahren nur bei etwa der Hälfte aller Alarme tatsächlich eine starke Schädigung des Nerven vor.

In einer Studie von 2015 (Prell et al., 2015) wurde der sogenannte "split facial nerve" (Strauss et al., 2006) als eine Ursache der Fehllarme der Hallenser Ampel identifiziert. Darunter versteht man einen N. intermedius, der vom N. facialis makroskopisch abgespalten verläuft. Diese Spaltung konnte bei ca. 50 % der untersuchten Vestibularisschwannompatienten festgestellt werden (Prell et al., 2015). Entgegen der Lehrmeinung wird diskutiert, dass der N. intermedius motorische Fasern führt, die die Gesichtsmuskulatur innervieren (Ashram et al., 2002; Alfieri et al., 2014). Eine chirurgische Manipulation am abgespaltenen N. intermedius scheint zu einer Erhöhung der kumulativen "Traintime" zu führen, die jedoch, im Gegensatz zur Menge der Fazialis-A-Trains, mit keinem relevanten Funktionsverlust der mimischen Muskulatur assoziiert ist (Prell et al., 2015).

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Frage, ob die Kombination aus der Hallenser Ampel mit anderen intraoperativ genutzten Monitoringmethoden zu einer Fehllarmreduktion führt und die Verfahren somit als komplementär betrachtet werden können. Diese Kombination soll zum einen den Vorteil der kontinuierlichen Echtzeitmessung der Hallenser Ampel bewahren und zum anderen eine Kontrollmöglichkeit eines intraoperativen Alarms ermöglichen. Zusätzlich wird der Einfluss eines getrennt verlaufenden N. intermedius auf die unterschiedlichen Monitoringsysteme untersucht. Da der getrennt verlaufende N. intermedius als zumindest eine

Ursache für Fehlalarme der Hallenser Ampel identifiziert werden konnte, stellt sich nun die Frage, ob er nicht auch eine Ursache für den hohen Anteil an Fehlalarmen anderer Monitoringsysteme sein könnte. Entsprechende Ergebnisse könnten Fortschritte in der Ursachenforschung der Fehlalarme der transkraniellen Stimulation und der Direktstimulation erbringen und bei zukünftigen Lösungsansätzen zur Fehlalarmreduktion von Nutzen sein.

## 1.2 Grundlagen

### 1.2.1 N. facialis

Der N. facialis ist der siebente Hirnnerv. Er besteht aus dem N. facialis selbst und dem N. intermedius und kann daher auch als N. intermediofacialis bezeichnet werden. Der N. facialis führt motorische Fasern zur Innervation der mimischen Muskulatur. Der N. intermedius besitzt zusätzlich parasympathische, sowie sensorische Fasern. Diese dienen unter anderem der Geschmackswahrnehmung und der Innervation einiger Drüsen im Bereich des Kopfes (Schünke et al., 2014). Studien (Ashram et al., 2002; Alfieri et al., 2014; Prell et al., 2015) liefern Hinweise darauf, dass der N. intermedius darüber hinaus einige motorische Fasern zur Innervation der Gesichtsmuskulatur führt. Hauptsächlich im Bereich der paranasalen Muskulatur und des M. orbicularis oris konnte motorische Aktivität der Gesichtsmuskulatur durch die elektrische Stimulation des N. intermedius nachgewiesen werden (Alfieri et al., 2014). Durch Strauss et al. wurde der Begriff des "split facial nerve" definiert (Strauss et al., 2006). Dieses Phänomen der Aufspaltung des N. facialis im OP-Situs wurde nachträglich so interpretiert, dass es sich tatsächlich beim „abgespaltenen“ kleineren Anteil um den vom Hauptstamm getrennt verlaufenden N. intermedius handelt (Alfieri et al., 2014; Prell et al., 2015).

Die Nervenfasern des N. facialis, die die mimische Muskulatur innervieren, entspringen dem primären motorischen Cortex (=Gyrus praecentralis) und verlaufen über die Fibrae corticonucleares zum ipsilateralen und kontralateralen Nucleus n. facialis. Der Nucleus n. facialis besteht aus zwei Anteilen. Der obere Anteil erhält motorische Fasern vom ipsi- und kontralateralen Gyrus praecentralis. Dieser Anteil des Hirnnervenkerns ist für die motorische Innervation der ipsilateralen Stirn- und Augenmuskulatur zuständig. Der untere Anteil wird ausschließlich vom kontralateralen Cortex innerviert und ist für die Erregung der kaudalen Gesichtsareale notwendig. Entsprechend ist die Stirn- und Augenmuskulatur bilateral innerviert, wohingegen die kaudalen Gesichtsareale nur vom kontralateralen Cortex erregt werden. Diese anatomische Besonderheit zeigt ihre Relevanz bei der Unterscheidung einer peripheren von

einer zentralen Fazialisparese. Neben den Fasern des Ncl. n. facialis setzt sich der N. facialis noch aus Axonen des Ncl. tractus solitarii und des Ncl. salivatorius superior zusammen (Schünke et al., 2014).

Der N. facialis tritt neben dem N. vestibulocochlearis im Kleinhirnbrückenwinkel aus. Nach einem kurzen intrakraniellen Verlauf zieht er mit dem N. vestibulocochlearis durch den Porus acusticus internus ins Felsenbein (Pars petrosa des Os temporale). Im Ganglion geniculi n. facialis spalten sich der parasympatische N. petrosus major ab, der die Gl. lacrimalis, die Gll. nasales und die Gll. palatinae innerviert. Distal des Ganglion geniculi n. facialis gehen der motorische N. stapedius (Innervation M. stapedius) und die sensorische Chorda tympani (Geschmacksnerven der vorderen zwei Drittel der Zunge) im Canalis facialis ab. Die restlichen Fasern treten durch das Foramen stylomastoideum aus dem Schädelknochen aus. Hier gibt der Nerv einige Äste ab und bildet schließlich im Bereich der Glandula parotidea den Plexus intraparotideus. Im Plexus spaltet sich der N. facialis letztendlich in folgende Äste zur Innervation der mimischen Muskulatur: Rr. temporales (u.a. für den M. orbicularis oculi), Rr. zygomatici (u.a. für den M. orbicularis oculi), Rr. buccales (u.a. für den M. orbicularis oris, M. nasalis ) und R. marginalis mandibulae (Schünke et al., 2014).

### 1.2.2 Fazialisparese

Eine Fazialisparese ist eine Schwäche oder Lähmung der Gesichtsmuskulatur. Aufgrund der speziellen Innervation der mimischen Muskulatur ist eine Unterscheidung in periphere und zentrale Fazialisparese möglich. Von einer zentralen Parese spricht man bei einer supranukleären Schädigung. Hier ist ausschließlich die kontralaterale kaudale Gesichtspartie gelähmt. Bei der peripheren Fazialisparese, welche durch eine nukleäre oder infranukleäre Läsion ausgelöst wird, kommt es zu einem kompletten ipsilateralen Ausfall der mimischen Muskulatur (Schünke et al. 2018).

Aufgrund des Verlaufs des proximalen N. facialis unmittelbar in der Tumorkapsel kann es bei der Exzision von Vestibularisschwannomen zu einer infranukleären Schädigung des N. facialis kommen (Arnold und Ganzer, 2011). Dies führt zu einer peripheren Fazialisparese mit einer Parese oder Paralyse der ipsilateralen mimischen Muskulatur, Geschmacksstörungen der vorderen 2/3 der Zunge, Störung der Speichel- und Tränensekretion und Hyperakusis (Arnold und Ganzer, 2011). In der Regel bleibt der Nerv während des chirurgischen Eingriffs anatomisch erhalten, was jedoch eine funktionelle Schädigung nicht ausschließt (Samii et al., 2010). Es wird vermutet, dass eine intraoperative Perfusionsstörung des Nervs, sowie mechanische und thermische Direktschäden zu einem Funktionsverlust führen können (Prell et al., 2017).

Eine in der Fachliteratur und der klinischen Praxis häufig genutzte Einteilung der Fazialisparese erfolgt nach House und Brackmann (HB; Tabelle 1) (House and Brackmann, 1985). Klinisch besonders bedeutsam ist die Grenze zwischen HB°3 und HB°4. Mit Erreichen des vierten Grades ist der vollständige Lidschluss nicht mehr möglich. Als Folgen sind eine Austrocknung und Entzündung des Auges zu erwarten, die bis zur Erblindung führen können.

*Tabelle 1: Einteilung der Fazialisparese nach House-Brackmann (House und Brackmann, 1985; Arnold und Ganzer, 2011)*

Grad	Beschreibung	Funktion	Ruhestellung	Aktive Bewegung		
				Stirn	Lidschluss	Mund
I	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
II	Leichte Funktionsstörung	Leichte Schwäche nur bei genauer Beobachtung, sehr leichte Synkinesie	Normal	Gut - moderat	Mit minimaler Anstrengung möglich	Geringe Asymmetrie
III	Mäßige Funktionsstörung	Offensichtliche Seitendifferenz, Synkinesie	Normal	Moderat - gering	Unter Anstrengung vollständig	Gering reduziert unter Anstrengung
IV	Mäßig schwere Funktionsstörung	Offensichtliche Seitendifferenz mit entstellender Asymmetrie	Normal	Keine	Inkomplett	asymmetrische Bewegung unter Anstrengung
V	Schwere Funktionsstörung	Kaum wahrnehmbare Restbewegung	Asymmetrie	Keine	Inkomplett	Geringe Restbewegung
VI	Totale Paralyse	Keine Restbewegung	Tonusverlust	Keine	Keine	Keine

### 1.2.3 Vestibularisschwannom

Unter einem Vestibularisschwannom versteht man einen gutartigen, langsam wachsenden Tumor des vestibulären Anteils des N. vestibulocochlearis. Eine maligne Entartung tritt nur in seltenen Fällen auf. Ausgangszellen stellen die Schwann-Zellen, die Gliazellen des peripheren

Nervensystems, dar. Initial entsteht der Tumor meist intrameatal, d.h. im Meatus acusticus internus, seltener extrameatal im Kleinhirnbrückenwinkel. Die Inzidenz liegt bei ungefähr 1:100.000/Jahr mit einem Altersgipfel von ca. 30 - 50 Jahren. Der Tumor tritt meist unilateral auf (Arnold und Ganzer, 2011; Kaschke, 2017). Ein bilaterales Auftreten deutet auf eine Neurofibromatose II hin (Farschtschi, 2020).

Der Tumor manifestiert sich klinisch in der Regel durch eine Funktionsbeeinträchtigung des N. vestibulocochlearis. Als häufiges Initialsymptom gelten eine langsam fortschreitende ipsilaterale Schwerhörigkeit und ein neu aufgetretener Tinnitus. Der Ausprägungsgrad der Symptomatik ist abhängig von der Größe und der Lokalisation des Tumors. Seltener kann es auch zu Gleichgewichtsstörungen und rezidivierenden Hörstürzen kommen. Aufgrund des langsamen Wachstums können vestibuläre Symptome jedoch meist zentral kompensiert werden. Des Weiteren können große Tumore zu einer Hirndruckerhöhung mit Nüchternerebrechen führen (Schünke et al., 2012). Zusätzlich können umliegende Hirnnerven im Kleinhirnbrückenwinkel und im inneren Gehörgang geschädigt werden, was zu entsprechenden Funktionsbeeinträchtigungen führen kann. Unter anderem können Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des N. trigeminus auftreten (Mattle and Mumenthaler, 2010).

Vestibularisschwannome können anhand ihrer Größe und Lage in Koos-Grade (Koos et al., 1998) von 1-4 eingeteilt werden (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Klassifikation nach Koos (Koos et al., 1998)*

<b>KOOS- GRAD</b>	<b>LAGE/ GRÖÖE</b>
<b>1</b>	Tumor ausschließlich intrameatal lokalisiert
<b>2</b>	Tumor reicht in den Kleinhirnbrückenwinkel ohne Kontakt zum Hirnstamm
<b>3</b>	Tumor reicht bis zum Hirnstamm ohne Hirnstammverdrängung
<b>4</b>	Tumor reicht bis zum Hirnstamm mit Hirnstamm- und Hirnnervenverschiebung

Die Behandlung eines Vestibularisschwannoms basiert auf drei unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten. Hierzu zählen die Radiotherapie, die mikrochirurgische Tumorresektion sowie abwartendes Beobachten (Rosahl and Eßer, 2017). Ein einheitlicher Standard für die Wahl der besten Therapie existiert nicht. Zur Entscheidungsfindung dienen objektive Kriterien wie das präoperative Hörvermögen und die Ausdehnung des Tumors. Die individuellen Risikofaktoren, die Erfahrungen des betreuenden Arztes, sowie der Wunsch des Patienten werden ebenfalls berücksichtigt. Ziel der Therapie ist eine möglichst langfristige Aufrechterhaltung der Lebensqualität (Rosahl and Eßer, 2017; Kaschke, 2017), was nicht zwangsläufig mit einer kompletten Entfernung des Tumors einhergeht.

## 1.2.4 Freilaufende Elektromyographie

Die freilaufende Elektromyographie (EMG) dient der Messung der spontanen und „chirurgisch evozierten“ Aktivität eines Muskels. Die EMG wird standardmäßig zur intraoperativen Funktionsüberwachung des N. facialis genutzt und war – zusammen mit der Direktstimulation – für fast zwei Jahrzehnte die einzige zur Verfügung stehende Methode (Prass und Lüders, 1986; Prass et al., 1987). Mit Hilfe transkutaner Nadelelektroden erfolgt die Ableitung der elektrischen Aktivität der mimischen Muskulatur. Aufgrund der Ausschaltung der Willküraktivität während der Anästhesie (totale intravenöse Anästhesie ohne Muskelrelaxans) wird intraoperativ nur „Spontanaktivität“ beobachtet, die aber nicht im eigentlichen Sinne spontan ist. Durch chirurgische Manipulation oder Schädigung des Nerven kommt es zu repetitiven Depolarisationen an axonalen Membranen, die wiederum über die Aktivierung der nachgeschalteten motorischen Endplatten zur eigentlichen, messbaren EMG-Aktivität führen (Kugelberg, 1948; Kugelberg und Cobb, 1951; Rosenblueth et al, 1953; Julian und Goldman, 1962; Goldman, 1971; Bostock, 1995). Neben der visuellen Darstellung der EMG-Aktivität ist eine Umwandlung der EMG-Kurven in ein akustisches Signal möglich. Bereits 1986 wurde das freilaufende EMG zur intraoperativen Überwachung des N. facialis genutzt (Prass und Lüders, 1986; Prass et al., 1987). Hier erfolgte eine akustische Überwachung der EMG-Aktivität mittels Lautsprecher. Es konnten verschiedene akustische „Muster“ differenziert werden, die die Unterscheidung zwischen potentiell schädigenden Ereignissen und unschädlichen Entladungen ermöglichen. In darauf folgenden Studien (Romstöck et al., 2000; Prell et al., 2007, 2010, 2014) konnte ein definiertes Entladungsmuster, die sogenannten A-Trains, mit einem postoperativen Funktionsverlust des N. facialis in Verbindung gebracht werden.

Bereits bei diesem Verfahren lassen sich theoretisch Schädigungen in Echtzeit erkennen. Praktisch sind diese Muster jedoch in der Regel von kurzer Dauer, dass sie ohne weitere technische Hilfsmittel schlecht quantifiziert werden können.

## 1.2.5 Direktstimulation

Bei der Direktstimulation wird der N. facialis mit Hilfe einer Stimulationssonde direkt elektrisch erregt. Die evozierte Antwort kann am entsprechenden peripheren Muskel mittels EMG aufgezeichnet und dargestellt werden. Physiologische Grundlage der Direktstimulation für das intraoperative Monitoring ist, dass die Amplitude des Summenaktionspotentials proportional zur Anzahl der erregten Muskelfasern ist. Dadurch ist ein Rückschluss auf die Menge der innervierten Muskelfasern (Acioly et al., 2013) und der noch erhaltenen Nervenfasern möglich. Konkret wird der Nerv distal und proximal der Läsion erregt (Lin et al., 2006; Schmitt et al., 2013).

Es wird angenommen, dass alle Nervenfasern distal der Läsion intakt sind. Somit sollte ein maximales Summenaktionspotential abgeleitet werden können. Dem gegenüber steht die proximale Stimulation, bei der Nervenfasern durch den Tumor oder operative Manöver geschädigt sein können. Die Reduktion der Anzahl noch intakter Nervenfasern führt zu einem Summenaktionspotential mit relativ niedrigerer Amplitude. Das Verhältnis der Amplituden der Summenaktionspotentiale (proximal zu distal) spiegelt somit das Ausmaß der Schädigung wider. Eine Korrelation zwischen diesem Quotienten bei supramaximaler Stimulation und dem funktionellen Outcome des N. facialis konnte gezeigt werden (Goldbrunner et al., 2000; Lin et al., 2006; Schmitt et al., 2013). Laut einer Studie aus dem Jahr 2013 kann man bei einem Verlust von  $\geq 69\%$  der proximalen zur distalen Amplitude von einem schlechten Langzeitergebnis (HB<sup>3-6</sup>) ausgehen (Schmitt et al., 2013). Ein Verlust von  $\geq 75\%$  der Amplitude geht sogar mit einem sehr schlechten Langzeitergebnis (HB<sup>4-6</sup> nach 12 bis 115 Monaten) einher (Schmitt et al., 2013). Ähnliche Ergebnisse präsentieren auch andere Studien. Eine weitere Studie (Goldbrunner et al., 2000) fand heraus, dass Patienten mit einer schweren Fazialisparese (HB<sup>4-6</sup>) ein durchschnittliches Amplitudenverhältnis von 0,45 zeigen.

Eine Limitation des Verfahrens ist, dass der Nerv für die Direktstimulation erst operativ freigelegt werden muss. So ist präoperativ und zu Beginn der Operation keine Bestimmung des Verhältnisses der Summenaktionspotentiale proximal zu distal möglich. Die erhaltene Funktion des Nerven kann somit bis zur operativen Identifikation nicht kontrolliert werden. Ebenfalls fehlt bei der Direktstimulation die Möglichkeit einer kontinuierlichen Messung. Dadurch ist keine dynamische Erkennung einer entstehenden Schädigung des Nerven möglich. Die Direktstimulation dokumentiert somit den aktuellen „Ist-Zustand“ einschließlich aller bis zu diesem Zeitpunkt aufgetretenen Schäden.

Die hohe Fehlalarmrate stellt bei der Verwendung der Direktstimulation ein Problem dar. In der Fachliteratur wird ein positiv prädiktiver Wert der Direktstimulation von 46 % (Schmitt et al., 2013) beschrieben. Das heißt, dass bei nur etwa der Hälfte aller Alarme der N. facialis tatsächlich stark geschädigt ist. Eine Aussage zum postoperativen Outcome nach Auftreten eines intraoperativen Alarmes ist entsprechend eingeschränkt.

Die Direktstimulation dient jedoch nicht nur der Kontrolle des Funktionserhalts des N. facialis während der Operation, sondern ist vor allem eine wichtige Technik zur Lokalisation und Identifizierung des Nerven.

## 1.2.6 Transkranielle Stimulation/ Fazialis-MEP

Eine weitere Methode des intraoperativen Neuromonitorings stellt die transkranielle Stimulation dar. Mittels elektrischer Stimulation des motorischen Cortex kann der Funktionserhalt zugehöriger motorischer Leitungsbahnen überprüft werden. Hierbei werden Elektroden (Anode und Kathode) an definierten Punkten der Kopfhaut fixiert. Um den motorischen Cortex des N. facialis zu stimulieren wird die Anode mittels Korkenzieherelektroden kontralateral der potenziell gefährdeten Gesichtshälfte fixiert. Die Anode erregt mit einer multi-Puls Stimulation (z.B. „Train-of-Five“) den motorischen Cortex und über die kreuzenden Leitungsbahnen des N. facialis wird die Gesichtsmuskulatur der potenziell gefährdeten Seite erregt. Als klassische Positionen der Elektroden werden C3 bzw. C4 und CZ des internationalen 10-20 Elektrodensystem verwendet (Akagami et al., 2005; Acioly et al., 2010; Acioly et al., 2013).

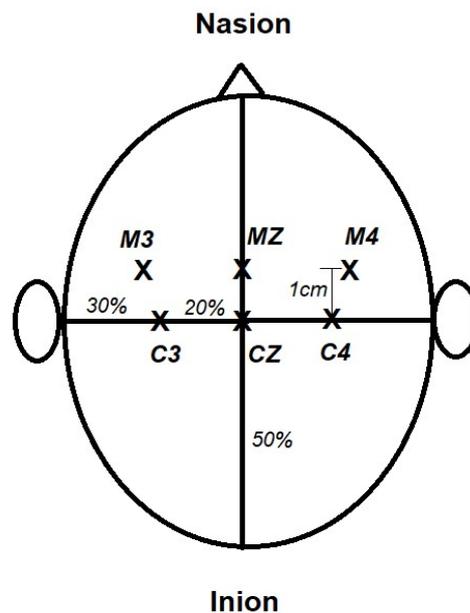


Abbildung 1: Elektrodenpositionierung für die transkranielle Stimulation des N. facialis

Aufgrund einer vermutlich zuverlässigeren Stimulation durch eine circa 1 cm weiter anterior und etwas lateralere Positionierung der Elektroden wurde in manchen Studien eine abweichende Montage der Elektroden angewendet (Dong et al., 2005; Matthies et al., 2011). Diese Elektrodenpositionen werden als M3 und M4 definiert (Dong et al., 2005; Matthies et al., 2011) (siehe Abbildung 1). Sowohl die bilaterale (M3 zu M4) als auch die unilaterale (M3/M4 zu MZ) Stimulation wurden untersucht (Dong et al., 2005; Matthies et al., 2011). Bei einer bikortikalen Elektrodenmontage (C3/M3 zu C4/M4) wurden vermehrt extrakranielle Stimulationen des N.

facialis beobachtet (Akagami et al., 2005; Dong et al., 2005). Hier kommt es durch eine periphere Überleitung des Stromes zu einer direkten Erregung des peripheren N. facialis bzw. der mimischen Muskulatur unter Umgehung der zerebralen Leitungsbahnen. Durch diese Abkürzung kann es zu einer vorzeitigen Erregung der Gesichtsmuskeln kommen, welche die zentral generierten motorisch evozierten Potentiale überlagert und gegebenenfalls eine regelrechte Funktion trotz möglicherweise erheblicher Schädigung des Nerven im Operationssitus vortäuschen kann.

Die periphere Ableitung der motorisch evozierten Potentiale (MEP) erfolgt mittels transkutanen Nadelelektroden im M. orbicularis oris und im M. orbicularis oculi (Matthies et al., 2011). Die elektrisch evozierten Potentiale werden nach der peripheren Ableitung auf einem Monitor dargestellt.

Um die Stimulationsintensität festzulegen, wird der Cortex mit überschwelliger Stromstärke bzw. Spannung erregt. Bei der transkraniellen Stimulation kann es jedoch, unter Umgehung der zentralen Leitungsbahnen, durch eine Direktaktivierung der Gesichts- und Nackenmuskulatur nicht nur zu störenden intraoperativen Muskelzuckungen, sondern auch zu der bereits erwähnten Fehlinterpretation solcher Direktaktivierungen als zentral vermitteltes MEP kommen. Hier ist eine Feinabstimmung der Stimulationsparameter (vor allem Stromstärke und Spannung, aber auch Interstimulusintervall und Zahl der Stimulationspulse) notwendig, um eine zentrale Antwort ohne Direktaktivierung der Gesichts- und Nackenmuskulatur zu generieren. Im Verlauf der Operation eines Patienten erfolgt jede Stimulation mit einer konstanten Intensität an einer durch die Elektrodenlokalisierung festgelegten Position. Dadurch ist im Gegensatz zur Direktstimulation eine Ableitung uniformer Antworten möglich.

