

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Christian Strauss)

Echtzeitmonitoring des Nervus facialis: Die automatisierte Analyse der intraoperativen Elektromyographie

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)

für das Fachgebiet Neurochirurgie

Vorgelegt

der medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Julian Konrad Theodor Prell

geboren am 04.09.1975 in Nürnberg

Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Schramm

Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba

Datum der Verteidigung: 15.04.2014

Gewidmet in Dankbarkeit

meinen Eltern Ruth und Diethard Prell

Referat

Hintergrund und Ziele: Bei Operationen im Kleinhirnbrückenwinkel besteht das Risiko einer Schädigung des Nervus facialis. Bereits in den 1980er Jahren wurden elektrophysiologische Monitoring-Verfahren eingesetzt, die vor einer solchen Schädigung warnen sollten. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung eines quantitativen und automatisierten Verfahrens auf Basis dieser Methoden, um intraoperativ verlässlich das Risiko einer Schädigung des N. facialis einschätzen zu können.

Methoden: Zunächst wurde eine Methode entwickelt, um pathologische Muster der intraoperativen Facialis-Elektromyographie (EMG), namentlich den „A-train“, automatisiert zu identifizieren. Die Gesamtmenge dieser A-trains („Trainzeit“) wurde mit dem funktionellen Ergebnis korreliert. Die darauf basierende, echtzeitfähige Plattform wurde dann so erweitert, dass in Multikanaltechnik gemessen werden konnte; die Abhängigkeit der Ergebnisgüte von der Kanalzahl wurde statistisch untersucht. Abschließend fand eine direkte vergleichende Untersuchung zwischen automatisierter und visueller Analyse statt, bei der auch die dynamische Risikoentwicklung bei progredienter Summation pathologischer Aktivität untersucht wurde.

Ergebnisse: Das erstellte System analysiert das intraoperative Facialis-EMG verlässlich und in Echtzeit. Es konnte gezeigt werden, dass die Summe der A-train Aktivität hoch signifikant mit dem funktionellen Ergebnis korreliert. Die automatisiert errechnete Trainzeit entspricht dabei einer kleinen, aber hoch repräsentativen Stichprobe der tatsächlichen Gesamtmenge von A-trains. Die Korrelation zwischen Trainzeit und postoperativer Facialisfunktion steigt mit zunehmender Zahl der verwendeten EMG-Kanäle. Das Risiko für eine Parese entwickelt sich mit steigender Trainzeit gemäß einem charakteristischen Verlauf, der mit einer invertiert sigmoidalen Kurve dargestellt werden kann.

Schlussfolgerungen: Mittels automatisierter Quantifizierung von A-trains anhand des Parameters „Trainzeit“ kann intraoperativ eine Risikoeinschätzung für die Entwicklung einer postoperativen Facialisparese vorgenommen werden, um die Operationsstrategie sinnvoll und dynamisch anzupassen.

Bibliographische Beschreibung. Prell, Julian: *Echtzeitmonitoring des Nervus facialis: Die automatisierte Analyse der intraoperativen Elektromyographie*. Halle, Univ., Med. Fak., Habilitation, 71 Seiten, 2013

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

N.	Nervus
OP	Operation
EMG	Elektromyographie; Elektromyogramm
μV	Mikrovolt
EEG	Elektroencephalographie; Elektroencephalogramm
M.	Musculus
Mm.	Musculi
Hz	Hertz
s	Sekunden
ms	Millisekunden
HB	House-Brackmann (Skala der Facialisfunktion)
p/p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit; Signifikanzwert
mTTa	mean Train Time (automated); durchschnittliche automatisierte Trainzeit
mTTv	mean Train Time (visual); durchschnittliche visuell bestimmte Trainzeit
ROC	Receiver Operating Characteristic; eine grafische Darstellung der Sensitivität und Spezifität
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
SEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
MEP	Motorisch evozierte Potentiale

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Die automatisierte Identifikation von A-trains.....	6
2.1	Der A-train in der automatisierten Analyse: Grundlagen und Begriffe.....	6
2.1.1	Das Element als Baustein	6
2.1.2	Entitäten: Blaupausen motorischer Einheiten	7
2.1.3	Frequenzen bei A-trains	8
2.1.4	Definition des A-trains in der automatisierten Analyse	9
2.2	Technische Umsetzung: Von der Definition zur automatisierten Analyse.....	10
2.2.1	Markierung und Vermessung von Elementen.....	10
2.2.2	Bildung von Entitäten	11
2.2.3	Frequenzanalyse.....	12
2.3	Trainzeit: Maß zur Quantifizierung von A-trains	13
2.4	Trainzeit und postoperative Facialisfunktion: Ergebnisse.....	14
2.4.1	Korrelation zwischen Trainzeit und postoperativer Facialisparese.....	14
2.4.2	Grenzwerte für Trainzeit	15
2.4.3	Analyse falsch positiver/negativer Fälle	16
2.5	Originalpublikation	18
3	Die Übertragung des Analysesystems in den Operationssaal: Echtzeitfähiges Monitoring von A-trains.....	19
3.1	Technische Veränderungen in der Echtzeit-Analyse	19
3.1.1	Fixierte Normierung im Kosinus-Klassifikator	19
3.1.2	Wegfall des zweiten Abgleichs in der Klassifikation von Entitäten	20
3.1.3	Online- Trainzeit und technischer Aufbau.....	20
3.2	Ergebnisse der Echtzeit-Analyse.....	22
3.2.1	Bedeutung der gewählten Grenzwerte in der Echtzeit-Analyse	23
3.2.2	Bedeutung der Operationsdauer?.....	25
3.3	Wertung und Einordnung der Ergebnisse	26
3.4	Originalpublikation	27
4	Prognostische Fähigkeiten: Abhängigkeit von der Kanalzahl und Einfluss der Kanalverteilung...	28
4.1	Phänomenologie: Wie, wann und wo treten A-trains auf?.....	28
4.2	Einfluss der Kanalzahl auf die Korrelation mit dem funktionellen Ergebnis	29
4.3	Kanalverteilung: A-train „Hot Spots“	31
4.4	Zeitvorteil: Frühere A-train Detektion mit mehr Kanälen	32
4.5	Wertung und Einordnung der Ergebnisse	33

4.6	Originalpublikation	34
5	Direkter Vergleich zwischen visueller und automatisierter Analyse: Eine auf der A-train-Quantität basierende Risiko-Stratifizierung	35
5.1	Direkter Vergleich zwischen automatisierter und visueller Analyse: Technische Vorgehensweise	36
5.2	Ergebnisse des Direktvergleichs	36
5.3	Dynamische Risikoentwicklung	39
5.3.1	Statistische Voraussetzungen und Alternativen.....	39
5.3.2	Risikoentwicklung: Eine Kurvendiskussion	40
5.4	Originalpublikation	42
6	Abschließende Wertung und Einordnung der Ergebnisse	43
6.1	Grenzwerte bei evozierten Potentialen	43
6.2	Trainzeit: Was bedeutet der Grenzwert?	45
6.3	Monitoring der Trainzeit: Alternative Methoden?.....	46
6.3.1	Elektrische Direktstimulation	47
6.3.2	Kortikobulbäres Monitoring: Motorische evozierte Potentiale in der Gesichtsmuskulatur.....	48
6.4	Fazit und Ausblick.....	49
7	Zusammenfassung.....	51
8	Literaturverzeichnis.....	53
9	Thesen	57
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	58
11	Selbständigkeitserklärung	63
12	Erklärung über frühere Habilitationsversuche	64
13	Danksagung	65

1 Einleitung

Bei der operativen Entfernung von Akustikusneurinomen besteht ein erhebliches Risiko für die Entstehung einer Facialisparese. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Komplikation wird in der Literatur mit bis zu 70% angegeben¹². Der dabei beschriebene Zusammenhang mit der Tumorgroße kommt dadurch zustande, dass der entlang der Tumorkapsel verlaufende N. facialis bei größeren Neurinomen durch deren Masse breit ausgewalzt und auch in die Länge gezogen wird. Die unvermeidlichen Manipulationen beim Versuch, einen solchermaßen bedrängten Nerv von der Tumorkapsel zu lösen, können selbst bei vorsichtigster Präparation zu einer direkten Schädigung führen^{2,35,41}; vermutlich spielen allerdings auch manipulationsbedingte Störungen der Mikrozirkulation eine Rolle^{43,44,49}.

Eine schwere postoperative Facialisparese stellt für den betroffenen Patienten eine Katastrophe dar. Die kosmetische Beeinträchtigung kann erheblich sein und führt nicht selten zur sozialen Isolation. Hinzu kommen funktionelle, durchaus alltagsrelevante Einschränkungen. So können viele Patienten mit höhergradigen Facialisparesen etwa nur mit Mühe trinken, weil Flüssigkeit auf der betroffenen Seite aus dem Mundwinkel läuft. Vor allem dann, wenn auch die Funktion des N. trigeminus beeinträchtigt ist (was gerade bei sehr großen Tumoren durchaus vorkommt), ist der Lidschlussreflex sowohl im afferenten, als auch im efferenten Schenkel beeinträchtigt. Es droht dann als sekundäre Komplikation eine Keratitis neuroparalytica, die in letzter Konsequenz bis zur einseitigen Erblindung führen kann.

Die technischen Verbesserungen der folgenden Jahrzehnte haben dazu beigetragen, dass der N. facialis heute in aller Regel anatomisch erhalten werden kann⁴². Leider bedeutet dies aber nicht zwangsläufig, dass auch seine Funktion postoperativ gewährleistet sein muss. Aus den bereits ausgeführten Gründen ist der N. facialis bei Patienten mit Akustikusneurinomen häufig ungewöhnlich empfindlich, so dass er auch moderate Manipulationen mit funktionellen Defiziten quittieren kann. Der Umfang, in dem diese Empfindlichkeit zunimmt, kann dabei allerdings nicht vorhergesagt werden, so dass der Operateur während des Eingriffs im Unklaren darüber bleibt, ob der Nerv die Präparation toleriert oder nicht. Wie sich herausstellte, war das Überwachungsprinzip „Handauflegen“ nämlich nicht geeignet, um „kleinere“, trotzdem aber hinreichend schädliche Manipulationen aufzudecken.

In den 1970-80er Jahren wurde aufgrund dieser unbefriedigenden Situation systematisch das neurophysiologische Monitoring des N. facialis aus der Parotis-Chirurgie in die Neurochirurgie eingeführt^{26,27}. Dazu werden mehrere Nadelelektroden in die Gesichtsmuskulatur eingestochen, über welche dann ein Elektromyogramm (EMG) abgeleitet wird. Manipulationen am N. facialis führen zu einer Depolarisation der axonalen Membran, wodurch Aktionspotentiale generiert werden. Diese laufen orthodrom nach distal und bedingen nach Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte eine Depolarisation der Membranen derjenigen Muskelzellen in der mimischen Muskulatur, die zu der entsprechenden motorischen Einheit gehören. Über den dadurch verursachten Calciueinstrom in die Muskelzelle kommt es zur elektromechanischen Kopplung und Kontraktion der Muskelfasern. Wenn nur wenige motorische Einheiten auf diese Weise aktiviert werden, kommt kein

äußerlich sichtbarer Bewegungseffekt zustande; die über die Muskelmembranen wandernden elektrischen Depolarisationen, oder vielmehr ihre Summation als Summenaktionspotentiale, können aber trotzdem über die eingestochenen Nadeln erfasst werden. Die dabei jeweils zwischen zwei Ableitelektroden erzeugte Spannung ist gering; sie liegt im Bereich von wenigen hundert bis tausend μV . Mittels eines dafür geeigneten Differentialverstärkers kann diese Spannung vom Grundrauschen getrennt und dargestellt werden¹⁰.

In der Frühzeit des neurophysiologischen intraoperativen Neuromonitorings des N. facialis erfolgte die Darstellung vornehmlich akustisch über einen im Operationssaal aufgestellten Lautsprecher, wobei die Signale in einigen Fällen simultan über ein Oszilloskop dargestellt wurden^{5,14,21,27}. Bei diesen Monitoring-Sitzungen stellte man fest, dass sich unter Manipulation in der Gesichtsmuskulatur ein breites Spektrum von elektrischen Entladungsmustern entfaltet. Ein sicherer Zusammenhang zwischen dem Gesamtausmaß dieser „spontanen“, oder vielmehr chirurgisch evozierten Aktivität und möglichen funktionellen Defiziten konnte zunächst nicht nachgewiesen werden, so dass erste Versuche einer qualitativen Untersuchung und Differenzierung der verschiedenen Entladungsmuster erfolgten. Aufgrund der im Schwerpunkt akustischen Überwachung wurden die Muster zunächst gemäß ihrem Klang, und dabei durchaus lautmalerisch, eingeteilt. So sprach man von *popcorn*-, *machinegun*- oder *bomber-potentials*²⁷. Wohl auch aufgrund der methodischen Beschränkungen gelang es zu diesem Zeitpunkt nicht, einzelnen Mustern eine prognostische Bedeutung zuzuweisen.

Im Jahr 2000 veröffentlichten Romstöck et al. ihre Ergebnisse aus der visuellen Analyse des intraoperativen Facialis-EMG³⁹. Sie hatten erstmals die kompletten elektromyographischen Daten zahlreicher Patienten digital aufzeichnen und frei scrollbar an einem Computerbildschirm retrospektiv auswerten können. Dabei war aufgefallen, dass ein distinktes Potentialmuster, der sogenannte „A-train“, deutlich gehäuft mit postoperativen Facialisparesen einherging. Sämtliche anderen Muster schienen für das funktionelle Ergebnis unerheblich zu sein.

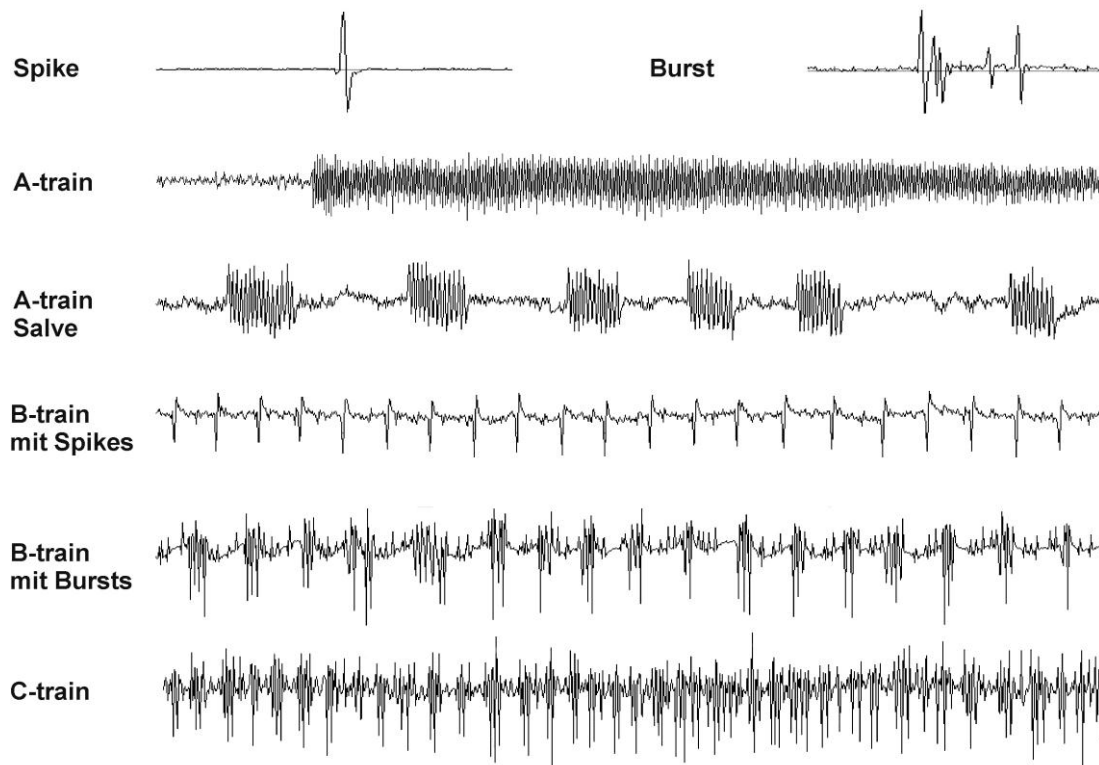


Abbildung 1: Chirurgisch evozierte "Spontanaktivität" im EMG nach Romstöck. Aus Prell, Julian: Automatisierte Analyse der intraoperativen Fazialis-Elektromyographie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 71 Seiten, 2007

Diese Veröffentlichung aus dem Jahr 2000 war Anlass und Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit. Nachdem der A-train als pathognomonisch für postoperative Facialisparesen identifiziert war, stand am Anfang unseres Forschungsprojektes der Wunsch nach einem automatisierten Analyseverfahren. Dieses sollte in der Lage sein, A-trains verlässlich zu identifizieren und von anderen Mustern zu unterscheiden. Am Ende stand das Ziel, prognostische Aussagen hinsichtlich der zu erwartenden Facialisfunktion zu jedem beliebigen, intraoperativen Zeitpunkt zu ermöglichen.

Die diesem Projekt entstammenden Forschungsergebnisse wurden als wissenschaftliche Artikel veröffentlicht. Die vier wesentlichen Arbeiten, welche Grundlage der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift sind, bauen aufeinander auf und beschreiben folgende Aspekte:

1. Die automatisierte Identifikation von A-trains

Publiziert in:

Prell J, Rampp S, Romstöck, Fahlbusch R, Strauss C: Traintime as a quantitative EMG parameter for facial nerve function during acoustic neuroma surgery, J Neurosurg. 2007 May;106(5):826-32

2. Die Übertragung des Analysesystems in den Operationssaal: Echtzeitfähiges Monitoring von A-trains

Publiziert in:

Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S: A real-time monitoring system for the facial nerve. Neurosurgery. 2010 Jun;66(6):1064-73; discussion 1073

3. Prognostische Fähigkeiten: Abhängigkeit von der Kanalzahl und Einfluss der Kanalverteilung

Publiziert in:

Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Prell J: How many electromyography channels do we need for facial nerve monitoring? J Clin Neurophysiol. 2012 Jun;29(3):226-9

4. Direkter Vergleich zwischen visueller und automatisierter Analyse: Eine auf der A-train-Quantität basierende Risiko-Stratifizierung

Publiziert in:

Prell J, Strauss C, Rachinger J, Alfieri A, Scheller C, Herfurth K, Rampp S: Facial nerve palsy after vestibular schwannoma surgery: Dynamic risk-stratification based on continuous EMG-monitoring. Clin Neurophysiol. 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]

Diese vier Artikel vollziehen chronologisch die Hauptentwicklung des Projekts nach und bilden somit die Gliederung der vorliegenden Arbeit. Die Abstracts dieser Artikel, sowie die dazugehörigen Web-, bzw. DOI-Links, über welche die online publizierten Artikel erreichbar sind, finden sich jeweils am Ende der aus dieser Gliederung resultierenden Kapitel. Den Abstracts jeweils vorangestellt sind eine integrative Darstellung der darin untersuchten Aspekte der automatisierten Analyse des intraoperativen EMG, sowie eine wissenschaftliche Einordnung der erzielten Ergebnisse. Zu Beginn werden die technischen Grundlagen erläutert, welche im Rahmen dieses Forschungsprojekts entwickelt wurden. Diese Grundlagen machten

die Analyse überhaupt erst möglich und konnten in den angeführten Publikationen nur cursorisch dargelegt werden.

Neben den vier genannten Artikeln entstanden flankierend fünf weitere wissenschaftliche Artikel, die Nebenaspekte der automatisierten Analyse des intraoperativen Facialis-EMG untersuchten. Diese Artikel werden an geeigneter Stelle im Rahmen der integrativen Darstellung zitiert:

- *Rampp S, Prell J, Thielemann H, Posch S, Strauss C, Romstöck J: Baseline correction of intraoperative electromyography using discrete wavelet transform. J Clin Monit Comput (2007) 21:219-226*
- *Prell J, Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Naraghi R, Strauss C: Spontaneous EMG-activity during microvascular decompression in trigeminal neuralgia, J Clin Neurophysiol. 2008 Aug; 25(4):225-32*
- *Prell J, Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Marquardt L, Strauss C, Bau V: Botulinum toxin for temporary corneal protection after surgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg. 2011 Feb;114(2):426-31*
- *Rampp S, Prell J, Rachinger JC, Scheller C, Strauss C: Does Electrode Placement Influence Quality of Intraoperative Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery? Cen Eur Neurosurg. 2011 Feb;72(1):22-7*
- *Prell J, Rampp S, Ache J, Laule S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C: The Potential of Quantified Lower Cranial Nerve EMG for Monitoring of Anesthetic Depth. J Neurosurg Anesthesiol. 2012 Apr;24(2):139-45*

2 Die automatisierte Identifikation von A-trains

Die ursprüngliche Definition des A-trains gemäß der visuellen Analyse nach Romstöck lautete³⁹:

The A train is a distinct EMG waveform of sinusoidal pattern that produces a high-frequency sound from the loudspeaker. It always started suddenly and had typical maximum amplitudes ranging from 100 to 200 μ V and never exceeding 500 μ V. Off-line measurement of frequency showed a range of 60 to 210 Hz, and the A train duration varied between milliseconds and several seconds. (...) We repeatedly recorded A trains of short duration with a more or less rhythmic sequence.

In Verbindung mit den Abbildungen in der entsprechenden Publikation lässt diese Definition ein klares Bild des Musters entstehen. Um A-trains aber mittels eines *automatisierten Suchalgorithmus* aufspüren zu können, ist eine „Übersetzung“ dieser Definition in Termini nötig, welche in einer digitalen Umgebung verständlich, eindeutig und verbindlich sind.

2.1 Der A-train in der automatisierten Analyse: Grundlagen und Begriffe

Chirurgisch evozierte Muster im Facialis-EMG sind diskret. Das bedeutet, dass ein solches Muster einem Ereignis entspricht, das auf der Zeitachse scharf umrissen auftritt. Das Ereignis hat einen Anfang und ein Ende. Aufgrund der diskreten Natur von A-trains sind viele gängige Methoden in der Biosignalanalyse, wie z.B. die Fourier-Transformation und verwandte Verfahren, nur sehr bedingt geeignet, A-trains zu identifizieren. Wir entschieden uns daher für eine andere Herangehensweise, die der diskreten Natur von A-trains Rechnung trägt. Hierfür wurde eine Definition des A-trains festgelegt, die auf den Begriffen *Element*, *Entität* und *Frequenz* basiert.