Verschiedene sedierende Medikamente (Barbiturate, Benzodiazepine, Inhalationsanästhetika) können das Fazialismonitoring negativ beeinflussen. Bei Gabe von Inhalationsnarkotika kommt es zu einer teilweise massiven Amplitudenreduktion der MEP's, was ein Monitoring schnell unmöglich machen kann. Daher gibt es klare Empfehlungen, die Allgemeinanästhesie bei Patienten mit einem MEP-Monitoring mittels totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) durchzuführen (Gierer und Pflister; 1999).

Eine Korrelation zwischen präoperativer Tumorgröße und der Amplitude und Latenz der motorisch evozierten Potentiale konnte gezeigt werden. Je größer der präoperative Tumor, desto kleiner die Amplitude und desto größer die Latenz (Matthies et al., 2011). Weiterhin wurden ein Zusammenhang zwischen dem Quotienten der Amplituden des MEP postoperativ zur Amplitude des MEP präoperativ und einer postoperativen Fazialisparese nachgewiesen (Matthies et al., 2011; Acioly et al., 2013). Es existieren einige Studien, die den optimalen Schwellenwert des Amplitudenverhältnisses zur Unterscheidung einer schweren von einer

leichten Fazialisparese untersuchen (Akagami et al., 2005; Dong et al., 2005; Acioly et al., 2010; Matthies et al., 2011). Ein häufig genutzter Schwellenwert liegt bei einem Amplitudenerhalt von 50 % (Akagami et al., 2005; Acioly et al., 2013).

Ein klarer Vorteil gegenüber der Direktstimulation ist, dass der Nerv nicht erst operativ freigelegt werden muss, um ihn stimulieren zu können. Dies hat zur Folge, dass die Funktion des N. facialis ab Beginn der Operation kontrolliert werden kann. Eine relevante Limitation der MEP's in der Praxis ist, dass eine robuste Ableitung gelegentlich bereits vor der Präparation des Tumors nicht möglich ist. In einer Studie von 2005 (Dong et al., 2005) war bei 8,6 % der Patienten keine Ableitung von motorisch evozierten Potentialen möglich. Bei weiteren 9,4 % der Patienten erfolgte eine Überlagerung der MEP's durch eine direkte elektrische Überleitung auf die Gesichtsmuskulatur. Bei fast jedem fünften Patienten war somit kein Monitoring mittels transkranieller Stimulation möglich (Dong et al., 2005). Eine weitere Einschränkung dieser Methode besteht durch Schwierigkeiten einer kontinuierlichen Messung. Zwar besteht die Möglichkeit einer kontinuierlichen intraoperativen Überwachung des N. facialis mittels coMEP (Tokimura et al., 2014), jedoch ist dies in der Praxis aufgrund störender Patientenbewegungen oftmals nicht realisierbar (Prell et al., 2017).

Des Weiteren setzt der hohe Anteil an Fehlalarmen klare Grenzen bezüglich der Vorhersagekraft dieser Technik. Die Fehlalarmraten liegen zwischen 39 – 47 % (Prell et al. 2017).

### 1.2.7 Hallenser Ampel

Die Hallenser Ampel ist ein in Halle entwickeltes intraoperatives Monitoringsystem für die intraoperative Überwachung des N. facialis. Es basiert auf der Ableitung eines Elektromyogramms während der Operation und der automatischen Analyse der Daten. Grundlage stellt die Identifizierung eines spezifischen EMG-Entladungsmusters dar, welches mit dem postoperativen Schweregrad der Fazialisparese in Verbindung gebracht werden konnte (Romstöck et al., 2000). Diese sogenannten „A-Trains“ sind charakterisiert durch eine hohe Frequenz von 60 – 210 Hz, durch einen plötzlichen Beginn und ein abruptes Ende, eine kurze Dauer von Millisekunden bis Sekunden und einer Amplitude von 100 – 200  $\mu$ V (Romstöck et al., 2000). Die Aufzeichnung der elektrischen Aktivität erfolgt mittels transkutaner Nadelelektroden analog zum freilaufenden EMG. Die daraus resultierenden Kanäle werden auf ein für den Operateur bzw. Monitoringassistenten sichtbares Display übertragen. Die Hallenser Ampel identifiziert automatisch auftretende A-trains und berechnet daraus die aktuelle kumulative Traintime. Dieser Wert wird ebenfalls kontinuierlich während der Operation farbcodiert und zusätzlich als Zahlenwert auf einem Display angezeigt. Folgende Schwellenwerte der

kumulativen Traintime wurden für die Farbcodierung festgelegt: grün < 0,125 s, gelb 0,125 s - 2,5 s, rot > 2,5 s – 10 s und schwarz > 10 s (Prell et al., 2010). Die konkreten Schwellenwerte sind jedoch abhängig von der verwendeten Kanalzahl. Von besonderer klinischer Relevanz ist das Überschreiten der Traintime von 2,5 s, also der Farbwechsel von gelb auf rot. In der Studie zeigte sich bei dem Überschreiten des Schwellenwertes ein erhöhtes Risiko einer postoperativen Fazialisparese HB°4 oder schlechter bei ca. 64 % der Patienten. Dies bedeutet, dass das Risiko eines insuffizienten Lidschlusses bei einem Wechsel von gelb auf rot bei ca. 64 % liegt. Bei einer Traintime von < 2,5 s hingegen wurden wesentlich bessere postoperative klinische Ergebnisse erreicht. Über 90 % der untersuchten Patienten wiesen einen House-Brackmann-Grad von < 4 auf (Prell et al. 2010). Das postoperative Outcome korreliert jedoch nicht nur mit der Traintime, sondern ist auch von dem präoperativen Grad der Fazialisparese abhängig. Bei gleicher Traintime zeigt sich bei "vorgeschädigten" Patienten ein schlechteres Outcome als bei präoperativ klinisch unauffälligen Patienten (Prell et al., 2010).

Mit der Hallenser Ampel ist eine intraoperative Kontrolle der Funktion des N. facialis in Echtzeit möglich. Mittels dieser kontinuierlichen Messung können fazialisschädigende Ereignisse in Echtzeit identifiziert werden. Der Chirurg kann unmittelbar beim Auftreten von A-trains mit einer elektrischen Direktstimulation nach Fazialisfasern im Operationsgebiet suchen und gegebenenfalls an einer anderen Stelle weiter präparieren.

Eine Schwäche der Hallenser Ampel ist auch hier die hohe Rate an falsch positiven Vorhersagen. In einer Studie von 2010 (Prell et al., 2010) lag der Anteil an Fehlalarmen bei 36 – 54 %. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Fehlalarmraten der anderen Monitoringtechniken.

## **2. Zielstellung**

Zentrales Thema dieser Doktorarbeit ist das Problem der Fehlalarme intraoperativer Überwachungssysteme des N. facialis. Durch sie werden die Vorhersagekraft und die Zuverlässigkeit der derzeit angewandten Monitoringverfahren stark eingeschränkt. Hauptschwerpunkt dieser Arbeit ist die Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel. Eine mögliche Reduktion der Fehlalarme durch die Kombination der Hallenser Ampel mit anderen etablierten Monitoringsystemen soll auf ihre Wirksamkeit hin überprüft werden. In Bezug darauf soll jedoch zuerst die Zuverlässigkeit unterschiedlicher Monitoringsysteme (Direktstimulation, transkranielle Stimulation/Fazialis-MEP und Hallenser Ampel) untersucht werden. Durch die Untersuchung dieser Überwachungssysteme soll erfasst werden, welche Verfahren eine zuverlässige Auskunft über die Schwere einer postoperativen Fazialisparese geben und welche Systeme für eine mögliche Kombination geeignet sind. Eine Fehlalarmreduktion könnte die Verlässlichkeit des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings steigern, was zu einer besseren Diagnostik und gegebenenfalls auch zu besseren OP-Ergebnissen führen könnte. Neben einem Lösungsansatz zur Fehlalarmreduktion soll auch eine mögliche Ursache der Fehlalarme untersucht werden. Das Vorliegen eines separat verlaufenden N. intermedius wurde für die EMG-Techniken bereits als ein solcher Faktor identifiziert. Im Rahmen der Arbeit wird diskutiert, ob eine solche Wechselwirkung auch Auslöser der Fehlalarme anderer Monitoringsysteme sein könnte.

## 2.1 Hypothesen

1. Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer postoperativen Fazialisparese und den intraoperativen motorisch evozierten Potentialen (MEP).
2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer postoperativen Fazialisparese und der intraoperativen Direktstimulation.
3. Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer postoperativen Fazialisparese und der intraoperativen Traintime.
4. Durch die Kombination von Traintime und Direktstimulation kann die Rate der intraoperativen Fehlalarme im Vergleich zum alleinigen Einsatz der Traintime verringert werden.
5. Durch die Kombination von Traintime und motorisch evozierten Potenzialen kann die Rate der intraoperativen Fehlalarme im Vergleich zum alleinigen Einsatz der Traintime verringert werden.
6. Ein separat verlaufender N. intermedius ist mit einem hohen Anteil an Fehlalarmen des intraoperativen Fazialis-MEP-Monitoring assoziiert.
7. Ein separat verlaufender N. intermedius ist mit einem hohen Anteil an Fehlalarmen der intraoperativen Direktstimulation assoziiert.
8. Ein separat verlaufender N. intermedius ist mit einem hohen Anteil an Fehlalarmen der Hallenser Ampel assoziiert.

## **3. Material und Methodik**

### **3.1 Patienten**

Untersucht wurden alle erwachsenen Patienten, die zwischen April 2015 und April 2018 im Universitätsklinikum Halle an einem Vestibularisschwannom operiert wurden. Ausgenommen wurden Patienten, die bereits im Bereich des Kleinhirnbrückenwinkels voroperiert oder vorbestrahlt waren. Ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die an einer Neurofibromatose Typ II litten. Alle Patienten wurden aufgeklärt und willigten der Durchführung der Operation ein. Insgesamt konnten 57 Schwannompatienten in die Studie eingeschlossen werden. Darunter waren 23 Männer und 34 Frauen im Alter von 23 bis 76 Jahren. Im Durchschnitt waren die Patienten zum OP-Zeitpunkt 53 Jahre alt (Standardabweichung  $\pm$  12 Jahre). Die Tumorgrößen waren zum OP-Zeitpunkt wie folgt verteilt: Koos 1: 7 Patienten, Koos 2: 19 Patienten, Koos 3: 21 Patienten und Koos 4: 10 Patienten. Präoperativ wiesen 43 Patienten HB°1 und 14 Patienten HB°2 auf.

Diese hier präsentierte Arbeit ist Bestandteil eines von der DFG unterstützten Forschungsprojektes mit dem Titel: „Intraoperative Überwachung des N. facialis durch automatische Kategorisierung der EMG-Aktivität“. Die Fallzahl dieser Doktorarbeit basiert auf dem primären Endpunkt des übergeordneten Forschungsprojektes. Sie wurde nicht auf den primären Endpunkt dieser vorliegenden Arbeit (Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel durch multimodales Monitoring) angepasst.

### **3.2 DFG-Projekt**

Die Daten für diese Dissertation wurden im Rahmen des oben genannten Forschungsprojektes (Fördernummer: PR 1275/1-1 und 1-2) gesammelt. Das Forschungsprojekt wird von der deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) finanziell unterstützt. Hauptziele sind die Differenzierung zwischen echten A-trains aus dem N. facialis und den A-trains des N. intermedius, welche als Ursache der Fehlalarme angesehen werden. Dadurch ließe sich eine Reduktion der funktionell nicht relevanten A-trains des N. intermedius bei Patienten mit getrennt verlaufenden N. intermedius und damit eine Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel erreichen (Intraoperative Überwachung des N. Facialis durch automatische Kategorisierung der

EMG-Aktivität, Internetseite der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Abrufdatum: 09.09.2019).

### 3.3 Operation

Die Allgemeinanästhesie erfolgte jeweils mittels totaler intravenöser Anästhesie (TIVA). Genutzt wurden das Hypnotikum Propofol und das Muskelrelaxanz Rocuronium zur Einleitung. Als gängiges Analgetikum wurde Remifentanyl intravenös verabreicht. Nach der Narkoseeinleitung und Intubation wurden die Patienten in modifizierter Halbseitenlagerung positioniert. Die chirurgischen Eingriffe erfolgen über einen suboccipito-lateralen Zugang. Im weiteren Verlauf der Operationen wurden auf Muskelrelaxantien verzichtet, da diese die Überwachung der mimischen Muskulatur unmöglich machen würde.

### 3.4 Datenerhebung

#### 3.4.1 Ableitung der elektrischen Potentiale

Nach der Narkoseeinleitung erfolgte die transkutane Fixation von jeweils 4 bipolaren Elektroden in 3 verschiedene Gesichtsmuskeln der betroffenen Gesichtshälfte. Hierfür wurden 15 mm lange Nadelelektroden genutzt, die mit 5 mm Abstand parallel in dem jeweiligen Muskel appliziert wurden. Die Ableitung der elektrischen Potentiale erfolgte im ipsilateralen M. orbicularis oculi, in der paranasalen Muskulatur/ M. nasalis und im ipsilateralen M. orbicularis oris. Die 4 intrakutanen Elektroden des jeweiligen Muskels wurden gegeneinander verschaltet. Daraus ergaben sich 3 bipolare Kanäle pro Muskelgruppe, die visualisiert wurden. Am kontralateralen Oberarm wurde eine Erdungselektrode befestigt. Die evozierten Potenziale wurden auf dem Neurostimulator Endeavor (Endeavor, Natus Neurology, Middleton, WI, USA) bzw. später auf dem Neurostimulator Isis (Isis, Inomed, Emmendingen) dargestellt. Parallel wurde das Elektromyogramm auf einem Monitor der Hallenser Ampel abgebildet, einem dedizierten, im eigenen Haus konzipierten Prototypen.

#### 3.4.2 Transkranielle Stimulation

Die transkranielle Stimulation erfolgte mit Hilfe transkutaner Korkenzieher-Elektroden. Im Sinne einer einheitlichen Stimulation wurden die Korkenzieherelektroden bei jedem Patienten kontralateral der gefährdeten Seite an C3/C4 zu CZ (10–20-System der EEG-Messung) fixiert. Die

Stimulation erfolgte mit fünf aufeinander folgenden Pulsen („train of five“) mit einem Interstimulusintervall von 1 (Isis) oder 2 ms (Endeavor). Als definierte Stimulationen-Zeitpunkte für die statistische Aufarbeitung wurden der OP-Beginn, der Zeitpunkt direkt nach dem Liquorablass aus der Cisterna magna und das Ende der Operation gewählt. Die transkranielle Stimulation erfolgte am Anfang der Studie mit einem elektrophysiologischen Neurostimulator (Endeavor, Nicolet, Natus Neurology, Middleton, WI, USA), welcher mit Hilfe konstant gehaltener, frei wählbarer elektrischer Spannung das entsprechende Cortexareal erregt. Um die Stimationsintensität festzulegen, wurde der Cortex mit steigender Spannung erregt. Dies erfolgte bis zu der Schwelle, bei der es zu einer Muskelzuckung der Gesichtsmuskulatur kam. Die Spannungsintensität wurde beim Ausbleiben störender Patientenbewegungen bei der motorischen Schwelle + 20 % festgesetzt. Die initiale Stimulationsspannung belief sich auf 100 V. Im Verlauf der Studie erfolgte die Umstellung vom Endeavor-System auf ein dem neuesten Entwicklungsstand entsprechendes System (Isis, Inomed, Emmendingen). Mit Hilfe des Neurostimulators des Isis-Systems, der mit konstant gehaltener, frei wählbarer Stromstärke arbeitet, wurde analog zum Endeavor-System mit der motorischen Schwelle + 20 % stimuliert. Die maximale Stimationsstärke lag bei 200 mA.

Die evozierten MEP's wurden dann auf dem Monitor des Endeavor- bzw. des Isis-Systems visualisiert. Die Vermessung der Amplituden und Latenzen des M. orbicularis oris und oculi erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Endeavor- bzw. des Isis-Systems direkt nach der Stimulation durch eine Monitoring-erfahrene medizinisch-technische Assistentin. Die Latenz wurde vom Beginn der Multipulsstimulation (Abbildung 2; t1) bis zum Beginn des MEP's (Abbildung 2; t2) gemessen. Die Amplitudenausmessung erfolgte „peak-to-peak“, also vom positivsten Punkt zum negativsten Punkt des MEP's (Abbildung 2; C1 zu C2). Insgesamt wurden 50 Patienten (Patient Nr.1 - 50) mit Hilfe des Endeavor-Systems und 7 Patienten (Patient Nr. 51 - 57) mit Hilfe des Isis-Systems intraoperativ überwacht.

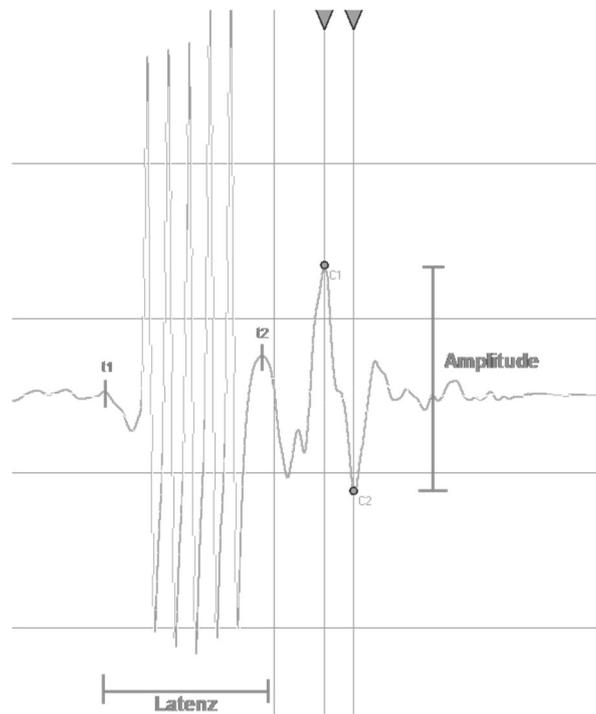


Abbildung 2: MEP-Ableitung nach einer train-of-five-Stimulation; t1 bis t2= Latenz; C1 bis C2 = Amplitude

### 3.4.3 Direktstimulation

Die Direktstimulation wurde aufgrund von logistischen Gründen erst im Verlauf der Studie als ergänzende Monitoringmethode (ab Oktober 2015) eingesetzt. Die proximale und distale Stimulation des N. facialis erfolgte am Ende der Operation, nachdem der gesamte Tumor reseziert wurde oder keine weitere Tumorentfernung möglich war. Zwangsläufig war zu Beginn bzw. im Verlauf der Operation keine Direktstimulation möglich, da der Nerv von dem Tumor überdeckt war. Mittels einer bipolar konzentrischen Stimulationssonde erfolgte die Stimulation proximal und distal der mutmaßlichen Läsion im Bereich der Tumorkapsel mit einer Stromstärke von 0,05 mA - 0,1 mA und einer Frequenz von 30 Hz. Die evozierten Potenziale wurden abgeleitet und auf einem Monitor (Endeavor/Isis) dargestellt. Anhand der gespeicherten Rohdaten wurden die Amplituden und die Latenzen mit Hilfe des proprietären Programmes „SignalLab“ postoperativ manuell ausgemessen.

### 3.4.4 Traintime

Die Ableitung der EMG-Aktivität für die Echtzeitanalyse der Traintime erfolgte ebenfalls mit dem oben beschriebenen Elektroden-Setup und einem 15 LT Biosignalverstärker mit 16 bipolaren Kanälen (Grass-Telefactor™, West Warwick, Rhode Island, USA). Neun der 16 bipolaren Kanäle dienten der Aufzeichnung der EMG-Aktivität der mimischen Muskulatur. Zur Aufzeichnung und Visualisierung der Daten wurde ein Computer für medizinische Zwecke von der Firma CSID (Berlin, Deutschland) genutzt. Das genutzte Betriebssystem war Windows XP. Um störende Artefakte unter 5 Hz zu reduzieren wurde ein 5 Hz- Hochpassfilter genutzt. Die Übersetzung der analogen Signale in digitale Daten erfolgte mit einem PCI- 6229 Gerät von National Instruments™ (Austin, Texas, USA). Die Software für die Analyse der A-Trains wurde von der Arbeitsgruppe programmiert (Prell et al. 2010). Mit Hilfe dieser Software erfolgte intraoperativ eine dynamische Echtzeitmessung der Traintime. Hierfür wurden alle A-Trains der 9 Kanäle gemessen und aufsummiert. Es kann vorkommen, dass Kanäle durch eine dauerhafte Artefaktüberlagerung oder durch technische Probleme keine A-Trains aufzeichnen können. Um diese „fehlenden“ A-Trains auszugleichen, erfolgte immer eine Division der Traintime durch die Zahl der verwendeten Kanäle. Dieser Wert wird als mittlere Traintime bezeichnet. Die aktuelle summierte mittlere Traintime (automatisierte Traintime, aTT) wurde intraoperativ mit Hilfe einer farbcodierten Risikoabschätzung (Ampel) und als Zahlenwert auf einem Monitor dargestellt. Postoperativ erfolgte zusätzlich eine manuelle Ausmessung der Traintime (visuelle Traintime, vTT), die ebenfalls durch die Kanalanzahl dividiert wurde. Die mittlere visuelle Traintime der insgesamt (maximal) neun Kanäle wurde für die statistische Auswertung genutzt.

### 3.4.5 Klinische Untersuchung

Die klinische Einteilung der Fazialisparese wurde nach House-Brackmann (House and Brackmann, 1985) standardisiert erfasst. Es erfolgte eine Bestimmung des aktuellen HB-Grades sowohl präoperativ, 10 Tage postoperativ, drei Monate postoperativ als auch ein Jahr nach der Operation. Im Sinne einer guten Vergleichbarkeit wurden alle HB-Grade einheitlich von ausschließlich einem einzelnen erfahrenen Neurochirurgen bestimmt. Die Probanden wurden entsprechend ihres HB-Grades in eine Gruppe mit fehlender/schwacher Fazialisparese und eine Gruppe mit schwerer Fazialisparese unterteilt. Aufgrund der Relevanz des Lidschlusses wurde zum einen eine klinisch relevante Einteilung in die Gruppen HB 1-3 und HB 4-6 gewählt (“klinische Einteilung“). Anhand dieser Einteilung erfolgte die statistische Auswertung der klinischen Fazialis-Daten nach 10 Tagen. In der Literatur findet sich eine weitere Einteilung (Lin et al., 2006; Schmitt et al., 2012), die auf der kosmetischen Erscheinung der Fazialisparese

beruht. Diese Einteilung gliedert sich in keine bis minimale Fazialisparese (HB° 1+2) und auffällige Fazialisparese (HB° 3-6) („kosmetische Einteilung“). Diese Einteilung wurde für die Auswertung der erhobenen HB-Grade nach drei Monaten angewandt.

Die Information, ob ein Patient einen separat verlaufenden N. intermedius aufweist, wurde den Operationsberichten entnommen.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 24, IBM Deutschland GmbH, Ehningen).

Ergänzend wurden folgende Auswertungsprogramme verwendet: <https://www.medcalc.net/statisticaltests/> (Konfidenzintervallberechnung der statistischen Kennwerte und Berechnung der Odds Ratios) und <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx> (Exakter Test nach Fisher).

Es wurden die Zusammenhänge zwischen der postoperativen Schwere einer Fazialisparese und den intraoperativ gemessenen Parametern der unterschiedlichen Monitoringtechniken berechnet. Zusammenhänge zwischen dichotomen Parametern (z.B. Vorhandensein eines MEP's) und der postoperativen Schwere einer Fazialisparese wurden mit dem „Exakten Test nach Fisher“ untersucht. Zusammenhänge zwischen metrischen Messwerten (z.B. Traintime) und der postoperativen Schwere einer Fazialisparese wurden mit ROC-Analysen (receiver operating characteristic) berechnet. Eine ROC-Analyse untersucht die Fähigkeit eines Klassifikators, zwischen zwei Zuständen zu unterscheiden (z.B. schwere oder leichte Fazialisparese), indem Sensitivität und Spezifität für verschiedene Grenzwerte ins Verhältnis gesetzt werden. Die Auswertung der entsprechenden AUC-Werte (Area under the curve) erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen für die Interpretation nach Hosmer und Lemeshow (Hosmer and Lemeshow, 2000):

- $AUC = 0,5$  → keine Unterscheidungsfähigkeit
- $0,7 \leq AUC < 0,8$  → akzeptable Unterscheidungsfähigkeit
- $0,8 \leq AUC < 0,9$  → ausgezeichnete Unterscheidungsfähigkeit
- $AUC \geq 0,9$  → herausragende Unterscheidungsfähigkeit

Sensitivität und Spezifität aus den ROC-Analysen dienten ebenfalls der Bestimmung der jeweiligen optimalen Schwellenwerte unter Zuhilfenahme des Youden-Index ( $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ ), der Sensitivität und Spezifität gleich wichtet. Die optimalen Schwellenwerte der verschiedenen Messwerte wurden nur anhand der nach 10 Tagen

ermittelten, klinischen Daten (HB°) berechnet. Voraussetzung für die Berechnung eines Schwellenwertes war, dass sich zuvor eine Tendenz ( $p < 0,1$ ) bzw. ein Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zwischen dem Parameter und der nach 10 Tagen ermittelten klinischen Fazialis-Daten zeigte. Die Aussagekraft der ermittelten Grenzwerte wurde unter Zuhilfenahme des Exakten Tests nach Fisher untersucht. Von der Anwendung eines Chi-Quadrat-Tests wurde aufgrund des Auftretens von Zellohäufigkeiten  $< 5$  Abstand genommen.

Um die Vorhersagekraft der verschiedenen intraoperativen Parameter vergleichen zu können, erfolgte die Berechnung der statistischen Kennwerte, der Youden-Indices und der diagnostischen Odds Ratios (DOR) anhand der nach 10 Tagen ermittelten, klinischen Daten (HB°). Die DOR ist eine Maßzahl für die diskriminatorische Fähigkeit eines Tests und dient dem Vergleich verschiedener diagnostischer Tests. Ein höherer DOR weist auf eine bessere diskriminatorische Fähigkeit des Testes hin. Sie wird wie folgt berechnet:

$$\text{DOR} = \frac{\text{Erkrankte mit Alarm} \div \text{Gesunde mit Alarm}}{\text{Erkrankte ohne Alarm} \div \text{Gesunde ohne Alarm}}$$

Diese Doktorarbeit dient der explorativen Datenauswertung und stellt eine Pilotstudie dar. Die Studie dient dazu, Tendenzen und mögliche Zusammenhänge zu finden. Trotz der Analyse verschiedener Kriterien jedes Monitoringsystems wurden deshalb die ermittelten p-Werte nicht für multiple Tests adjustiert, da potentielle Zusammenhänge im Rahmen dieser Pilotstudie nicht durch zu strenge Signifikanzschranken, welche zwangsläufig bei der Adjustierung von multiplen Tests auftreten, maskiert werden sollten.

### 3.5.1 Transkranielle Stimulation/ MEP

Um einen Zusammenhang zwischen den motorisch evozierten Potentialen und der Schwere einer postoperativen Fazialisparese nachzuweisen, wurden mehrere Parameter untersucht. Dazu gehörte die Nachweisbarkeit eines MEP's am OP-Ende. Ebenfalls wurde der Zusammenhang zwischen der postoperativen Fazialisparese und dem Quotienten aus der MEP-Amplitude am OP-Ende zur MEP-Amplitude nach Liquorablass (=Amplituden-Verhältnis) berechnet. Zuletzt wurde auch die Latenzdifferenz zwischen OP-Ende und Liquorablass untersucht.

In die statistische Auswertung wurden ausschließlich Patienten mit messbaren Potenzialen nach Liquorablass (MEP-Amplitudenverhältnis) bzw. mit einer messbaren Latenz nach Liquorablass und am Ende der OP (MEP-Latenz) einbezogen. Ebenfalls wurden alle Patienten mit einer MEP-Latenz von  $< 12$  ms nach Liquorablass aus der Studie ausgeschlossen, da hier eine periphere Überleitung nicht ausgeschlossen werden kann.

Es erfolgte eine Schwellenwertberechnung des Amplituden-Verhältnisses und der

Latenzdifferenz zur bestmöglichen Unterscheidung zwischen einer schweren und einer schwachen/fehlenden Fazialisparese anhand der entsprechenden ROC-Kurven (HB-Grad nach 10 Tagen). Dabei wurden für die Zwecke der Auswertung Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet. In der Literatur ist häufig der Schwellenwert von 50 % Restamplitude beschrieben (Akagami et al., 2005; Acioly et al., 2013). Dieser Schwellenwert wurde ebenfalls anhand dieser Stichprobe überprüft.

### 3.5.2 Direktstimulation

Um einen Zusammenhang zwischen der Direktstimulation und der Schwere einer postoperativen Fazialisparese nachzuweisen, wurden die in der Literatur genutzten Standardparameter (Turel et al., 2014) der Direktstimulation untersucht. Ein Parameter ist das Verhältnis aus der Amplitude proximal zu distal (=Amplituden-Verhältnis). Als zweiter Parameter wurde die Latenzdifferenz der distal und proximal abgeleiteten Summenaktionspotenziale untersucht.

### 3.5.3 Hallenser Ampel

Mittels ROC-Analyse wurde ein potenzieller Zusammenhang zwischen der visuellen Traintime und dem postoperativen Schweregrad der Fazialisparese untersucht. Zusätzlich erfolgte eine Ermittlung des optimalen Schwellenwertes zur Unterscheidung der klinischen Schwere einer Fazialisparese nach 10 Tagen, wiederum mit einer Gleichgewichtung von Sensitivität und Spezifität. Dieser Schwellenwert wurde mit einem Exakten Test nach Fisher geprüft.

### 3.5.4 Multimodales Monitoring

Nachdem die Zusammenhänge zwischen der postoperativen Fazialisfunktion und den MEP's, der Direktstimulation und der Traintime einzeln untersucht wurden, sollten geeignete Kombinationen analysiert werden. Als Kriterien für das Auslösen eines intraoperativen Alarms wurden die zuvor berechneten Schwellenwerte genutzt. Erst beim Überschreiten der Schwellenwerte beider Kombinationspartner sollte ein Alarm ausgelöst werden. In die Berechnungen einbezogen wurden ausschließlich Patienten, die mit Hilfe beider Verfahren zuverlässig überwacht werden konnten. Ein Aufschluss über eine potenzielle Fehlalarmreduktion durch multimodales Monitoring wurde durch einen Vergleich der jeweiligen positiv prädiktiven Werte (PPW) erbracht.

### 3.5.5 Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate

Um den Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate zu untersuchen, wurden die Probanden entsprechend dieses Kriteriums in zwei Gruppen eingeteilt. Anhand der jeweiligen Gruppe wurde der positiv prädiktive Wert und dessen 95 % - Konvidenzintervall des jeweiligen Monitoringsystems mit den entsprechenden optimalen Schwellenwerten berechnet und verglichen. Dies erfolgte sowohl anhand der Fazialisparese nach 10 Tagen als auch nach 3 Monaten.

Zusätzlich wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests mögliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne separat verlaufenden N. intermedius untersucht. Ein Mann-Whitney-U-Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test, der Daten zweier Stichproben vergleicht und potentielle Unterschiede der Gruppen berechnet.

## **4. Ergebnisse**

Die House-Brackmann-Grade wurden präoperativ und 10 Tage postoperativ bei allen 57 Patienten bestimmt. Ein Patient ist nach 3 Monaten nicht zur geplanten Nachkontrolle erschienen. Daher konnte der Grad der Fazialisparese nach 3 Monate von nur 56 Patienten erhoben werden. Präoperativ wiesen 43 Patienten HB°1 und 14 Patienten HB°2 auf. Zehn Tage postoperativ zeigten sich 14 Patienten mit HB°1, 19 Patienten mit HB°2, 9 Patienten mit HB°3, 4 Patienten mit HB°4, 7 Patienten mit HB°5 und 4 Patienten mit HB°6. Nach 3 Monaten zeigten sich bei der Kontrolle 29 Patienten mit HB°1, 15 Patienten mit HB°2, 5 Patienten mit HB°3 und 7 Patienten mit HB°4. Kein Patient wies nach 3 Monaten einen HB-Grad schlechter als 4 auf. Insgesamt 8 Patienten, bei denen zuletzt noch eine Fazialisparese bestand ( $> \text{HB}^{\circ}1$ ), sind zur Nachkontrolle nach einem Jahr nicht erschienen. Somit konnte der HB-Grad nach einem Jahr von nur 49 Patienten erfasst werden. Nach einem Jahr ergaben sich die HB-Grade wie folgt: 39 Patienten hatten keine Fazialisparese (HB°1), 5 Patienten zeigten eine Fazialisparese HB°2 und ebenfalls 5 Patienten litten nach einem Jahr noch an einer Fazialisparese HB°3. Bei keinem Patienten wurde nach einem Jahr eine Fazialisparese  $> \text{HB}^{\circ}3$  diagnostiziert. Ein separat verlaufender N. intermedius konnte bei 26 Patienten intraoperativ identifiziert werden. Bei den restlichen 31 Patienten hingegen zeigte sich keine Aufspaltung des N. facialis. (Patientenmerkmale, Tabelle 20, Anhang).

Tabelle 3: Ergebnisübersicht, Zusammenhänge zwischen intraoperativ gemessenen Parametern (transkranielle Stimulation, Direktstimulation und Hallenser Ampel) und der postoperativen Fazialisparese

Legende: [] = 95 % - Konfidenzintervall

INTRAOPERATIVER PARAMETER	FAZIALISPARESE 10 TAGE POSTOPERATIV KLINISCHE EINTEILUNG – HB° 1-3 VS. HB° 4-6				FAZIALISPARESE 3 MONATE POSTOPERATIV KOSMETISCHE EINTEILUNG – HB° 1-2 VS. HB° 3-6			
	Statistische Ergebnisse	Patientenzahl			Statistische Ergebnisse	Patientenzahl		
		Gesamt	HB° 1-3	HB° 4-6		Gesamt	HB° 1-2	HB° 3-6
<b>VORHANDENSEIN EINES MEP AM OP-ENDE</b>	p = 0,067; Exakter Test nach Fischer	44	33	11	p = 0,104; Exakter Test nach Fischer	43	35	8
<b>MEP- AMPLITUDEN- VERHÄLTNIS</b>	p = 0,02; AUC= 0,74 [0,56-0,92]; ROC	44	33	11	p = 0,061; AUC= 0,71 [0,5-0,93]; ROC	43	35	8
<b>MEP-AMPLITUDEN-SCHWELLENWERT &lt; 17,7 %</b>	p = 0,003; Exakter Test nach Fischer	44	33	11	p = 0,004; Exakter Test nach Fischer	43	35	8
<b>MEP-AMPLITUDEN-SCHWELLENWERT &lt; 50 %</b>	p = 0,006; Exakter Test nach Fischer	44	33	11	p = 0,05; Exakter Test nach Fischer	43	35	8
<b>MEP- LATENZDIFFERENZ</b>	p = 0,026; AUC= 0,14 [0,0-0,34]; ROC	28	24	4	p = 0,041; AUC= 0,05 [0-0,23]; ROC	28	25	3
<b>MEP-LATENZDIFFERENZ-SCHWELLENWERT &gt; 0,75 ms</b>	p = 0,022; Exakter Test nach Fischer	28	24	4	p = 0,006; Exakter Test nach Fischer	28	25	3
<b>DIREKTSTIMULATION- AMPLITUDEN-VERHÄLTNIS</b>	p = 0,165; AUC= 0,65 [0,43-0,88]; ROC	35	25	10	p = 0,146; AUC= 0,67 [0,44-0,91]; ROC	35	27	8
<b>DIREKTSTIMULATION- LATENZDIFFERENZ</b>	p = 0,266; AUC= 0,63 [0,42-0,84]; ROC	34	25	9	p = 0,085; AUC= 0,71 [0,51-0,92]; ROC	34	27	7
<b>VISUELLE TRAI NTIME vTT</b>	p = 0,013; AUC= 0,72 [0,57-0,86]; ROC	57	42	15	p = 0,088; AUC= 0,66 [0,50-0,83]; ROC	56	44	12
<b>vTT SCHWELLENWERT &gt; 0,485 s</b>	p = 0,011; Exakter Test nach Fischer	57	42	15	p = 0,079; Exakter Test nach Fischer	56	44	12
<b>vTT &gt; 0,485 s UND MEP-AMPLITUDE &lt; 17,7 %</b>	P < 0,0001; Exakter Test nach Fischer	44	33	11	p = 0,0004; Exakter Test nach Fischer	43	35	8

## 4.1 Transkranielle Stimulation/ MEP

### 4.1.1 Deskriptive Datenanalyse

Bei 50 Patienten von insgesamt 57 Studienpatienten wurde die transkranielle Stimulation erfolgreich durchgeführt. Bei 6 dieser 57 Patienten konnte eine periphere Überleitung nicht sicher ausgeschlossen werden und die gemessenen Daten wurden bei der statistischen Auswertung exkludiert. Bei einem weiteren Probanden erfolgte nach dem Liquorablass keine transkranielle Stimulation, wodurch der individuelle Bezugswert für die statistische Berechnung fehlte. Dieser Patient konnte entsprechend nicht in die Analyse einbezogen werden.

Die motorisch evozierten Potenziale wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten abgeleitet: zu Beginn der Operation, nach Liquorablass und am Ende der OP. Die Ableitung der MEP's erfolgte am M. orbicularis oculi und am M. orbicularis oris. Bei nur 14 von 50 Patienten (28 %) konnte am M. orbicularis oculi zu OP-Beginn ein Potential gemessen werden. Nach dem Ablassen des Liquors gingen insgesamt 4 weitere Reizantworten verloren. Somit war eine intraoperative Überwachung des N. facialis am M. orbicularis oculi bei 10 von 50 Patienten (20 %) möglich. Die transkranielle Stimulation des motorischen Areals des M. orbicularis oris hingegen generierte zu OP-Beginn bei allen 50 Patienten eine Reizantwort (100 %). Nach dem Ablassen des Hirnwassers ließen sich bei 6 Patienten keine evozierten Potenziale mehr am M. orbicularis oris ableiten. Somit konnten bei insgesamt 44 von 50 Patienten (88 %) nach Liquorablass ein MEP des M. orbicularis oris erfasst werden. Angesichts der von OP-Beginn an nur selten erfolgreichen Evozierung eines MEP's im M. orbicularis oculi erfolgte die statistische Auswertung der MEP's ausschließlich in Hinblick auf die Potenziale des M. orbicularis oris (Messdaten MEP, Tabelle 21, Anhang).

Die Spannweiten und Mittelwerte der in die Statistik einbezogener MEP-Latenzen und MEP-Amplituden des M. orbicularis oris sind in Tabelle 4 zu finden.

*Tabelle 4: MEP-Amplituden und Latenzen des M. orbicularis oris aller in die Statistik einbezogener Patienten*

		OP-BEGINN	NACH LIQUORABLASS	OP-ENDE
<b>LATENZ</b>	Werte	12,1ms – 97ms	12,1ms – 21,4ms	13,1ms- 22,6ms
	Mittelwert	17,83ms	15,8ms	10,45ms
<b>AMPLITUDE</b>	Werte	22,1µV -720 µV	11,9µV – 993µV	0µV – 473µV
	Mittelwert	292,04µV	312,5µV	130,09µV

#### 4.1.2 Vorhandensein eines MEP's zu OP-Ende

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem Nachweis eines MEP's am Ende der OP und der Schwere einer postoperativen Fazialisparese in der Subgruppe der Patienten mit einem messbaren MEP nach Liquorablass. Es konnte die Tendenz zu einem besseren klinischen Outcome nach 10 Tagen bei Patienten mit vorhandenem MEP am Ende der OP gezeigt werden (10 Tage:  $p = 0,067$ ; 3 Monate:  $p = 0,104$ ; Tabelle 3 und Tabelle 5). Die entsprechenden statistischen Kennwerte, der Youden-Index und der diagnostische Odds Ratio (DOR) in Bezug auf die Schwere der Fazialisparese nach 10 Tagen sind in Tabelle 6 aufgelistet.

*Tabelle 5: Schwere der Fazialisparese 10 Tage postoperativ in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines MEP zu OP-Ende*

	HB °1-3	HB° 4-6
KEIN ALARM, MEP VORHANDEN ZU OP-ENDE	24	4
ALARM, KEIN MEP AM ENDE DER OP	9	7
<b>P = 0,067</b>		

*Tabelle 6: Statistische Kennwerte, Youden-Index und diagnostische Odds Ratio in Bezug auf Tabelle 5*

	WERT	95 % - KONFIDENZINTERVALL
SENSITIVITÄT	63,64 %	30,79 % - 89,07 %
SPEZIFITÄT	72,73 %	54,48 % - 86,7 %
PPW	43,75 %	27,58 % - 61,37 %
NPW	85,71 %	72,76 % - 93,09 %
YOUDEN-INDEX	0,36	-
DOR	4,67	1,1 - 19,85

#### 4.1.3 MEP-Amplituden-Verhältnis

Die MEP-Amplituden-Verhältnisse (MEP OP-Ende zu MEP nach Liquorablass) zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zur postoperativen Schwere der Fazialisparese nach 10 Tagen ( $p = 0,02$ ; Tabelle 3). Dieser statistisch signifikante Zusammenhang war nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar. Hier zeigten die MEP-Amplituden-Verhältnisse bei höheren Werten nur noch eine Tendenz zu einem besseren klinischen Outcome ( $p = 0,06$ ; Tabelle 3). Laut entsprechender AUC-Werte bietet das MEP-Amplitudenverhältnis dennoch nur eine akzeptable Unterscheidungsfähigkeit in Bezug auf die klinische Fazialisparese nach 10 Tagen und 3 Monaten (10 Tage:  $AUC = 0,74$ ; 3 Monate:  $AUC = 0,71$ ; Tabelle 3).

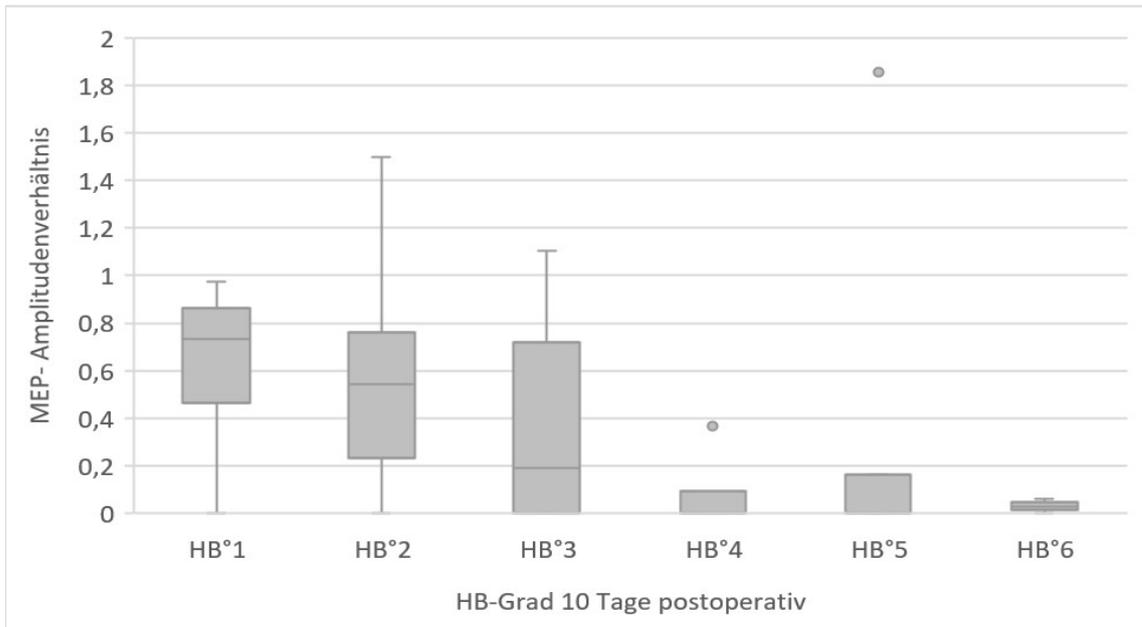


Abbildung 3: MEP-Amplitudenverhältnis in Bezug auf die 10 Tage postoperativen HB-Grade; Box-Plot durch oberes und unteres Quartil begrenzt, horizontale Linie im Boxplot = Median, Antenne = Messwerte im 1,5-fachen Interquartilsabstand, Punkte außerhalb der Antennen= Ausreißer

#### 4.1.4 MEP-Amplituden-Verhältnis: Schwellenwert

Anhand der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte der ROC-Analysen (klinischer Schweregrad der Fazialisparese nach 10 Tagen zu MEP-Amplituden-Verhältnis) wurde der beste Schwellenwert zur Unterscheidung der Schwere einer postoperativen Fazialisparese mittels des Youden-Index berechnet. Hier ergab sich ein optimaler Schwellenwert bei einer Restamplitude von 17,7 %. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem MEP-Amplitudenerhalt von 17,7 % und der postoperativen Fazialisparese nach 10 Tagen und nach 3 Monaten (10 Tage:  $p = 0,003$ ; 3 Monate:  $p = 0,004$ ; Tabelle 3 und Tabelle 7). Die entsprechenden statistischen Kennwerte, der Youden-Index und die diagnostische Odds Ratio in Bezug auf die Schwere der Fazialisparese nach 10 Tagen sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 7: Schwere der Fazialisparese 10 d postoperativ in Abhängigkeit vom MEP-Amplituden-Verhältnis, Schwellenwert < 17,7 %

	HB°1-3	HB° 4-6
KEIN ALARM, AMPLITUDEN-VERHÄLTNIS $\geq 17,7$ %	24	2
ALARM, AMPLITUDEN-VERHÄLTNIS < 17,7 %	9	9
<b>P = 0,003</b>		

Tabelle 8: Statistische Kennwerte, Youden-Index und diagnostische Odds in Bezug auf Tabelle 7

	WERT	95 % KONVIDENZINTERVALL
SENSITIVITÄT	81,82 %	48,22 % - 97,72 %
SPEZIFITÄT	72,73 %	54,48 % - 86,70 %
PPW	50,00 %	34,91 % - 65,09 %
NPW	92,31 %	77,10 % - 97,72 %
YOUDENINDEX	0,55	-
DOR	12	2,16 – 66,55

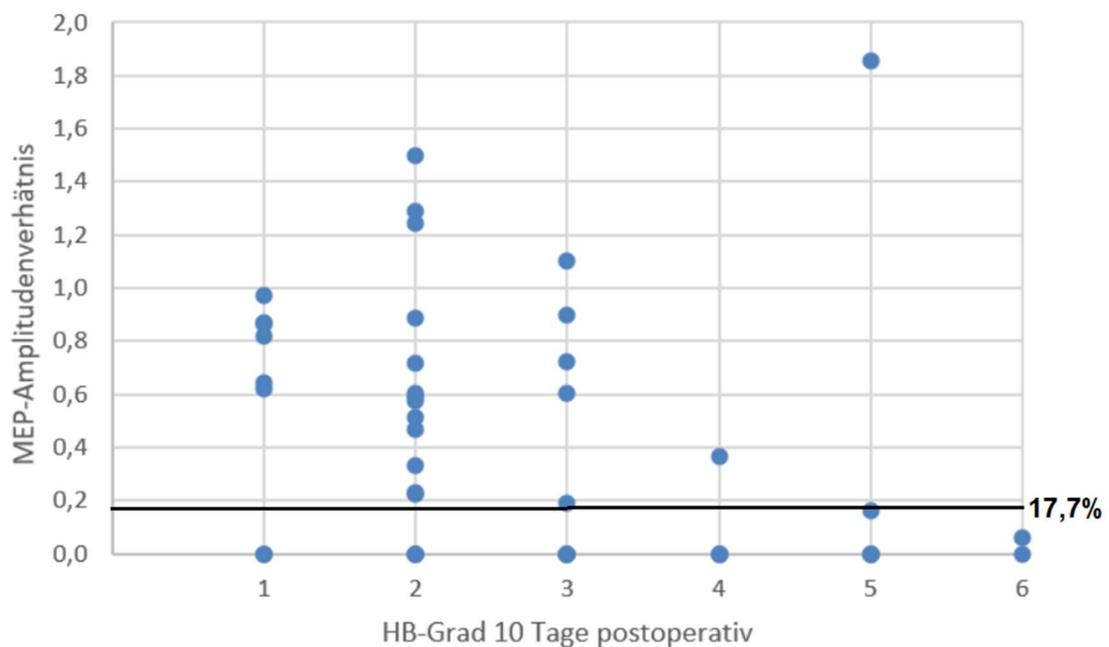


Abbildung 4: MEP- Amplitudenverhältnis in Bezug auf die 10 Tage postoperative Fazialisparese; 17,7 % Schwellenwert

Der klinisch häufig angewandte Schwellenwert von 50 % zeigt einen statistischen Zusammenhang zur postoperativen Fazialisparese nach 10 Tagen ( $p = 0,006$ ; Tabelle 3 und Tabelle 9). Nach 3 Monaten zeigt sich weiterhin eine Tendenz zwischen dem MEP-Amplitudenerhalt von  $> 50 \%$  und einer milden postoperativen Fazialisparese, der signifikante Zusammenhang geht jedoch verloren ( $p = 0,05$ ; Tabelle 3). Die diagnostische Odds Ratio (10 d postoperativ) lag bei dem Grenzwert von 50 % bei 13,57 (95% KI = 1,55 – 118,68; Tabelle 10), bei 17,7 % hingegen bei 12 (95 % KI = 2,16 – 66,55; Tabelle 8).