2.1.1 Das Element als Baustein

Sämtliche im intraoperativen Facialis-EMG beobachtbaren, chirurgisch evozierten oder „spontanen“ Muster sind aus einzelnen *Elementen* aufgebaut, die sehr wahrscheinlich Summenaktionspotentialen entsprechen dürften. Diese entstehen aus der Summation von sich räumlich durch das Ableitfeld der differentiell verschalteten Elektroden bewegenden Depolarisations-/Repolarisationswellen der Aktionspotentiale an Muskelzellmembranen. Man darf annehmen, dass es sich bei den Elementen um die elektrische Aktivität nicht etwa einzelner Muskelzellen, sondern ganzer motorischer Einheiten handelt.

Einzelne Aktionspotentiale von Muskelzellmembranen stellen sich im EMG üblicherweise biphasisch dar. Durch die Summation zahlreicher Potentiale (die motorischen Endplatten haben ja eine voneinander abweichende, räumliche Position in Relation zu den beiden Ableitelektroden) ist es aber typisch, dass eine motorische Einheit im Gegensatz dazu ein triphasisches Potential, bzw. Element generiert. Auch können eine oder mehrere Phasen des Elements, abhängig von ihrer Amplitude, sich im Grundrauschen verlieren. Summa summarum liegt die Zahl möglicher Phasen einzelner Elemente also zwischen 1 und 3. Ein typisches Element hat eine Gesamtlänge von ca. 4-12ms.

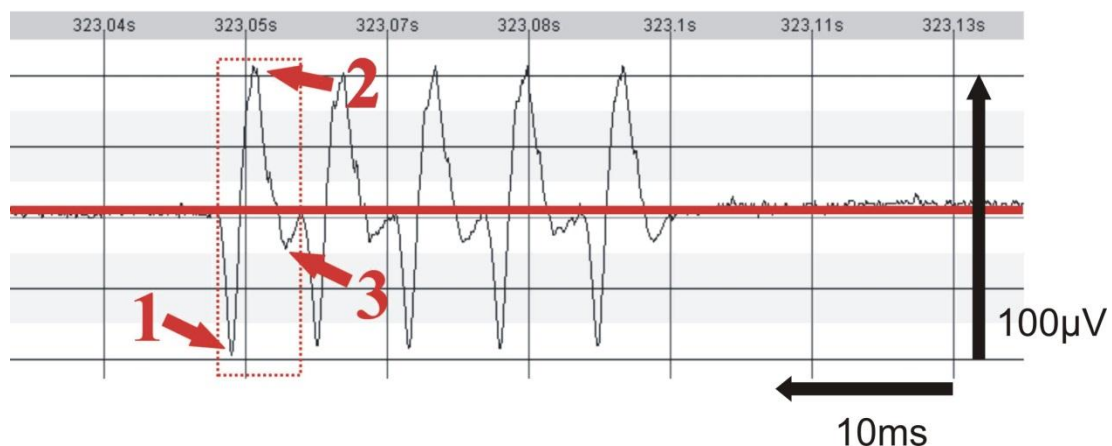


Abbildung 2: Kurzer A-train aus fünf Elementen in starker Spreizung auf der Zeitachse. Man erkennt deutlich die einzelnen, triphasischen Elemente: Das erste wurde umrahmt und die Extrema seiner drei Phasen mit 1-3 nummeriert³².

Das automatisierte Analyseverfahren muss also im ersten Schritt die Elemente markieren können und dazu in der Lage sein, zu erkennen, aus wie vielen Phasen einzelne Elemente bestehen. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil gerade der A-train ein außerordentlich hochfrequentes Muster darstellt (siehe 2.1.3). Bei einem solchen Muster können Elemente partiell miteinander verschmelzen, was dann die Frequenzbeurteilung erheblich erschweren würde. Da aber die Frequenz ebenfalls ein entscheidendes Kriterium für die Identifikation von A-trains ist (siehe 2.1.3), muss der Analysealgorithmus an dieser Stelle ausgesprochen robust sein.

2.1.2 Entitäten: Blaupausen motorischer Einheiten

Die genaue Form eines Elements, also seine Geometrie (positive und negative Amplitude, Fläche, Dauer zwischen den Nulliniendurchgängen, Steilheit etc.) kommt durch die Zahl der beteiligten Membranen und deren räumliche Konfiguration relativ zu den Ableitelektroden zustande. Da A-trains ausgesprochen geordnete Muster sind, die aus hochgradig gleichartig imponierenden Elementen bestehen, liegt die Vermutung nahe, dass dieses Muster ein Phänomen einzelner, oder zumindest einer genau festgelegten und innerhalb des A-trains

unveränderlichen Zahl motorischer Einheiten ist. In Abwesenheit gesicherter, hierfür spezifischer zellbiologischer und elektrophysiologischer Erkenntnisse bleibt dieser Gedankengang natürlich bis zu einem gewissen Grad hypothetisch. Wir konnten Gruppen geometrisch hochgradig ähnlicher Elemente also nicht direkt als Ausdruck einzelner motorischer Einheiten bezeichnen, sondern wählten stattdessen den neutralen Begriff der **Entität**. Dieser Begriff kennzeichnet gleichermaßen eine einzelne, spezifische „Blaupause“ für Elemente. In Zusammenschau aller Befunde sind wir überzeugt, dass eine Entität Ausdruck der elektrischen Aktivität einer einzelnen motorischen Einheit oder allenfalls weniger, hochgradig synchronisierter Einheiten ist.

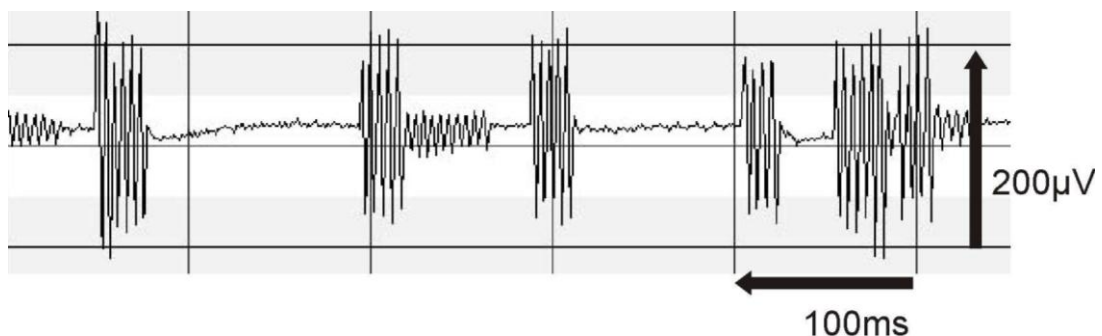


Abbildung 3: Bereich mit mehreren A-trains aus Elementen unterschiedlicher Entität. Man erkennt mehrere A-trains, die aus Elementen einer hochamplitudigen Entität bestehen, sowie A-trains aus Elementen einer niedrigamplitudigen Entität³⁴.

Ein gegebener A-train besteht definitionsgemäß immer ausschließlich aus Elementen derselben Entität. Hierdurch unterscheidet er sich von anderen hochfrequenten Entladungsmustern, wie z.B. dem C-train, der ähnliche Maximalfrequenzen erreicht, dabei aber recht eindeutig ein Überlagerungsphänomen zahlreicher motorischer Einheiten unterschiedlicher räumlicher Konfiguration darstellt und somit sehr ungeordnet imponiert³⁹. Das automatisierte Analyseverfahren muss in der Lage sein, Entitäten mit hoher Zuverlässigkeit voneinander zu trennen.

2.1.3 Frequenzen bei A-trains

Grundsätzlich liegt die Feuerrate motorischer Einheiten im Bereich der Gesichtsmuskulatur deutlich höher als bei anderen Muskeln des menschlichen Körpers^{3,25}. Während üblicherweise Entladungsfrequenzen motorischer Einheiten über 20 Hz als pathologisch gelten, werden in der Gesichtsmuskulatur bei gesunden Probanden an der ersten feuern Unit zunächst durchschnittlich 14,3 Hz gemessen; bei zunehmender Kraftentfaltung steigt diese Frequenz auf 29,4 Hz. Erst ab diesem Wert (der sog. „Rekrutierungsfrequenz“) wird die nächste motorische Einheit aktiviert, um „auszuhelfen“. Diese ungewöhnlich große Spannweite wurde als „range of control“ bezeichnet²⁵. An der Gesichtsmuskulatur und, wenn auch in geringerem Umfang, an der Muskulatur der oberen Extremität trägt sie wohl zusammen mit insgesamt kleinen

motorischen Einheiten dazu bei, dass Kraft sehr fein moduliert werden kann. Größere, früh aktiv werdende motorische Einheiten würden dazu führen, dass bei zunehmender Innervation die Kraft sprunghaft ansteige. Im Rahmen einer Dissertationsarbeit an der Neurologischen Klinik der Universität Halle-Wittenberg wurde für motorische Einheiten im M. orbicularis oris eine mediane Frequenz von knapp 23Hz bei einer Obergrenze von ca. 40Hz festgestellt²⁴.

A-trains weisen laut Romstöck et al. eine deutlich höhere Entladungsfrequenz auf, die 60-210Hz beträgt³⁹. Es handelt sich also um ein eindeutig pathologisches Signal. Viel spricht dafür, dass es sich beim A-train um ein Muster mit der maximalen Entladungsfrequenz handelt, zu der die entsprechende motorische Einheit überhaupt fähig ist. Wenn man für die einzelnen Elemente eine Dauer von 4-12ms anlegt und dann noch die absolute Refraktärzeit von Muskelzellmembranen von ca. 1-2ms mit einrechnet, resultiert ein Frequenzbereich von ca. 70-200Hz für diese „biologische Höchstgeschwindigkeit“. Für ein Feuern der Einheiten „am Anschlag“ spricht auch der Umstand, dass A-trains laut Romstöck niederamplitudiger sind als andere Muster des intraoperativ beobachteten EMG³⁹; so etwas ist üblicherweise bei Aktionspotentialen der Fall, die in der relativen Refraktärzeit ausgelöst werden.

Aus der Natur des A-trains als „Muster der biologischen Höchstgeschwindigkeit“ ergibt sich indirekt eine weitere charakteristische Eigenschaft, die schon Romstöck beobachtet hatte, nämlich die der weitgehend konstanten Frequenz. A-trains sind sehr regelmäßig und ändern ihre Frequenz allenfalls graduell und in einem überschaubaren Rahmen (beschrieben als „sinusoidal“).

2.1.4 Definition des A-trains in der automatisierten Analyse

Aus den Ausführungen in 2.1.1 bis 2.1.3 ergibt sich für den A-train die folgende

Definition: A-trains bestehen aus mono- bis triphasischen Elementen identischer Entität, die mit einer stetigen Frequenz von 60-210Hz aufeinander folgen.

Laut Romstöck beträgt die minimale Länge eines A-trains „unter 100 Millisekunden“³⁹. Aus Gründen der Praktikabilität wurde nun festgelegt, dass ein A-train aus mindestens vier Elementen bestehen muss, denn bei weniger Elementen kann nicht sinnvoll von einer stetigen Frequenz gesprochen werden.

Für das Kriterium der „Stetigkeit“ legten wir fest, dass die Frequenz innerhalb eines A-trains sich innerhalb von 300ms um höchstens 20Hz verändern darf.

2.2 Technische Umsetzung: Von der Definition zur automatisierten Analyse

Um eine Analyse auf den oben ausgeführten Grundlagen realisieren zu können, musste eigens ein Computerprogramm entwickelt werden. Dieses Programm untersucht intraoperativ gemessene und digital gespeicherte Datensätze anhand eines mehrstufigen Algorithmus. Sämtliche Voreinstellungen sind dabei „fest verdrahtet“; eigene Anpassungen an die jeweiligen Datensätze müssen nicht mehr vorgenommen werden. Das System arbeitet also voll automatisiert. Seine Funktionsweise wurde bereits detailliert in meiner Dissertation beschrieben³⁴ und soll an dieser Stelle in gekürzter Form dargestellt werden.

2.2.1 Markierung und Vermessung von Elementen

Im ersten Schritt werden die EMG-Daten auf Elemente hin abgesucht. Dazu werden Wendepunkte, also Minima und Maxima, in den Daten isoliert und so miteinander kombiniert, dass sinnvolle mono- bis triphasische, überschneidungsfreie Elemente entstehen. Um das zu erreichen, wird ein bestimmtes Regelwerk abgearbeitet. So können beispielsweise nicht zwei Maxima innerhalb eines Elements direkt aufeinander folgen; auch dürfen sie nicht zu weit voneinander entfernt stehen. Im Nebenschluss erfolgt eine genaue Vermessung jedes einzelnen Elements.

Nach Abschluss dieses Arbeitsschrittes liegt dem Programm also eine vollständige Liste sämtlicher Elemente in allen untersuchten Kanälen vor. Für jedes dieser Elemente sind nun folgende, teilweise voneinander abhängige geometrischen Parameter bekannt:

- *Beginn*
- *Ende*
- *Maximalamplitude*
- *Minimalamplitude*
- *Gesamtamplitude*
- *Zeitliche Ausdehnung*
- *Fläche*
- *Schwerpunkt*
- *Symmetrie*
- *Streuung*
- *Mittelwert*

Grundsätzlich liegen nun bereits vollständige Informationen über das Ausmaß der Spontanaktivität entlang der Zeitachse vor, wobei eine „Artdiagnose“ noch nicht möglich ist; diese nähere Differenzierung erfolgt dann durch die Schritte 2.2.2 und 2.2.3. Im Rahmen eines Nebenprojekts konnten jedoch erfolgreich die Informationen über diese Gesamtmenge an Spontanaktivität genutzt werden, um anhand von EMG-Ableitungen aus der Schlund-, Rachen-

und Zungenmuskulatur Rückschlüsse auf ein bevorstehendes Erwachen narkotisierter Patienten zu ziehen²⁹.

2.2.2 Bildung von Entitäten

Wie unter 2.1.2 ausgeführt, definiert sich die Entität über ihre Geometrie. Nachdem die bei der Suche nach Elementen gemessenen Kennwerte deren Geometrie sehr gut beschreiben, können diese Kennwerte herangezogen werden, um die Gesamtmenge der Elemente in Gruppen ähnlicher Elemente – also Entitäten – einzuteilen.

Um dies zu bewerkstelligen, wurde ein ursprünglich im Rahmen der EEG-Diagnostik für die Klassifikation von Epochen entwickeltes Verfahren, nämlich der „Kosinus-Klassifikator“⁴⁸ an die gegebenen Erfordernisse angepasst. Dieses mathematische Verfahren spannt anhand der gemessenen Parameter ein n-dimensionales Koordinatensystem auf, in dem jedes Element anhand seiner Kennwerte eingetragen wird; im vorliegenden Fall hat das Koordinatensystem 11 Dimensionen, da ja für jedes Element 11 Parameter gemessen werden. Vor der Eintragung erfolgt für jeden Datensatz eine Normalisierung der Parameter auf den Bereich 0-1, um statistische Verzerrungen und Dysproportionalitäten durch unterschiedliche Dimensionen der gemessenen Werte zu vermeiden.

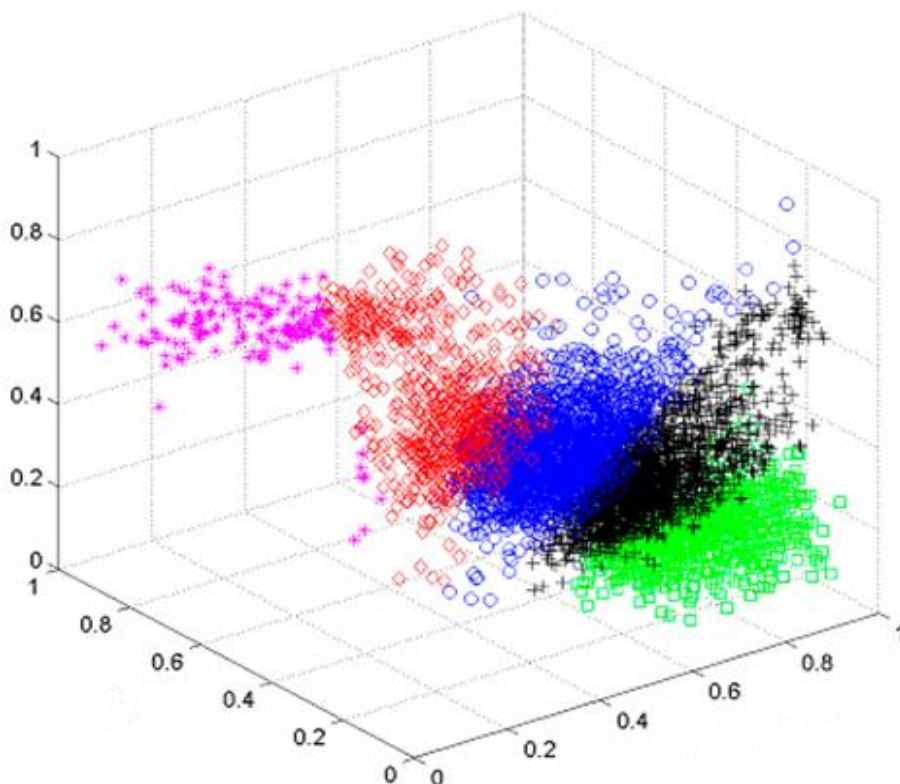


Abbildung 4: Bildung von Punktwolken in einem n-dimensionalen Koordinatensystem. Für die Abbildung musste naturgemäß die Zahl der Dimensionen von 11 auf 3 gesenkt werden.

Im nächsten Schritt werden die Winkel zwischen den Vektoren, die durch die so generierten Datenpunkten und den Nullpunkt des Koordinatensystems generiert werden, miteinander verglichen; unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes dieses Winkels gelten Elemente als ähnlich. Der Gesamtprozess ist dabei adaptiv. So werden jeweils ähnliche Elemente, bzw. deren Vektoren automatisch zu einem „Durchschnittsvektor“ zusammengefasst; neu hinzukommende Elemente werden mit diesem Durchschnittsvektor und nicht mit den Einzelvektoren verglichen. Am Ende des Gesamtprozesses erfolgt eine Abschlusskorrektur. Sämtliche Vektoren, die gemessen wurden, werden noch einmal mit den gebildeten Durchschnittsvektoren, also den Entitäten, abgeglichen, um eventuelle Unschärfen aus der Startphase der Analyse auszugleichen (zu Beginn stehen ja für die Bildung der ersten Durchschnittsvektoren nur sehr wenige Elemente zur Verfügung).

Wenn die Bildung der Entitäten abgeschlossen ist, liegen geordnete Listen sämtlicher Elemente aller Kanäle vor. Bei einem typischen Patienten mit einer durchschnittlichen Menge von A-train Aktivität können pro Kanal ca. 10-15 Entitäten entstehen.

2.2.3 Frequenzanalyse

Unter Frequenz wird in diesem Zusammenhang die Folgefrequenz von Elementen verstanden. Es handelt sich also keinesfalls um eine Spektralanalyse oder ein ähnliches Verfahren. Da A-trains definitionsgemäß grundsätzlich aus Elementen derselben Entität bestehen, ist zu ihrer Auffindung die Folgefrequenz der Elemente innerhalb einzelner Entitäten für jeden Kanal zu bestimmen.

Damit das Analyseprogramm einen Signalabschnitt als A-train markiert, müssen darin mindestens vier Elemente derselben Entität vorkommen. Immer jeweils zwischen zwei benachbarten Elementen ergibt sich eine Frequenz gemäß der Formel „1/Abstand (in Sekunden)“; diese (dann ja mindestens drei) Frequenzen müssen ausnahmslos über der Frequenzschwelle liegen, die sich laut der Publikation von Romstöck³⁹ bei 60Hz befinden sollte. Für die Erfordernisse der automatisierten Analyse stellte sich allerdings im Rahmen von Testläufen heraus, dass es im niedrigeren Bereich des zur Disposition stehenden Frequenzspektrums, nämlich unterhalb von 100Hz, aus technischen Gründen zu einer deutlich reduzierten Trennschärfe zwischen A-trains und anderen Mustern kam.

Wir entschieden uns daher dafür, zunächst nur Muster mit einer Frequenz von mindestens 100Hz in die Definition des A-trains für die automatisierte Analyse mit einzuschließen.

Abschnitte, die gemäß diesen Kriterien für A-train Aktivität positiv markiert wurden, werden danach noch auf Frequenzstetigkeit untersucht. Dazu gleitet ein 300ms breites Fenster über den Datenbereich. Wenn die innerhalb dieses Fensters gemessenen Frequenzen um mehr als 20Hz schwanken, erfolgt ein Abbruch. Der Abschnitt wird dann aus der Liste gelöscht und nicht als positiv markiert.

2.3 Trainzeit: Maß zur Quantifizierung von A-trains

Romstöck et al. hatten in ihrer Arbeit keinen sicheren Zusammenhang zwischen der Frequenz oder Amplitude der beobachteten A-trains und dem funktionellen Ergebnis herstellen können. Hinsichtlich der beobachteten Zahl von A-trains beschreibt er zumindest eine Tendenz; so hätten Patienten mit einer kleineren Zahl von A-trains (<100) eher geringer ausgeprägte Paresen gezeigt. Statistisch nachweisen konnte er diesen Zusammenhang nicht³⁹.

Unter der Vorstellung, dass die statistische Analyse im Rahmen der beschriebenen Studie methodisch durch die rein visuelle und individuell auswerterabhängige Quantifizierung von A-trains limitiert gewesen sein dürfte, entwickelten wir folgende

Hypothese: Es besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen der Menge der A-train Aktivität und dem postoperativen funktionellen Ergebnis.

Um eine Quantifizierung vornehmen zu können, wurden bei jedem gegebenen Patienten sämtliche Abschnitte, die durch die (unter 2.2 beschriebene) Analyse als A-train Aktivität markiert wurden, aufsummiert. Dies geschah für sämtliche (zunächst drei) gemessenen Kanäle des Facialis-EMG. Die drei so gewonnenen Werte in der Einheit „Sekunden“ wurden wiederum zu einem einzigen Zahlenwert addiert, den wir dann als **Trainzeit** bezeichneten.