Tabelle 9: Schwere der Fazialisparese 10 d postoperativ in Abhängigkeit vom MEP-Amplituden-Verhältnis, Schwellenwert < 50 %

	HB°1-3	HB° 4-6
KEIN ALARM, AMPLITUDEN-VERHÄLTNIS $\geq$ 50 %	19	1
ALARM, AMPLITUDEN-VERHÄLTNIS < 50 %	14	10
P = 0,006		

Tabelle 10: Statistische Kennwerte, Youden-Index und diagnostische Odds Ratio in Bezug auf Tabelle 9

	WERT	95 % KONVIDENZINTERVALL
SENSITIVITÄT	90,91 %	58,72 % - 99,77 %
SPEZIFITÄT	57,58 %	39,22 % - 74,52 %
PPW	41,67 %	31,52 % - 52,57 %
NPW	95,00 %	74,13 % - 99,21 %
YOUDENINDEX	0,49	-
DOR	13,57	1,55 - 118,68

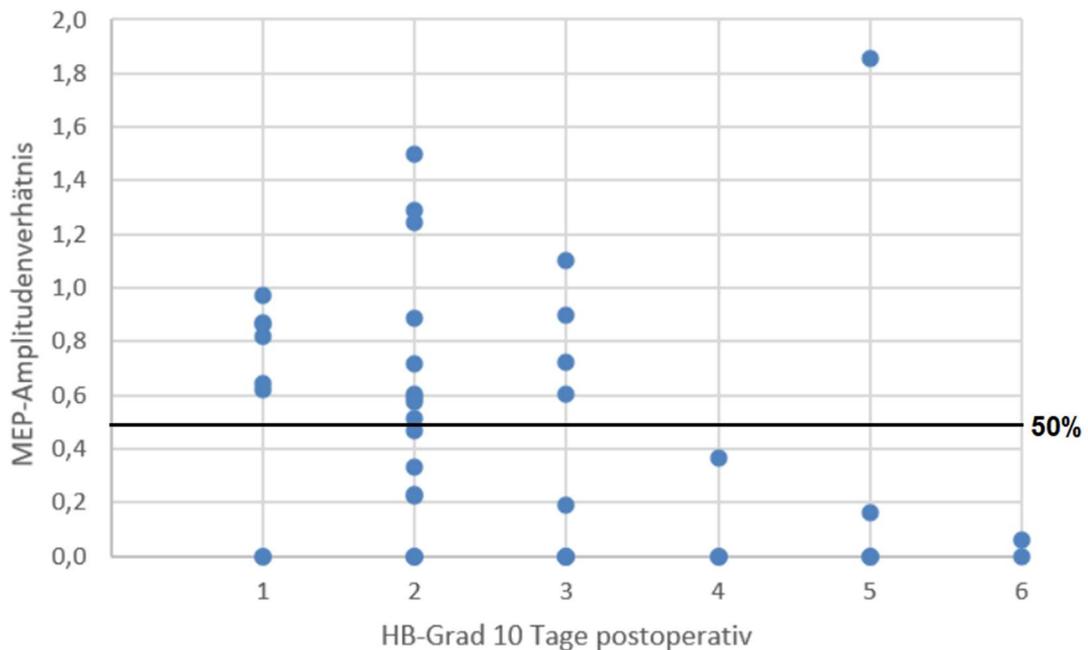


Abbildung 5: MEP- Amplitudenverhältnis in Bezug auf die 10 Tage postoperative Fazialisparese; 50 % Schwellenwert

#### 4.1.5 MEP-Latenzdifferenz

Bei 28 Patienten waren MEP's > 12 ms nach Liquorablass und am OP-Ende nachweisbar und ermöglichten eine Auswertung der Latenzdifferenzen (Latenz OP-Ende – Latenz nach Liquorablass). Von diesen 28 Patienten zeigten 10 Patienten eine Latenzabnahme nach der OP. Mittels ROC-Kurve konnte ein Zusammenhang zwischen der Latenzdifferenz (10 Tage:  $p = 0,026$ ; 3 Monate:  $p = 0,012$ ; Tabelle 3) und der Schwere einer postoperativen Fazialisparese nach 10 Tagen und nach 3 Monaten nachgewiesen werden. Trotz der signifikanten Zusammenhänge zwischen der Latenzdifferenz und dem postoperativen Outcome bietet die Latenzdifferenz entsprechend der AUC-Werte keine Unterscheidungsfähigkeit bezüglich der Schwere einer Fazialisparese (10 Tage:  $AUC = 0,14$ ; 3 Monate:  $AUC = 0,05$ ).

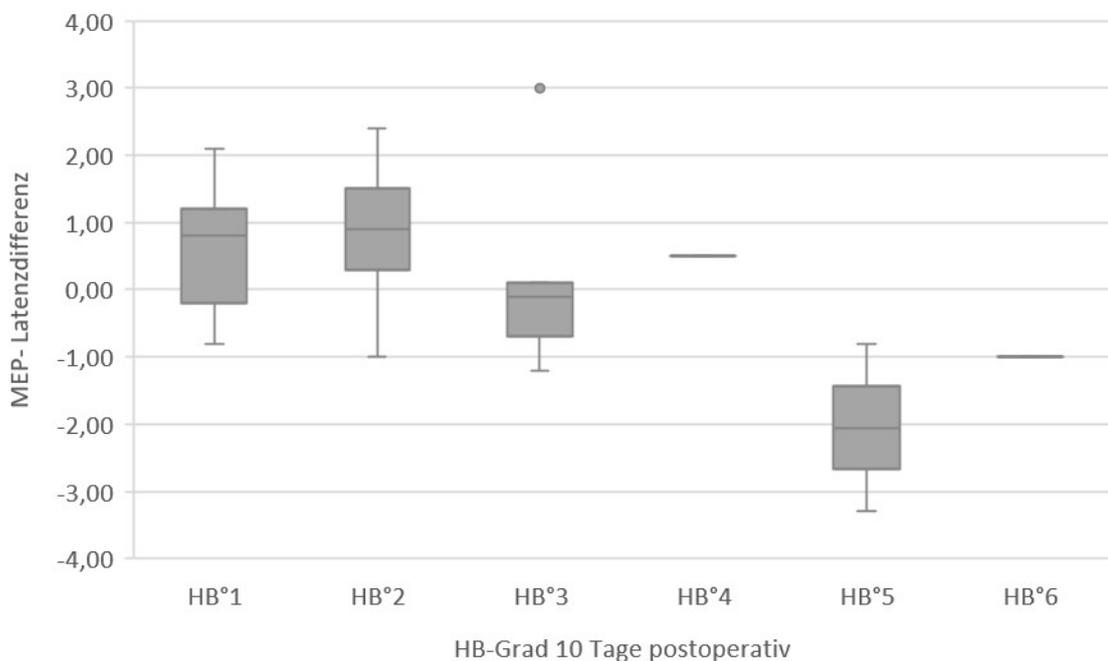


Abbildung 6: MEP-Latenzdifferenz (Latenz OP-Ende – Latenz nach Liquorablass) in Abhängigkeit des HB-Grades 10 d postoperativ, Box-Plot durch oberes und unteres Quartil begrenzt, horizontale Linie im Boxplot = Median, Antenne = Messwerte im 1,5-fachen Interquartilsabstand, Punkte außerhalb der Antennen = Ausreißer

#### 4.1.6 MEP-Latenzdifferenz: Schwellenwert

Anhand der AUC-Werte von  $< 0,5$  wird deutlich, dass sich der tatsächliche Zusammenhang genau entgegengesetzt des vermuteten Zusammenhangs verhält. Um eine Schwellenwertberechnung des tatsächlichen Zusammenhangs durchführen zu können, wurde der vermutete Zusammenhang umgedreht und der Schwellenwert anhand der neu berechneten AUC-Werte ermittelt. Hierfür ergab sich eine Latenzzunahme von  $> 0,75$  ms. Anhand eines Exakten Test nach

Fischer zeigt sich beim Überschreiten des Grenzwertes, also bei einer Latenzzunahme von > 0,75 ms am Ende der OP paradoxerweise ein statistischer Zusammenhang zu einem besseren klinischen Outcome nach 10 Tagen und nach 3 Monaten (10 Tage: p = 0,022; 3 Monate: p = 0,006; Tabelle 3 und Tabelle 11).

*Tabelle 11: Schwere der Fazialisparese 10 d postoperativ in Abhängigkeit von der MEP-Latenzdifferenz, Schwellenwert > 0,75 ms*

	HB°1-3	HB° 4-6
<b>KEIN ALARM, LATENZDIFFERENZ &gt; 0,75 ms</b>	21	1
<b>ALARM, LATENZDIFFERENZ ≤ 0,75 ms</b>	3	3
<b>P = 0,022</b>		

*Tabelle 12: Statistische Kennwerte, Youden-Index und diagnostische Odds Ratio in Bezug auf Tabelle 11*

	WERT	95 % KONVIDENZINTERVALL
<b>SENSITIVITÄT</b>	75 %	19,41 % - 99,37 %
<b>SPEZIFITÄT</b>	87,5 %	67,64 % - 97,34 %
<b>PPW</b>	50 %	23,14 % - 76,86 %
<b>NPW</b>	95,45 %	79,26 % - 99,14 %
<b>YOUDENINDEX</b>	0,63	-
<b>DOR</b>	21	1,61 – 273,35

## 4.2 Direktstimulation

### 4.2.1 Deskriptive Datenanalyse

Intraoperativ wurde bei 37 Patienten eine Direktstimulation des N. facialis durchgeführt. Bei den restlichen 20 Patienten wurde der N. facialis nicht direkt stimuliert und es konnten keine entsprechenden Daten erhoben werden: Bei den ersten sieben Patienten erfolgte keine Direktstimulation, da die Direktstimulation erst ab Oktober 2015 als weitere Methode des Fazialismonitoring in die Studie integriert wurde. Bei 4 weiteren Patienten konnten aufgrund technischer Defekte keine Messwerte ermittelt werden. Ebenfalls erfolgte aus logistischen Gründen bei 11 Patienten keine proximal-distal-Stimulation bzw. keine Aufzeichnung der Antworten.

Es zeigten sich topographische Unterschiede bei der Zuverlässigkeit der Messungen. Bei zwei Patienten war die Ableitung eines elektrischen Potentials am M. orbicularis oris nach erfolgter

distaler Stimulation aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht möglich. Im Vergleich dazu konnten bei 4 Patienten am M. orbicularis oculi und bei 4 Patienten am M. nasalis keine vollständigen Daten abgeleitet werden. Die statistische Analyse erfolgte ausschließlich anhand der Messdaten des M. orbicularis oris (Messdaten der Direktstimulation, Tabelle 22, Anhang). Die Amplituden des Summenaktionspotentials des M. orbicularis oris zeigten nach der proximalen Stimulation des N. facialis Werte zwischen 6,2 und 1313,1  $\mu\text{V}$ , im Durchschnitt lag die gemessene Spannung bei 334,7  $\mu\text{V}$ . Die gemessenen Latenzen lagen nach proximaler Stimulation zwischen 2,54 ms und 14,47 ms, im Durchschnitt bei 5,97 ms. Nach einer distalen Stimulation hingegen zeigten sich Amplituden zwischen 29  $\mu\text{V}$  und 2053  $\mu\text{V}$ , der Durchschnitt lag hier mit 604,5  $\mu\text{V}$  höher als bei der proximalen Stimulation. Die Latenzen nach einer distalen Stimulation lagen zwischen 3,9 ms und 6,3 ms. Die durchschnittliche Latenz belief sich auf 5,0 ms und ist somit geringer als bei einer proximalen Stimulation.

#### 4.2.2 Amplituden-Verhältnis

Die Schwere einer postoperativen Fazialisparese zeigte in der Gruppe der 35 untersuchten Patienten keinen Zusammenhang mit dem Amplituden-Verhältnis der Direktstimulation (10 Tage:  $p = 0,165$ ; 3 Monate:  $p = 0,146$ ; Tabelle 3). Auf eine Schwellenwertbestimmung wurde entsprechend verzichtet.

#### 4.2.3 Latenzdifferenzen

Die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Latenzdifferenz und der Schwere der postoperativen Fazialisparese erfolgte anhand der Messdaten von 34 Patienten. Bei einem Patienten konnte keine Reizantwort nach erfolgter proximaler Direktstimulation abgeleitet und somit die Latenzdifferenz nicht ausgewertet werden. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Latenzdifferenz der Direktstimulation und der Fazialisparese nach 10 Tagen ( $p = 0,266$ ; Tabelle 3). Nach 3 Monaten zeigte sich ausschließlich eine statistische Tendenz ( $p = 0,085$ ; Tabelle 3). Auf eine Schwellenwertbestimmung wurde verzichtet.

## 4.3 Hallenser Ampel

### 4.3.1 Deskriptive Datenanalyse

Die visuelle Traintime (vTT) konnte bei 57 Probanden erfasst werden (Messwerte der vTT, Tabelle 23, Anhang). Bei Patient Nr. 12 war die visuelle Traintime aufgrund fast kontinuierlicher Muster in multiplen Kanälen nicht adäquat auswertbar. Die mittlere Traintime dieses Patienten wurde auf einen Schätzwert von 1000 s festgesetzt. Dieser Wert unterschätzt die tatsächlich aufgetretene Traintime, liegt jedoch über allen anderen Messwerten, wodurch die (nicht-parametrische) statistische Auswertung aufgrund der erhaltenen Rangordnung nicht beeinträchtigt wird. Die ausgemessene mittlere visuelle Traintime lag zwischen 0 s bis 1000 s. Die durchschnittlich gemessene visuelle Traintime pro Kanal lag bei 83,58 s.

### 4.3.2. Visuelle Trainzeit

ROC-Analysen zeigten einen klaren Zusammenhang zwischen der vTT und der postoperativen Schwere einer Fazialisparese nach 10 Tagen ( $p = 0,013$ ; Tabelle 3). Dieser Zusammenhang ist nach 3 Monaten weniger deutlich ( $p = 0,088$ ; Tabelle 3) ausgeprägt. Die berechneten AUC-Werte zeigten eine akzeptable Einschätzung der postoperativen Schwere einer Fazialisparese nach 10 Tagen (AUC= 0,72; Tabelle 3).

### 4.3.3 Schwellenwert vTT

Auch bei der visuellen Traintime wurde anhand der ROC-Kurven-Daten (HB° nach 10 Tagen) und anhand des Youden-Index der beste Schwellenwert zur Unterscheidung der Schwere einer postoperativen Fazialisparese berechnet (Abbildung 7). Dieser konnte bei  $vTT > 0,485$  s festgesetzt werden. Ein Exakter Test nach Fisher bestätigte diesen Grenzwert und dessen Zusammenhang zum Schweregrad der Fazialisparese nach 10 Tagen ( $p = 0,011$ ; Tabellen 3 und 13). Anhand der HB-Grade nach 3 Monaten zeigt die vTT beim Überschreiten des Grenzwertes nur noch eine Tendenz zu einem schlechteren klinischen Outcome ( $p = 0,079$ ; Tabelle 3).

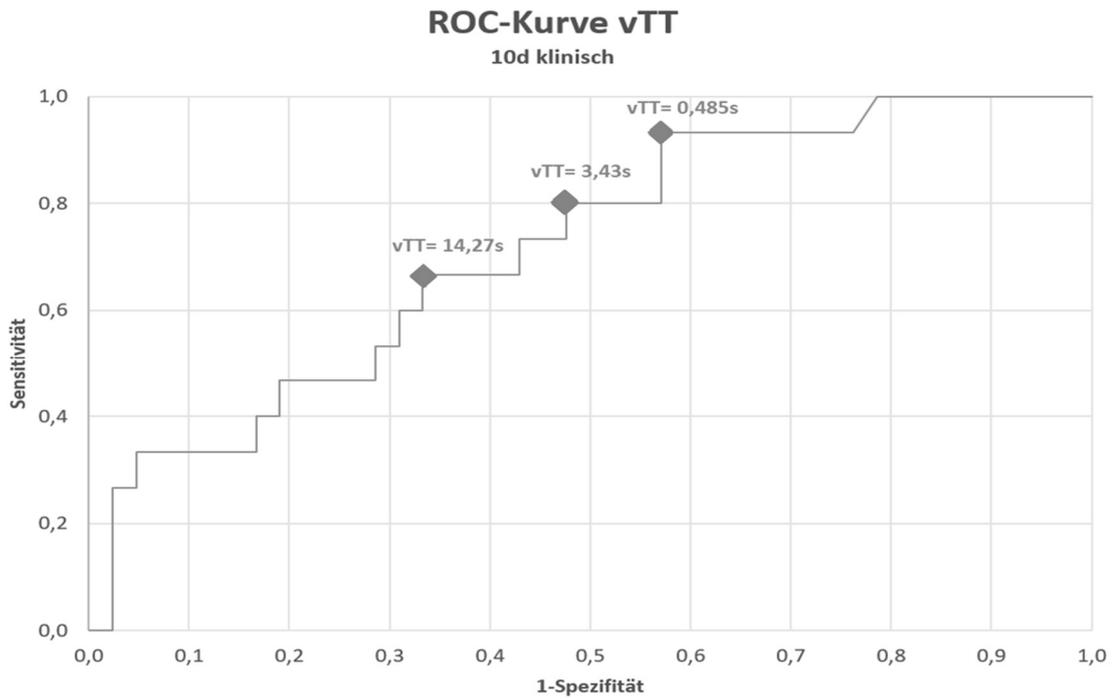


Abbildung 7: ROC-Kurve der vTT (Fazialisparese 10 Tage postoperativ) mit den drei besten Schwellenwerten

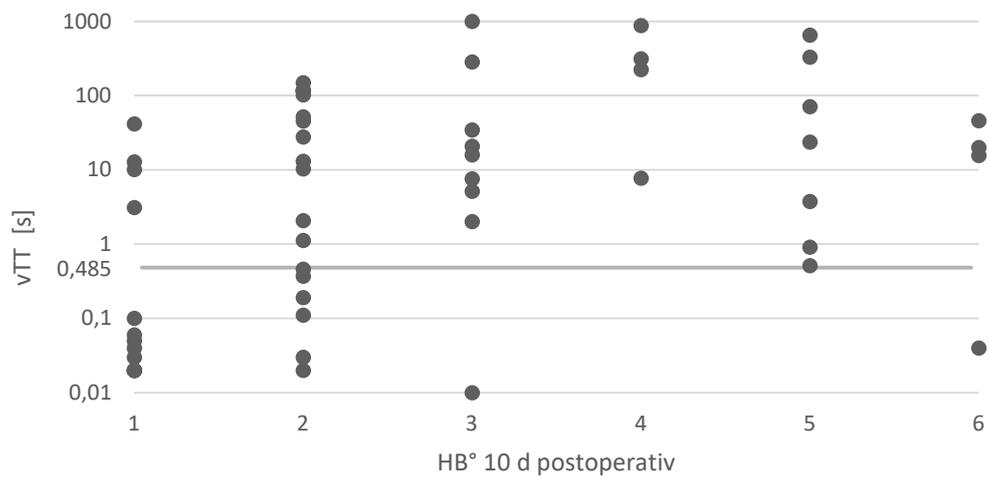


Abbildung 8: Messwerte der vTT in Bezug auf den 10 d postoperativen HB-Grad, Grenzwert 0,485s

*Tabelle 13: Schwere der Fazialisparese 10 d postoperativ in Abhängigkeit von der vTT, Schwellenwert vTT > 0,485 s*

	HB° 1-3	HB° 4-6
KEIN ALARM; vTT ≤ 0,485 s	18	1
ALARM; vTT > 0,485 s	24	14
P-WERT = 0,011		

*Tabelle 14: Statistische Kennwerte, Youden-Index und diagnostische Odds Ratio in Bezug auf Tabelle 13*

	WERT	95 % KONVIDENZINTERVALL
SENSITIVITÄT	93,33 %	68,05 % - 99,83 %
SPEZIFITÄT	42,86 %	27,72 % - 59,04 %
PPW	36,84 %	30,28 % - 43,92 %
NPW	94,74 %	72,41 % - 99,20 %
YOUDENINDEX	0,36	
DOR	10,5	1,26 – 87,38

## 4.4 Multimodales Monitoring

Nachdem die Zusammenhänge zwischen der postoperativen Fazialisfunktion und den MEP, der Direktstimulation und der Traintime einzeln untersucht wurden, erfolgte die Untersuchung der Vorhersagekraft der Kombination dieser Systeme. Aufgrund des fehlenden Nachweises von signifikanten Zusammenhängen zwischen der Direktstimulation und der postoperativen Fazialisparese, wurde auf die Analyse der Kombination aus Hallenser Ampel und Direktstimulation verzichtet und diese auf die Kombination der Hallenser Ampel mit der transkraniellen Stimulation beschränkt. Die Auswertung erfolgte in einer Subgruppe von 44 Patienten, bei denen Messwerte beider Methoden vorlagen. Als „Alarm“ wurden Ergebnisse nur dann gewertet, wenn sowohl die Traintime von 0,485 s überschritten wurde als auch MEP-Amplituden unter 17,7 % vorlagen. Ein deutlicher Zusammenhang mit der postoperativen Fazialisparese zeigte sich sowohl nach 10 Tagen ( $p < 0,001$ ; Tabellen 3 und 15) als auch nach 3 Monaten ( $p < 0,001$ ; Tabelle 3). Die DOR des multimodalen Monitorings liegt bei 32,63. Im Vergleich dazu liegt die DOR bei der alleinigen Anwendung der Hallenser Ampel in der Subgruppenanalyse, also bei denselben 44 Patienten, bei 15,15 (Tabelle 17). Bei der alleinigen Anwendung des MEP-Amplitudengrenzwerts bei diesen 44 Patienten liegt die DOR bei 12. Die Ergebnisse der Hallenser Ampel zeigten in der Subgruppe eine Fehlalarmrate von 64,5 % (20

von 31 Alarmen; Tabelle 15). Der positiv prädiktive Wert lag entsprechend bei 35,5 % [95 % KI: 29,5 % - 42,0 %] (Tabelle 17). Beim multimodalen Monitoring hingegen lag die Fehlalarmrate bei 30,8 % (4 von 13 Alarmen; Tabelle 17). Der positiv prädiktive Wert des multimodalen Monitorings lag bei 69,2 % [95 % KI: 46,3 % – 85,5 %]. Die 95 % - Konfidenzintervalle beider positiv prädiktiver Werte überschneiden sich nicht und ein signifikanter Unterschied konnte gezeigt werden.

Durch das multimodale Monitoring wurden eine Fehlalarmreduktion von 33,7 % erreicht und 16 Alarme der Hallenser Ampel konnten korrigiert werden. Bei 8 dieser 16 Patienten konnte in der ergänzenden Auswertung ein separat verlaufender N. intermedius nachgewiesen werden. Jedoch wurde durch die Anwendung des multimodalen Monitorings bei 2 Patienten mit einer schweren Fazialisparese intraoperativ kein Alarm ausgelöst.

*Tabelle 15: Schwere der Fazialisparese 10 d postoperativ in Abhängigkeit der vTT in der Subgruppenanalyse des multimodalen Monitorings (44 Patienten), Schwellenwerte vTT > 0,485 s*

	HB° 1-3	HB° 4-6
<b>KEIN ALARM; VTT ≤ 0,485 S</b>	13	0
<b>ALARM; VTT &gt; 0,485 S</b>	20	11
<b>P-WERT = 0,019</b>		

*Tabelle 16: Schwere der Fazialisparese 10 d postoperativ in Abhängigkeit von der vTT und dem MEP, Schwellenwerte vTT > 0,485 s und MEP-Amplituden-Verhältnis < 17,7 %*

	HB° 1-3	HB° 4-6
<b>KEIN ALARM; VTT ≤ 0,485 S UND/ODER MEP-VERHÄLTNIS ≥ 17,7 %</b>	29	2
<b>ALARM; VTT &gt; 0,485 S UND MEP-VERHÄLTNIS &lt; 17,7 %</b>	4	9
<b>P-WERT &lt; 0,001</b>		

*Tabelle 17: Statistische Kennwerte, Youden-Index und diagnostische Odds Ratio in Bezug auf Tabelle 15 und 16*

	MULTIMODALES MONITORING (44 PATIENTEN)		HALLENSER AMPEL (44 PATIENTEN)	
	Wert	95 % Konvidenzintervall	Wert	95 % Konvidenzintervall
<b>SENSITIVITÄT</b>	81,82 %	48,22 % - 97,72 %	100 %	71,51 % - 100 %
<b>SPEZIFITÄT</b>	87,88 %	71,80 % - 95,60 %	39,39 %	22,91 % - 57,86 %
<b>PPW</b>	69,23 %	46,28 % - 85,46 %	35,48 %	29,46 % - 42 %
<b>NPW</b>	93,55 %	80,44 % - 98,08 %	100 %	-
<b>YOUDENINDEX</b>	0,70		0,39	
<b>DOR</b>	32,63	5,11 - 208,5	15,15	0,82 - 279,05

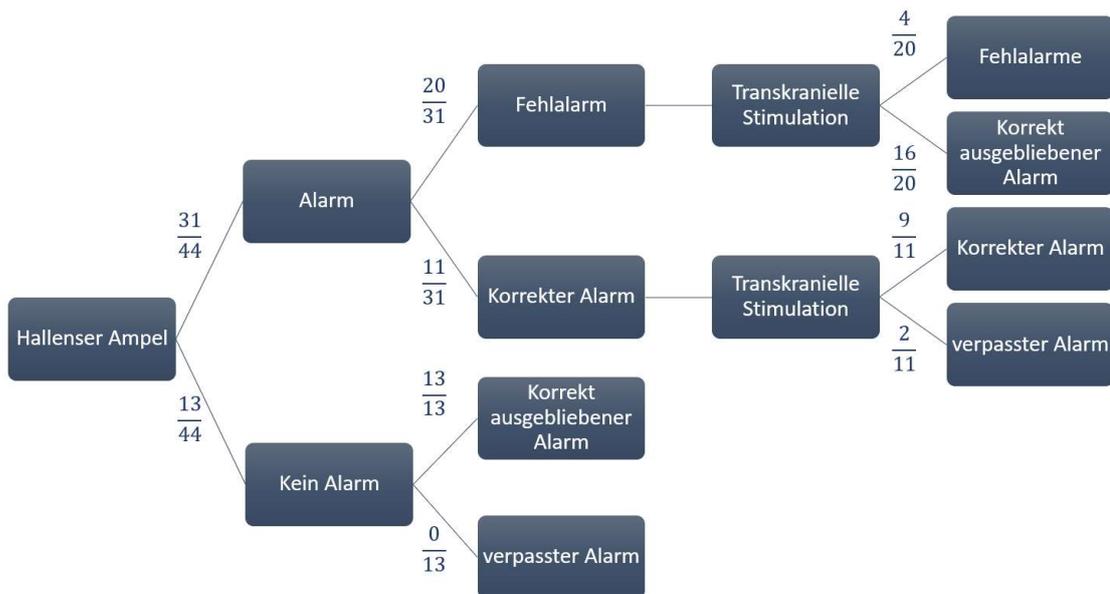


Abbildung 9: Fehlalarmreduktion durch den komplementären Einsatz der Hallenser Ampel ( $vTT > 0,485$  s) und der transkraniellen Stimulation (MEP-Amplitudenverhältnis  $< 17,7$  %)

## 4.5 Der Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate

Um den Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate zu untersuchen, wurden die Probanden entsprechend des Vorhandenseins einer Spaltung des Nerven in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Anhand der vTT konnten 57 Patienten untersucht werden: 26 Patienten mit und 31 Patienten ohne separat verlaufenden N. intermedius. Bezüglich des MEP-Monitorings konnten Messdaten von nur 44 Patienten für die statistische Auswertung genutzt werden: 19 Patienten mit und 25 Patienten ohne separat verlaufenden N. intermedius.

### 4.5.1 Visuelle Traintime

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der positiv prädiktiven Werte zwischen den Patienten mit und ohne separat verlaufenden N. intermedius nachgewiesen werden. Es zeigte sich nur eine nicht signifikante prozentuale Reduktion der Fehlalarme bei Patienten ohne separat verlaufenden N. intermedius im Vergleich zu den Patienten mit separat verlaufenden N. intermedius (Tabelle 18).

Nebenbefundlich fiel auf, dass bei fast allen Patienten mit gespaltenem N. facialis intraoperativ

ein Alarm ausgelöst wurde (84,6 %; 22 von 26 Patienten, Tabelle 18). Bei diesen Patienten betrug die durchschnittliche vTT = 163,7 s. Die Rate an postoperativen schweren Fazialispareesen bei Patienten mit einem separat verlaufenden N. intermedius lag bei 31 % (8 von 26 Patienten, Tabelle 18). Bei Patienten ohne gespaltenen Nerv hingegen wurde nur bei 16 von 31 Patienten intraoperativ ein Alarm ausgelöst (51,6 %). Die durchschnittliche mittlere visuelle Traintime lag bei vTT = 16,4 s. Hier zeigten sich 23 % postoperativ schwere Fazialispareesen (7 von 31 Patienten). Ein entsprechender Mann-Whitney-U-Test erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der vTT der Patienten mit und ohne separat verlaufenden N. intermedius ( $p < 0,001$ ). Das postoperative Outcome (HB<sup>o</sup>) dieser zwei Gruppen zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied (10 Tage:  $p = 0,347$ ; 3 Monate:  $p = 0,9$ ; 12 Monate:  $p = 0,163$ ; Mann-Whitney-U-Test).

*Tabelle 18: Fehlalarmraten der Hallenser Ampel (vTT > 0,485 s) unterteilt in Patienten mit und ohne Split-Nerv*

	GESPALTENER NERV	PATIENTEN	ALARME GESAMT	FEHLALARME (ABSOLUT)	FEHLALARME (PROZENTUAL)	PPW [95 % - KONFIDENZINTERVALL]
<b>10 TAGE</b>	Ja	26	22	14	63,6 %	36,4 % [30,9 % - 42,3 %]
	Nein	31	16	10	62,5 %	37,5 % [25,5 % - 51,3 %]
<b>3 MONATE</b>	Ja	26	22	16	72,7 %	27,3 % [23,2 % - 31,8 %]
	Nein	31	16	11	68,8 %	31,2 % [20,6 % - 44,4 %]

#### 4.5.2 MEP

Für die Untersuchung des Einflusses eines Split-Nervs auf die Fehlalarmrate beim MEP-Monitoring wurde das Amplituden-Verhältnis von 17,7 % als Cut-off-Wert genutzt. Innerhalb der jeweiligen Gruppe (Patienten mit/ohne separat verlaufenden N. intermedius) wurden analog zur vTT die entsprechenden PPW berechnet und miteinander verglichen. Auch hier überschritten sich die entsprechenden Konfidenzintervalle und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der positiv prädiktiven Werte.

*Tabelle 19: Fehlalarmraten bei der transkraniellen Stimulation (MEP < 17,7 %) unterteilt in Patienten mit und ohne Split-Nerv*

	SPLIT- NERV	PATIENTEN	ALARME GESAMT	FEHLALARME (ABSOLUT)	FEHLALARME (PROZENTUAL)	PPW [95 %- KONFIDENZINTERVALL]
<b>10 TAGE</b>	Ja	19	7	3	42,9 %	57,1 % [29,8 % -80,7 %]
	Nein	25	11	6	54,5 %	45,5 % [29,9 % -61,9 %]
<b>3 MONATE</b>	Ja	19	7	6	85,7 %	14,3 % [8,0 % - 24,3 %]
	Nein	25	11	8	72,7 %	27,3 % [17,8 % - 39,5 %]

### 4.5.3 Direktstimulation

Trotz fehlenden signifikanten Zusammenhängen zwischen verschiedenen Parametern der Direktstimulation und der postoperativen Fazialisparese wurde der Einfluss eines Split-Nervs untersucht. Auch in den nach Vorhandensein eines Split-Nervs getrennten Gruppen zeigten sich weiterhin keine Zusammenhänge zur postoperativen Fazialisparese. Auf eine genaue Berechnung der PPW der Direktstimulation wurde daher verzichtet.

## **5. Diskussion**

### 5.1 Methodik

Die Anwendung der verschiedenen Methoden des intraoperativen Fazialismonitoring orientiert sich an der klinischen Routine. Durch die standardisierte Anwendung konnte eine gute Vergleichbarkeit der Messwerte in Bezug auf andere Studien realisiert werden und das Auftreten von systematischen Methodikfehlern, wie zum Beispiel die Anwendung einer zu geringen Stimulationsstärke oder ungeeigneter Stimulationspunkte, konnte reduziert werden. Im Sinne einer möglichst standardisierten Anwendung der transkraniellen Stimulation wurden folgende Punkte in Anlehnung an andere Studien und die klinische Routine umgesetzt. Die Stärke der transkraniellen Stimulation orientiert sich mit  $\geq 100$  V (Endeavor) und 50 – 200 mA (Isis) an den sonst häufig angewandten Stimulationsstärken (Dong et al., 2005; Akagami et al., 2005; Acioly et al., 2013). Die Ableitung der MEP's erfolgte an zwei klassischen MEP-Monitoringmuskeln, dem M. orbicularis oris und dem M. orbicularis oculi (Acioly et al., 2013). Ebenfalls etabliert sind die kranialen Stimulationspunkte C3/C4 zu CZ (Acioly et al., 2013). Dennoch wurde die Eignung dieser auch hier verwendeten Stimulationspunkte aufgrund unzureichender Stimulationsergebnisse kritisiert (Matthies et al., 2011). Tatsächlich konnten in einer Studie (Acioly et al., 2010) bei 13,3 % der Patienten kein zuverlässiges MEP am M. orbicularis oris nach einer Stimulation an C3/C4 zu CZ abgeleitet werden. Einige Quellen geben deshalb Empfehlungen, eine transkranielle Stimulation an den Punkten M3 und M4 (jeweils 1 cm anterior und etwas lateraler zu C3/C4) durchzuführen (Dong et al., 2005; Matthies et al., 2011). In einer Studie von 2005 (Dong et al., 2005) konnte bei allen Patienten (n = 50) ein MEP nach Stimulation an den Punkten M3/M4 zu Mz erfasst werden. Auch eine bilaterale Stimulation C3 zu C4 oder M3 zu M4 wurde diskutiert. Durch die Aktivierung eines größeren kortikalen Volumens bei einer bilateralen Stimulation soll eine zuverlässigere Reizantwort generiert werden (Matthies et al., 2011). Jedoch zeigten sich hier Probleme beim Ableiten der MEP's am M. orbicularis oris und am M. orbicularis oculi. Bei fast 20 % der Vestibularisschwannompatienten (6 von 31) konnte keine angemessene Reizantwort nach Stimulation an M3 zu M4 abgeleitet werden (Matthies et al., 2011). Ähnliche Ergebnisse berechnete auch die Arbeitsgruppe um Dong (Dong et al., 2005), bei der ca. bei 23 % der Patienten nach einer bilateralen Stimulation (M1 zu M2 bzw. M3 zu M4) keine zuverlässigen MEP's generiert werden konnten.

Nach der Montage der Korkenzieherelektroden konnten am M. orbicularis oris bei 100 % der

Patienten unserer Studie eine Reizantwort abgeleitet werden. Im Vergleich dazu konnten zu OP-Beginn bei nur 28 % der Patienten eine Reizantwort am M. orbicularis oculi erfasst werden. Eine Ursache für die deutlich unterschiedlichen Ergebnisse der zwei Muskeln könnten die Lage und die Größe der entsprechenden motorischen Cortexareale sein. Muskeln mit besonders großer funktioneller Bedeutung benötigen eine sehr fein abgestimmte Motorik, was sich in der Größe des dafür zuständigen Cortexareals widerspiegelt. Beim Menschen ist unter anderem die Mundmotorik besonders stark ausgeprägt (Zilles and Rehkämper, 1999). Das bedeutet, dass das entsprechende Rindenareal des M. orbicularis oris größer und stärker ausgeprägt ist als das Cortexareal des M. orbicularis oculi und somit auch leichter erregt werden könnte. Nach erfolgtem Liquorablass ging bei 12 % der Patienten am M. orbicularis oris und bei 8 % der Patienten am M. orbicularis oculi das MEP verloren. Die entsprechende Ausfallrate von ~ 10 % entspricht annähernd der Ausfallrate der Studie von Acioly et al. (Acioly et al., 2010). Liquor hat eine hohe spezifische elektrische Leitfähigkeit ( $\sigma \approx 1,5 \frac{S}{m}$ ) (Fercher, 1999) und kann somit den applizierten Strom von der Dura mater gut zum Cortex weiterleiten. Nach Liquorablass geht dieser gute Stromleiter verloren und wird durch Luft, einen elektrischen Isolator ( $\sigma = 10^{-9} \frac{S}{m}$ ) (Spektrum, 2000) ersetzt (Kombos et al., 2000). Dieser erhöhte elektrische Widerstand könnte den Verlust der Reizantworten nach dem Ablassen des Liquors sowohl am M. orbicularis oris als auch am M. orbicularis oculi erklären.

In einer Studie aus dem Jahr 2011 wurde als weitere Ursache für in der statistischen Auswertung fehlende MEP-Daten eine Überlagerung der Stimulationsantwort durch zu starke Artefakte genannt (Matthies et al., 2011). Unter anderem können diese Artefakte durch eine periphere Überleitung des Stromes direkt auf die Gesichtsmuskulatur entstehen. Diese peripheren Überleitungen können jedoch nicht nur die eigentliche Antwort des N. facialis teils überlagern, sondern auch als diese verkannt werden. Dadurch können Fehler bei der Ausmessung der Latenzen und der Amplitude entstehen. Die Arbeitsgruppe um Matthies (Matthies et al., 2011) führte zu OP-Beginn eine Single-Puls-Stimulation durch, um eine peripher übergeleitete Reizantwort zu identifizieren und von der kortikal generierten Reizantwort nach einer Multi-Puls-Stimulation zu unterscheiden. Alle ausgemessenen Latenzen der peripheren Überleitung lagen unter 10 ms (Matthies et al., 2011). Im Vergleich dazu wurde das Auftreten einer zentral generierten Reizantwort vor 12 ms als unrealistisch eingeschätzt (Matthies et al., 2011). Bei Betrachtung der Messdaten dieser Doktorarbeit fällt auf, dass 6 Patienten eine Latenz von < 12 ms nach Liquorablass aufweisen. Entsprechend der Studie von Matthies würde dies bedeuten, dass bei diesen Patienten wahrscheinlich keine zentral generierte Reizantwort abgeleitet wurde. Jedoch unterscheidet sich unser MEP-Setting durch eine Train-of-Five-Stimulationstechnik

(Matthies: Multipulsstimulation mit 3-4 Pulsen), einer Stimulation an den Punkten C3/C4 zu CZ (Matthies C3 zu C4) und veränderte Interstimulus-Intervalle von 1 ms bzw. 2 ms (Matthies: Interstimulus-Intervall von 1,5 ms), wodurch eine Übertragung dieser Grenzwerte auf unsere Studie nur begrenzt möglich ist. Zusätzlich fällt auf, dass alle MEP-Latenzen < 12 ms nach der Umstellung vom Endeavor- (Interstimulus-Intervall von 2 ms) auf das Isis-System (Interstimulus-Intervall von 1 ms) und die damit verbundene Änderung des Interstimulus-Intervalls von 2 ms auf 1 ms gemessen wurden. Hypothetisch wird durch das verkürzte Interstimulus-Intervall der Cortex schneller erregt und die Latenz zwischen erster Pulsstimulation und MEP wäre entsprechend verkürzt. Somit ist trotz der kurzen Latenzen bei der Stimulation mittels Isis nicht zwangsläufig von einer peripher generierten Reizantwort auszugehen. Um jedoch einen systematischen Fehler auszuschließen und aus Ermangelung an Alternativen aus der Literatur im Bereich der peripheren Überleitung erfolgte ein kategorischer Ausschluss aller MEP-Messdaten bei einer MEP-Latenz von < 12 ms.

Auch bei der Anwendung der Direktstimulation wurde versucht, sich an den Angaben der Literatur zu orientieren. Die Ableitung der Summenaktionspotentiale erfolgte unter anderem an einem häufig intraoperativ überwachten Muskel, dem M. orbicularis oris (Acioly et al., 2013). Die Stimulationsstärke (0,05 - 0,1 mA) der Direktstimulation deckte sich nur teilweise mit den Stimulationsstärken, welche in vergleichbaren Studien verwendet wurden (Lin et al., 2006; Schmitt et al., 2013). Bei Lin et al. konnte der N. facialis bei allen Patienten (n = 38) mit 0,1 mA proximal der Läsion erregt werden. Im Gegensatz dazu lag bei Schmitt et al. die minimale Stimulationsgrenze des N. facialis am Hirnstamm bereits bei ca. 88,5 % der Patienten bei > 0,1 mA. Im Extremfall war sogar eine Stromstärke von 10 mA zum Erzeugen eines Summenaktionspotentials notwendig. Neben der Stimulationsstärke muss jedoch ebenfalls die Stimulationsfrequenz beachtet werden. Im Rahmen dieser Studie wurden mit einer Frequenz von 30 Hz stimuliert. Bei Lin et al. lag die Stimulationsfrequenz bei 3,13 Hz und bei Schmitt et al. bei 20 Hz. Es erscheint denkbar, dass unterschiedliche Stimulationsfrequenzen über Änderungen der über die Zeit applizierten Ladung einen Einfluss auf das Stimulationsergebnis haben können und somit durch die Anwendung einer Stimulationsfrequenz von 30 Hz eventuell eine geringere Stromstärke zum Erzeugen eines Summenaktionspotentials notwendig ist. Durch die unterschiedlichen Frequenzen lassen sich die Stromstärken und die Wirksamkeit der Erregung schwer miteinander vergleichen. Im Rahmen unserer Studie erfolgte keine supramaximale Stimulation. Das bedeutet, dass nicht alle intakten Nervenfasern durch die Direktstimulation erregt wurden. Das wiederum hat zur Folge, dass nicht die maximalen Amplituden ausgemessen wurden und die entsprechenden Amplitudenverhältnisse somit vom tatsächlichen Verhältnis abweichen. Bekräftigt wird diese Vermutung durch intraoperative Beobachtungen variierender

Stimulationsantworten bei wiederholten Stimulationen gleicher Intensität an derselben Stelle des Nerven. Eine weitere Ursache für diese unterschiedlichen Antworten können neben der unvollständigen Stimulation des Nerven, bereits kleine Veränderungen des Kontaktes zwischen Stimulationssonde und Nerv mit unterschiedlich hohen elektrischen Widerständen darstellen. Um diese Messungenauigkeit teilweise umgehen zu können, existiert die Möglichkeit der extrakraniellen distalen Stimulation, bei der bipolare Elektroden nahe des Foramen stylomastoideus transcutan fixiert werden. Dies ermöglicht eine annähernd uniforme distale Stimulierung des N. facialis (Schmitt et al., 2013).

Bei der Anwendung der Hallenser Ampel kann man sich nicht auf internationale Erfahrungen stützen, da diese Monitoringmethode bisher nur unserer Arbeitsgruppe zur Verfügung steht. Jedoch bezieht sich die Anwendung auf Erfahrungen vorheriger Studien zum Thema des freilaufenden EMG. Die Ableitung des EMG der Hallenser Ampel findet, ebenso wie häufig beim freilaufenden EMG, am M. orbicularis oris, am M. orbicularis oculi und am M. nasalis/ der paranasalen Muskulatur statt. Besonders an den Muskeln M. orbicularis oris und oculi wurde im Rahmen vieler Studien ein freilaufendes EMG abgeleitet (Moller und Jannetta, 1985; Wedekind und Klug, 2001; Nakao et al., 2001; Acioly et al., 2013). Der M. nasalis bzw. die paranasale Muskulatur wurde seltener für die intraoperative Überwachung mittels freilaufendem EMG genutzt (Romstöck et al., 2000; Acioly et al., 2013). Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2012 wurden sogenannte "hot spots channels" identifiziert (Rampp et al., 2012). Darunter versteht man einen einzelnen EMG-Kanal, der den Großteil aller A-Trains aufzeichnet. Diese „hot spots channels“ konnten im M. orbicularis oris, im M orbicularis oculi und im M. nasalis nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das Monitoring des N. facialis mittels prozessiertem EMG umso zuverlässiger wird, je mehr EMG-Kanäle für die Überwachung genutzt werden (Rampp et al., 2012). Daher wird empfohlen, alle drei Muskeln zu überwachen und eben nicht nur den M. orbicularis oris und oculi. (Rampp et al., 2012).

## 5.2 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte anhand der HB-Grade nach 10 Tagen und nach 3 Monaten. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen ein Jahr nach der Operation wurde bei nur 5 Patienten ein HB° > 2 diagnostiziert. Aufgrund dieser geringen Gruppenstärke der Patienten mit einer schweren Fazialisparese sind robuste Berechnungen und Vergleiche zwischen den Gruppen mit einer schweren und keiner/einer leichten Fazialisparese statistisch nicht sinnvoll.

Die statistische Analyse der HB-Grade erfolgte anhand einer dichotomen Einteilung der

Fazialisparese. Diese Unterscheidung zwischen einer fehlenden/geringen Fazialisparese und einer schweren Fazialisparese ist klinisch hoch relevant, denn in einer Vielzahl von Studien zeigte sich eine Erholung des N. facialis im Langzeitverlauf im Durchschnitt von 1-2 HB-Graden (Prell et al. 2010; Acioly et al. 2011; Prell et al. 2014). Das bedeutet, dass bei Patienten mit einer direkt postoperativen fehlenden/geringen Fazialisparese somit langfristig von einem guten funktionellen Ergebnis ausgegangen werden kann (HB° 1-2). Bei Patienten mit einer schweren Fazialisparese hingegen besteht trotz Regeneration des Nerven die Gefahr eines dauerhaft schlechten Langzeitoutcomes. Diese Unterscheidung zwischen einer fehlenden/geringen Fazialisparese und einer schweren Fazialisparese ist maßgeblich und deutlich entscheidender, als eine Unterscheidung beispielsweise zwischen HB°4 und HB°5.