Definition: Trainzeit ist die Summe sämtlicher Signalabschnitte in allen untersuchten EMG-Kanälen, die von der automatisierten Analyse als positiv für A-train Aktivität markiert wurden. Ihre Dimension ist die Sekunde.

Diesen für jeden einzelnen Patienten erhobenen Wert korrelierten wir im Folgenden statistisch mit der postoperativen Facialisfunktion. Trainzeit ist intendiert als Maß für A-train Aktivität. **Keineswegs ist sie mit der Gesamtmenge von A-trains in der visuellen Analyse deckungsgleich!** Hierüber wird im Abschnitt 4. noch ausführlich zu sprechen sein. Zum jetzigen Zeitpunkt sei angemerkt, dass das beschriebene Analyseverfahren ausgesprochen restriktiv arbeitet. Das bedeutet, dass

- aufgrund der streng gewählten Kriterien nur ganz eindeutig als A-train klassifizierte Aktivität quantifiziert wird
- A-trains teilweise nur partiell markiert werden

- einige visuell klar als A-train erkennbare Muster gar nicht markiert werden, etwa weil es aufgrund des Stetigkeitskriteriums zu Abbrüchen kommt
- ein Muster im Zweifelsfall kein A-train ist

Diese Schärfe in den Einstellungen der automatisierten Analyse liegt darin begründet, dass Kontaminationen der Trainzeit mit anderen EMG-Mustern unbedingt vermieden werden sollten. Romstöck hatte eindeutig festgestellt, dass diese anderen Muster erstens sehr viel häufiger als der A-train und zweitens für die postoperative Klinik anscheinend bedeutungslos sind³⁹.

2.4 Trainzeit und postoperative Facialisfunktion: Ergebnisse

Untenstehend finden sich in zusammengefasster Form die Ergebnisse der folgenden Publikation:

Prell J, Rampp S, Romstöck, Fahlbusch R, Strauss C: Traintime as a quantitative EMG parameter for facial nerve function during acoustic neuroma surgery, J Neurosurg. 2007 May;106(5):826-32

Zusätzlich wurde das entwickelte Analysesystem genutzt, um im Rahmen einer weiteren Studie die chirurgisch evozierte EMG-Aktivität in der Gesichtsmuskulatur während mikrovaskulärer Dekompressionen des N. trigeminus zu untersuchen³¹. Dabei bestätigte sich die Vermutung, dass es bei diesen Operationen aufgrund der deutlich geringeren Manipulationen am N. facialis praktisch nicht zu A-trains kommt.

2.4.1 Korrelation zwischen Trainzeit und postoperativer Facialisparesie

Für die detaillierte Darstellung von Material und Methoden darf auf die eigentliche Publikation verwiesen werden³². Wir leiteten bei insgesamt 40 Patienten, die Operationen an Akustikusneurinomen unterzogen wurden, aus den Mm. orbicularis oculi, nasalis und orbicularis oris jeweils mit zwei in einem Abstand von 5mm eingestochenen, 15mm langen und nicht isolierten Nadelelektroden das intraoperative EMG ab. Diese Daten wurden postoperativ offline der oben beschriebenen Analyse zugeführt, so dass für jeden Patienten ein Wert der Trainzeit zur Verfügung stand. Die Facialisfunktion wurde präoperativ, sowie postoperativ und als Langzeitkontrolle nach einem Jahr bestimmt, wobei man sich der weit verbreiteten Skala von House und Brackmann (HB) bediente¹¹.

Gemessen wurde eine Trainzeit zwischen 0 und 209,48s (Mittelwert 16,77s, Standardabweichung 36,49s). Insgesamt ergab sich eine statistisch hochsignifikante Korrelation (Kendall's $\tau = 0.43$; $p < 0,001$) für den Zusammenhang zwischen Trainzeit und der postoperativen Facialisfunktion. Eine zunehmende Quantität von A-train Aktivität ging also mit einem zunehmend schlechten funktionellen Ergebnis einher.

Auch im postoperativen Langzeitverlauf spiegelte sich die prognostische Bedeutung der Trainzeit wieder. 81% der Patienten in Gruppe A mit weniger als 10s Trainzeit hatten nach einem Jahr keinerlei nachweisbare Facialisparesie. Wurde diese Grenze hingegen überschritten, lag die Quote für Paresefreiheit bei 60%. In der Gruppe B fand sich ein ähnliches Bild bei insgesamt schlechterer Prognose: Patienten mit <10s Trainzeit zeigten in 67% der Fälle nach einem Jahr keine Paresis mehr, was nur bei 25% der Patienten mit >10s Trainzeit der Fall war.

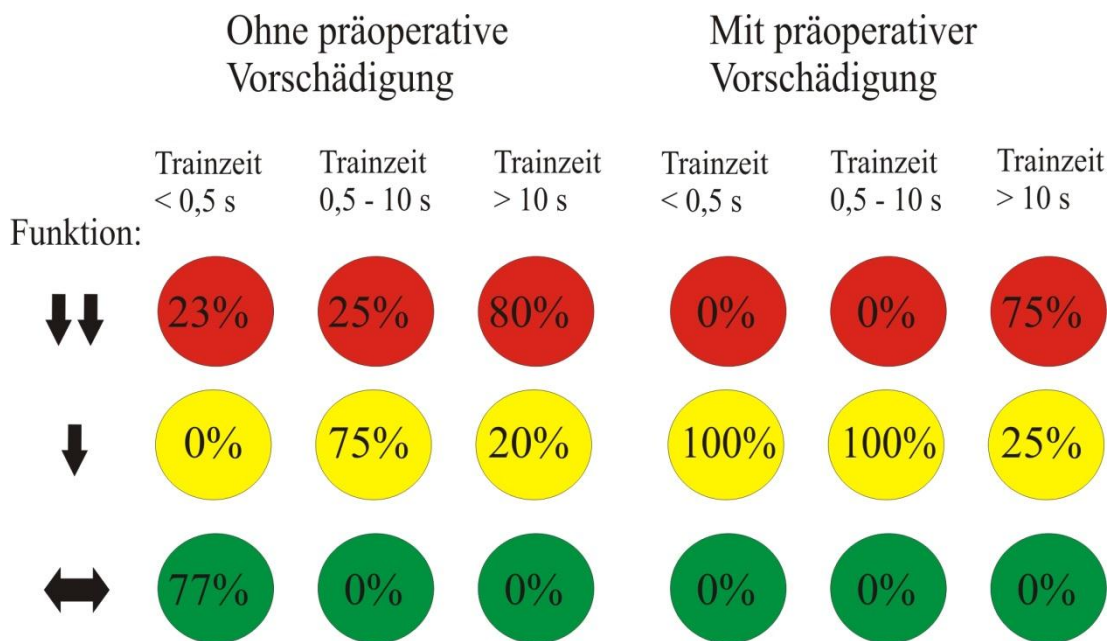


Abbildung 6: Die oberste der drei Zeilen beinhaltet den Prozentsatz der Patienten mit Verschlechterung der Fazialisfunktion um mindestens zwei Paresegrade; in der zweiten Zeile stehen die Patienten mit Verschlechterung um einen Grad. Bei den Patienten der untersten Reihe blieb die Fazialisfunktion stabil. Abbildung abgewandelt³².

2.4.3 Analyse falsch positiver/negativer Fälle

Aus den beschriebenen Ergebnisse leiteten wir für die folgenden Wertungen die Forderung ab, dass Trainzeit >10s zu einer Verschlechterung der Facialisfunktion um mindestens zwei HB-Grade führen und Trainzeit <10s höchstens eine Verschlechterung um einen HB-Grad zur Folge haben sollte.

Diese Forderung wurde bei 33 von 40 Patienten korrekt erfüllt. Wir beobachteten diesbezüglich insgesamt zwei falsch positive Fälle mit hoher Trainzeit (27,74s, bzw. 209,48s) und mäßiger postoperativer Verschlechterung (jeweils HB Grad 2 auf HB Grad 3) und fünf falsch negative Fälle mit 0s, 0,10s, 0,12s, 0,57s, und 0,94s Trainzeit, die dabei erhebliche funktionelle Verschlechterungen um mindestens zwei HB-Grade, dreimal sogar um vier HB-Grade, erlitten. Die Falschnegativ-Rate betrug dementsprechend 23%.

Als Ursache der falsch negativen Fälle vermuteten wir, dass möglicherweise mit drei Kanälen nur ein Teil der pathologischen A-train Aktivität überhaupt erfasst wird. Gemäß dieser

Überlegung würde die Aktivität also aus technischen Gründen „übersehen“. Hinsichtlich der falsch positiven Fälle konnten wir zunächst keine zufriedenstellende Erklärung anbieten.

2.5 Originalpublikation

Train time as a quantitative EMG parameter for facial nerve function during acoustic neuroma surgery

Prell J, Rampp S, Romstöck, Fahlbusch R, Strauss C

J Neurosurg. 2007 May;106(5):826-32

DOI: 10.3171/jns.2007.106.5.826

Online: <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2007.106.5.826>

Abstract:

Object: The authors describe a quantitative electromyographic (EMG) parameter for intraoperative monitoring of facial nerve function during vestibular schwannoma removal. This parameter is based on the automated detection of A trains, an EMG pattern that is known to be associated with postoperative facial nerve paresis.

Methods: For this study, 40 patients were examined. During the entire operative procedure, free-running EMG signals were recorded in muscles targeted by the facial nerve. A software program specifically designed for this purpose was used to analyze these continuous recordings offline. By automatically adding up time intervals during which A trains occurred, a quantitative parameter was calculated, which was named "train time."

Results: A strong correlation between the length of train time (measured in seconds) and deterioration of postoperative facial nerve function was demonstrated. Certain consecutive safety thresholds at 0.5 and 10 seconds were defined. Their transgression reliably indicated postoperative facial nerve paresis. At less than a 10-second train time, discrete worsening, and at more than 10 seconds, profound deterioration of facial nerve function can be anticipated.

Conclusions: Train time as a quantitative parameter was shown to be a reliable indicator of facial nerve paresis after surgery for vestibular schwannoma.

3 Die Übertragung des Analysesystems in den Operationssaal: Echtzeitfähiges Monitoring von A-trains

Nachdem wir, wie unter 2.4 ausgeführt, einen klaren Zusammenhang zwischen Trainzeit und postoperativer Facialisfunktion hatten nachweisen können, ergab sich als nächster Schritt der Wunsch nach einer Anwendung des Prinzips als Monitoringverfahren während der eigentlichen Operation. Um eine solche Anwendung möglich zu machen, mussten am initial entworfenen Analysesystem zahlreiche Veränderungen vorgenommen werden. Dieses veränderte System wurde dann im Rahmen von 30 weiteren Operationen an Akustikusneurinomen statistisch auf seine prognostischen Fähigkeiten hin evaluiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen am fertigen Echtzeit-System wurden als wissenschaftlicher Artikel publiziert:

Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S: A real-time monitoring system for the facial nerve. Neurosurgery. 2010 Jun;66(6):1064-73; discussion 1073

Weitere technische Aspekte, welche die Elektrodenapplikation und die Elimination von Artefakten betrafen, wurden ebenfalls durch unsere Arbeitsgruppe publiziert^{36,37}.

Der folgende Abschnitt beschreibt zunächst die erforderlichen technischen Veränderungen nebst ihren Hintergründen, um dann auf die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich der prognostischen Fähigkeiten einzugehen.

3.1 Technische Veränderungen in der Echtzeit-Analyse

Bei der initial konzipierten automatisierten Datenanalyse liegen dem Algorithmus von Anfang an sämtliche EMG-Daten vor. Das ist bei der Echtzeitanalyse naturgemäß nicht möglich; die Daten werden „gestreamt“ und sofort analysiert, um ein Monitoring im eigentlichen Sinne zu gewährleisten. Aus diesem Unterschied ergeben sich sämtliche notwendigen Änderungen am Algorithmus. Diese betreffen in erster Linie die Bildung von Entitäten. Die Detektion von Elementen und die Frequenzanalyse bleiben praktisch unbeeinflusst.

3.1.1 Fixierte Normierung im Kosinus-Klassifikator

In der offline-Analyse wird für jeden einzelnen Datensatz anhand der gemessenen Kennwerte sämtlicher Elemente eine Normierung der 11 geometrischen Parameter auf einen Zahlenraum von 0-1 vorgenommen, um Verzerrungen zu vermeiden. Erst danach werden die Elemente in das 11-dimensionale Koordinatensystem eingetragen. In der Echtzeit-Variante des Algorithmus ist das natürlich nicht möglich, da sonst die weitere Analyse erst nach Vorliegen sämtlicher Elemente erfolgen könnte. Es fiel daher die Entscheidung, standardisierte Wichtungsfaktoren für die einzelnen Parameter einzuführen, die unmittelbar nach Messung auf die erfassten

Werte angewandt werden. Die Größe dieser Wichtungsfaktoren bemaß sich nach den Erfahrungen, die in der ersten Serie von 40 Datensätzen gemacht worden waren. Hierbei erwies es sich als hilfreich, dass A-trains ein vergleichsweise stereotypes Muster sind. Die Geometrie ihrer Elemente bewegt sich in überschaubaren Grenzen, so dass sich zwischen verschiedenen Datensätzen keine allzu großen Abweichungen der Wertebereiche ergaben. Testläufe zeigten, dass sich mit dieser Vorgehensweise kein relevanter Verlust an Analysequalität ergibt.

3.1.2 Wegfall des zweiten Abgleichs in der Klassifikation von Entitäten

Ein formal größeres Problem stellte der eigentlich zweischrittige Kosinus-Klassifikator dar, der im Normalfall nach Bildung der Durchschnittsvektoren, welche die gefundenen Entitäten charakterisieren, sämtliche Elemente nochmals mit diesen Durchschnittsvektoren abgleicht. Dieser zweite Analyseschritt ist naturgemäß nicht echtzeitfähig. Man musste vermuten, dass eine komplette Auslassung dieses Schrittes das Analyseergebnis deutlich verändern könnte.

Die eigentliche Bedeutung des zweiten Abgleichens liegt in der dadurch erzielten Zunahme der Trennschärfe zwischen Entitäten. Erfolgt er nicht, so kann es zu Überschneidungen kommen, und Elemente können „falschen“ Entitäten zugeteilt werden. Theoretisch können hieraus Trainabbrüche resultieren; es werden Elemente innerhalb eines A-Trains als nicht derselben Entität zugehörig erkannt, sodass das Frequenzkriterium, bzw. das Kriterium der Stetigkeit verletzt wird und der Abschnitt gelöscht wird. Auch möglich, wenngleich unwahrscheinlicher, wäre das fälschliche Auffinden von A-trains in Signalabschnitten, in denen sich eigentlich keine A-trains befinden (tatsächlich geometrisch unterschiedliche Elemente werden fälschlich als ähnlich klassifiziert und bilden zufällig eine hohe und stetige Frequenz).

Testläufe zeigten, dass beides grundsätzlich tatsächlich vorkommen kann. Insgesamt identifizierte die Echtzeit-Analyse aufgrund der beschriebenen Hintergründe vergleichsweise weniger Trainzeit als das offline-Verfahren. Es stellte sich aber auch heraus, dass diese Abweichung systematischer, bzw. proportionaler Natur war, so dass wir vermuteten, es werde sich an der Natur der Trainzeit als repräsentatives Maß für die Gesamtaktivität der A-trains nichts ändern und sich lediglich der gemessene Wertebereich verschieben. Eine Ausnahme hiervon schienen allerdings Datensätzen mit sehr viel Trainzeit zu bilden. Hier ergab sich der Eindruck, dass die Abweichungen dysproportional hoch sein könnten.

3.1.3 Online- Trainzeit und technischer Aufbau

Der letztlich gewählte, technische Aufbau der Echtzeit-Analyse wird ausführlich in der angeführten Publikation beschrieben²⁸. Hervorgehoben werden soll hier die Zahl der analysierten Kanäle. Grundsätzlich entschieden wir uns aufgrund der in der Vorstudie beschriebenen falsch negativen Fälle und der hypothetischen Erklärung für diese Fälle, die Zahl der untersuchten Kanäle zu erhöhen. Jeder der drei untersuchten Gesichtsmuskeln (Mm.

orbicularis oculi, nasalis, orbicularis oris) wurde nun mit drei überlappenden, bipolar abgeleiteten Kanälen untersucht. Es stellte sich aber heraus, dass aus Gründen der Hardware-Performance eine stabile Echtzeit-Analyse sämtlicher so resultierender neun Kanäle vorläufig nicht möglich war. Für die vorliegende Studie wurde daher die tatsächlich in Echtzeit analysierte Zahl der Kanäle auf drei reduziert. Diese drei Kanäle entsprachen dabei in ihrer Lokalisation denjenigen, die in der Vorläuferstudie³² bereits untersucht worden waren.

Gemäß den bereits geschilderten systematischen Abweichungen durch die veränderte Software wurden die Grenzwerte für die Trainzeit proportional angepasst. Dabei wurde der „untere“ Grenzwert von 0,5s auf 0,125s abgesenkt. Der „obere“ Grenzwert fiel von 10s auf 2,5s Trainzeit. Um eine möglichst intuitive Visualisierung der Analyseergebnisse zu gewährleisten, wurde im Operationssaal eine Bildschirmdarstellung der Trainzeit mittels eines „Ampeldiagramms“ gewählt. Dabei entsprach der „grüne Bereich“ Trainzeit von 0-0,125s. Von 0,125s bis 2,5s zeigte die Ampel „Gelb“, um dann bei Trainzeit über 2,5s auf „Rot“ umzuspringen.

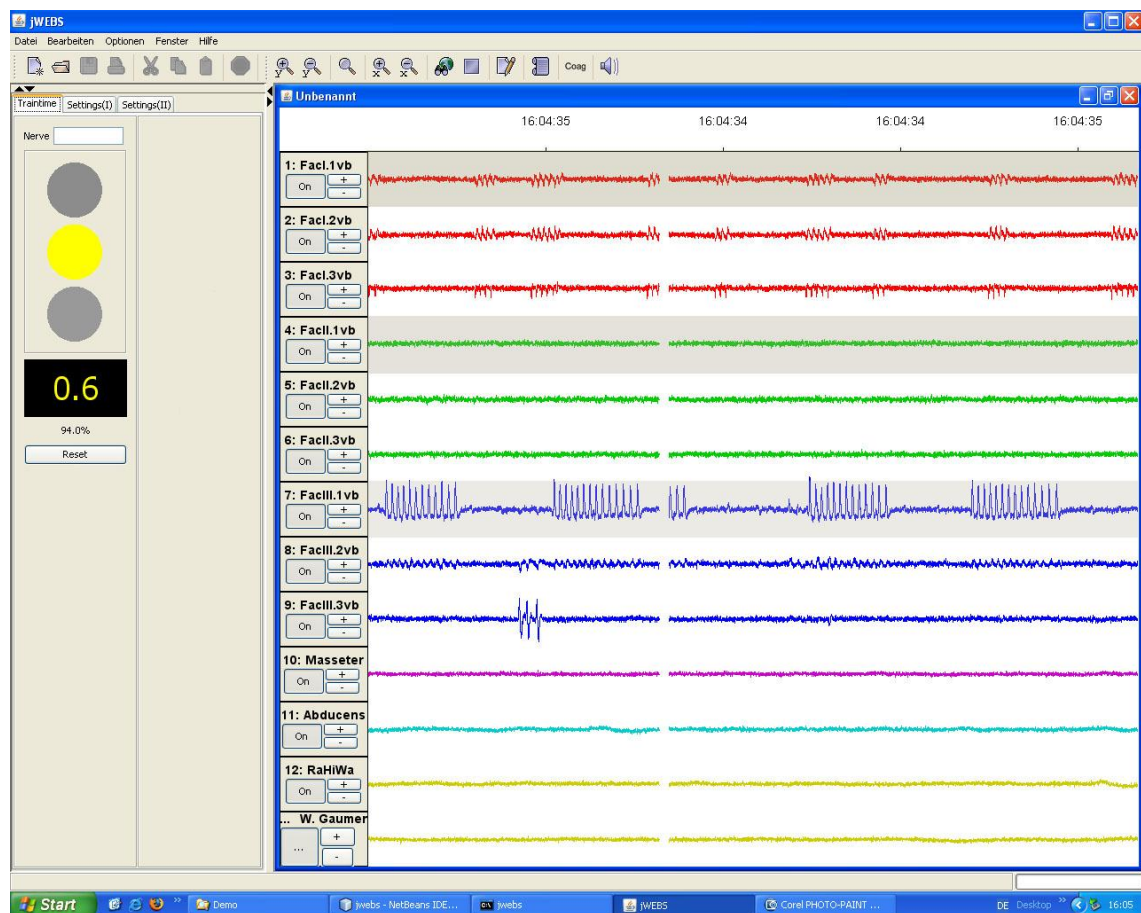


Abbildung 7: Screenshot des echtzeitfähigen Monitoring-Systems. Im Kanal FacIII1vb sind A-trains zu sehen, die im benachbarten Kanal FacIII2vb kaum noch zu erkennen sind. Die "Ampel" steht auf Gelb und zeigt 0,6 Sekunden Trainzeit an²⁸.

3.2 Ergebnisse der Echtzeit-Analyse

Insgesamt konnten die Kernaussagen der Vorarbeit³² bestätigt werden; auch in der Echtzeit-Analyse zeigte sich eine hohe statistische Korrelation zwischen Trainzeit und dem klinischen postoperativen Ergebnis (Spearman's $\rho = 0,664$; $p < 0,001$). Es wurden 30 Patienten untersucht, die ohne Ausnahme an Akustikusneurinomen operiert wurden. Wie in der Vorgängerstudie fanden klinische Untersuchungen präoperativ, sowie am 10. postoperativen Tag statt. Die abschließende Verlaufskontrolle erfolgte nach sechs Monaten; erfahrungsgemäß ist der maßgebliche Teil der funktionellen Erholung nach diesem Zeitraum bereits eingetreten. Auch dieses Abschlussergebnis korrelierte in hohem Maß mit der Trainzeit (Spearman's $\rho = 0,631$; $p < 0,001$). Bei graphischer Auftragung der Trainzeit gegen das funktionelle Ergebnis ergab sich der Eindruck, dass der statistisch nachgewiesene Zusammenhang für die Trainzeit nicht linearer, sondern am ehesten logarithmischer Natur sein könnte.