Die im Rahmen dieser Studie zur Anwendung gekommenen Einteilungen (klinisch: HB°1-3 vs. HB°4-6 und kosmetisch: HB°1-2 vs. HB°3-6) werden auch in anderen Studien zur statistischen Auswertung genutzt (Lin et al., 2006; Schmitt et al., 2013; Acioly et al., 2013). Die klinische Einteilung ist aus medizinischer Sicht sinnvoller, da ein insuffizienter Lidschluss eine behandlungsbedürftige Komplikation darstellt. Jedoch wiesen eine Mehrzahl der Patienten postoperativ eine gut erhaltene Fazialisfunktion auf, so dass anhand der klinischen Einteilung nur wenige Patienten in die Gruppe der schweren Fazialisparese eingeordnet wurden. Nach 3 Monaten zeigten nur 12 Patienten eine klinisch schwere Fazialisparese (HB°4-6). Um statistisch robustere Ergebnisse zu berechnen, wurde die HB-Grade nach drei Monaten anhand der kosmetischen Einteilung unterteilt. Damit konnte die Gruppenstärke der Patienten mit einer schweren Fazialisparese erhöht werden und es konnten zuverlässigere Ergebnisse berechnet werden.

Jede Berechnung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen intraoperativ gemessenen Parametern und der Fazialisparese erfolgten anhand der HB-Grade nach 10 Tagen und nach 3 Monaten. Diese Überprüfung der Vorhersagekraft unterschiedlicher Fazialismonitoringsysteme in Bezug auf die unmittelbar postoperative Fazialisfunktion und in Bezug auf ein längerfristiges Outcome wird häufig durchgeführt (Acioly et al., 2010; Matthies et al., 2011; Schmitt et al., 2013). Im Rahmen unserer Studie ist ein direkter Vergleich der Vorhersagestärke der unterschiedlichen Parameter in Bezug auf die zeitnahe postoperative Fazialisparese (10 Tagen) und in Bezug auf das längerfristige Ergebnis (3 Monate) möglich. Der Kontrast zwischen Patienten mit und ohne schwere Paresen ist sowohl bei den MEP als auch der vTT nach 10 Tagen stärker als nach 3 Monaten (Tabelle 3). Eine Ursache hierfür könnte die Abnahme der statistischen Power nach 3 Monaten sein, da die meisten Patienten eine gute Regeneration des N. facialis zeigen und sich somit die Subgruppe der Patienten mit einer schweren Fazialisparese reduziert. Die langfristige Einschätzung der Regeneration einer Fazialisparese ist jedoch durch

die unklare Art des neuronalen Schadens eingeschränkt, welche die Regenerationsgeschwindigkeit des Nerven entscheidend beeinflusst (Sunderland, 1951). Besonders eine Unterscheidung zwischen einer Neuropraxis (leichteste Form der nervalen Schädigung, Kontinuität erhalten (Müller-Vahl et al., 2014)), einer Axonotmesis (Hüllstrukturen erhalten, Axone unterbrochen (Müller-Vahl et al., 2014)) oder einer anteiligen Neurotmesis (gesamter Nervenquerschnitt geschädigt (Müller-Vahl et al., 2014)) ist mit Hilfe des elektrischen Neuromonitorings kaum möglich (Sunderland, 1951; Schmitt et al., 2013). Zudem können einzelne Nervenabschnitte unterschiedliche neuronale Schäden aufweisen (Müller-Vahl et al., 2014). Im Rahmen unserer Studie zeigten sich diese interindividuellen Unterschiede bei der Regenerationsfähigkeit der Nerven. Bei gleichem postoperativen Outcome nach 10 Tagen variiert die Verbesserung des HB-Grades innerhalb der ersten 3 Monate bzw. innerhalb des ersten Jahres um maximal 1 HB-Grad (Tabelle 20). Unabhängig von dem postoperativen Outcome zeigte sich innerhalb des ersten Jahres eine Verbesserung der Fazialisparese um 1-3 HB-Grade. Aufgrund der eingeschränkten Vorhersage der Fazialisparese sowie der geringeren statistischen Power nach 3 Monaten erfolgte die Berechnung der Schwellenwerte und der Vergleich der diagnostischen Kennwerte anhand der Fazialisparese nach 10 Tagen.

Sowohl im Rahmen unserer Studie als auch im Rahmen anderer Studien (Dong et al., 2005; Matthies et al., 2011) wurde auf ein Patientenausschluss aufgrund einer Vorschädigung des N. facialis verzichtet. Dies traf in dieser Studie auf 14 Patienten zu, welche trotz einer vorbestehenden Fazialisparese (HB°2) in die statistische Auswertung mit einbezogen wurden. In vorherigen Studien konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass sich die Messwerte der Traintime bei Patienten mit Vorschädigung different verhalten (Prell et al. 2007, 2010). In einer Studie aus dem Jahr 2007 lag die mittlere Traintime bei Patienten mit Vorschädigung im Durchschnitt fast dreimal höher als bei Patienten ohne Vorschädigung (Prell et al., 2007). Des Weiteren fiel auf, dass die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit Vorschädigung auch bei vergleichbarer Traintime ungünstiger sind (Prell et al. 2010).

Trotz des Einschlusses vorgeschädigter Nerven erfolgte die statistische Auswertung ausschließlich anhand des postoperativen HB-Grades und nicht anhand der Veränderungen zum präoperativen HB-Grad. Grund dafür ist die ordinale Einteilung der HB-Grade. Bei der ordinalen HB-Einteilung besteht zwar eine Rangfolge, aber sie sagt nichts über die Größe des Unterschieds zwischen den HB-Graden aus. Somit kann eine Veränderung von HB°2 auf HB°4 (Vorschädigung des N. facialis) nicht mit einer Veränderung von HB°1 auf HB°3 (keine Vorschädigung des N. facialis) gleichgesetzt werden. Die fehlende Berücksichtigung des präoperativen HB-Grades könnte hypothetisch falsch-negative Ergebnisse bei der transkraniellen Stimulation und der Hallenser Ampel verursachen. Mit Hilfe dieser zwei Monitoringtechniken ist nur die Messung

der Veränderungen der nervalen Funktion, die während der OP entstehen, möglich. Ursache hierfür ist bei der transkraniellen Stimulation, dass die Messwerte nach der Operation mit den Messwerten zu OP-Beginn verglichen werden. MEP zu Beginn der OP beinhalten bereits etwaige Vorschäden des Nerven, die bei der Beurteilung intraoperativer Veränderungen nicht berücksichtigt werden. Analog erfasst die Traintime ebenfalls nur Veränderungen, die während der OP entstehen. Der präoperative Zustand wurde im Rahmen unserer Auswertung nicht mit einbezogen und kann entsprechend eine Diskrepanz zwischen MEP/vTT und dem postoperativen Outcome bedingen. Am Beispiel: Wenn ein Patient mit einer leichten Vorschädigung (HB°2) postoperativ einen HB°3 aufweist, erfasst das Fazialismonitoring hypothetisch nur geringe Änderungen der Messwerte und es wird intraoperativ kein Alarm ausgelöst. Anhand der kosmetischen Einteilung gilt HB°3 jedoch bereits als schwere Fazialisparese. Diese Unstimmigkeit zwischen einer kosmetisch schweren Fazialisparese und nur geringer Änderungen der Messwerte würde entsprechend evtl. ungerechtfertigt als Insuffizienz der Messmethodik gedeutet. Diese hypothetische Überlegung wird durch die Erkenntnis gestützt, dass die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit Vorschädigung auch bei vergleichbarer Traintime ungünstiger sind (Prell et al. 2010). Dem gegenüber steht, dass vorgeschädigte Nerven durchschnittlich eine erhöhte Traintime aufweisen und somit falsch negative Ergebnisse eher untypisch erscheinen. Ebenfalls kann diese hypothetische Vorüberlegung anhand der vTT-Messungen dieser Studie nicht gestützt werden. Bei der Anwendung des Schwellenwertes von  $> 0,485$  s ist nur eine falsch negative Messung zu verzeichnen. Bei diesem Patienten bestand keine faziale Vorschädigung. Hingegen lagen bei den zwei Fällen mit falsch negativem Ergebnis im Rahmen der transkraniellen Stimulation tatsächlich eine faziale Vorschädigung vor. Trotz des beobachteten differenten Verhaltens der Traintime bei vorgeschädigten Nerven (Prell et al. 2007, 2010) wäre ein Ausschluss dieser Patienten aufgrund der geringen Fallzahl aus statistischen Gründen nicht sinnvoll gewesen.

Dieses Problem betrifft die Messungen der Direktstimulation weniger stark. Der Grund dafür ist, dass durch die distale Stimulation ein individueller, kaum durch den Tumor beeinträchtigt und somit kaum durch Vorschädigungen beeinflusster Vergleichswert vorliegt.

Die Berechnung statistischer Zusammenhänge erfolgte zum Großteil mit Verhältnissen (MEP-Amplitudenverhältnis, MEP-Latenzdifferenz, Direktstimulation-Amplituden-Verhältnis ...) und nicht mit Absolutwerten. Ein Grund dafür ist, dass aufgrund der stark interindividuellen Variabilität Absolutwerte zu einer fehlenden Vergleichbarkeit zwischen den Probanden führen würden. Zum Beispiel unterscheiden sich die Probanden durch die vorhandene Muskelmasse, was zu unterschiedlich starken Summenaktionspotentialen führen könnte (Lin et al., 2006). Ebenfalls können Unterschiede in der Stimulierbarkeit der Nerven und den elektrischen

Widerständen zu größeren interindividuellen Unterschieden führen. Die große interindividuelle Variabilität wird z.B. anhand Tabelle 4 deutlich. Hier fällt eine breite Spannweite der Messwerte der MEP-Latenzen und MEP-Amplituden auf.

Eine Berechnung mit Absolutwerten erfolgte ausschließlich mit den Messwerten der Hallenser Ampel. Sie wäre prinzipiell mit der aTT oder der vTT möglich gewesen. Im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeitsgruppen wurde die vTT für die statistische Auswertung herangezogen. Dieser Wert kann unabhängig von der Hallenser Ampel gemessen werden und ist mit Daten des freilaufenden EMG eruiert. Eine hochsignifikante Korrelation zwischen der automatisierten und der visuellen Traintime konnte nachgewiesen werden (Prell et al., 2014).

## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Transkranielle Stimulation/ MEP

Die statistische Analyse ergab einen Zusammenhang zwischen verschiedenen MEP-Parametern und der postoperativen Schwere einer Fazialisparese. In der Subgruppe der Patienten mit einem messbaren MEP nach Liquorablass und einer Latenz von  $> 12$  ms zeigte das Vorhandensein eines MEP zu OP-Ende keinen signifikanten Zusammenhang mit der postoperativen Schwere einer Fazialisparese (10 Tage:  $p = 0,067$ ; 3 Monate:  $p = 0,104$ ; Tabelle 3). Auch die statistischen Kennwerte (Sensitivität 64 %, Spezifität 73 %, PPW 44 %, NPW 86 %; Tabelle 6) rangieren teilweise auf Zufallsniveau. Ähnliches zeigt der niedrige Youden-Index von 0,36. Die eingeschränkte diagnostische Güte dieses Parameters kommt im Wesentlichen durch falsch positive Untersuchungsergebnisse, nicht durch falsch negative Ergebnisse zustande.

Die Berechnung der MEP-Amplitudenverhältnisse erfolgte mit der MEP-Amplitude am Ende der OP bezogen auf die MEP-Amplitude nach Liquorablass. Die MEP-Amplitude zu Beginn der Operation wurde nicht als Ausgangswert genutzt um etwaige Amplitudenveränderungen, die durch den Liquorablass zustande kommen, nicht zu erfassen. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MEP-Amplitudenverhältnis und der Schwere der postoperativen Fazialisparese nach 10 Tagen ( $p = 0,02$ ; Tabelle 3). Nach 3 Monaten zeigt das MEP-Amplitudenverhältnis bei höheren Werten nur noch eine Tendenz zu einem besseren Outcome ( $p = 0,06$ ; Tabelle 3). Dieser Zusammenhang zwischen dem MEP-Amplitudenverhältnis und der postoperativen Schwere einer Fazialisparese konnte bereits in vorherigen Studien nachgewiesen werden (Dong et al., 2005; Matthies et al., 2011; Acioly et al., 2013; Chang et al., 2019).

Der optimale Schwellenwert des Amplitudenverhältnisses zur Unterscheidung zwischen einer schweren und einer leichten Fazialisparese lag bei unseren Probanden bei einem Amplitudenerhalt von 17,7 % (10 Tage). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesem Grenzwert von 17,7 % und der postoperativen Fazialisparese (10 Tage  $p = 0,003$ ; 3 Monate  $p = 0,004$ ; Tabelle 3). Somit signalisierte erst eine massive Abnahme der Amplitude der MEP's eine starke Schädigung des N. facialis. In der Literatur hat sich ein Grenzwert von 50 % Amplitudenerhalt etabliert (Acioly et al., 2013). Hinweise darauf, dass eine wesentliche Trennschärfe jedoch erst bei einer stärkeren Abnahme der Amplitude gegeben ist, gibt die Arbeitsgruppe um Acioly. Anhand der MEP's des M. orbicularis oris definierte die Studie einen optimalen Schwellenwert bei einem Amplitudenerhalt von 35 % (Acioly et al., 2010). Um den 50 % - Grenzwert zu überprüfen und mit unseren Ergebnissen zu vergleichen erfolgte eine Berechnung der statistischen Kennwerte, der Youdenindizes und der diagnostischen Odds Ratios beider Schwellenwerte. Der Vergleich der statistischen Kennwerte erbrachte keinen klaren Vorteil bei der Anwendung des 17,7 % Schwellenwertes im Vergleich zum 50 % Schwellenwert. Der 95 % - Konfidenzintervall der DOR des Schwellenwertes von 17,7 % (12; 95 % KI: 2,16 - 66,55; Tabelle 8) überschneidet sich mit dem 95 % - Konfidenzintervalls der DOR bei der Anwendung von 50 % Amplitudenerhalt (13,57; 95 % KI: 1,55 – 118,68; Tabelle 10), so dass kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Schwellenwerten gezeigt werden konnte. Auch die Youden-Indices liegen mit 0,55 (17,7 %) und 0,49 (50 %) nah beieinander. Der einzige klare Vorteil des 17,7 % Schwellenwertes ist, dass dieser, im Gegensatz zu dem Schwellenwert von 50 %, noch einen deutlichen Zusammenhang mit der postoperativen Fazialisparese nach 3 Monaten aufweist. Bei diesem Vergleich der Schwellenwerte ist jedoch zu beachten, dass der Grenzwert von 17,7 % genau auf der Stichprobe dieser Studie beruht und breite Konfidenzintervalle aufweist. Anhand beider Schwellenwerte ist eine zuverlässige Vorhersage bei einem Amplitudenerhalt von  $\geq 17,7$  % bzw.  $\geq 50$  % möglich. Hier besteht mit großer Wahrscheinlichkeit (82 % bzw. 91 %) 10 Tage postoperativ keine schwere Fazialisparese (Tabelle 8 und 10). Im Gegensatz dazu ist bei einem Amplitudenverlust von  $> 50$  % bzw.  $> 83,3$  % keine zuverlässige Vorhersage möglich. Die Fehlalarmraten der zwei Grenzwerte liegen zwischen 50 % und 58 % und befinden sich damit im Bereich der üblichen Fehlalarmraten des Fazialismonitorings (Dong et al., 2005; Matthies et al., 2011; Prell et al., 2017).

Der Schwellenwert von 50 % legt eine höhere Gewichtung auf die Sensitivität und erlaubt die Detektion eines hohen Anteils intraoperativ verursachter Schädigungen. Im Gegenzug dazu werden bei Patienten mit keiner oder einer leichten Fazialisparese vermehrt intraoperativ Alarme ausgelöst (geringere Spezifität, Abbildung 5). Dies kann zur Folge haben, dass trotz nur geringer Schäden am N. facialis die OP vorzeitig beendet wird und/oder ein Teil des gutartigen

Tumors in situ belassen werden muss. In der Folge könnte eine Zweitoperation notwendig werden. Ein Resttumor stellt zudem eine nicht unerhebliche psychische Belastung für den Patienten dar.

Im Vergleich zum Schwellenwert von 50 % Amplitudenerhalt werden bei einem 17,7 % Schwellenwert mehr Nervenschäden intraoperativ übersehen (Sensitivität sinkt, Abbildung 4). Dadurch, dass intraoperativ verursachte Schäden am N. facialis teilweise unbemerkt bleiben, kann nicht entsprechend darauf reagiert werden. Die Auswirkung auf das postoperative Outcome ist jedoch unklar und prinzipbedingt schwer zu untersuchen. Vorteil der Anwendung des 17,7 % Schwellenwertes ist, dass bei Patienten, die postoperativ an keiner oder einer schwachen Fazialisparese leiden, seltener Alarme ausgelöst werden (Spezifität steigt) und weniger falsch positive Alarme zu erwarten sind. Innerhalb unserer Stichprobe wären durch die Anwendung des 17,7 % Grenzwertes, im Vergleich zu 50 %, ein weiterer Patient mit einer postoperativen schweren Fazialisparese übersehen worden. Im Gegensatz dazu wären bei der Anwendung des 50 % Grenzwertes, im Vergleich zu 17,7 %, 5 zusätzliche falsch positive Alarme trotz nur geringer postoperativer Beeinträchtigung der Nervenfunktion ausgelöst worden. Eine individuelle Anpassung des Grenzwertes entsprechend der Patientenwünsche wäre denkbar.

Auch die Latenzdifferenzen wiesen einen deutlichen Zusammenhang zur postoperativen Schwere einer Fazialisparese auf (10 Tage:  $p = 0,026$ ; 3 Monate:  $p = 0,024$ ; Tabelle 3). Der Signifikanz stehen jedoch die berechneten AUC-Werte von 0,05/0,14 gegenüber. Diese Werte von  $< 0,5$  kommen dadurch zustande, dass der berechnete Zusammenhang sich als das genaue Gegenteil des erwarteten Bildes herausstellte. Die Vorüberlegung war, dass eine verzögerte elektrische Leitung durch eine Nervenschädigung bedingt wird. Für die Erregungsleitgeschwindigkeit sind der Querschnitt und die Myelinscheide des Nerven von besonderer Bedeutung. Zum einen gilt, je größer der Querschnitt, desto schneller die Fortleitung des Aktionspotentials entlang des Nerven (Pape et al., 2018). Zum anderen ist die Myelinscheide für die schnelle saltatorische Erregungsausbreitung notwendig, die die Leitungsgeschwindigkeit eines Nerven enorm erhöht (Pape et al., 2018). Bei einer Beschädigung der Myelinscheide und/oder des Nervenquerschnittes sollte die Stromleitgeschwindigkeit abnehmen und die Latenz müsste sich theoretisch verlängern. Die Daten unserer Stichprobe zeigen aber, dass eine Latenzzunahme mit einer besseren postoperativen Funktion einhergeht. Der optimale Schwellenwert der Latenzdifferenz lag bei einer Latenzzunahme von  $> 0,75$  ms. Dieser Schwellenwert zeigt gute statistische Kennwerte, zum Beispiel werden mit Hilfe des Schwellenwertes 75 % der Patienten mit einer postoperativen Fazialisparese intraoperativ erkannt. Ebenfalls war ein ausbleibender Alarm zu 87,5 % mit einem guten postoperativen Outcome verbunden. Jedoch zeigte sich auch anhand des Schwellenwertes der Latenzdifferenz

wieder eine hohe Fehlalarmrate ( $\approx 50\%$ ). Mit einem Youden-Index von 0,63 scheint die Latenzdifferenz somit neben dem MEP-Amplitudenverhältnis (Grenzwert von 17,7 %) der beste diagnostische Test im Rahmen dieser Untersuchungen. Da zuvor jedoch noch kein Zusammenhang zwischen der MEP-Latenzdifferenz und der postoperativen Fazialisparese nachgewiesen werden konnte und der hier ermittelte Zusammenhang den elektrophysiologischen Grundlagen widerspricht, scheint es sich eher um ein Epiphänomen zu handeln. Eine Schädigung des N. facialis bewirkt eine MEP-Amplitudenreduktion, was wiederum zu einer erschwerten Ausmessung der Latenz führen könnte. Die dadurch eventuell falsch vermessenen Latenzen könnten ursächlich für diesen widersprüchlichen Zusammenhang sein. Dies könnte auch die negativen Werte der Latenzdifferenz (Abbildung 6), also die vermeintlichen Abnahmen einiger Latenzen durch die Operation erklären.

Die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen einer postoperativen Fazialisparese und den intraoperativen motorisch evozierten Potentialen (MEP) besteht, konnte bestätigt werden. Somit kann die transkranielle Stimulation als Kombinationspartner für die Hallenser Ampel genutzt werden. Hierbei erwiesen sich die MEP-Amplitudenverhältnisse als geeignetster Parameter, da dieser Zusammenhang bereits in vorherigen Studien nachgewiesen werden konnte, er neben der MEP-Latenzdifferenz den besten Youden-Index aufweist und der Zusammenhang plausibel erscheint.

### 5.3.2 Direktstimulation

Aufgrund der wenigen Messwerte am M. orbicularis oculi und an der paranasalen Muskulatur sowie aufgrund der Kontinuität (Statistik der MEP's mit Messdaten des M. orbicularis oris) erfolgte die statistische Analyse ausschließlich anhand der Messdaten des M. orbicularis oris.

Die Schwere einer postoperativen Fazialisparese zeigte keinen statistischen Zusammenhang mit dem Amplituden-Verhältnis der Direktstimulation (10 Tage:  $p = 0,165$ ; 3 Monate:  $p = 0,146$ ; Tabelle 3). Es zeigte sich ebenso kein Zusammenhang zwischen der Latenzdifferenz der Direktstimulation und einer Fazialisparese nach 10 Tagen ( $p = 0,266$ ). Ausschließlich nach 3 Monaten war eine statistische Tendenz zu beobachten ( $p = 0,085$ ). Frühere Studien konnten jedoch mehrfach einen signifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen Fazialisparese und den Amplitudenverhältnissen ( $\frac{\text{proximal}}{\text{distal}}$ ) nach Direktstimulation nachweisen (Goldbrunner et al., 2000; Lin et al., 2006; Acioly et al., 2013; Schmitt et al., 2013). Unsere hiervon deutlich abweichenden Ergebnisse legen den Verdacht nahe, dass die Direktstimulation evtl. nicht korrekt durchgeführt wurde und gegebenenfalls ein methodischer Fehler vorlag. Eine

mögliche Fehlerquelle ist die Stimulationsintensität. Im Rahmen unserer Studie erfolgte keine supramaximale Stimulation und somit wurden nicht zwangsläufig alle intakten Nervenfasern durch die Direktstimulation erregt. Die maximalen Amplituden können so nicht erfasst werden und die entsprechenden Amplitudenverhältnisse weichen von den tatsächlichen Verhältnissen ab. Zusätzlich gewinnt der Ort der Stimulation bei einer submaximalen Stimulation an Bedeutung. Durch variierende Stimulationsstellen werden verschiedene Nervenfasern erregt und je nach Schädigungsgrad variiert das berechnete Verhältnis. Ebenfalls können dann weitere Ungenauigkeiten durch unterschiedlich hohe Widerstände an der Kontaktfläche zwischen Nerv und Stimulationssonde entstehen. Matthies et al. (Matthies et al., 2011) bemängelten bereits, dass mittels Direktstimulation keine uniforme Reizantwort generiert werden kann und somit je nach Stimulationspunkt die Messung stark variiert.

Die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen der postoperativen Schwere einer Fazialisparese und den intraoperativ gemessenen Parametern der Direktstimulation besteht, wird durch die Ergebnisse unserer Studie nicht gestützt. Es konnte lediglich eine statistische Tendenz ( $p = 0,085$ ) gefunden werden. Aufgrund dieses fehlenden Nachweises erfolgte keine Schwellenwertberechnung.

Des Weiteren birgt die Direktstimulation auch bei der praktischen Anwendung einige Schwächen. Zum Beispiel ist die Direktstimulation erst nach der operativen Freilegung des Nerven möglich und sie erlaubt keine dynamische Echtzeitmessung. Die Direktstimulation ist somit kein geeigneter Kombinationspartner der Hallenser Ampel. Auf eine entsprechende Auswertung wurde verzichtet.

Als Verbesserungsansatz sollte eine Änderung der Stimulationsintensität erwogen werden. Klare Empfehlungen für eine bestimmte Stimulationsstärke und -frequenz gibt es nicht. In einer Studie aus dem Jahr 2013 (Schmitt et al. 2013) war im Extremfall eine Stromstärke von 10 mA zum Erzeugen eines Summenaktionspotentials notwendig. Hierbei muss jedoch die Gefahr möglicher Stimulationsschäden am Nerven unbedingt beachtet werden.

Der Nutzen der Direktstimulation für die Nervenlokalisierung ist jedoch unbestreitbar (Prell et al., 2017), weshalb die Direktstimulation weiterhin eine unverzichtbare Technik bei der Resektion von Vestibularisschwannomen darstellt.

### 5.3.3 Hallenser Ampel

Die statistische Analyse der Messwerte der Hallenser Ampel erbrachte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Traintime und der Fazialisparese 10 Tage postoperativ (10 Tage:  $p = 0,013$ ; 3 Monate:  $p = 0,088$ ; Tabelle 3). Der Zusammenhang zwischen der Traintime und der

postoperativen Schwere einer Fazialisparese wurde bereits mehrfach nachgewiesen (Prell et al., 2007, 2010). Besonders hervorzuheben ist, dass alle 57 Patienten mit Hilfe der Hallenser Ampel intraoperativ überwacht werden konnten und bei nur einem Patienten aufgrund fast kontinuierlicher Muster in multiplen Kanälen die Traintime nicht adäquat auswertbar war. Im Vergleich dazu konnten nur 88 % der Patienten mittels MEP intraoperativ überwacht werden. Der bestmögliche Schwellenwert zur Unterscheidung zwischen einer leichten/keinen Fazialisparese und einer schweren Fazialisparese liegt in unserer Stichprobe bei  $vTT > 0,485$  s (10 Tage:  $p = 0,011$ ; 3 Monate:  $p = 0,079$ ; Tabelle 3). Dieser optimale  $vTT$ -Schwellenwert unterscheidet sich stark von dem bisherigen Schwellenwert  $aTT > 2,5$  s (Prell et al., 2010). Ein direkter Vergleich der Absolutwerte zwischen der  $aTT$  und der  $vTT$  ist jedoch nicht möglich. Die Hallenser Ampel ( $aTT$ ) korreliert zwar hochsignifikant mit der  $vTT$ , jedoch erfasst die automatische Analyse nur einen repräsentativen Anteil (1,46 %) der gesamten A-Train-Aktivität (Prell et al. 2014). Des Weiteren wurden im Rahmen der Schwellenwertberechnung von 2010 aufgrund der damaligen limitierten Hardware nicht alle drei bipolaren Kanäle pro Muskel/Muskelgruppe einberechnet. Es wurde jeweils nur einer der drei bipolaren Kanäle zur Echtzeitmessung der automatisierten Traintime genutzt. Der Grenzwert von  $aTT > 2,5$  s beruht auf der kumulativen Traintime aller 3 Kanäle und nicht, wie die hier berechnete  $vTT$ , auf der mittleren Traintime. Unter Beachtung dieser Faktoren wird deutlich, dass die  $aTT$  und die  $vTT$  zwar das gleiche Phänomen messen, dies aber auf unterschiedliche Arten und in unterschiedlichen Dimensionen. Generell wird die Traintime zwar in Sekunden gemessen, aber besonders bei der  $aTT$  stellt dies einen abstrakten Wert dar und er kann nicht direkt in diejenige Zeit übersetzt werden, in der der Nerv tatsächlich A-trains generiert. Der geringe Schwellenwert von  $vTT < 0,485$  s lässt vermuten, dass eine ähnlich gute Unterscheidungsfähigkeit gegeben ist, wenn man nur das Vorhandensein von A-Trains als dichotomes Unterscheidungskriterium anwendet. Dies gilt ebenso für den MEP-Amplitudenerhalt von 17,7 %. Der Umstand, dass die Schwellenwerte besser funktionieren als das Vorhandensein von MEP's oder A-Trains, kann durchaus angesichts der kleinen Stichprobe zustande kommen. Andererseits könnten sich die Schwellenwerte in einer größeren Stichprobe auch gegenteilig verhalten und einen robusteren Schwellenwert ergeben, welcher diese Annahme widerlegt.

Zu beachten ist auch hier, dass der Schwellenwert von 0,485 s auf nur 57 Probanden beruht. Dieser Schwellenwert bietet im Rahmen dieser Studie zwar eine gute Unterscheidungsfähigkeit zwischen keiner/einer schwachen Fazialisparese und einer schweren Fazialisparese nach 10 Tagen (DOR= 10,5; 95 % KI: [1,26 – 87,38]), aber es zeigt sich eine große Spannweite des 95 % - Konfidenzintervalls. Deutlich wird diese limitierte Stabilität des 0,485 s-Schwellenwertes auch bei der Betrachtung der ROC-Kurve (Abbildung 7). Hier fällt auf, dass die drei Werte mit den

höchsten Youden-Indices stark variieren. Ähnlich gute Schwellenwerte zeigen sich bei einer vTT von 0,485 s (Youden-Index = 0,362), einer vTT von 3,43 s (Youden-Index = 0,324) und einer vTT von 14,27 s (Youden-Index = 0,334). Eine prospektive Studie könnte die Zuverlässigkeit dieser Grenzwerte überprüfen.

Mit Hilfe des vTT-Schwellenwertes können trotzdem zwei recht zuverlässige Vorhersagen getroffen werden. Dies ist zum einen, dass Patienten mit einer schweren postoperativen Fazialisparese intraoperativ auch ziemlich verlässlich erkannt werden (Sensitivität 93 %). Zum anderen weisen Patienten ohne intraoperativen Alarm in der Regel auch tatsächlich postoperativ keine schwere Fazialisparese auf (NPW 95 %). Die Fehlalarmraten des Schwellenwertes vTT = 0,485 s liegen mit 63 % etwas oberhalb der üblichen Fehlalarmraten des Fazialismonitorings (Direktstimulation bis 56 %, transkranielle Stimulation bis 47 % und Traintime bis 54 % (Schmitt et al., 2013; Prell et al., 2017)). Diese erhöhte Fehlalarmrate ist darauf zurückzuführen, dass die Spannweite der vTT bei Patienten mit einem guten postoperativen Outcome im Rahmen dieser Studie sehr groß ist (0 – 1000 ms; Tabelle 4). Der Youdenindex liegt mit 0,36 im Bereich des Vorhandenseins eines MEP's am Ende der OP.

#### 5.3.4 Multimodales Monitoring

Zur Fehlalarmreduktion erfolgte der komplementäre Einsatz der Hallenser Ampel und der transkraniellen Stimulation. Mögliche Parameter der transkraniellen Stimulation zur Vorhersage der postoperativen Fazialisparese scheinen die Latenzdifferenz (Schwellenwert > 0,75 ms; Youdenindex: 0,63; DOR: 21; Tabelle 12) und das Amplitudenverhältnis (Schwellenwert < 17,7 %; Youdenindex: 0,55; DOR: 12 Tabelle 8) zu sein. Aufgrund des widersprüchlichen elektrophysiologischen Zusammenhangs zwischen der MEP-Latenzzunahme und einer guten postoperativen Fazialisfunktion wurde dieser Parameter nicht für das multimodale Monitoring genutzt. Stattdessen kam das MEP-Amplitudenverhältnis mit dem Schwellenwert von 17,7 % zur Anwendung. Das multimodale Monitoring erfolgte in einer Subgruppe von 44 Patienten mit Messwerten beider Methoden. Für den direkten Vergleich erfolgte eine erneute Analyse der vTT in dieser Subgruppe (Tabelle 17). Die Fehlalarmrate der Hallenser Ampel in dieser Gruppe konnte durch die Kombination mit der transkraniellen Stimulation von 64,5 % (PPW = 35,48 %; 95 % KI: 29,46 % - 42 %, Tabelle 17) auf 30,8 % (PPW = 69,23 %; 95 % KI: 46,28 % - 85,46 %, Tabelle 17) signifikant gesenkt werden. Die Hypothese, dass durch die Kombination von Traintime und motorisch evozierten Potenzialen die Rate der intraoperativen Fehlalarme im Vergleich zum alleinigen Einsatz der Traintime verringert werden kann, wurde bestätigt.

Trotz der enormen Reduktion von fast 34 % ist weiterhin eine hohe Fehlalarmrate zu

verzeichnen. Mit 30,8 % zeigt diese nur eine geringe Verbesserung im Vergleich zu den bisher berichteten Fehlalarmraten des Fazialismonitorings mit Ausnahme der Direktstimulation (Direktstimulation: 54 – 56 %, transkranielle Stimulation: 39 – 47 % und Hallenser Ampel: 36 - 54 % (Schmitt et al., 2013; Prell et al., 2017)). Die Fehlalarmrate der Hallenser Ampel unserer gesamten Stichprobe lag mit 64,7 % im Vergleich zu einer früheren Studie jedoch bereits deutlich höher (Schmitt et al., 2013; Prell et al., 2017), was unter anderem der Stichprobe selbst geschuldet sein könnte. Eine weitere Ursache für die erhöhte Fehlalarmrate liegt an dem kleinen Grenzwert von 0,485 s. Dieser basiert auf dem bestmöglichen Youden-Index, also auf der bestmöglichen Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Der PPW und damit die Fehlalarmrate wird bei dem Youden-Index nicht berücksichtigt. Durch die Anwendung des zweitbesten Schwellenwertes unserer Studie von 14,27 s (Abbildung 7) würde sich eine deutlich geringere Fehlalarmrate von 30 % ergeben, welche unter der bisher beobachteten Fehlalarmrate der Hallenser Ampel liegt. Hier wird wieder die fehlende Robustheit der Werte deutlich, die durch die kleine Stichprobe zustande kommt.

Durch den ergänzenden Einsatz der transkraniellen Stimulation hätten 16 Fehlalarme korrigiert werden können. Davon waren 8 Fehlalarme bei Patienten mit separat verlaufenden N. intermedius und 8 Fehlalarme bei Patienten ohne separat verlaufenden N. intermedius zu verzeichnen. Das zeigt, dass nicht nur Fehlalarme, die mit einem separat verlaufenden N. intermedius assoziiert sind, durch die transkranielle Stimulation korrigiert werden können. Das wiederum bedeutet, dass es neben einem separat verlaufenden N. intermedius weitere beeinflussende Faktoren geben muss, die ursächlich für einen Fehlalarm der Hallenser Ampel sind. Eine Identifikation dieser Faktoren könnte zur weiteren Fehlalarmreduktion beitragen.

Die Fehlalarmreduktion von fast 34 % geht mit einer Abnahme der Sensitivität einher. Für unsere Stichprobe hätte dies bedeutet, dass nicht mehr alle schweren Fazialispareesen sicher erkannt werden, sondern dass zwei schwere Paresen intraoperativ übersehen worden wären. Im Gegensatz dazu steigt die Spezifität durch die Kombination beider Systeme deutlich an. Mit Hilfe der Hallenser Ampel konnten in der Subgruppe nur 13 von 33 Patienten ohne schwere Fazialisparese intraoperativ auch als solche erkannt werden, d.h., sie lösten keinen intraoperativen Alarm aus (Spezifität 39,39 %; Tabelle 17). Durch das multimodale Monitoring hätte die Anzahl der richtig negativen Fälle mehr als verdoppelt werden können (von 13/33 auf 29/33; Spezifität 86,5 %; Tabelle 17). Hier stellt sich die Frage, welches diagnostische Kriterium, Sensitivität oder Spezifität, von führender Bedeutung ist. Ist es relevanter, möglichst viele schwere Fazialispareesen intraoperativ zu detektieren und somit den Fokus auf die Erhöhung der Sensitivität zu legen oder sollte das Augenmerk auf eine möglichst zuverlässige Erkennung der Patienten ohne schwere Fazialisparese gelegt werden, was hingegen zu einer Erhöhung der

Spezifität führen würde? Zusammenfassend lässt der Youden-Index von 0,7 und der DOR von 32,63 aber einen klaren Vorteil des multimodalen Monitorings im Vergleich zu allen anderen Monitoringvarianten erkennen.

Auf eine Kombination der Direktstimulation mit der Hallenser Ampel wurde aufgrund des fehlenden signifikanten Zusammenhangs zwischen der Direktstimulation und der postoperativen Schwere einer Fazialisparese verzichtet. Die Hypothese, dass durch die Kombination von Traintime und Direktstimulation die Rate der intraoperativen Fehlalarme im Vergleich zum alleinigen Einsatz der Traintime verringert wird, kann nicht belegt werden.

### 5.3.5 Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius

Bei der Untersuchung des Einflusses eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate der Hallenser Ampel zeigte sich keine signifikante Fehlalarmreduktion bei Patienten ohne vs. mit separat verlaufenden N. intermedius (Tabelle 18). Es zeigte sich nur eine nicht signifikante prozentuale Zunahme der Fehlalarme bei Patienten mit separat verlaufendem N. intermedius. Dieser prozentuale Unterschied der Fehlalarme liegt anhand der HB-Grade nach 10 Tagen bei nur ca. einem Prozent. Nach 3 Monaten liegt der Anteil an Fehlalarmen bei Patienten mit einem separat verlaufenden N. intermedius ca. vier Prozent höher als bei Patienten ohne separat verlaufenden N. intermedius. Die Hypothese, dass ein separat verlaufender N. intermedius mitverantwortlich für die hohe Anzahl an Fehlalarmen der Hallenser Ampel ist, kann im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Dieser Zusammenhang konnte jedoch bereits in einer Studie aus dem Jahr 2015 (Prell et al., 2015) nachgewiesen werden.

Die Auswertungen zum Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate der transkraniellen Stimulation erfolgte ebenfalls anhand der entsprechenden PPW. Ein entsprechender Zusammenhang wurde im Rahmen unserer Studie erstmalig untersucht, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Somit kann auch die Hypothese, dass ein separat verlaufender N. intermedius mitverantwortlich für die hohe Anzahl an Fehlalarmen der transkraniellen Stimulation ist, nicht bestätigt werden. Prinzipiell ist die Analyse zum Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius statistisch schwierig, da die gesamte Stichprobe (n = 57/44) in zwei Gruppen entsprechend der Nervaufspaltung geteilt werden muss und somit Subgruppenstärken von 31 und 26 (vTT) bzw. von 19 und 25 Patienten (MEP) entstehen. Durch die geringe Fallzahl sind die Konfidenzintervalle entsprechend groß und mögliche Unterschiede könnten maskiert werden. Diese niedrigen Fallzahlen stellen entsprechend eine wesentliche Einschränkung der Ergebnisse dar und könnten erklären, warum der bereits nachgewiesene

Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines separat verlaufenden N. intermedius und den Fehlalarmen der Hallenser Ampel (Prell et al. 2015) nicht reproduzierbar war. Im Rahmen unserer Untersuchung fiel nebenbefundlich auf, dass bei Patienten mit einem separat verlaufenden N. intermedius insgesamt deutlich mehr Alarme durch die Hallenser Ampel ausgelöst wurden (84,6 %, 22 von 26 Patienten, Tabelle 18) als bei Patienten ohne separat verlaufenden N. intermedius (51,6 %, 16 von 31, Tabelle 18). Ursächlich hierfür war die statistisch signifikant höhere Traintime bei Patienten mit separat verlaufenden N. intermedius ( $p < 0,001$ ). In einer Studie aus dem Jahr 2015 (Prell et al., 2015) konnte das vermehrte Auftreten von A-Trains bei Patienten mit separat verlaufenden N. intermedius bereits nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem postoperativen Outcome beider Gruppen konnte jedoch weder in der Studie von Prell et al. (Prell et al., 2015) noch im Rahmen unserer Studie gefunden werden. Diese Ergebnisse scheinen der Logik zu widersprechen: Wenn bei Patienten mit separat verlaufenden N. intermedius trotz im Durchschnitt deutlich höher gemessener Traintime nicht vermehrt Fehlalarme zu verzeichnen sind, so müsste das postoperative Outcome entsprechend schlechter sein. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich zwischen den Gruppen entweder die Fehlalarmrate oder das postoperative Outcome unterscheiden muss. Der Umstand, dass aber keines der beiden Phänomene statistisch nachweisbar ist, lässt sich plausibel wohl nur durch die weiter oben diskutierte, niedrige Fallzahl in den Einzelgruppen erklären.

Trotz der fehlenden signifikanten Zusammenhänge zwischen der Direktstimulation und der postoperativen Fazialisparese wurde der Einfluss eines separat verlaufender N. intermedius auch auf die Direktstimulation untersucht. Auch hier zeigte sich kein Einfluss. Die Hypothese, dass ein separat verlaufender N. intermedius mitverantwortlich für die hohe Anzahl an Fehlalarmen der Direktstimulation, ist konnte nicht bestätigt werden.

### 5.3.6 Limitationen und Zukunft

Ziel dieser Studie war es, eine potentielle Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel durch den komplementären Einsatz verschiedener Monitoringtechniken zu überprüfen. Um diese Fragestellung entsprechend untersuchen zu können wurden anhand der gemessenen Messwerte der Direktstimulation, der Fazialis-MEP's und der vTT die optimalen Grenzwerte berechnet. Diese Grenzwerte sind für die klinische Anwendung ungeeignet, da sie auf einer deutlich zu kleinen Stichprobe beruhen und offensichtlich nicht robust sind, wie weiter oben gezeigt werden konnte. Die Grenzwerte wurden ausschließlich definiert, um die wissenschaftliche Fragestellung des komplementären Nutzens unterschiedlicher

Monitoringsysteme untersuchen zu können. Die gesamte Datenanalyse erfolgte im Sinne einer explorativen Pilotstudie, anhand derer Tendenzen aufgezeigt werden. Diese Tendenzen müssen in zukünftigen prospektiven Studien auf ihre Richtigkeit hin überprüft werden.

Limitiert werden die Ergebnisse dieser Studie ebenfalls durch den fehlenden statistischen Zusammenhang zwischen der Direktstimulation und der postoperativen Fazialisparese, welcher in vorherigen Arbeiten jedoch bereits mehrfach nachgewiesen werden konnte (Goldbrunner et al., 2000; Lin et al., 2006; Acioly et al., 2013; Schmitt et al., 2013). Somit konnte der ergänzende Einsatz der Direktstimulation im Sinne des multimodalen Monitorings leider nicht überprüft werden. Die Kombination dieser Systeme und dessen Potential zur Fehlalarmreduktion müsste entsprechend in einer gesonderten Studie untersucht werden.

Anhand der Kombination aus Hallenser Ampel und Fazialis-MEP's konnte der komplementäre Nutzen der Monitoringsysteme im Sinne einer Fehlalarmreduktion gezeigt werden und stellt somit einen deutlichen Zugewinn der Verlässlichkeit dieser Monitoringverfahren bei Auftreten eines Alarmes dar. Nicht zu vernachlässigen ist jedoch, dass durch den Einsatz des multimodalen Monitorings die Sensitivität der intraoperativen Überwachung sinkt und somit vermehrt schwere Fazialispareesen übersehen werden. Diese Einschränkung kann gegebenenfalls durch eine hohe Zahl verhinderter Fehlalarme aufgewogen werden. Die Entscheidung darüber, welche Quote in Hinblick auf „falsche Alarme“ oder „fehlende Alarme“ jeweils noch akzeptabel ist, ist eine Frage der Gewichtung.

Auf der Basis der gezeigten, komplementären Natur der Techniken können nun Studien geplant werden, die einen konkreten Monitoring-Algorithmus zum Ziel haben.

## **6. Zusammenfassung**

Zielstellung der vorliegenden Dissertation war es, eine potentielle Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel durch den ergänzenden Einsatz der transkraniellen Stimulation sowie der Direktstimulation zu untersuchen. Im Rahmen dieser Fragestellung mussten die jeweiligen Überwachungssysteme zuerst auf ihre Vorhersagequalität einer postoperativen Fazialisparese überprüft werden, um die Zweckmäßigkeit eines komplementären Einsatzes abzuschätzen und um Schwellenwerte zu berechnen, anhand derer die Fragestellung eines komplementären Nutzens untersucht werden konnte. Ebenfalls sollte der Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmraten der etablierten intraoperativen Fazialis-Monitoringsysteme (transkranielle Stimulation, Direktstimulation und Hallenser Ampel) überprüft werden. Im Sinne eines „fairen Vergleichs“ der Überwachungssysteme wurden Messdaten der transkraniellen Stimulation, der Direktstimulation und der Hallenser Ampel desselben Patientenkollektivs intraoperativ erhoben und ausgewertet.

Der bereits in vorherigen Studien nachgewiesene Zusammenhang zwischen der Direktstimulation und dem Schweregrad einer postoperativen Fazialisparese (Goldbrunner et al., 2000; Lin et al., 2006; Acioly et al., 2013; Schmitt et al., 2013) konnte nicht reproduziert werden. Die Daten der transkraniellen Stimulation und der Hallenser Ampel zeigen hingegen einen deutlichen Zusammenhang zur Schwere der postoperativen Fazialisparese. Durch den komplementären Einsatz der Hallenser Ampel und der transkraniellen Stimulation konnte eine Fehlalarmreduktion um fast 34 % erreicht werden. Dies stellt einen praktikablen Lösungsansatz zur Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel dar und der Nutzen des komplementären Einsatzes der transkraniellen Stimulation konnte belegt werden. Zu beachten ist jedoch, dass durch das multimodale Monitoring einzelne schwere Fazialis paresen übersehen wurden und somit die Sensitivität der intraoperativen Überwachung sinkt. Auf Basis dieser Erkenntnisse können zukünftig Studien geplant werden, die einen exakten Monitoring-Algorithmus zum Ziel haben, um das multimodale Monitoring in der Praxis zu etablieren.

Die Untersuchung zum Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmraten der etablierten intraoperativen Fazialis-Monitoringsysteme erbrachte keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines separat verlaufenden N. intermedius und einer erhöhten Fehlalarmrate.

## **7. Literaturverzeichnis**

- Acioly MA, Gharabaghi A, Liebsch M, Carvalho CH, Aguiar PH, Tatagiba M (2011) Quantitative Parameters of Facial Motor Evoked Potential during Vestibular Schwannoma Surgery Predict Postoperative Facial Nerve Function. *Acta Neurochir* 153:1169–1179.
- Acioly MA, Liebsch M, Aguiar PH, Tatagiba M (2013) Facial Nerve Monitoring during Cerebellopontine Angle and Skull Base Tumor Surgery: A Systematic Review from Description to Current Success on Function Prediction. *World Neurosurg* 80:271–300.
- Acioly MA, Liebsch M,, Carvalho CH, Gharabaghi A, Tatagiba M (2010) Transcranial Electro cortical Stimulation to Monitor the Facial Nerve Motor Function during Cerebellopontine Angle Surgery. *Oper Neurosurg* 66:354–62.
- Akagami R, Dong CCJ, Westerberg BD (2005) Localized Transcranial Electrical Motor Evoked Potentials for Monitoring Cranial Nerves in Cranial Base Surgery. *Neurosurgery* 57:78–85.
- Alfieri A, Rampp S, Christian, Strauss C, Fleischhammer J, Rachinger J, Scheller C, Prell J (2014) The Relationship between Nervus Intermedius Anatomy, Ultrastructure, Electrophysiology, and Clinical Function. Usefulness in Cerebellopontine Microsurgery. *Acta Neurochir* 156:403–408.
- Amano M, Kohno M, Nagata O, Taniguchi M, Sora S, Sato H (2011) Intraoperative Continuous Monitoring of Evoked Facial Nerve Electromyograms in Acoustic Neuroma Surgery. *Acta Neurochir* 153:1059–1067.
- Arnold W, Ganzer U: *Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 5. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2011, S. 213-220
- Ashram Y, Pitts LH, Jackler RK, Yingling CD (2005) Intraoperative Electrophysiological Identification of the Nervus Intermedius. *Otol Neurotol* 26:274–219.
- Bostock H: Mechanisms of Accommodation and Adaptation in Myelinated Axons. In: Waxman S, Kocsisi JD, Stys PK (ed): *The Axon: Structure, Function and Pathophysiology*. Oxford University Press, Oxford-England, 1995, pp. 311-327.
- Chang S, Makarenko S, Despot I, Dong C, Westerberg BD, Akagami R (2019) Differential Recovery in Early- and Late-Onset Delayed Facial Palsy Following Vestibular Schwannoma Resection. *Oper Neurosurg* 18: 34-40.