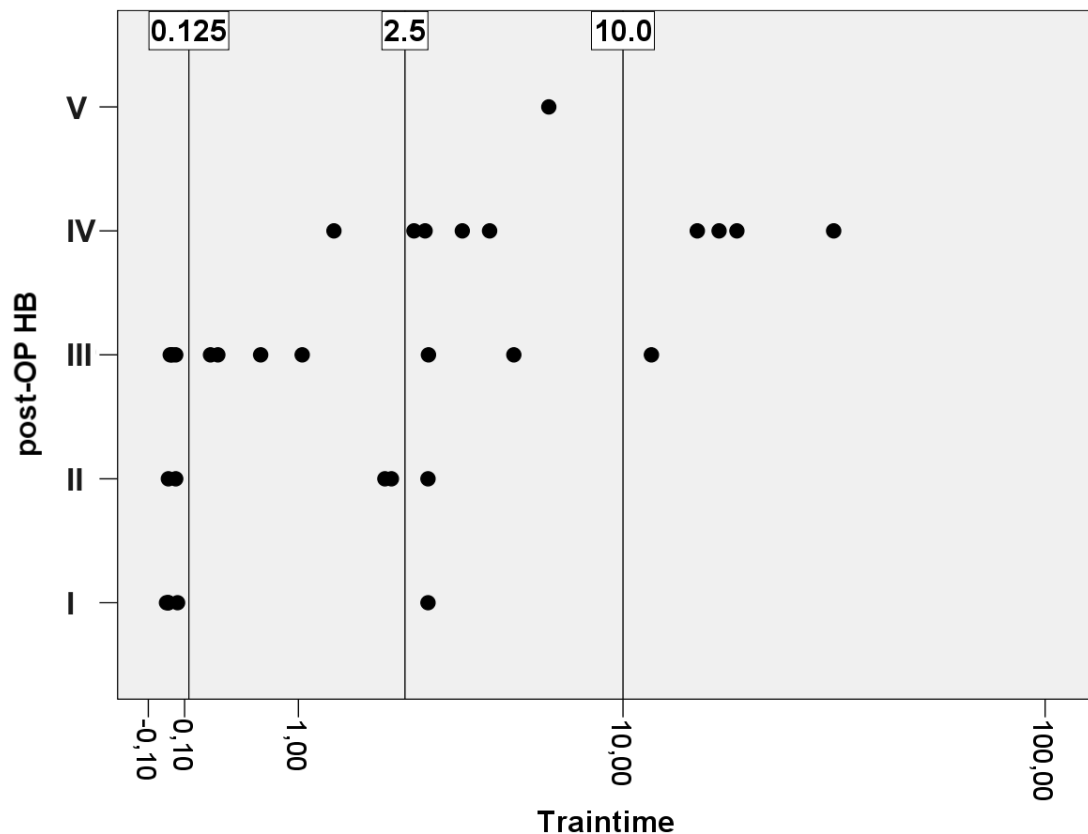


Abbildung 8: Trainzeit aufgetragen gegen den postoperativen House-Brackmann-Grad. Trainzeit wird in logarithmischer Skalierung angegeben. Die angepassten Grenzwerte wurden markiert²⁸.

3.2.1 Bedeutung der gewählten Grenzwerte in der Echtzeit-Analyse

Erwartungsgemäß führten die der Echtzeitfähigkeit geschuldeten Anpassungen des Analysealgorithmus zu einer Veränderung der gemessenen Trainzeit. Diese betrug nun 0-32,27s bei einem Mittelwert von 4,6s und einer Standardabweichung von 7,41s. Dies entsprach in etwa einer Viertlung der zuvor offline gemessenen Werte.

Wie in der Vorläuferpublikation wurden die Patienten wiederum in zwei Gruppen A (ohne präoperativ vorbestehende Facialisparesie; n = 21) und B (mit bereits präoperativ vorhandener Paresie; n = 9) eingeteilt. Für beide Gruppen wurde getrennt die Bedeutung der gewählten Trainzeit-Grenzen von 0,125s und 2,5s untersucht. Nachdem sich in der Analyse der Daten der Eindruck ergab, dass sich bei weiterer Zunahme der Trainzeit deutlich über 2,5s hinaus eine weitere prognostische Verschlechterung zu ergeben schien, wurde eine weitere Grenze von 10s Trainzeit (Ampelfarbe: „Schwarz“) definiert und untersucht. Wie in der Vorgängerstudie unterschieden sich Patienten mit, respektive ohne funktionelle Vorschädigung. Die Grenze von 2,5s war für beide Gruppen gleichermaßen anwendbar. Die Grenzen von 0,125 und 10s hingegen müssen für die Gruppen differenziert betrachtet werden.

</> 0,125s Trainzeit

Bei keinem einzigen Patienten aus Gruppe B wurden weniger als 0,125s Trainzeit gemessen. In Gruppe A hingegen wurde dieser Wert von neun Patienten unterschritten, die ganz überwiegend ein sehr gutes postoperatives Ergebnis zeigten: Unmittelbar postoperativ fand sich in vier Fällen HB1, in zwei Fällen HB2 und in drei Fällen HB3; nach 6 Monaten bestand bei acht von neun Patienten HB1 und bei einem Patienten HB2.

</> 2,5s Trainzeit

Die Grenze von 2,5s Trainzeit entsprach in ihrer Aussage in etwa der Grenze von 10s Trainzeit aus der offline-Analyse. Diese Grenze hatte für beide Gruppen Geltung. Trainzeit über 2,5s war stark mit einer hochgradigen postoperativen Paresie von HB4 oder mehr assoziiert; Trainzeit unterhalb von 2,5s hingegen ging in den allermeisten Fällen mit einem besseren funktionellen Ergebnis (HB<4) einher. Dabei muss hervorgehoben werden, dass klinisch der Unterschied zwischen HB kleiner Grad 4 oder größer/gleich Grad 4 erheblich ist. Patienten mit einer Facialisparesie HB4 oder mehr können das Auge auf der betroffenen Seite nicht mehr vollständig schließen, so dass eine nicht unerhebliche Gefahr einer Cornea-Erosion besteht, die im schlimmsten Fall in eine Ulzeration und konsekutive Erblindung münden kann. Grundsätzlich kommt es in den meisten Fällen über einen Zeitraum von ca. sechs Monaten hin zu einer funktionellen Erholung um 1-2 B-Grade, so dass der Augenschluss nach diesem Zeitraum fast immer gewährleistet ist (einzige Ausnahme in der vorliegenden Serie: Bei einer Patientin wurde ein postoperativer HB5 beobachtet, der sich nach sechs Monaten nur auf HB4 erholte). Gerade in Hinblick auf diese günstige Langzeit-Prognose spielt eine konsequente, interdisziplinäre Führung dieser Patienten eine große Rolle, was im Rahmen einer weiteren

Studie von unserer Arbeitsgruppe untersucht wurde. Dabei konnte das Zeitintervall mit unvollständigem Lidschluss durch eine Injektion von Botulinum-Toxin in den M. levator palpebrae „überbrückt“ werden³⁰.

Insgesamt wurde bei 16 Patienten Trainzeit von weniger als 2,5s gemessen. Dabei war Gruppe A mit 13 Patienten deutlich überrepräsentiert. 15 der 16 Patienten hatten am zehnten postoperativen Tag einen HB-Grad <4 (4x HB1, 4x HB2, 7x HB3, 1x HB4). Nach sechs Monaten hatten diese 15 Patienten ohne Ausnahme HB-Grade 1 oder 2. Der eine Patient mit HB4 am zehnten postoperativen Tag (Trainzeit: 1,41s) zeigte nach diesem Zeitraum eine Facialisparesie gemäß HB3. Trainzeit über 2,5s wurde bei 14 Patienten gemessen, wobei hier die Gruppe B mit 6 Patienten überrepräsentiert war. Insgesamt neun dieser 14 Patienten fielen am zehnten postoperativen Tag mit einer Facialisparesie von mindestens HB4 auf (1x HB1, 1x HB2, 3x HB3, 8x HB4, 1x HB5). Die Bedeutung der Grenze von 2,5s Trainzeit für das früh postoperative funktionelle Ergebnis wurde mit dem Exakten Fisher-Test untersucht. Ihre Überschreitung war auch in diesem Test mit einem schlechten (HB>3) funktionellen Ergebnis am zehnten postoperativen Tag assoziiert ($p = 0,0014$).

Überdies war eine Überschreitung dieser Grenze mit einer klinischen Verschlechterung im Langzeitergebnis gegenüber dem Ausgangsbefund assoziiert (Exakter Fisher-Test mit $p = 0,0022$). Zehn von zwölf Patienten (83,3%) mit einer solchen Verschlechterung hatten über 2,5s Trainzeit, wohingegen 14 der 18 Patienten (77,8%) mit in der Abschlusskontrolle stabilem oder verbessertem klinischem Status weniger als 2,5s Trainzeit gehabt hatten.

</> 10s Trainzeit

Vor allem für die Gruppe A ergab sich der Eindruck, dass ein Überschreiten dieser zusätzlichen Grenze mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose vergesellschaftet sein dürfte. In der Gruppe B ließ sich das nicht eindeutig feststellen, wobei in diesem Zusammenhang die niedrige Patientenzahl in dieser Gruppe ($n = 9$) eine klare Aussage behinderte. Insgesamt fand sich im Unterschied zu sämtlichen anderen Subgruppen kein einziger Patient mit >10s Trainzeit, der nach sechs Monaten eine unbeeinträchtigte Facialisfunktion aufwies.

Group A

Group B

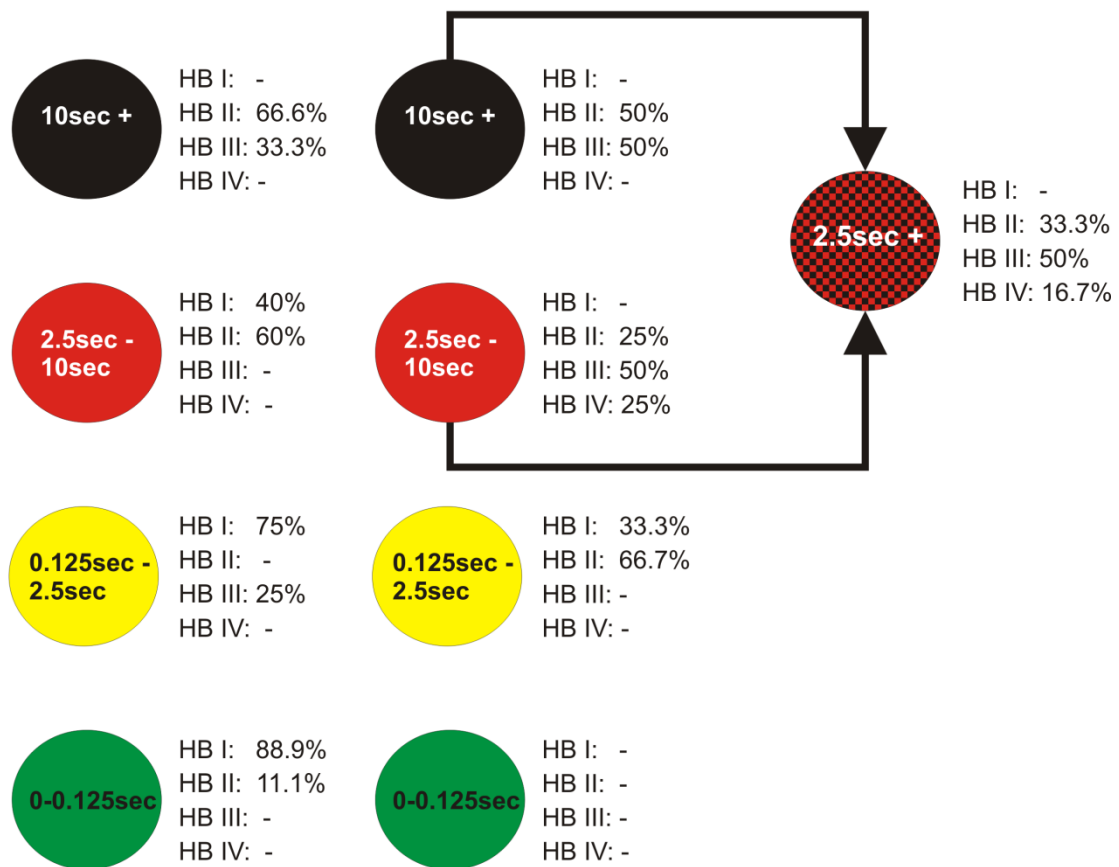


Abbildung 9: Funktionelle HB-Ergebnisse in der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten. Die Patienten wurden getrennt für die Gruppe A und B gemäß Trainzeit in grüne, gelbe, rote und schwarze Subgruppen zusammengefasst²⁸.

3.2.2 Bedeutung der Operationsdauer?

Grundsätzlich ist die Vermutung legitim, dass die Trainzeit kein unabhängiges Maß, sondern indirekter Ausdruck der Operationsdauer sein könnte. Gemäß dieser Überlegung würde dann während der gesamten Präparation am N. facialis proportional der Operationszeit Trainzeit gemessen. Nachdem es auch nahe liegt, dass größere Tumoren mit längeren (und schwierigeren) Operationen verbunden sein dürften, könnte der Operateur dann statt auf das Monitoring ebenso gut auf die Uhr im Saal sehen, um das Risiko für eine postoperative Facialisparesie einzuschätzen.

Die gemessene Trainzeit zeigte sich allerdings statistisch unabhängig von der Operationsdauer (Spearman's ρ 0,056 mit $p = 0,770$). Darüber hinaus konnte für die meisten Subgruppen gezeigt werden, dass das klinische Ergebnis (bei vergleichbarer Trainzeit) statistisch nicht von der Operationsdauer abhängt. Dieser Nachweis gelang aus methodischen Gründen (aufgrund niedriger Patientenzahl keine Statistik möglich) in einigen Subgruppen nicht. Betroffen hiervon

waren Patienten der Gruppen A und B mit >10s Trainzeit, sowie die Patienten der Gruppe B mit 0,125s-2,5s Trainzeit.

3.3 Wertung und Einordnung der Ergebnisse

Basierend auf 15 richtig negativen, neun richtig positiven, fünf falsch positiven und einem falsch negativen Untersuchungsergebnis ergab sich für die Grenze von 2,5s Trainzeit hinsichtlich der Fähigkeit zur Vorhersage einer schweren ($HB > 3$) postoperativen Facialisparesie eine Spezifität von 75% und eine Sensitivität von 90%. Die Ergebnisse bestätigten, dass Trainzeit ein Indikator für das postoperative funktionelle Ergebnis ist. Wie in der vorhergehenden Studie standen allerdings grundsätzlich klaren statistischen Aussagen von hoher Signifikanz Einzelfälle gegenüber, die im Sinne falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse interpretiert werden mussten und die, gerade in Hinblick auf die vorgeschlagenen Grenzwerte, die Aussagekraft der Methode für ein intraoperatives Monitoring limitierten.

Die weiteren Schritte des Gesamtprojektes beschäftigten sich daher im Schwerpunkt mit der Reduktion, bzw. Einordnung dieser falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse.

3.4 Originalpublikation

A real-time monitoring system for the facial nerve.

Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S

Neurosurgery. 2010 Jun;66(6):1064-73; discussion 1073

DOI: 10.1227/01.NEU.0000369605.79765.3E

Online: <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000369605.79765.3E>

Abstract:

Objective: Damage to the facial nerve during surgery in the cerebellopontine angle is indicated by A-trains, a specific electromyogram pattern. These A-trains can be quantified by the parameter "traintime," which is reliably correlated with postoperative functional outcome. The system presented was designed to monitor traintime in real-time.

Methods: A dedicated hardware and software platform for automated continuous analysis of the intraoperative facial nerve electromyogram was specifically designed. The automatic detection of A-trains is performed by a software algorithm for real-time analysis of nonstationary biosignals. The system was evaluated in a series of 30 patients operated on for vestibular schwannoma.

Results: A-trains can be detected and measured automatically by the described method for real-time analysis. Traintime is monitored continuously via a graphic display and is shown as an absolute numeric value during the operation. It is an expression of overall, cumulated length of A-trains in a given channel; a high correlation between traintime as measured by real-time analysis and functional outcome immediately after the operation (Spearman correlation coefficient [ρ] = 0.664, $P < .001$) and in long-term outcome (ρ = 0.631, $P < .001$) was observed.

Conclusion: Automated real-time analysis of the intraoperative facial nerve electromyogram is the first technique capable of reliable continuous real-time monitoring. It can critically contribute to the estimation of functional outcome during the course of the operative procedure.

4 Prognostische Fähigkeiten: Abhängigkeit von der Kanalzahl und Einfluss der Kanalverteilung

In den Vorarbeiten waren wiederholt falsch positive und falsch negative Untersuchungsergebnisse aufgefallen. Die Falschnegativ-Rate betrug bis zu 23%³², die Falschpositiv-Rate bis zu 25%²⁸. Während der intraoperativen Messungen im Rahmen der unmittelbaren Vorgängerstudie²⁸ wurden EMG-Daten aus der Gesichtsmuskulatur bereits neunkanalig erfasst (siehe 3.1.3), wenngleich aus Gründen der Hardware-Performance nur eine automatisierte Analyse von drei Kanälen erfolgen konnte. Dabei fiel auf, dass gerade A-trains sich offenbar räumlich nur sehr begrenzt ausbreiten. Häufig waren diese Muster in einem EMG-Kanal klar zu sehen, im direkt benachbarten Kanal allerdings schon nicht mehr. Diese Beobachtung stützte zum einen unsere Vorstellung, dass A-trains das Korrelat der Aktivität einzelner motorischer Einheiten oder sehr kleiner Gruppen solcher Einheiten sind (siehe 2.1.2). Zum anderen untermauerte sie eine bereits diskutierte mögliche Erklärung für falsch negative Untersuchungsergebnisse³² dahingehend, dass bei Untersuchung einer begrenzten Zahl von EMG-Kanälen wichtige Aktivität möglicherweise „übersehen“ wird, weil sie außerhalb des Beobachtungsfensters stattfindet.

Aufgrund dieser Überlegungen führten wir eine systematische Analyse der kompletten neunkanaligen EMG-Daten des in der Vorläuferstudie²⁸ untersuchten Patientenkollektivs durch, um die Frage nach dem Einfluss der Kanalzahl zu klären. Dazu formulierten wir folgende

Hypothese: Die Korrelation zwischen Trainzeit und postoperativem funktionellen Ergebnis verbessert sich mit steigender Kanalzahl.

Für den Versuchsaufbau wurde der für die Echtzeit-Analyse angepasste Auswertungs-Algorithmus eingesetzt und das Datenmaterial in einer Art „online-Simulation“ durch die Analyse gestreamt. Die untenstehend erläuterten Ergebnisse dieser Aufarbeitung wurden wiederum als wissenschaftlicher Artikel publiziert:

Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Prell J: How many electromyography channels do we need for facial nerve monitoring? J Clin Neurophysiol. 2012 Jun;29(3):226-9

4.1 Phänomenologie: Wie, wann und wo treten A-trains auf?

Übereinstimmend mit zuvor gemachten Beobachtungen^{31,39} zeigte sich, dass A-trains ausschließlich nach Duraeröffnung auftreten und immer mit direkten oder indirekten

Manipulationen des N. facialis verbunden sind. Hierin unterscheiden sie sich von allen anderen Mustern.

Meist beschränkten sich A-trains auf eine einzelne Kanalgruppe, also auf das EMG, das aus einem der Muskeln Mm. orbicularis oculi, nasalis und orbicularis oris abgeleitet wurde. Dass A-trains gleichzeitig in mehreren Kanalgruppen beobachtet wurden, kam zwar vor, war aber eher die Ausnahme. A-trains waren dabei keineswegs immer in allen drei Kanälen einer Kanalgruppe zu sehen. Es kam vor, dass sie in einem oder zwei Kanälen so niederamplitudig wurden, dass sie vom Grundrauschen nicht mehr zu unterscheiden waren. Am häufigsten konnten sie dabei in zwei Kanälen einer Kanalgruppe identifiziert werden.

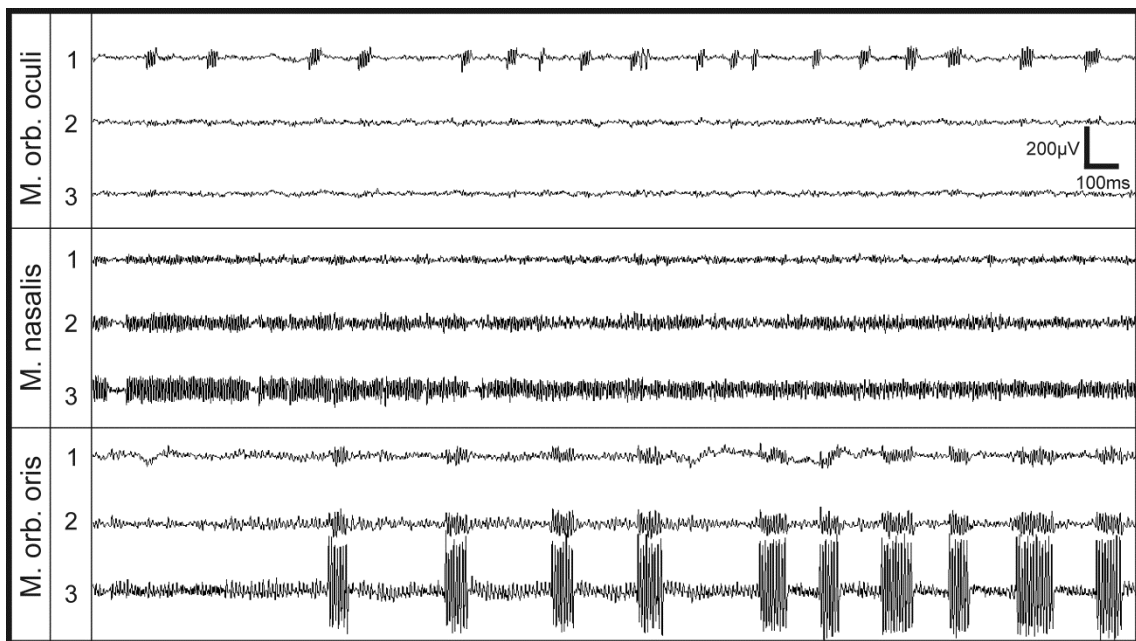


Abbildung 10: Beispiel mit A-trains in mehreren Kanalgruppen gleichzeitig. Die Amplitudenunterschiede in den eng benachbarten Kanälen der Gruppen sind gut zu erkennen³⁸.

4.2 Einfluss der Kanalzahl auf die Korrelation mit dem funktionellen Ergebnis

Die kumulative Trainzeit aus allen neun Kanälen betrug 0,17s bis 92,35s. Patienten mit schwerer postoperativer Parese (HB>3) zeigten dabei einen Medianwert von 14,33s Trainzeit; dieser Wert betrug bei Patienten ohne eine solche schwere postoperative Parese nur 2,13s Trainzeit.

Es wurde bei jedem der 30 Datensätze für jede sinnvolle Kombination von 1-9 Kanälen jeweils eine kumulative Trainzeit errechnet. Dabei wurden lediglich Kombinationen ausgeschlossen, die mehrere Kanäle aus einer Kanalgruppe subsummiert hätten, ohne dass alle Kanalgruppen

abgedeckt wären (Beispiel: Zwei Kanäle aus dem M. orbicularis oculi und keine Kanäle aus beiden anderen Muskeln). Kombinationen mit identischer Kanalzahl wurden dann gruppiert und statistisch in Hinblick auf die prognostische Aussagekraft der sich daraus jeweils ergebenden Trainzeit untersucht.

Dabei zeigte sich, dass die mediane Korrelation für Kombinationen aus zwei Kanälen bereits hoch signifikant mit dem postoperativen Outcome korreliert (Spearman's ρ 0,55, $p < 0,001$). Hier sei angemerkt, dass das visuell/akustische Fazialismonitoring mit nur zwei Kanälen dem international gängigen Standard entspricht^{13,21}. Bei Hinzuziehung weiterer Kanäle stieg der Korrelationskoeffizient stetig auf zuletzt 0,69 bei Verwendung aller neun EMG-Kanäle. Diese Steigerung selbst war wiederum statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$ bei einseitiger Analyse).

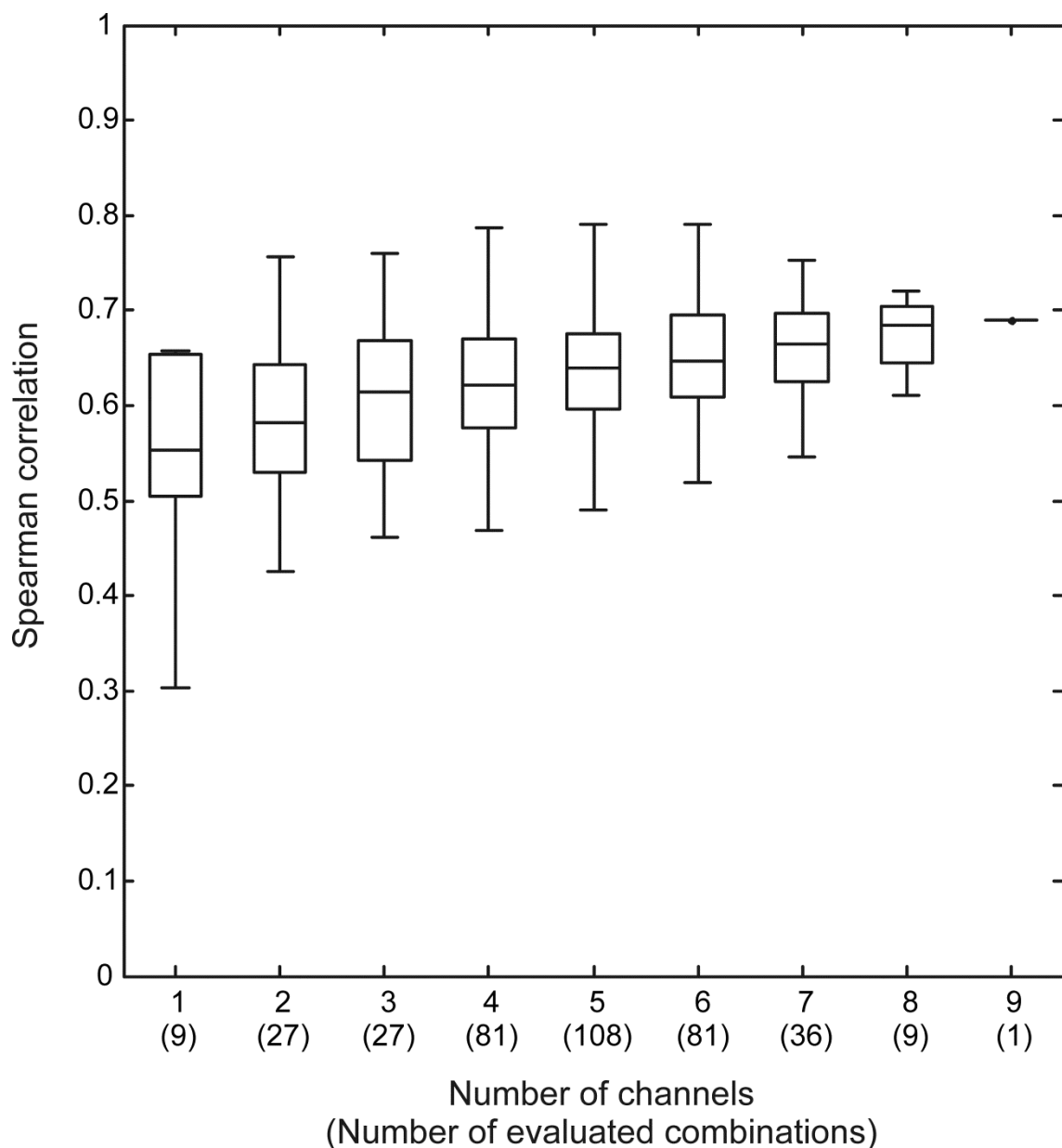


Abbildung 11: Auftragung der resultierenden Korrelationskoeffizienten abhängig von der Zahl der verwendeten Kanäle (in Klammern die Zahl der möglichen Kombinationen). Die Korrelation steigt auf maximal 0,69 bei Verwendung aller 9 Kanäle (nur eine mögliche Kombination)³⁸.

Übereinstimmend hiermit zeigte sich bei steigender Kanalzahl eine stetige Zunahme des Kontrasts zwischen den gemessenen Trainzeiten derjenigen Patienten, bei denen sich postoperativ eine schwere Facialisparesie ($HB > 3$) zeigte und den Trainzeiten der Patienten, bei denen das nicht der Fall war.

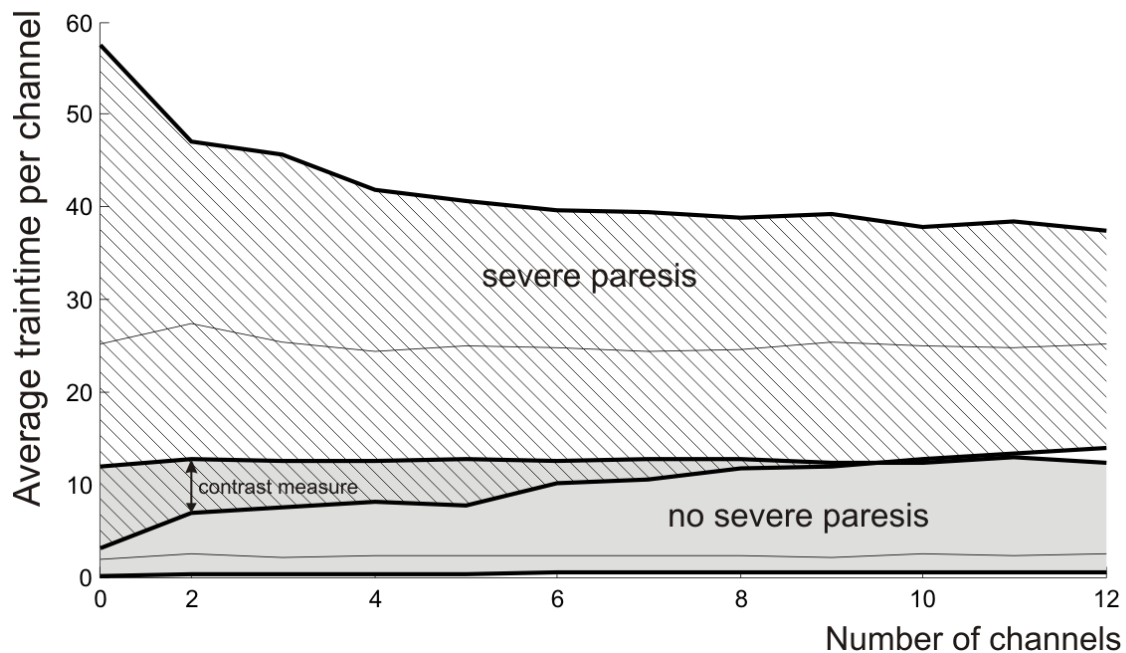


Abbildung 12: Darstellung des Kontrasts zwischen Patienten mit (schraffiertes Feld) und ohne (grau unterlegtes Feld) schwere postoperative Facialisparesie. Die mediane Trainzeit pro Kanal (Ordinate) ist jeweils als feine graue Linie eingezeichnet. Mit zunehmender Kanalzahl (Abszisse) gelingt eine deutlichere Trennung beider Gruppen.

4.3 Kanalverteilung: A-train „Hot Spots“

Die A-trains waren keineswegs gleichmäßig über die gemessenen Kanäle und Kanalgruppen verteilt, sondern wiesen mitunter ausgeprägte Konzentrationen auf. Wir bezeichneten Kanäle als „Hot Spot Channel“, wenn darin mehr als ein Drittel der in allen neun Kanälen gemessenen A-train Aktivität konzentriert war. Eine solche Konzentration fand sich bei 17 von 30 Patienten. Mehr als ein Hot Spot pro Patient fand sich allerdings nie. In drei Fällen befand sich der Hot Spot in der Kanalgruppe des M. orbicularis oculi; in vier Fälle wurde er im M. nasalis festgestellt, und in den verbleibenden zehn Fällen beobachteten wir ihn im M. orbicularis oris. Bei immerhin sieben der 30 Patienten fand sich gar ein Hot Spot, der mehr als zwei Drittel der A-train Gesamtaktivität auf sich vereinte.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Hot Spots und dem postoperativen funktionellen Ergebnis konnte nicht nachgewiesen werden (Exakter Fisher

Test, $p = 0,26$). Die Wahrscheinlichkeit, einen Hot Spot zu erkennen, stieg mit zunehmender Zahl berücksichtigter EMG-Kanäle. Die Hälfte der insgesamt (mit neun Kanälen) zu identifizierenden Hot Spots konnte mit fünf EMG-Kanälen nachgewiesen werden; mit sieben Kanälen gelang bereits der Nachweis von ca. 80% der Hot Spots.

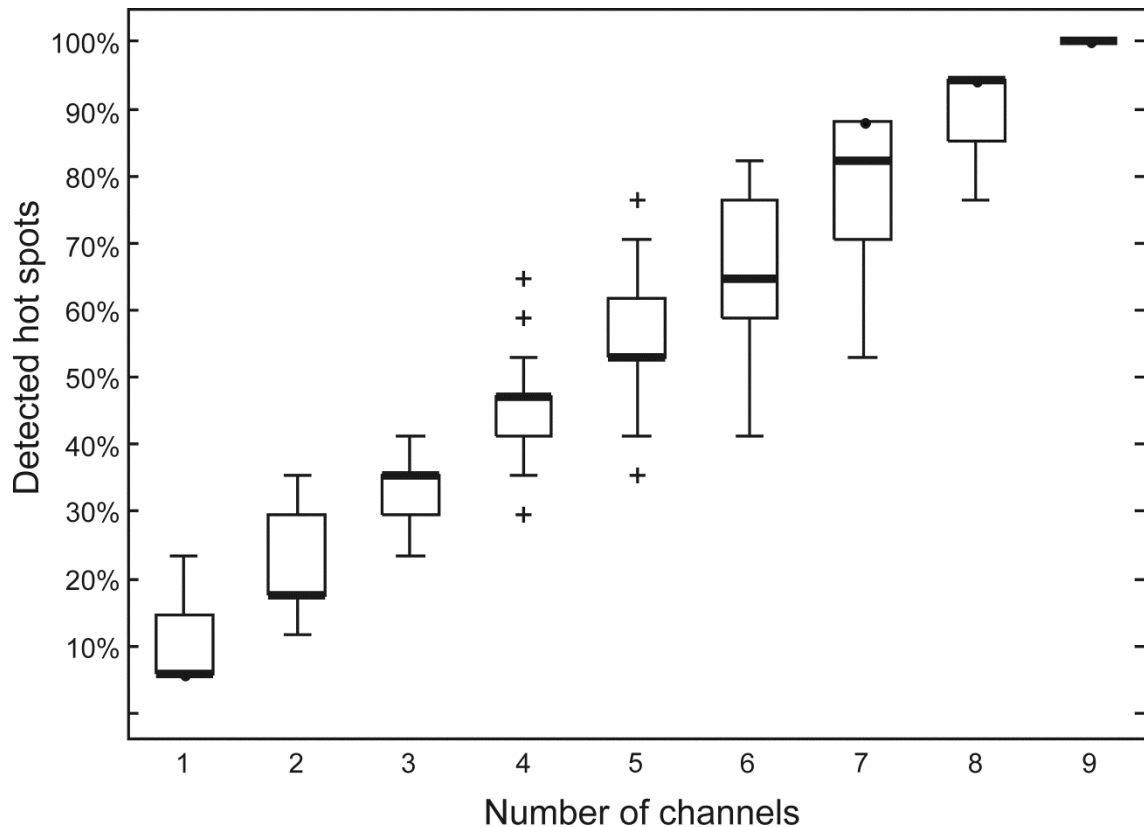


Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit, alle im Datensatz vorhandenen Hotspots zu erkennen, in Abhängigkeit von der verwendeten Kanalzahl. Der Zusammenhang erscheint klar und linear³⁸.

4.4 Zeitvorteil: Frühere A-train Detektion mit mehr Kanälen

Neben der verbesserten Korrelation und der steigenden Trennschärfe trägt eine erhöhte Kanalzahl offenbar auch dahingehend zu potentiell verbesserten Monitoring-Fähigkeiten bei, als dass die ersten A-trains unter Verwendung einer höheren Kanalzahl früher erkannt werden. Bei 10 von 30 Patienten wurden unter Einsatz von neun Kanälen die ersten A-trains durchschnittlich 88 Minuten (!) früher gesehen, als wenn der Standard-Setup mit jeweils einem Kanal im M. orbicularis oculi und einem Kanal im M. orbicularis oris verwendet worden wäre. Dieser Standard-Setup war nur in 60% der Fälle in der Lage, die ersten auftretenden A-trains zu erkennen. Weitere A-trains nach diesem ersten Auftreten folgten mit einer medianen Latenz von 749s.

4.5 Wertung und Einordnung der Ergebnisse

Basierend auf einer Interelektrodenabstand der parallel eingestochenen Elektroden und den beobachteten Mustern der Kanalverteilung ist davon auszugehen, dass A-trains von bipolar applizierten Nadelelektroden nur in einem sehr begrenzten Radius um ihren Entstehungsort detektiert werden können; vermutlich ist dieser Radius nicht wesentlich größer als 1cm. Der Umstand, dass unsystematisch auftretende Hot Spot Aktivität in einem hohen Prozentsatz der analysierten Fälle beobachtet wurde und die Tatsache, dass die prognostische Aussagekraft der Trainzeit klar mit steigender Kanalzahl zunimmt lässt vermuten, dass die Abdeckung eines möglichst großen Teils der Gesichtsmuskulatur mit möglichst zahlreichen EMG-Kanälen für die Güte eines Facialismonitorings eine entscheidende Rolle spielt.

Bei nur sehr unvollständiger Abdeckung (z.B. mit den beiden „Standard-Kanälen“) dürfte ein großer Teil der pathologischen A-train Aktivität übersehen werden. Folge hiervon wären zum einen die falsch negativen Fälle, die im Vorfeld beobachtet worden waren^{28,32} und die anhand der nun vorliegenden Ergebnisse weitgehend erklärt sein dürften. Doch auch ein zweiter Punkt ist von erheblicher Bedeutung: Die hohe Wahrscheinlichkeit, dass bei nur geringer Abdeckung frühe A-trains übersehen werden, stellt eine erhebliche direkte Gefahr für den N. facialis dar. Dies erklärt sich aus der Kombination von zwei Beobachtungen:

- A-trains treten ausschließlich im Rahmen von Manipulationen am N. facialis auf^{31,38,39}
- Eine steigende Zahl und Menge von A-trains führt zu einem schlechteren postoperativen Ergebnis^{28,32,38}

Wenn diese beiden Aussagen zutreffen, dann stellt jeder einzelne A-train für den Operateur eine bedeutende Warnung dar, die klar darauf hinweist, dass diejenigen operativen Manöver, die gerade stattfinden, unmittelbar schädlich für den N. facialis sind. Und noch mehr: Das Auftreten dieses Musters mahnt dazu, weitere derartige Ereignisse tunlichst zu vermeiden, um zunehmende Schäden zu verhindern. Für ein Monitoring im eigentlichen Sinn, das einen unmittelbaren Einfluss auf die Operationsstrategie haben kann, um das funktionelle Ergebnis zu verbessern, und das nicht nur unabänderlich stattgehabte Schäden dokumentieren soll, ist dies eine ganz entscheidende Fähigkeit.

4.6 Originalpublikation

How many electromyography channels do we need for facial nerve monitoring?

Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Prell J

J Clin Neurophysiol. 2012 Jun;29(3):226-9

DOI: 10.1097/WNP.0b013e318257cabd

Online: <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e318257cabd>

Abstract:

Purpose: Continuous electromyography (EMG) monitoring is a standard method for intraoperative monitoring of facial nerve function. Typically, only two or three bipolar channels are recorded from needle electrodes to detect pathologic activity, which may provide an incomplete sample. Therefore, we evaluated the influence of channel number on monitoring quality.

Methods: The EMG data of 30 patients undergoing surgery for vestibular schwannoma were recorded using 9 bipolar channels from subdermal needle electrodes located in the orbicular oculi, oris, and nasal muscle. Pathologic A-train activity was evaluated in regard to correlation to postoperative nerve function. Channel combinations with different channel numbers were compared.

Results: A-train quantity showed high correlations to postoperative nerve function: Spearman rank correlation of 0.58 for 2, 0.61 for 3 channels. It increased further with every additional channel to 0.69 for all 9 channels (48% of variance accounted for). Single channels with more than one-third of total A-train activity ("hot spots") were observed in 17 patients, which did not show consistent spatial patterns and could only be completely detected with a high number of channels.

Conclusions: Few channels as used in conventional monitoring setups yield acceptable results. However, correlation between train time and postoperative functional results improves with every additional EMG channel.

5 Direkter Vergleich zwischen visueller und automatisierter Analyse: Eine auf der A-train-Quantität basierende Risiko-Stratifizierung

Durch die im Kapitel 4 erläuterten Untersuchungsergebnisse ergaben sich entscheidende Gesichtspunkte zur Einordnung falsch negativer Untersuchungsergebnisse bei der automatisierten Analyse des intraoperativen Facialis-EMG. Diese konnten nun logisch sinnvoll erklärt werden. Es bestand aber nach wie vor das ungelöste Problem der falsch positiven Untersuchungsergebnisse.

Im Vergleich zwischen den Ergebnissen der ursprünglichen offline-Analyse³² und der an Echtzeitbedingungen angepassten automatisierten Analyse²⁸ fiel auf, dass die Zahl dieser falsch positiven Fälle nach der entsprechenden Systemumstellung zugenommen zu haben schien, ohne dass die statistische Güte des Gesamtergebnisses hierdurch negativ beeinflusst wurde. Wie unter 3.1 beschrieben, hatten für diese Systemumstellung am Algorithmus erhebliche Veränderungen vorgenommen werden müssen, die sich potentiell am ehesten in Fällen mit ausgeprägter A-train Aktivität auswirken würden.

Hypothese: Die für die Echtzeitfähigkeit notwendigen Systemumstellungen stellen die Erklärung für die höhere Zahl falsch positiver Untersuchungsergebnisse dar.

Um diese Hypothese mit der gebotenen Sicherheit untersuchen zu können, war ein direkter Vergleich zwischen der automatisierten Echtzeit-Analyse und der visuellen Analyse erforderlich, denn letzteres Verfahren, welches die eigentliche Bedeutung des A-trains aufgedeckt hatte, sehen wir nach wie vor als „Goldstandard“ in der Beurteilung des intraoperativen Facialis-EMG an. Qualitative Abweichungen des Ergebnisses der automatisierten Analyse von dem Ergebnis der visuellen Analyse müssten also als Verfälschung eingestuft werden. So wäre es denkbar, dass die automatisierte Analyse fälschlich Signale als A-train einstuft, die gemäß visueller Analyse einem anderen Mustertypus zugeordnet werden müssten. So könnten theoretisch falsch positive Untersuchungsergebnisse entstehen. Sollten automatisierte und visuelle Analyse allerdings „gleiche“ Ergebnisse liefern, so wäre die Ursache für die falsch positiven Untersuchungsergebnisse zumindest nicht auf technischer Seite zu suchen.

Der Vergleich sollte anhand einer möglichst großen Fallzahl erfolgen. Es standen insgesamt 79 geeignete, neunkanalige Datensätze zur Verfügung. Im Nebenschluss sollten die ermittelten automatisierten und visuellen Analyseergebnisse genutzt werden, um die Entwicklung des Risikos einer schweren postoperativen Facialisparese abhängig von der Trainzeit differenziert zu untersuchen. Dies war bislang, vor allem aufgrund der numerischen Einschränkungen der zuvor analysierten Fallserien (40 und 30 Fälle), nicht mathematisch sinnvoll möglich gewesen.