- Cross T, Sheard CE, Garrud P, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM (2000) Impact of Facial Paralysis on Patients with Acoustic Neuroma. *Laryngoscope* 110:1539–1542.
- Dong CCJ, MacDonald DB, Akagami R, Westerberg B, AlKhani A, Kanaan I, Hassounah M (2005) Intraoperative Facial Motor Evoked Potential Monitoring with Transcranial Electrical Stimulation during Skull Base Surgery. *Clin Neurophysiol* 116:588–596.
- Elektrische Leitfähigkeit. Spektrum Redaktion, <https://www.spektrum.de/lexikon/geowissenschaften/elektrische-leitfaehigkeit/3958>, Abrufdatum 08.07.2019
- Farschtschi, S, Mautner VF, Lawson McLean AC, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK (2020) Neurofibromatosen. *Dtsch Arztebl Int* 117: 345-60
- Fercher AF: *Medizinische Physik: Physik Für Mediziner, Pharmazeuten Und Biologen*. 2. Aufl., Springer Verlag, Wien-New York, 1999, S. 386.
- Gierer S, Pflister R: Motorisch erwozierte Potentiale (MEP). In: Stöhr M, Wagner W, Pfadenhauer K, Scheglmann K (Hrsg): *Neuromonitoring*. 1. Aufl., Steinkopff, Darmstadt, 1999, S. 78-94.
- Goldbrunner RH, Schlake HP, Milewski C, Tonn JC, Helms J, Roosen K (2000) Quantitative Parameters of Intraoperative Electromyography Predict Facial Nerve Outcomes for Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurosurgery* 46:1140–1148.
- Goldman DE: Responses of Nerve Fibers to Mechanical Forces . In: Beidler LM (ed): *Handbook of Sensory Physiology*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971, pp. 340–44.
- Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. 2. Aufl. John Wiley & Sons, New York, 2000, p. 162
- House JW, Brackmann DE (1985) Facial Nerve Grading System. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:146–47.
- Intraoperative Überwachung Des N. Facialis Durch Automatische Kategorisierung Der EMG-Aktivität. Prell J, Rampp S, <http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/183849231?cont>, Abrufdatum: 09.09.2019
- Julian FJ, Goldman DE(1962) The Effects of Mechanical Stimulation on Some Electrical Properties of Axons. *J Gen Physiol* 46:297–313.
- Kaschke O (2017) Diagnostik und Behandlung des Vestibularisschwannoms. *HNO Nachrichten* 47:2–9.

- Kombos TH, Suess O, Pietilä T, Brock M (2000) Subdural Air Limits the Elicitation of Compound Muscle Action Potentials by High-Frequency Transcranial Electrical Stimulation. *Br J Neurosurg* 14:240–243.
- Koos WT , Day JD, Matula C, Levy DI (1998) Neurotopographic Considerations in the Microsurgical Treatment of Small Acoustic Neurinomas. *J Neurosurg* 88:506–512.
- Kugelberg E (1948) Activation of Human Nerves by Ischemia: Trousseau’s Phenomenon in Tetany. *Arch NeurPsych* 60:140–152.
- Kugelberg E, Cobb W (1951) Repetitive Discharges in Human Motor Nerve Fibers during the Post-Ischaemic State. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 14:88–94.
- Lin VYW, Houlden D, Bethune A, Nolan M, Pirouzmand F, Rowed D, Nedzelski JM, Chen JM (2006) A Novel Method in Predicting Immediate Postoperative Facial Nerve Function Post Acoustic Neuroma Excision. *Otol Neurotol* 27:1017–1022.
- Matthies C, Raslan F, Schweitzer T, Hagen R, Roosen K, Reiners KH (2011) Facial Motor Evoked Potentials in Cerebellopontine Angle Surgery: Technique, Pitfalls and Predictive Value. *Clin Neurol Neurosurg* 113:872–879.
- Mattle H, Mumenthaler M: *Kurzlehrbuch Neurologie*. 3. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2010, pp. 138-139.
- Moller AR, Jannetta PJ (1985) Monitoring of Facial Nerve Function during Removal of Acoustic Tumor. *Am J Otol Suppl*:27-29.
- Müller-Vahl H, Mumenthaler M, Stöhr M, Tegenthoff M: *Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome*. 10. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2014, S. 41-42
- Nakao Y, Piccirillo E, Falcioni M, Taibah A, Kobayashi T, Sanna M (2001) Electromyographic Evaluation of Facial Nerve Damage in Acoustic Neuroma Surgery. *Otol Neurotol* 22:554–557.
- Pape HC, Kurtz A, Silbernagel S: *Physiologie*. 8. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2018, S. 102-103.
- Prass RL, Kinney SE, Hardy RW, Hahn JF, Lüders H (1987) Acoustic (Loudspeaker) Facial EMG Monitoring: II. Use of Evoked EMG Activity during Acoustic Neuroma Resection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 97:541–551.
- Prass RL, Lüders H (1986) Acoustic (Loudspeaker) Facial Electromyographic Monitoring: Part 1.

- Evoked Electromyographic Activity during Acoustic Neuroma Resection. *Neurosurgery* 19:392–400.
- Prell J, Strauss C, Plontke SK, Rampp S (2017) Intraoperative Funktionsüberwachung des N. facialis. *Hno* 65:404-412.
- Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S (2010) A Real-Time Monitoring System for the Facial Nerve. *Neurosurgery* 66:1064–1073.
- Prell J, Rampp S, Romstöck J, Fahlbusch R, Strauss C (2007) Train Time as a Quantitative Electromyographic Parameter for Facial Nerve Function in Patients Undergoing Surgery for Vestibular Schwannoma. *J Neurosurg* 106:826–832.
- Prell J, Strauss C, Rachinger J, Alfieri A, Scheller C, Herfurth K, Rampp S (2014) Facial Nerve Palsy after Vestibular Schwannoma Surgery: Dynamic Risk-Stratification Based on Continuous EMG-Monitoring. *Clin Neurophysiol* 125:415–421.
- Prell J, Strauss C, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Herfurth K, Rampp S (2015) The Intermedius Nerve as a Confounding Variable for Monitoring of the Free-Running Electromyogram. *Clin Neurophysiol* 126:1833–1839.
- Rahman I, Sadiq SA (2007) Ophthalmic Management of Facial Nerve Palsy: A Review. *Surv Ophthalmol* 52:121–144.
- Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Prell J (2012) How Many Electromyography Channels Do We Need for Facial Nerve Monitoring? *J Clin Neurophysiol* 29:226–229.
- Romstöck J, Strauss C, Fahlbusch R (2000) Continuous Electromyography Monitoring of Motor Cranial Nerves during Cerebellopontine Angle Surgery. *J Neurosurg* 93:586–593.
- Rosahl S, Eßer D (2017) Chirurgische Techniken Zur Behandlung Des Vestibularisschwannoms. *HNO* 65:395–403.
- Rosenblueth A, Buylla RA, Ramos JG (1953) The Responses of Axons to Mechanical Stimuli. *Acta Physiol Lat Am* 3:204–215.
- Samii M, Gerganov VM, Samii A (2010) Functional Outcome after Complete Surgical Removal of Giant Vestibular Schwannomas. *J Neurosurg* 112:860–867.
- Schmitt WR, Daube JR, Carlson ML, Mandrekar JN, Beatty CW, Neff BA, Driscoll CL, Link MJ (2013) Use of Supramaximal Stimulation to Predict Facial Nerve Outcomes Following Vestibular Schwannoma Microsurgery: Results from a Decade of Experience. *J Neurosurg* 118:206–

212.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K: *Prometheus - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 5. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2018, S. 124-129.

Strauss C, Prell J, Rampp S, Romstöck J (2006) Split Facial Nerve Course in Vestibular Schwannomas. *J Neurosurg* 105:698–705.

Sunderland S (1951) A Classification of Peripheral Nerve Injuries Producing Loss of Function. *Brain* 74:491–516.

Tokimura H, Sugata S, Yamahata H, Yunoue S, Hanaya R, Arita K (2014) Intraoperative Continuous Monitoring of Facial Motor Evoked Potentials in Acoustic Neuroma Surgery. *Neurosurg Rev* 37:669–676.

Turel MK, Babu KS, Singh G, Chacko AG (2014) The Utility of Facial Nerve Amplitude and Latency Ratios in Predicting Postoperative Facial Nerve Function after Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurol India* 62:178–182.

Wagner W: Übersicht über die verschiedenen Monitoringmethoden. In: Stöhr M, Wagner W, Pfadenhauer K, Scheglmann K (Hrsg): *Neuromonitoring*. 1. Aufl., Steinkopff, Darmstadt, 1999, S. 306-308.

Wedekind C, Klug N (2001) Recording Nasal Muscle F Waves and Electromyographic Activity of the Facial Muscles: A Comparison of Two Methods Used for Intraoperative Monitoring of Facial Nerve Function. *J Neurosurg* 95:974–978.

Zilles K, Rehkämper G: *Funktionelle Neuroanatomie*. 3. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1998, S. 269-270

## **8. Thesen**

1. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der postoperativen Fazialisparese und den intraoperativ gemessenen motorisch evozierten Potentialen.
2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der postoperativen Fazialisparese und der visuellen Traintime.
3. Durch den ergänzenden Einsatz der transkraniellen Stimulation lässt sich eine Fehlalarmreduktion der Hallenser Ampel um fast 34 % erzielen.
4. Durch den ergänzenden Einsatz der transkraniellen Stimulation werden Patienten ohne oder mit nur geringem intraoperativem Schaden am N. facialis besser erkannt (Spezifität der Hallenser Ampel steigt).
5. Durch den ergänzenden Einsatz der transkraniellen Stimulation wird ein geringerer Anteil an schweren intraoperativen Schäden am N. facialis detektiert (Sensitivität der Hallenser Ampel sinkt).
6. Es besteht kein Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate der transkraniellen Stimulation.
7. Es besteht kein Einfluss eines separat verlaufenden N. intermedius auf die Fehlalarmrate der Direktstimulation.

# Anhang

Tabelle 20: Patientenmerkmale

PATIENT	GESCHLECHT	ALTER ZUR OP	KOOS	SEPARATER N. FACIALIS	HB PRÄOPERATIV	HB 10TAGE	HB 3MONATE	HB 1JAHR
1	w	48	3	ja	2	5	3	2
2	m	62	2	ja	2	2	2	1
3	m	62	3	ja	1	2	2	1
4	m	57	2	nein	1	2	2	1
5	m	52	3	nein	2	2	-	-
6	m	76	4	nein	2	2	2	1
7	w	51	2	nein	1	1	1	1
8	w	62	3	nein	1	2	1	1
9	m	49	2	ja	1	1	1	1
10	w	69	2	nein	1	2	2	1
11	m	66	3	nein	2	3	2	1
12	m	61	2	ja	2	3	2	-
13	m	51	1	ja	1	1	1	1
14	m	63	4	nein	2	5	4	2
15	w	55	2	nein	1	1	1	1
16	w	67	4	nein	1	6	4	-
17	w	35	3	nein	1	4	2	-
18	m	59	2	ja	1	1	1	1
19	m	46	3	ja	1	2	1	1
20	m	47	3	ja	2	4	2	1
21	w	65	2	ja	1	2	1	1
22	m	62	1	nein	1	3	1	1
23	w	54	4	nein	1	2	1	1
24	w	29	2	nein	1	1	1	1
25	m	46	3	nein	1	5	3	-
26	m	60	3	ja	2	4	3	2
27	w	38	4	ja	1	5	4	3
28	m	66	1	nein	1	1	1	1
29	w	55	3	ja	1	2	1	1
30	m	31	4	nein	1	1	1	1
31	w	72	3	ja	1	1	1	1
32	m	39	4	nein	2	5	4	-
33	w	56	3	nein	1	3	2	1
34	w	61	2	nein	1	2	1	1
35	w	31	4	ja	1	5	3	3
36	w	55	3	ja	1	2	1	1
37	w	56	2	nein	1	2	1	1
38	w	51	4	ja	2	3	2	1
39	w	55	3	ja	1	5	4	3
40	m	52	3	nein	1	3	2	2

41	w	50	3	nein	1	6	4	3
42	w	43	1	nein	1	1	1	1
43	w	68	2	ja	1	2	1	1
44	w	33	4	ja	2	4	2	1
45	w	68	2	ja	2	3	2	2
46	w	59	3	nein	1	2	1	1
47	w	52	1	nein	1	1	1	1
48	w	37	1	nein	1	1	1	1
49	m	23	3	nein	1	3	2	-
50	w	66	2	ja	1	2	1	1
51	w	63	2	ja	1	2	1	1
52	m	49	2	ja	1	2	1	1
53	w	69	2	nein	1	6	4	-
54	w	54	3	ja	2	6	3	3
55	m	51	3	ja	1	3	1	1
56	w	52	2	nein	1	1	1	1
57	w	28	1	nein	1	1	1	1

Tabelle 21: MEP Messdaten des M. orbicularis oris

PAT. NR.	HB-GRAD		OP-BEGINN		NACH LIQUORABLAß		OP-ENDE			
	10 d	3 m	Latenz [ms]	Amplitude [µV]	Latenz [ms]	Amplitude [µV]	Latenz [ms]	Amplitude [µV]	Amplituden- Verhältnis	Latenz- differenz [ms]
1	5	3	18,50	170,00	17,90	102,00	14,60	189,10	1,9	-3,30
2	2	2	17,80	215,90	14,10	307,00	16,30	68,30	0,2	2,20
3	2	2	15,30	95,70	15,40	67,50	15,00	15,70	0,2	-0,40
4	2	2	17,60	147,00	18,00	316,00	19,90	473,00	1,5	1,90
5	2	-	17,80	22,10	17,60	11,90	-	0,00	0,0	-
6	2	2	19,30	399,00	21,40	261,00	22,60	122,00	0,5	1,20
7	1	1	20,30	68,10	18,80	40,50	18,30	26,17	0,6	-0,50
8	2	1	12,80	380,00	12,10	550,00	-	0,00	0,0	-
9	1	1	13,10	328,00	14,30	512,00	15,00	318,00	0,6	0,70
10	2	2	13,80	408,00	12,60	325,00	13,10	232,60	0,7	0,50
11	3	2	15,10	306,00	15,50	364,00	14,30	220,00	0,6	-1,20
12	3	2	16,00	557,00	15,90	511,00	16,00	460,00	0,9	0,10
13	1	1	15,90	157,60	17,00	188,30	17,90	154,60	0,8	0,90
14	5	4	20,50	341,00	-	0,00	-	0,00	-	-
15	1	1	18,00	259,40	16,40	297,00	-	0,00	0,0	-
16	6	4	16,50	490,00	15,00	512,00	14,00	30,70	0,1	-1,00
17	4	2	13,80	536,00	13,40	501,00	-	0,00	0,0	-
18	1	1	17,60	229,00	-	-	15,40	742,00	-	-
19	2	1	18,30	284,00	-	0,00	-	0,00	-	-
20	4	2	12,60	720,00	14,60	630,00	-	0,00	0,0	-
21	2	1	15,80	90,26	15,80	103,80	-	0,00	0,0	-
22	3	1	18,60	149,90	18,60	175,60	18,50	194,00	1,1	-0,10
23	2	1	17,30	406,00	17,60	486,00	17,90	294,00	0,6	0,30
24	1	1	16,40	385,00	16,40	313,00	18,50	305,00	1,0	2,10
25	5	3	13,90	235,00	15,30	993,00	14,50	161,80	0,2	-0,80
26	4	3	14,80	171,70	14,90	207,80	-	0,00	0,0	-
27	5	4	15,30	474,00	15,50	467,00	-	0,00	0,0	-
28	1	1	15,00	379,00	-	0,00	14,00	331,00	-	-

29	2	1	16,00	187,00	16,10	371,00	17,00	214,20	0,6	0,90
30	1	1	14,00	268,00	-	0,00	-	0,00	-	-
31	1	1	13,10	444,00	-	0,00	-	0,00	-	-
32	5	4	16,80	274,00	17,30	216,00	-	0,00	0,0	-
33	3	2	17,10	293,00	17,30	202,00	-	0,00	0,0	-
34	2	1	15,00	535,00	15,60	413,00	15,60	211,00	0,5	0,00
35	5	3	15,80	330,00	16,00	202,00	-	0,00	0,0	-
36	2	1	13,60	101,00	13,50	99,50	15,90	58,90	0,6	2,40
37	2	1	17,00	109,00	16,30	87,00	17,00	77,31	0,9	0,70
38	3	2	14,80	484,00	13,80	370,00	16,80	70,60	0,2	3,00
39	5	4	17,30	132,40	-	0,00	-	0,00	-	-
40	3	2	16,00	203,80	15,80	162,30	-	0,00	0,0	-
41	6	4	17,80	63,70	14,60	76,30	-	0,00	0,0	-
42	1	1	16,00	368,00	16,30	263,50	15,50	227,30	0,9	-0,80
43	2	1	15,30	316,00	16,40	240,00	15,40	310,00	1,3	-1,00
44	4	2	17,60	149,70	17,50	154,60	18,00	56,60	0,4	0,50
45	3	2	19,30	205,80	19,30	219,90	-	0,00	0,0	-
46	2	1	16,50	431,00	17,30	468,00	18,80	155,00	0,3	1,50
47	1	1	13,60	458,00	12,50	529,00	13,80	460,00	0,9	1,30
48	1	1	12,10	108,80	12,80	627,00	-	0,00	0,0	-
49	3	2	16,10	700,00	16,00	330,00	15,30	238,00	0,7	-0,70
50	2	1	97,60	205,60	13,40	305,00	14,40	380,00	1,2	1,00
51	2	1	11,00	1500,00	9,80	317,60	9,30	53,90	0,2	-0,50
52	2	1	-	-	10,80	938,60	-	0,00	0,0	-
53	6	4	11,00	1200,00	11,20	1400,00	11,20	649,00	0,5	0,00
54	6	3	5,20	2200,00	5,50	2400,00	5,80	1800,00	0,8	0,30
55	3	1	14,00	154,60	13,30	171,50	-	0,00	0,0	-
56	1	1	8,80	354,00	11,80	317,00	12,00	77,00	0,2	0,20
57	1	1	9,10	167,90	9,00	612,60	-	0,00	0,0	-

Tabelle 22: Messwerte Direktstimulation des M. orbicularis oris

PAT. NR.	HB-GRAD POSTOP		DISTAL		PROXIMAL			
	10 Tage	3 Monate	Latenz [ms]	Amplitude [µV]	Latenz [ms]	Amplitude [µV]	Amplituden- Verhältnis	Latenzdifferenz [ms]
8	2	1	4,13	872,00	5,13	415,00	0,5	1,00
9	1	1	5,08	530,00	6,08	126,08	0,2	1,00
10	2	2	5,33	211,40	5,63	77,60	0,4	0,30
11	3	2	5,75	282,00	8,38	53,41	0,2	2,63
12	3	2	5,50	542,00	6,42	117,50	0,2	0,92
13	1	1	6,13	434,00	6,25	59,80	0,1	0,12
14	5	4	6,17	125,80	7,63	90,40	0,7	1,46
16	6	4	5,67	497,00	-	0	0	-
17	4	2	4,54	295,00	5,42	269,00	0,9	0,88
19	2	1	5,15	2053,61	5,66	689,51	0,3	0,51
23	2	1	5,04	350,00	7,29	123,10	0,4	2,25
24	1	1	6,25	127,80	2,54	30,60	0,2	-3,71
25	5	3	4,96	496,00	4,96	335,00	0,7	0,00
30	1	1	4,73	547,88	6,01	292,80	0,5	1,28

31	1	1	4,26	954,57	4,95	1313,08	1,4	0,69
33	3	2	4,95	1005,78	5,17	556,59	0,6	0,22
34	2	1	5,22	733,85	4,88	555,01	0,8	-0,34
35	5	3	5,27	1158,88	5,58	781,57	0,7	0,31
36	2	1	5,26	1068,90	7,24	1099,34	1,0	1,98
37	2	1	4,67	664,71	4,37	213,37	0,3	-0,30
38	3	2	4,95	521,43	7,70	47,33	0,1	2,75
39	5	4	5,21	1150,81	5,54	344,98	0,3	0,33
40	3	2	4,71	598,55	5,99	231,74	0,4	1,28
41	6	4	5,03	1229,74	5,84	554,16	0,5	0,81
43	2	1	4,76	641,31	5,27	530,41	0,8	0,51
44	4	2	5,03	1111,41	7,10	217,59	0,2	2,07
45	3	2	5,49	335,02	14,47	32,61	0,1	8,98
46	2	1	5,94	619,15	7,01	265,96	0,4	1,07
49	3	2	4,51	823,51	5,68	421,05	0,5	1,17
50	2	1	5,04	411,13	4,82	391,76	1,0	-0,22
51	2	1	4,00	163,10	5,10	31,70	0,2	1,10
52	2	1	4,80	195,30	6,10	54,00	0,3	1,30
53	6	4	4,00	103,30	4,00	411,70	4,0	0,00
54	6	3	3,90	273,90	3,20	640,00	2,3	-0,70
55	3	1	4,50	29,00	5,50	6,20	0,2	1,00

Tabelle 23: Messwerte vTT

HB-GRAD POSTOPERATIV				
PATIENT	10 Tage	3 Monate	visuelle Traintime [s]	
1		5	3	0,51
2		2	2	102,50
3		2	2	51,83
4		2	2	1,12
5		2	Lost to follow-up	0,19
6		2	2	2,06
7		1	1	0,02
8		2	1	0,11
9		1	1	12,79
10		2	2	0,03
11		3	2	15,89
12		3	2	1000,00
13		1	1	10,04
14		5	4	71,06
15		1	1	0,02
16		6	4	20,00
17		4	2	7,75
18		1	1	0,31
19		2	1	117,00
20		4	2	312,46
21		2	1	0,00
22		3	1	0,01
23		2	1	114,26

24	1	1	3,10
25	5	3	3,76
26	4	3	872,34
27	5	4	23,49
28	1	1	0,10
29	2	1	27,62
30	1	1	41,55
31	1	1	0,04
32	5	4	0,91
33	3	2	7,56
34	2	1	0,37
35	5	3	327,98
36	2	1	115,79
37	2	1	0,02
38	3	2	34,54
39	5	4	648,86
40	3	2	2,01
41	6	4	46,02
42	1	1	0,03
43	2	1	45,43
44	4	2	224,18
45	3	2	283,97
46	2	1	148,98
47	1	1	0,02
48	1	1	0,06
49	3	2	20,81
50	2	1	0,46
51	2	1	12,98
52	2	1	10,27
53	6	4	0,04
54	6	3	15,56
55	3	1	5,15
56	1	1	0,02
57	1	1	0,05

## **Erklärungen**

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Dresden, der 01.01.2023