Die nachfolgend erläuterten Ergebnisse dieser Analysen wurden als wissenschaftlicher Artikel veröffentlicht:

Prell J, Strauss C, Rachinger J, Alfieri A, Scheller C, Herfurth K, Rampp S: Facial nerve palsy after vestibular schwannoma surgery: Dynamic risk-stratification based on continuous EMG-monitoring. Clin Neurophysiol. 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]

5.1 Direkter Vergleich zwischen automatisierter und visueller Analyse: Technische Vorgehensweise

Die automatisierte Analyse wurde technisch entsprechend dem unter 3.1 beschriebenen System neunkanalig durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass in einigen Fällen einzelne Kanäle aufgrund von Artefakten nicht verwertbar waren. Insgesamt waren solche nicht verwertbaren Kanäle keineswegs häufig. Von sämtlichen 711 (79 x 9) gemessenen Kanälen zeigten sich lediglich 18 (2,5%) als ungeeignet. Bei der Bildung von Trainzeit gemäß dem bislang gewählten Prozedere (Addition der jeweiligen Trainzeit aller einzelnen Kanäle) würde dieses Phänomen dennoch zu statistischen Verzerrungen führen, welche möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten. Es wurde daher entschieden, stattdessen die Trainzeit als Durchschnittswert aller beim jeweiligen Patienten verwertbaren Kanäle zu berechnen; Verzerrungen werden so vermieden. Dieser Durchschnittswert wurde als **mTTa** bezeichnet (mean Train Time [automated]) und für den Vergleich mit den Ergebnissen der visuellen Analyse herangezogen.

Um den visuellen Vergleichswert zu generieren, wurden alle Datensätze neunkanalig analysiert und sämtliche A-trains im Datensatz von Beginn bis Ende händisch digital markiert. Auch bei A-train-„Salven“ wurden nur die eigentlichen A-trains, nicht die dazwischen gelegenen Signalbereiche gekennzeichnet. Die so entstandenen Markierungen konnten dann für jeden einzelnen Kanal zu einer „visuellen Trainzeit“ aufaddiert werden. Analog der Vorgehensweise bei der automatisierten Analyse wurde aus diesen Werten für die Einzelkanäle dann ein Durchschnittswert berechnet, die „durchschnittliche visuell bestimmte Trainzeit“. Diese wurde als **mTTv** (mean Train Time [visual]) abgekürzt.

5.2 Ergebnisse des Direktvergleichs

Es war bereits bekannt, dass Trainzeit ein abstraktes Maß für die Quantität der A-train Aktivität darstellt und keineswegs dieser Quantität direkt entspricht (siehe 2.3). Wir waren davon ausgegangen, dass Trainzeit vielmehr eine vergleichsweise kleine, aber repräsentative Stichprobe der Gesamtaktivität darstellt, ohne diese Annahme jedoch bislang belegen zu können. Der Nachweis sollte nun geführt werden.

Die automatisierte Analyse errechnete 0s bis 56,21s mTTa bei den 79 Datensätzen. Der Medianwert lag bei 0,24s, die Standardabweichung bei 6,61s. Die Berechnungen der mTTv

hingegen ergaben Werte zwischen 0,04s und 5489,26s bei einem Medianwert von 19,41s und einer Standardabweichung von 710,65s. Im Median betrug das Verhältnis $\frac{mTTa}{mTTv}$ damit 0.0146; die automatisierte Analyse identifizierte also lediglich 1,46% der gesamten A-train Aktivität. Dennoch war der berechnete automatisierte Wert hochgradig repräsentativ für die Gesamtaktivität gemäß visueller Analyse. Pearson's Korrelationskoeffizient zwischen beiden Parametern betrug 0,944 ($p < 0,0001$).

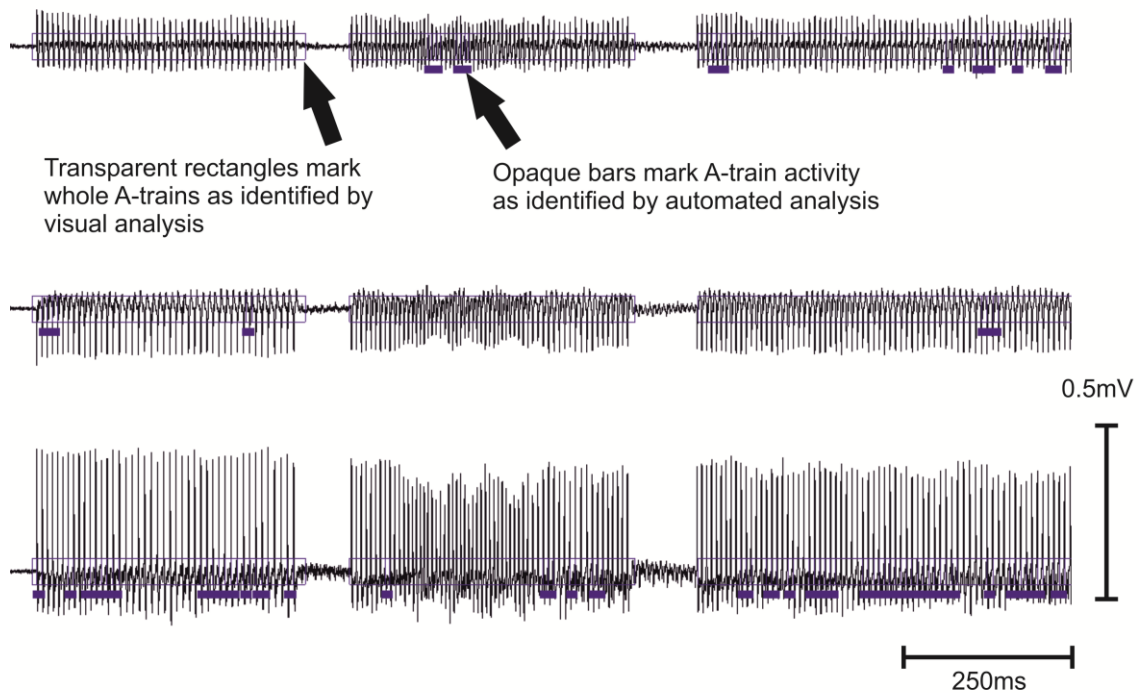


Abbildung 14: Illustration der "Trefferquote" der automatisierten Analyse. Nur 1,46% der gesamten A-train Aktivität werden identifiziert; das Ergebnis ist dennoch hochgradig repräsentativ³³.

Sowohl mTTa als auch mTTv waren gleichermaßen prädiktiv für das funktionelle Ergebnis. Die errechneten Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen funktionellem Ergebnis einerseits (früh postoperativ und nach sechs Monaten) und mTTa, bzw. mTTv andererseits bewegten sich im aus den Vorstudien bekannten Rahmen und unterschieden sich nicht signifikant voneinander:

	Spearman's ρ früh post-OP	Spearman's ρ nach 6 Monaten
mTTa	0,592, $p < 0,0001$	0,471, $p < 0,0001$
mTTv	0,563, $p < 0,0001$	0,479, $p < 0,0001$

Abbildung 15: Korrelationskoeffizienten für visuelle (mTTv) und automatisierte (mTTa) Auswertung von Trainzeit in Hinblick auf das funktionelle Ergebnis früh postoperativ und nach 6 Monaten³³

Zusätzlich berechneten wir eine ROC-Kurve, um Sensitivität und Spezifität von mTTa und mTTv für die Frage nach der Entwicklung einer schweren postoperativen Facialisparesie (Zustandsvariable) zu untersuchen. Beide Kurven verliefen dabei nahezu deckungsgleich. Die „area under the curve“ AUC betrug 0,776 für mTTa und 0,769 für mTTv.

1 ROC Plots

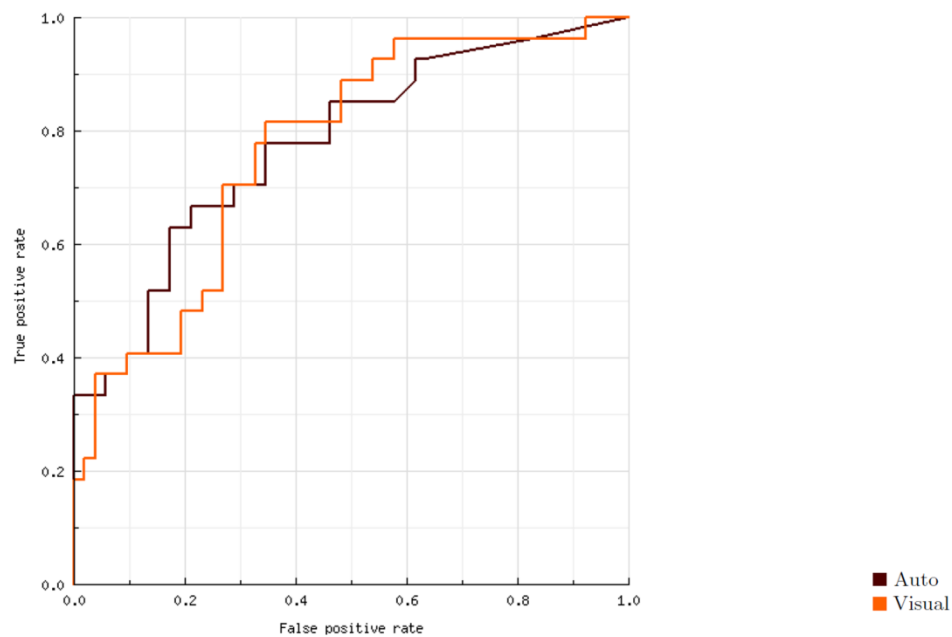


Abbildung 16: ROC-Kurven für automatisierte und visuelle Analyse der Trainzeit. Beide Kurven verlaufen sehr ähnlich³³.

Insgesamt schlussfolgerten wir, dass die automatisiert gemäß dem Algorithmus der Echtzeit-Analyse berechnete Trainzeit eine kleine, aber statistisch hoch repräsentative Stichprobe der Gesamtquantität von A-trains darstellt. Die eingangs aufgestellte Hypothese muss somit verworfen werden.

Die der Echtzeit-Analyse geschuldeten Veränderungen am Algorithmus ziehen keinen systematischen Fehler nach sich. Die Ergebnisse der Analyse werden somit nicht unzulässig beeinflusst, und es resultieren keine falsch positiven Untersuchungsergebnisse.

5.3 Dynamische Risikoentwicklung

Im Rahmen der Vorstudien und auch in der nun diskutierten Arbeit wurde wiederholt ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Trainzeit und der postoperativen Facialisfunktion belegt. Dazu wurde jeweils eine Rangkorrelation zwischen diesen beiden Parametern für eine definierte Patientengruppe berechnet. Aufgrund des ordinal skalierten House-Brackmann-Beurteilungssystems für Facialisparesen handelt es sich dabei um das hochwertigste formal mögliche statistische Instrument. Letztlich sagt dieser Korrelationskoeffizient aber nur aus, dass bei steigender Trainzeit steigende Paresegrade zu erwarten sind. In welcher Weise die beiden Größen aber genau zusammenhängen, geht daraus nicht hervor.

5.3.1 Statistische Voraussetzungen und Alternativen

Bei versuchsweiser Auftragung der Daten in verschiedenen skalierten Koordinatensystemen hatten wir bereits im Vorfeld den Eindruck gewonnen, dass der Zusammenhang nicht linear sei, sondern eher logarithmischer Natur²⁸, wobei die Beurteilung aufgrund der ordinalen und eben nicht rationalen Skalierung auf der Achse der Facialisfunktion sicher deutlich erschwert wird. Mit anderen Worten: HB4 ist nicht doppelt so paretisch wie HB2, und der Schritt zwischen HB1 und HB2 ist in seiner Bedeutsamkeit nicht äquivalent dem Schritt zwischen HB3 und HB4, was jeweils auf einer Rationalskala der Fall wäre. Es handelt sich also bereits um eine sehr grobe Vereinfachung, wenn man diesen postulierten „logarithmischen Zusammenhang“ so auffasst, dass eine Verzehnfachung der Trainzeit im Mittel einen Anstieg um einen Paresegrad nach sich zieht.

Um für eine differenzierte Betrachtung des Zusammenhangs nicht durch die Skalierung behindert zu werden, entschieden wir uns dazu, den Anstieg des Risikos für die postoperative Entwicklung einer schweren Facialisparesie ($HB > 3$) in Abhängigkeit von der Trainzeit zu untersuchen. Hierbei sind beide Achsen des Koordinatensystems rational skaliert.

Diese Betrachtung wird umso besser möglich, je mehr vollständige Datensätze zur Verfügung stehen. Im theoretischen Idealfall gibt es für jede denkbare Trainzeit (also jeden Datenpunkt bis hin zur gewählten Auflösung) eine Vielzahl von Patienten, so dass für jeden Koordinatenpunkt im System eine Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer schweren Paresse errechnet werden kann. Praktisch ist dies jedoch kaum möglich; es müssten abertausende von Datensätzen vorliegen. Somit kann die Wahrscheinlichkeit nicht für die einzelnen Datenpunkte bestimmt werden, sondern es müssen Intervalle gebildet werden; faktisch verändert man damit die Auflösung auf einer Achse des Koordinatensystems. Leere Intervalle, deren Häufigkeit umso größer ist, je weniger Datensätze vorliegen, müssen interpoliert werden. Die Streuung der Daten und der in Hinblick auf die Voruntersuchungen angenommene, „logarithmoide“ Zusammenhang zwischen Trainzeit und Klinik führten dazu, dass diese Intervallbildung nicht linear gestaltet wurde. Stattdessen wählten wir halbe Dezimalschritte, welche eine übersichtliche Visualisierung bei gleichzeitig guter Verteilung der Daten auf die Intervalle und somit sinkender Notwendigkeit für Interpolationen bot.

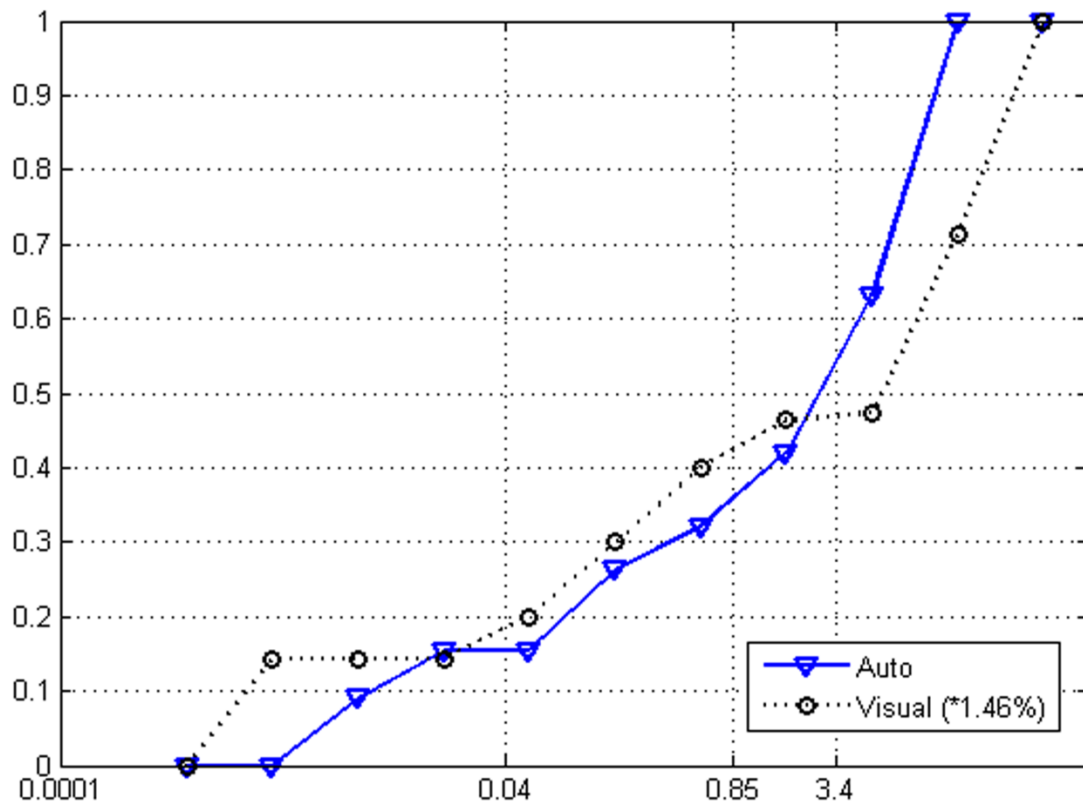


Abbildung 17: Risikoentwicklung für die Ausprägung einer schweren ($HB > 3$) postoperativen Facialisparesse (von 0-100%, Ordinate) in Abhängigkeit von der Trainzeit (Abszisse), die logarithmisch aufgetragen ist. Die aus den Vorpublikationen^{28,32} bekannten, mathematisch umgeformten Grenzwerte sind eingezeichnet³³.

5.3.2 Risikoentwicklung: Eine Kurvendiskussion

Die so berechnete Kurve weist für mTTa, bzw. mTTv eine identische Form auf. Bei Anpassung der Skalierung gemäß dem zuvor errechneten Faktor 0.0146 (siehe 5.2) waren sie nahezu deckungsgleich. Die Form der Kurven lässt sich am besten als „invertiert sigmoid“ beschreiben. Bei Auftragung des Risikos für eine schwere Facialisparesse auf der Ordinate mit der Trainzeit auf der Abszisse kommt es zunächst zu einem steilen Anstieg des Risikos im Bereich zwischen 0% und ca. 15%. Dann vollzieht die Kurve einen Wendepunkt und geht in einen längeren, weitgehend stetig flachen Anstieg über. Dieser führt dann bei ca. 50% „Paresenquote“ wiederum zu einem neuen Wendepunkt mit steilem Risikoanstieg, welcher rasch 100% erreicht.

Nach mathematischer Umformung und somit Anpassung der aus den Vorstudien bekannten Grenzwerte an die veränderten Berechnungsgrundlagen (mTTa entspricht im Median 34% der „alten“ Trainzeit gemäß Echtzeit-Analyse) zeigte sich, dass die niedrigste definierte Grenze (0,125s Trainzeit in der Echtzeit-Analyse²⁸) bei ca. 17% Wahrscheinlichkeit liegt und sich somit in unmittelbarer Nähe des ersten Wendepunktes der Kurve befindet. Der höchste Grenzwert in der Echtzeit-Analyse, also 10s Trainzeit²⁸, liegt auf der Kurve bei ca. 50%, also am zweiten Wendepunkt. Die klinisch bedeutsame, aber durch falsch positive Fälle belastete Grenze von

2,5s Trainzeit²⁸ findet sich bei ca. 40% Wahrscheinlichkeit für eine schwere Parese im letzten Drittel des flachen Risikoanstieges und entspricht somit keinem Wendepunkt der Kurve.

5.4 Originalpublikation

Facial nerve palsy after vestibular schwannoma surgery: Dynamic risk-stratification based on continuous EMG-monitoring.

Prell J, Strauss C, Rachinger J, Alfieri A, Scheller C, Herfurth K, Rampp S

Clin Neurophysiol. 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]

DOI: 10.1016/j.clinph.2013.07.015

Online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.015>

Abstract:

Objective: A-trains are a pathological pattern in intraoperative EMG-monitoring. Traintime, a parameter calculated by automated EMG-analysis, quantifies A-train activity. Its extent is associated with the degree of postoperative facial nerve palsy. However, false positive results have been observed. A systematic flaw in automated analysis was hypothesized.

Methods: Facial nerve EMG-data from 79 patients undergoing vestibular schwannoma surgery were analyzed visually. Automated traintime was compared with these results. The progressive risk for postoperative paresis was calculated with respect to traintime (visual and automated).

Results: Automated analysis identified a small (1.46%), but highly representative fraction of overall A-train activity: Pearson's correlation coefficient between both values was 0.944 ($p < 0.001$). Both were correlated with clinical outcome in a highly significant way ($p < 0.001$) with Spearman's Rho 0.592 (automated) and 0.563 (visual). Progressive risk development was visualized as an inverse sigmoid curve with traintime on a logarithmic scale.

Conclusions: Automated traintime is a representative and reliable expression for overall A-train activity. As risk-development is complex, rigid thresholds are problematic.

Significance: Individual risk for postoperative palsy can be estimated on the basis of the calculated curve presented. This approach is of higher practical value than a rigid (and low) threshold.

6 Abschließende Wertung und Einordnung der Ergebnisse

Die vorgestellten Daten belegen, dass die automatisierte Analyse des intraoperativen EMG mittels eines echtzeitfähigen Algorithmus in der Lage ist, A-train Aktivität repräsentativ zu quantifizieren (siehe 5.2). Der Umstand, dass das Auftreten von A-trains an sich prädiktiv für eine postoperative Facialisparese ist, war bereits im Vorfeld durch die Ergebnisse der visuellen Analyse durch Romstöck et al. bekannt³⁹. Während Romstöck allerdings noch methodisch außerstande gewesen war, einen quantitativen Zusammenhang zwischen A-train Aktivität und dem postoperativ funktionellen Ergebnis herzustellen, gelang dies nun: Mit Hilfe der automatisierten Analyse (siehe 2 und 3) und später auch anhand der visuellen Gegenprobe (siehe 5) ließ sich zeigen, dass eine größere Menge von A-train-Aktivität im Mittel zu einer stärker ausgeprägten Funktionsstörung führt. Der Gedanke, auf Basis dieses Zusammenhangs einen Grenzwert einzuführen und diesen als Warnkriterium aufzufassen, ist naheliegend und wurde dementsprechend auch verfolgt (siehe 2.4.2 und 3.2.1).

Monitoring anhand eines solchen Grenzwertes stellt sich in der Praxis so dar, dass der Operateur während des Eingriffs darüber auf dem Laufenden gehalten wird, wie viel „Reserve“ er noch bis zum Erreichen des Grenzwertes hat, ab dem er mit einer funktionellen Schädigung rechnen muss. Fast alle gängigen Techniken des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings arbeiten nach diesem Schema.

Die Natur potentieller Grenzwerte für die Trainzeit unterscheidet sich aber grundsätzlich von der Natur anderer Grenzwerte, namentlich sogenannter evozierter Potentiale, da eine völlig andere Signalform zugrunde liegt. Bevor auf Trainzeit-Grenzwerte und ihre Bedeutung näher eingegangen wird, soll zunächst die Natur von Grenzwerten bei evozierten Potentialen beleuchtet werden.

6.1 Grenzwerte bei evozierten Potentialen

Sowohl akustisch evozierte Potentiale (AEP), als auch somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) und motorisch evozierte Potentiale (MEP) werden durch eine „großflächige“ Stimulation eines ganzen Nerven oder neuralen Systems generiert und können mehr (MEP) oder weniger (AEP, SEP) variabel aussehen. Jedes gemessene Potential spiegelt die Integrität des entsprechenden Gesamtsystems wieder. Ein Amplitudenverlust gilt ab einer gewissen Grenze als problematisch und wird somit als Monitoring-Kriterium herangezogen.

Nun geht man in der Neurophysiologie üblicherweise davon aus, dass Ursache eines Amplitudenverlustes bei evozierten Potentialen eine reduzierte Zahl leitender Axone ist. Die Ursachen hierfür können natürlich vielgestaltig sein; nicht immer muss eine solche Amplitudenminderung bedeuten, dass tatsächlich eine größere Zahl von Axonen (oder der entsprechenden Somata) zerstört sind. Möglich sind etwa passagere Ausfälle grundsätzlich erhaltener Axone durch Ödem, Einschränkung der Mikrozirkulation oder ein gestörtes Mikromilieu. Auch Änderungen äußerer Begleitumstände, wie etwa die Plasmaspiegel

bestimmter Narkotika oder die Körpertemperatur des Patienten, können eine Rolle spielen. Technische Messfehler müssen ebenfalls in Betracht gezogen werden. Schließlich darf auch die Möglichkeit ganz physiologischer Schwankungen, etwa durch eine variable Potentialform wie beim MEP, nicht außer Acht gelassen werden.

Im Kontext des intraoperativen Monitorings ist es schlechterdings nicht möglich, mit Sicherheit festzustellen, was genau die Ursache einer beobachteten Potentialverschlechterung ist, und ob sie permanenter oder passagerer Natur sein wird. Eine vorübergehende Potentialverschlechterung, die sich während der Operation wieder zurückbildet, wird häufig als prognostisch günstig angesehen; die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer solchen Rückbildung kommt, kann möglicherweise sogar durch den Operateur direkt beeinflusst werden, etwa durch den Versuch einer Verbesserung der Mikrozirkulation mittels systemischer oder topischer Gabe von Calciumantagonisten⁴⁹. Während sogar vollständige und irreversible Ausfälle des evozierten Potentials vorkommen können, ohne dass der Patient postoperativ ein funktionelles Defizit aufweist, entspricht dies seltenen Ausnahmen, und nicht der Regel.

Der Grenzwert von 50% für die Signalamplitude des evozierten Potentials, der heute beispielsweise bei der intraoperativen Beurteilung von MEPs im Rahmen der supratentoriell kraniellen Neurochirurgie üblich ist^{8,22,55}, muss immer in diesem Gesamtkontext gesehen werden. Er bedeutet keineswegs, dass der Operateur bis zu 50% des neuralen Systems verlieren darf, ohne postoperative Ausfälle befürchten zu müssen. 50% sind vielmehr auf die Gesamtheit aller Patienten gerechnet so etwas wie die „Relevanzgrenze“ gemäß im Vorfeld gemachter Erfahrungen: Ab einem Amplitudenverlust von 50% ist die Potentialverschlechterung evident, sie entspricht höchstwahrscheinlich keiner physiologischen Schwankung oder technischen Messungenauigkeit mehr. Bei einem Verlust von 50% muss der Verlust quasi als signifikant betrachtet werden, was in diesem Zusammenhang bedeutet, dass er sich eindeutig vom „Grundrauschen“ unterscheidet. Wenn sich die Verschlechterung fortsetzt und permanenter Natur ist, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives funktionelles Defizit.

Aus dem Gesagten folgt, dass intraoperatives Monitoring evozierter Potentiale anhand von Grenzwerten immer die Möglichkeit eines „falschen Alarms“ in sich birgt – also eines falsch positiven Ergebnisses, bei dem der Grenzwert überschritten wurde, der Patient aber kein Defizit aufweist. Dies gilt umso mehr, wenn der Operateur sich in seiner Strategie durch das Monitoring beeinflussen lässt. Inwieweit eine durch die Warnung veränderte Präparation oder eine Reaktion mittels systemischer oder topischer Medikamentengabe das Ergebnis beeinflusst, ist nicht bekannt. Vergleichsstudien, bei denen untersucht wurde, ob die funktionellen Ergebnisse sich bei Beachtung, bzw. Missachtung von Monitoring-„Befunden“ unterscheiden, existieren vor allem aus ethischen Gründen nicht.

In der Praxis treten, möglicherweise aufgrund dieser Gesamtumstände, falsch positive Befunde insgesamt recht häufig auf. Ein echtes, falsch negatives Ergebnis, bei dem das Monitoring unauffällig ist und postoperativ dennoch ein funktionelles Defizit besteht, ist hingegen eine Rarität. Fast immer findet sich in diesen Fällen eine technische, bzw. prozedurale Ursache für

das Phänomen – etwa eine irrtümliche Stimulation distal der operativ hervorgerufenen Schädigung.

6.2 Trainzeit: Was bedeutet der Grenzwert?

Auch A-trains sind grundsätzlich so etwas wie ein evoziertes Potential. Die Unterschiede zu den obenstehend beschriebenen Potentialen sind allerdings eminent. Der „Reiz“ ist hier nicht standardisiert, sondern entspricht präparatorischen Manövern des Operateurs. Auch ist der A-train keine lediglich physiologische Antwort neuraler Strukturen auf einen elektrischen Reiz, sondern stellt ein zutiefst unphysiologisches Phänomen dar (siehe 2.1.3). Zu guter Letzt dürfte der einzelne A-train auch nicht Ausdruck einer Aktivität des gesamten Nerven sein, sondern sich im Rahmen einer oder weniger motorischer Einheiten abspielen (siehe 2.1.2).

Aus den im Rahmen des Gesamtprojekts gemachten Beobachtungen folgern wir, dass das Auftreten von A-trains eine Schädigung einer Nervenfaser anzeigt. Möglicherweise kommt es zu einer Membranschädigung und/oder Störung des lokalen Mikromilieus, so dass kreisende Erregungen entstehen und Aktionspotentiale mit maximaler Frequenz ausgelöst werden, die wiederum nach Kopplung an den nachgeschalteten motorischen Endplatten eine maximal hochfrequente Aktivierung der Zielmuskulatur bedingen. Natürlich wird durch den „chirurgischen Reiz“ nicht nur eine einzelne Faser geschädigt; in Wahrheit dürften zahlreiche motorische Einheiten gleichzeitig aktiviert werden. Durch die begrenzte „Sichtweite“ der Ableitelektroden kommt aber nur ein Bruchteil davon zur Beobachtung (siehe 4.5). Je größer die Zahl der Elektroden ist, desto besser, sprich repräsentativer für die Gesamtaktivität wird das „Sample“, und desto klarer sind die Monitoring-Ergebnisse (siehe 4.2).

Im Gegensatz zum Monitoring mit „normalen“ evozierten Potentialen bedeutet also ein „Anschlagen“ des Monitorings, sprich die Detektion von A-trains, praktisch **immer** eine Schädigung. Diese wird zunächst gering sein; dass schwere Funktionsdefizite bei sehr geringer Trainzeit auftreten (also ein falsch-negatives Ergebnis), ist höchst selten und dürfte fast immer durch ein Sampling-Problem (siehe oben) begründet sein. Zumindest passager wird der betroffene Patient also unter einer leichten, evtl. sogar nur subklinischen Facialisparese leiden. Die Wahrscheinlichkeit für eine höhergradige Parese steigt jedoch mit weiteren A-trains rasch an (siehe 5.3.2), so dass dieses Phänomen verhindert werden muss. Nicht immer ist das aber möglich; so treten A-trains häufig in Serien auf, die auch nach sofortiger Pausierung der Präparation noch für Sekunden, manchmal bis zu einer Minute, anhalten können. Die Trainzeit erreicht dann schnell das „Flachstück“ in der Risikokurve, in dem das Risiko für ein schweres Funktionsdefizit im Bereich von knapp 50% liegt (siehe 5.3.2).

Welches pathophysiologische Korrelat dem zugrunde liegt, ist letztlich völlig unklar. Während nur sehr wenige der betroffenen Patienten aus der Operation ohne jede sichtbare Parese hervorgehen, sind doch einige nur sehr diskret betroffen, andere hingegen leiden unter einer hochgradigen Facialisparese. Denkbar wäre es, dass bei jenen Patienten mit hoher Trainzeit und gering ausgeprägter Parese immer wieder ein und dieselben motorischen Einheiten per A-train ihre Schädigung vermelden, ohne dass dies neue funktionelle Defizite zufolge hätte. Erste

Analysen, welche die Zahl der Entitäten von A-trains (siehe 2.1.2) mit dem postoperativen Outcome abgleichen, kamen hier allerdings zu keinem klaren Ergebnis. Die Resultate von Untersuchungen, die sich auf die mögliche Erholungsfähigkeit der Patienten (beeinflusst z.B. durch Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, etc.) oder die medikamentöse Behandlung mit Calciumantagonisten stützen, stehen noch aus.

Derzeit muss also festgehalten werden, dass bei einem beträchtlichen Teil der Patienten intraoperativ eine unklare Situation, sprich ein Verharren im flachen Mittelteil der Kurve, vorliegt. In der untersuchten Serie war das bei 49 von 79 Patienten der Fall³³. Klar ist aber immerhin, dass einerseits ein völliges Vermeiden von A-trains prognostisch extrem günstig und eine sehr geringe Quantität in aller Regel mit einem günstigen Endergebnis verbunden sein wird; andererseits wird ein Erreichen des finalen Steilanstiegs der Kurve mit allerhöchster Wahrscheinlichkeit zu erheblichen und dauerhaften Paresen führen. Diese beiden „Pole“ dürften die Haupteklärung für die insgesamt gute statistische Korrelation zwischen Trainzeit und dem funktionellen Ergebnis sein. Das funktionelle Ergebnis derjenigen Patienten, die sich zwischen diesen Polen wiederfinden, ist letztlich im Einzelfall nicht vorhersagbar.

Für das Monitoring bedeutet das, überspitzt formuliert: Es gibt zwei aussagekräftige Grenzwerte: Einen zu niedrigen und einen zu hohen. Der niedrige Grenzwert, der nahe Null liegt, kann intraoperativ nicht sinnvoll respektiert werden, zumindest nicht im Sinne einer Reaktion des Operators, nachdem bereits erste A-trains auftreten. Wenn allerdings der hohe Grenzwert, definiert durch den Beginn des finalen Steilanstiegs, erreicht wird, ist das Kind bereits in den Brunnen gefallen. Zwischen beiden Grenzwerten ist unklar, was Patient und Operateur erwartet.

Der zunächst publizierte Grenzwert ($10s \text{ Trainzeit offline} = 2,5s \text{ Trainzeit online} = 0,85s \text{ mTTa} = 58,23s \text{ mTTv}$) stellt, im Nachgang betrachtet, den Versuch einer Kompromisslösung dar. Der Preis hierfür ist eine deutliche Belastung der Methode durch falsch positive Untersuchungsbefunde (siehe 3.3). Dies spiegelt sich in einem eher niedrigen positiv prädiktiven Wert für diese Grenze wider; anhand der 2010 publizierten Daten²⁸ kann dieser mit 64% berechnet werden.

6.3 Monitoring der Trainzeit: Alternative Methoden?

Das Hauptproblem, das sich bei einem intraoperativen Monitoringverfahren ergeben kann, sind falsch negative Untersuchungsergebnisse. Bei diesen Monitoring-Katastrophen wähnt sich der Operateur in falscher Sicherheit, fährt möglicherweise aggressiv mit der Präparation fort und sieht sich postoperativ unvorbereitet mit einem sehr ungünstigen funktionellen Ergebnis konfrontiert. Häufige falsch negative Ergebnisse deklassieren ein Monitoring-Verfahren nachhaltig. Erfreulicherweise kommen sie beim Trainzeit-Monitoring praktisch nicht vor.

Doch auch falsch positive Ergebnisse haben ihre Tücken. Wenn Operateure wiederholt die Erfahrung machen, dass die Monitoring-Ergebnisse ein katastrophales Ergebnis vorherzusagen scheinen, welches dann aber bei einem nennenswerten Anteil der betroffenen Patienten nicht

eintritt, leidet die Glaubwürdigkeit des Monitorings. Immerhin soll das Verfahren ja einen Beitrag dazu liefern, die der Situation angemessene und maximal mögliche chirurgische Radikalität einzuschätzen. Unnötig frühzeitige Abbrüche von Eingriffen mit der Konsequenz unvollständiger Tumorentfernung und der Gefahr eines Rezidivs können eine Konsequenz sein; die andere, je nach charakterlicher Disposition mögliche Konsequenz besteht darin, dass der Operateur das Verfahren künftig ignoriert.

Vor dem Hintergrund dieser Problematik sollen im Folgenden alternative Methoden gerade in Hinblick auf ihre prognostischen Fähigkeiten und die ihnen eigene Falsch-Positiv-Rate, bzw. Falsch-Negativ-Rate untersucht werden.

6.3.1 Elektrische Direktstimulation

Praktisch zeitgleich mit der intraoperativen Beurteilung der chirurgisch evozierten „Spontanaktivität“ im Facialis-EMG entwickelte sich historisch die elektrische Direktstimulation des N. facialis nebst Beurteilung der so evozierten Aktivität. Natürlich handelt es sich in erster Linie um ein Mapping-, bzw. Lokalisationsverfahren, das aus der modernen Brückenwinkelchirurgie nicht wegzudenken ist. Es erlaubt eine frühzeitige Identifikation des N. facialis auch dann, wenn der Nerv durch die Tumormasse grotesk dünn ausgewalzt oder der Situs bei Rezidivsituationen narbig bis zur Unkenntlichkeit verändert ist, so dass eine visuelle Identifikation selbst operationsmikroskopisch nicht mehr gelingt.

Neben diesem Lokalisationsaspekt haben zahlreiche Gruppen in der Vergangenheit immer wieder versucht, das Antwortverhalten des N. facialis auf elektrische Direktstimulation für prognostische Aussagen zu nutzen^{7,17,19,47,51,53}. Die zugrundeliegende Überlegung lautet, dass bei einem Verlust funktionierender Axone im Präparationsbereich sich eine Amplitudenminderung bei Stimulation proximal dieses Bereichs ergeben sollte⁴.

In Hinblick auf den so implizierten „Monitoring-Aspekt“ ergeben sich mehrere Probleme. Zum einen gelingen proximale und distale Stimulation häufig erst dann, wenn der Tumor bereits entfernt ist, da die Tumormasse (gerade bei größeren Befunden) sowohl den Zugang zum Fundus des meatus acusticus internus, also auch zur Wurzelaustrittszone verlegt. Das bedeutet letztlich, dass das „Monitoring“ meist überhaupt erst zum Einsatz gebracht werden kann, wenn die Gefahr für den Nerven bereits vorüber ist. Auch in jenen Fällen, in denen eine sinnvolle Stimulation doch schon frühzeitig möglich werden sollte, gilt leider, dass die Stimulation in aller Regel diskontinuierlich ist. Das heißt, dass die Präparation dafür unterbrochen werden muss, da der Stimulator ein eigenes Instrument ist, zu dem aktiv gewechselt werden muss (es gibt grundsätzlich auch elektrifizierte, für die Präparation geeignete Instrumente, die sich aber, wohl aufgrund des veränderten Handlings, nicht durchsetzen konnten¹⁵). Auch dies widerspricht dem Monitoring-Gedanken; in dem Moment, in dem tatsächlich Gefahr droht (nämlich bei der Präparation), ist es nicht verfügbar.

Selbst wenn diese Einschränkungen keine Gültigkeit hätten, sind die prognostischen Fähigkeiten der Direktstimulation nur von mäßiger Güte; dies ist bedingt durch eine erhebliche

Häufigkeit falsch positiver Ergebnisse. Eine aktuelle Studie einer erfahrenen Gruppe mit hoher Fallzahl errechnete einen positiv prädiktiven Wert von nur 46% für die Direktstimulation⁴⁶; das heißt, dass 54% der so ausgelösten Alarme falsche Alarme sind.

6.3.2 Kortikobulbäres Monitoring: Motorische evozierte Potentiale in der Gesichtsmuskulatur

Während die motorisch evozierten Potentiale (MEP) für die Beurteilung der primären motorischen Systeme im Bereich der Extremitäten, also Monitoring der motorischen Zentralregion und der Pyramidenbahn inklusive ihrer spinalen Aspekte, inzwischen Teil der Routine geworden sind^{23,52,54}, ist ihr Einsatz im Bereich der motorischen Hirnnerven noch nicht sehr verbreitet und auch noch nicht standardisiert⁴⁰. Hauptsächlich aufgrund der bekannten Schwierigkeiten bei der elektrischen Direktstimulation des N. facialis (siehe 6.3.1) besteht aber großes Interesse, die beim Monitoring der Pyramidenbahn erzielten, unbestreitbaren Erfolge auf dieses neue Gebiet zu übertragen. Leider bestehen aber verschiedene Beschränkungen technischer, praktischer und möglicherweise auch physiologischer Natur, die diese Übertragung zumindest behindern.

Zunächst ist zu erwähnen, dass sich aus der kurzen Distanz zwischen Reizort (in vielen Fällen, wenn auch nicht immer, wird entsprechend dem aus der EEG-Diagnostik entlehnten 10-20-System C3, bzw. C4 gegen Cz stimuliert¹) und Ableitort (meist EMG aus den Mm orbicularis oculi und oris) Probleme ergeben. Die Gesichtsmuskulatur wird durch die elektrische Reizung häufig direkt aktiviert, was die Stimulationsantwort maskieren kann²⁰. Dies kommt vor allem dadurch zustande, dass die Laufzeit der physiologischen Antwort aufgrund der kurzen Strecke natürlich deutlich kürzer ist als etwa eine Antwort aus der Extremitätenmuskulatur.

Vor allem bei Operationen in halbsitzender Lagerung entsteht durch den unvermeidlichen Liquorverlust eine unterschiedlich stark ausgeprägte Luftsichel zwischen Kalotte und Hirn, die als elektrischer Isolator wirkt. In der Folge muss häufig mit hohen Intensitäten stimuliert werden, um eine Stimulationsantwort zu erhalten, was auch nicht immer gelingt¹⁶. Dies wiederum kann mitunter zu ausgeprägten Patientenbewegungen führen, da die Muskulatur (z.B. Platysma und Kopf/Nackenmuskulatur) aktiviert wird. Wenn das Verfahren nur intermittierend bei unterbrochener Präparation genutzt wird, um die funktionelle Integrität des N. facialis zu prüfen, spielt das natürlich kaum eine Rolle. Ein eigentliches Monitoring stellt diese Herangehensweise aber nicht dar. Beim Monitoring der Pyramidenbahn findet inzwischen „echtes“ MEP-Monitoring statt; viele Gruppen arbeiten heute mit Stimulationsfrequenzen von 0,5Hz (also eine Reizung jeweils mittels fünf Einzelreizen [Train-of-Five] alle zwei Sekunden) und höher⁵⁰, was ein beinahe echtzeitfähiges Monitoring gewährleistet. Eine Präparation am N. facialis, vor allem wenn dieser massiv durch Tumor bedrängt ist und ein Monitoring daher bitter nötig wäre, ist bei entsprechenden Patientenbewegungen unter solchen Bedingungen aber erschwert, weil diese ein sicheres Arbeiten am Nerv behindern können.

Die bislang genannten Probleme führen in letzter Konsequenz dazu, dass bei einem Teil der Patienten das MEP-Monitoring des N. facialis technisch nicht durchführbar ist. So berichtet eine aktuelle Arbeit²⁰, dass bei 11 von 68 Patienten (16,2%) keine verwertbaren MEPs ableitbar waren. Bei weiteren 14 (!) Patienten konnten die MEPs nicht sinnvoll bis zum Ende des Eingriffs gemessen werden. Man darf annehmen, dass der Grund hierfür in zumindest einigen Fällen Patientenbewegungen gewesen sein dürften; die konkreten Gründe für die Ausfälle werden in der Publikation nicht erläutert. Auch eine weitere, häufig zitierte Arbeit zu Facialis-MEPs berichtet, dass in immerhin 8,6% der Fälle von vorneherein keine MEPs ableitbar waren, und dass bei weiteren 9,4% der Patienten mit grundsätzlich ableitbaren MEPs aufgrund von Direktantworten das Monitoring abgebrochen werden musste⁶. Daraus ergibt sich eine besorgniserregende „Ausfallsquote“ des Monitorings von insgesamt 18%.

Doch auch wenn korrekt abgeleitete Facialis-MEPs in einem gegebenen Fall technisch möglich sind und die Bewegungsartefakte sich unter Quasi-Echtzeitbedingungen in einem vertretbaren Rahmen bewegen, haftet an Facialis-MEPs der gleiche Makel wie am Trainzeit-Monitoring: Falsch positive Befunde spielen eine große Rolle, so dass der positiv prädiktive Wert unbefriedigend niedrig ausfällt. Bei jeweils ausschließlicher Berücksichtigung von Akustikusneurinomen errechnet man diesen Wert für die Facialis-MEPs anhand publizierter Daten im Bereich zwischen 53% und 61%^{6,9,18,20}. Für das Monitoring von A-trains beträgt dieser Wert, wie ausgeführt (siehe 6.2), 64%.

6.4 Fazit und Ausblick

Genau wie beim Trainzeit-Monitoring kommen auch bei Facialis-MEPs und bei der Auswertung der Direktstimulation nicht selten falsch positive Untersuchungsbefunde vor. Nachdem offenbar drei völlig unterschiedliche Methoden vom selben Problem betroffen sind, darf man zumindest darüber spekulieren, ob hier nicht pathophysiologische Größen eine Rolle spielen, deren Art und/oder Bedeutung bislang unbekannt ist. Arbeiten, die alle drei Methoden direkt miteinander vergleichen, liegen bislang nicht vor und könnten hierüber erste Aufschlüsse erlauben. Auch eine nähere Betrachtung der Erholungsmuster nach Facialisparesen böte sich an; schon im klinischen Eindruck zeigt sich, dass einige Patienten sich bereits in den ersten zwei Wochen nach Operation in Hinblick auf die Facialisfunktion deutlich erholen, während bei anderen Patienten auch Tage bis Wochen nach einer Operation noch aus dem völligen Wohlbefinden heraus verzögerte Facialisparesen auftreten können⁴⁴. Ebenfalls noch unklar ist der Einfluss einer vasoaktiven Therapie mit Calciumantagonisten auf die Monitoring-Ergebnisse; zumindest die klinischen Ergebnisse scheinen hiervon zu profitieren^{43,49}, und auch die Erholungsfähigkeit peripherer Nerven scheint günstig beeinflusst zu werden⁴⁵.

Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen existiert zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Methode, die eine sichere Prognose der Facialisfunktion in Echtzeit zu jedem Zeitpunkt der Operation ermöglicht. Allerdings ist die intraoperative Prognostik immer nur ein Teilaspekt des neurophysiologischen Monitorings. So ist nach Auffassung des Autors gerade das Monitoring von A-trains mit spezifischen Vorteilen verbunden, die sich bei keiner der anderen prinzipiell verfügbaren Methoden finden. Zuvorderst steht dabei die absolute Echtzeit-Fähigkeit. Dies

bedeutet nicht nur, dass das Ausmaß eines möglicherweise eingetretenen Schadens ohne Verzögerung benannt werden kann, sondern vor allem, dass der Operateur eine umgehende Rückmeldung im Moment der Schädigung erhält. Somit kann das zur Schädigung führende operative Manöver identifiziert und die operative Strategie angepasst werden. Es ist nicht auszuschließen, dass genau dieser Vorgang der dynamischen Anpassung gemäß Monitoring Ursache so manch eines „falsch positiven“ Untersuchungsbefundes war, und damit eigentlich als Erfolg des Monitorings zu begreifen wäre. Auch darf an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass der Operateur aus seinen Erfahrungen bei Operationen unter A-train Monitoring lernt; potentiell schädliche Manöver werden bei künftigen Patienten tunlichst vermieden. Gerade im ersten Teil der Lernkurve jener hochkomplexen Operationen können solche Zusatzinformationen, welche nur diese Form des Monitorings liefert, von entscheidender Bedeutung für den Lernerfolg sein.

Bei der ersten Einführung eines Systems zur intraoperativen Echtzeit-Berechnung von Trainzeit (siehe 3) entschieden wir uns für eine intuitive Darstellung der Trainzeit in Form eines „Ampel-Diagramms“²⁸. Dabei wurden zwei Grenzwerte genutzt, um den Übergang zwischen den „Ampelphasen“ zu markieren. Während dieses Sinnbild in seinem optimistisch-absoluten Gültigkeitsanspruch leider nicht bestätigt werden konnte, ist sein grundsätzlicher Gehalt jedoch auch nach der differenzierteren Analyse in jüngster Vergangenheit (siehe Kapitel 5) erhalten geblieben. Nun erscheint klar, dass tatsächlich eine „grüne“ Ampelphase existiert, in der sich der N. facialis in nahezu völliger Sicherheit befindet. Diese ist allerdings kurz; richtig sicher vor Facialisparese ist man offenbar nur, wenn praktisch gar keine A-trains auftreten. Sehr rasch beginnt dann die – lange – „Gelbphase“. Nach initial raschem Anstieg des relativen Risikos (schon die ersten A-trains können grundsätzlich bereits die Parese mit sich bringen) kommt es zu einer allmählich sich erhöhenden Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes funktionelles Ergebnis. Erst sehr spät erreicht der Patient die „rote Phase“, in der das schlechte Ergebnis praktisch unumgänglich wird³³.

Diese aktualisierten Ampelphasen sind, bei aller Relativität in der „Gelbphase“, für den Operateur erheblich aussagekräftiger als ein (zwangsläufig sehr niedrig angesetzter) starrer Grenzwert. Ein Neurochirurg wird so in die Lage versetzt, die aktuelle Information zur Risikoentwicklung in ein multidimensionales Gesamtbild zu integrieren, welches sich aus Tumorkonfiguration, Patientenalter, geplanter Radikalität, Blutungsneigung, geometrischem Nervenverlauf und allgemeiner Schwierigkeit der Präparation ergibt, um so auf besserer Grundlage sinnvolle strategische Entscheidungen fällen zu können. So fügt sich das Monitoring in ein modernes Gesamtkonzept, das der Komplexität eines Eingriffs im Kleinhirnbrückenwinkel gerecht wird.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung eines Forschungsprojekts, welches zum Ziel hatte, die intraoperative Funktionsüberwachung des N. facialis bei Operationen an Akustikusneurinomen zu automatisieren und zu objektivieren. Ausgehend von Ergebnissen der visuellen Analyse des intraoperativen Facialis-EMG wurde ein Algorithmus entwickelt, der von einem Computerprogramm angewandt werden konnte, um spezifisch pathologische Signalmuster im EMG zu identifizieren. Diese Signale werden als „A-trains“ bezeichnet. Dabei handelt es sich um hochfrequente Muster, deren Korrelat einzelne oder kleine Gruppen motorischer Einheiten sein dürften, die mit ihrer maximalen biologischen Feuerrate aktiv sind. Zu dieser Aktivierung kommt es vermutlich im Rahmen von Schädigungen durch die Präparation des N. facialis in der Tumorkapsel; auf welchem Weg genau das Muster auf molekular-, bzw. zellbiologischer Ebene zustande kommt, bleibt zunächst hypothetisch und bedarf weiterer Untersuchungen.

Im Rahmen des Forschungsprojektes zeigte sich, dass die Quantität der identifizierten A-trains ein Prädiktor für das postoperativ zu erwartende funktionelle Ergebnis zu sein scheint. In der Folge wurde das Hauptaugenmerk auf die Untersuchung der genauen Natur dieses Zusammenhangs gelegt. Dazu erfolgte zunächst eine Übertragung des Verfahrens in den Operationssaal im Sinne eines echtzeitfähigen intraoperativen Monitorings der A-train Quantität, die als „Trainzeit“ bezeichnet wurde, und somit auch indirekt der Facialisfunktion. Im Anschluss wurde die Analyse dahingehend erweitert, dass die Zahl der simultan untersuchten Kanäle des Facialis-EMG von zunächst drei auf neun erhöht wurde. Wie sich zeigte, konnten die Ergebnisse so deutlich verbessert werden. Grundlage hiervon ist die verbesserte Stichprobe; es zeigte sich, dass A-trains lokal eng begrenzte Phänomene sind, und dass eine repräsentative Beurteilung der intraoperativen Gesamtaktivität von der Zahl der genutzten Kanäle abhängt.

In Rückführung auf die Ausgangsfrage erfolgte schließlich ein direkter Vergleich zwischen automatisierter Echtzeit-Analyse und ihrem „Stammvater“, der visuellen Analyse. Dabei konnte gezeigt werden, dass das automatisierte Verfahren mit großer Zuverlässigkeit eine hochgradig repräsentative, wenn auch kleine Stichprobe der visuell identifizierbaren A-train Aktivität markiert. Weiterhin gestatteten die Daten nun bei deutlich erhöhter Patientenzahl erstmals eine differenzierte Betrachtung der Entwicklung des Risikos für eine höhergradige Facialisparese mit steigender Trainzeit. Wir stellten fest, dass bereits mit den ersten A-trains sich ein (zunächst noch moderates) Risiko für eine solche Parese ergibt, das dann rasch einen Wert von ca. 40% erreicht und im weiteren Verlauf zunächst nur langsam ansteigt. Erst bei sehr hohen Trainzeit-Werten, die von nur wenigen Patienten erreicht werden, steigt das Risiko dann sprunghaft an und erreicht 100%.

Wir verglichen die von uns vorgestellte Methode des Monitorings der Facialisfunktion mit anderen Methoden anhand der hierfür publizierten Daten. Dabei fiel auf, dass sämtliche bekannten Methoden des intraoperativen Facialis-Monitorings von einer relativ hohen Quote falsch-positiver Untersuchungsbefunde belastet sind, so dass sich jeweils ein eingeschränkter

positiv-prädiktiver Wert ergibt. Der für das Monitoring der Trainzeit ermittelte Wert liegt dabei im oberen Bereich des Gesamtspektrums.

Aus dem Gesagten ergeben sich noch offene Fragen, deren Beantwortung mittels künftiger Studien möglich werden sollte. So fehlt bislang ein direkter Vergleich der verschiedenen Monitoring-Modalitäten. Auch ist die tatsächliche Natur und Genese des A-trains auf zellbiologischer Ebene weiterhin unklar. Schließlich sind zahlreiche denkbare Faktoren in ihrem Einfluss auf das Monitoring und das funktionelle Ergebnis bislang nicht systematisch untersucht; hierzu zählt neben Individualfaktoren wie Alter und Nebenerkrankungen (z.B. Polyneuropathie) auch die flankierende vasoaktive Therapie in neuroprotektiver Intention mit verschiedenen Medikamenten. Die Ergebnisse jener Studien, die gegenwärtig zur Untersuchung dieser Fragestellungen stattfinden, werden entscheidend dazu beitragen, ein abschließendes Bild hinsichtlich der Stellung, der künftigen Möglichkeiten und des weiteren Potentials der automatisierten Analyse des intraoperativen Facialis-EMG zu zeichnen.

8 Literaturverzeichnis

1. Acioly MA, Liebsch M, Carvalho CH, Gharabaghi A, Tatagiba M: Transcranial electrocortical stimulation to monitor the facial nerve motor function during cerebellopontine angle surgery. **Neurosurgery** **66**:354-361; discussion 362, 2010
2. Anderson DE, Leonetti J, Wind JJ, Cribari D, Fahey K: Resection of large vestibular schwannomas: facial nerve preservation in the context of surgical approach and patient-assessed outcome. **J Neurosurg** **102**:643-649, 2005
3. Bracchi F, Decandia M, Gualtierotti T: Frequency stabilization in the motor centers of spinal cord and caudal brain stem. **Am J Physiol** **210**:1170-1177, 1966
4. Campbell WW: Augenblickdiagnose. **Semin Neurol** **18**:169-176, 1998
5. Delgado TE, Bucheit WA, Rosenholtz HR, Chrissian S: Intraoperative monitoring of facia muscle evoked responses obtained by intracranial stimulation of the facia nerve: a more accurate technique for facia nerve dissection. **Neurosurgery** **4**:418-421, 1979
6. Dong CC, Macdonald DB, Akagami R, Westerberg B, Alkhani A, Kanaan I, et al: Intraoperative facial motor evoked potential monitoring with transcranial electrical stimulation during skull base surgery. **Clin Neurophysiol** **116**:588-596, 2005
7. Ebersold MJ, Harner SG, Beatty CW, Harper CM, Jr., Quast LM: Current results of the retrosigmoid approach to acoustic neurinoma. **J Neurosurg** **76**:901-909, 1992
8. Fujiki M, Furukawa Y, Kamida T, Anan M, Inoue R, Abe T, et al: Intraoperative corticomuscular motor evoked potentials for evaluation of motor function: a comparison with corticospinal D and I waves. **J Neurosurg** **104**:85-92, 2006
9. Fukuda M, Oishi M, Takao T, Saito A, Fujii Y: Facial nerve motor-evoked potential monitoring during skull base surgery predicts facial nerve outcome. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **79**:1066-1070, 2008
10. Harper CM, Daube JR: Facial nerve electromyography and other cranial nerve monitoring. **J Clin Neurophysiol** **15**:206-216, 1998
11. House JW, Brackmann DE: Facial nerve grading system. **Otolaryngol Head Neck Surg** **93**:146-147, 1985
12. House JW, Luetje, C.: Evaluation and preservation of facial function: Postoperative results., in House JW, Luetje, C. (ed): **Acoustic tumors**. Baltimore: University Park Press, 1979, Vol Vol. II, pp 89-97
13. Kartush JM: Intra-operative monitoring in acoustic neuroma surgery. **Neurol Res** **20**:593-596, 1998
14. Kartush JM: Neurography for intraoperative monitoring of facial nerve function. **Neurosurgery** **24**:300-301, 1989
15. Kartush JM, Niparko JK, Bledsoe SC, Graham MD, Kemink JL: Intraoperative facial nerve monitoring: a comparison of stimulating electrodes. **Laryngoscope** **95**:1536-1540, 1985
16. Kombos T, Suess O, Pietila T, Brock M: Subdural air limits the elicitation of compound muscle action potentials by high-frequency transcranial electrical stimulation. **Br J Neurosurg** **14**:240-243, 2000
17. Lalwani AK, Butt FY, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD: Facial nerve outcome after acoustic neuroma surgery: a study from the era of cranial nerve monitoring. **Otolaryngol Head Neck Surg** **111**:561-570, 1994
18. Liu BY, Tian YJ, Liu W, Liu SL, Qiao H, Zhang JT, et al: Intraoperative facial motor evoked potentials monitoring with transcranial electrical stimulation for preservation of facial nerve function in patients with large acoustic neuroma. **Chin Med J (Engl)** **120**:323-325, 2007

19. Mandpe AH, Mikulec A, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD: Comparison of response amplitude versus stimulation threshold in predicting early postoperative facial nerve function after acoustic neuroma resection. **Am J Otol** **19**:112-117, 1998
20. Matthies C, Raslan F, Schweitzer T, Hagen R, Roosen K, Reiners K: Facial motor evoked potentials in cerebellopontine angle surgery: technique, pitfalls and predictive value. **Clin Neurol Neurosurg** **113**:872-879, 2011
21. Moller AR, Jannetta PJ: Monitoring of facial nerve function during removal of acoustic tumor. **Am J Otol Suppl**:27-29, 1985
22. Neuloh G, Pechstein U, Cedzich C, Schramm J: Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery. **Neurosurgery** **54**:1061-1070; discussion 1070-1062, 2004
23. Pechstein U, Cedzich C, Nadstawek J, Schramm J: Transcranial high-frequency repetitive electrical stimulation for recording myogenic motor evoked potentials with the patient under general anesthesia. **Neurosurgery** **39**:335-343; discussion 343-334, 1996
24. Perl, Andrea: Elektromyographische Untersuchung der Entladungsfrequenz hirnnervensorgter Muskulatur mit der konzentrischen Standard-Nadel-Elektrode. Halle, Univ., Med. Fak., Dissertation, 54 Seiten, 2003
25. Petajan JH, Philip BA: Frequency control of motor unit action potentials. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** **27**:66-72, 1969
26. Prass RL, Kinney SE, Hardy RW, Jr., Hahn JF, Luders H: Acoustic (loudspeaker) facial EMG monitoring: II. Use of evoked EMG activity during acoustic neuroma resection. **Otolaryngol Head Neck Surg** **97**:541-551, 1987
27. Prass RL, Luders H: Acoustic (loudspeaker) facial electromyographic monitoring: Part 1. Evoked electromyographic activity during acoustic neuroma resection. **Neurosurgery** **19**:392-400, 1986
28. Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S: A real-time monitoring system for the facial nerve. **Neurosurgery** **66**:1064-1073; discussion 1073, 2010
29. Prell J, Rampp S, Ache J, Laule S, Rachinger J, Scheller C, et al: The potential of quantified lower cranial nerve EMG for monitoring of anesthetic depth. **J Neurosurg Anesthesiol** **24**:139-145, 2012
30. Prell J, Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Marquardt L, et al: Botulinum toxin for temporary corneal protection after surgery for vestibular schwannoma. **J Neurosurg** **114**:426-431, 2011
31. Prell J, Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Naraghi R, Strauss C: Spontaneous electromyographic activity during microvascular decompression in trigeminal neuralgia. **J Clin Neurophysiol** **25**:225-232, 2008
32. Prell J, Rampp S, Romstock J, Fahlbusch R, Strauss C: Train time as a quantitative electromyographic parameter for facial nerve function in patients undergoing surgery for vestibular schwannoma. **J Neurosurg** **106**:826-832, 2007
33. Prell J, Strauss C, Rachinger J, Alfieri A, Scheller C, Herfurth K, Rampp S: Facial nerve palsy after vestibular schwannoma surgery: Dynamic risk-stratification based on continuous EMG-monitoring. **Clin Neurophysiol**. 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]
34. Prell, J: Automatisierte Analyse der intraoperativen Fazialis-Elektromyographie. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 71 Seiten, 2007
35. Raftopoulos C, Abu Serieh B, Duprez T, Docquier MA, Guerit JM: Microsurgical results with large vestibular schwannomas with preservation of facial and cochlear nerve function as the primary aim. **Acta Neurochir (Wien)** **147**:697-706; discussion 706, 2005
36. Rampp S, Prell J, Rachinger JC, Scheller C, Strauss C: Does electrode placement influence quality of intraoperative monitoring in vestibular schwannoma surgery? **Cent Eur Neurosurg** **72**:22-27, 2011

37. Rampp S, Prell J, Thielemann H, Posch S, Strauss C, Romstock J: Baseline correction of intraoperative electromyography using discrete wavelet transform. **J Clin Monit Comput** **21**:219-226, 2007
38. Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Prell J: How many electromyography channels do we need for facial nerve monitoring? **J Clin Neurophysiol** **29**:226-229, 2012
39. Romstock J, Strauss C, Fahlbusch R: Continuous electromyography monitoring of motor cranial nerves during cerebellopontine angle surgery. **J Neurosurg** **93**:586-593, 2000
40. Sala F, Manganotti P, Tramontano V, Bricolo A, Gerosa M: Monitoring of motor pathways during brain stem surgery: what we have achieved and what we still miss? **Neurophysiol Clin** **37**:399-406, 2007
41. Samii M, Gerganov V, Samii A: Improved preservation of hearing and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery via the retrosigmoid approach in a series of 200 patients. **J Neurosurg** **105**:527-535, 2006
42. Samii M, Matthies C: Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve--preservation and restitution of function. **Neurosurgery** **40**:684-694; discussion 694-685, 1997
43. Scheller C, Richter HP, Engelhardt M, Koenig R, Antoniadis G: The influence of prophylactic vasoactive treatment on cochlear and facial nerve functions after vestibular schwannoma surgery: a prospective and open-label randomized pilot study. **Neurosurgery** **61**:92-97; discussion 97-98, 2007
44. Scheller C, Strauss C, Fahlbusch R, Romstock J: Delayed facial nerve paresis following acoustic neuroma resection and postoperative vasoactive treatment. **Zentralbl Neurochir** **65**:103-107, 2004
45. Scheller K, Scheller C: Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: an off label pilot-study. **J Craniomaxillofac Surg** **40**:427-434, 2012
46. Schmitt WR, Daube JR, Carlson ML, Mandrekar JN, Beatty CW, Neff BA, et al: Use of supramaximal stimulation to predict facial nerve outcomes following vestibular schwannoma microsurgery: results from a decade of experience. **J Neurosurg** **118**:206-212, 2013
47. Silverstein H, Willcox TO, Jr., Rosenberg SI, Seidman MD: Prediction of facial nerve function following acoustic neuroma resection using intraoperative facial nerve stimulation. **Laryngoscope** **104**:539-544, 1994
48. Spreng M, Hellmann G, Kuhn M, Reinartz KD, Stefan H: Bearbeitung von evozierten Potentialen und Epilepsie-EEG/MEG mit unüberwacht lernenden Klassifikatoren. Biomedizinische Technik, 38, Graz 1993
49. Strauss C, Romstock J, Fahlbusch R, Rampp S, Scheller C: Preservation of facial nerve function after postoperative vasoactive treatment in vestibular schwannoma surgery. **Neurosurgery** **59**:577-584; discussion 577-584, 2006
50. Szelenyi A, Kothbauer KF, Deletis V: Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. **Clin Neurophysiol** **118**:1586-1595, 2007
51. Taha JM, Tew JM, Jr., Keith RW: Proximal-to-distal facial amplitude ratios as predictors of facial nerve function after acoustic neuroma excision. **J Neurosurg** **83**:994-998, 1995
52. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J: Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. **Neurosurgery** **32**:219-226, 1993
53. Zeitouni AG, Hammerschlag PE, Cohen NL: Prognostic significance of intraoperative facial nerve stimulus thresholds. **Am J Otol** **18**:494-497, 1997

54. Zentner J: Noninvasive motor evoked potential monitoring during neurosurgical operations on the spinal cord. **Neurosurgery** **24**:709-712, 1989
55. Zhou HH, Kelly PJ: Transcranial electrical motor evoked potential monitoring for brain tumor resection. **Neurosurgery** **48**:1075-1080; discussion 1080-1071, 2001

9 Thesen

1. A-trains sind ein hochfrequentes Muster des intraoperativen Facialis-EMG und treten ausschließlich im Rahmen einer Manipulation des N. facialis auf
2. Vermutlich stellen A-trains die mit der biologischen Maximalfrequenz stattfindende Aktivität einzelner motorischer Einheiten oder kleiner Gruppen dieser Einheiten dar
3. A-trains zeigen eine nervale Schädigung mit drohenden Funktionseinbußen an
4. Eine Überwachung des intraoperativen Facialis-EMG mit mehr als den üblichen drei Kanälen führt zu einer verbesserten Abbildung der Gesamtaktivität, da einzelne A-trains mit üblicher Ableittechnik nur in einem Radius von einigen Millimetern sicher abzuleiten sind
5. Mittels eines hierfür konzipierten, mehrstufig arbeitenden Computeralgorithmus können A-trains automatisiert erfasst werden; dies gelingt auch in Echtzeit im Operationssaal
6. Dieser Algorithmus identifiziert zuverlässig eine eher kleine, aber hochgradig repräsentative Stichprobe der Gesamtaktivität von A-trains; diese Stichprobe wird als Trainzeit bezeichnet und stellt ein quantitatives Maß für die A-train Aktivität dar
7. Der Parameter Trainzeit korreliert statistisch hoch signifikant sowohl mit dem früh, als auch mit dem spät postoperativen klinischen Ergebnis in Hinblick auf die Facialisfunktion
8. Mit steigender Trainzeit kommt es zu einem Risikoanstieg für die Entwicklung einer hochgradigen Facialisparese
9. Dieser Verlauf bei zunehmender Trainzeit verläuft in charakteristischer Weise und kann als invertiert sigmoidale Kurve Risiko über Trainzeit dargestellt werden; nach initial raschem Risikoanstieg steigt diese Kurve zunächst über einen weiten Bereich hin flach an und nähert sich 50%, um dann in einen finalen Steilanstieg überzugehen
10. Eine intuitive Darstellung des Risikoverlaufs ist über ein „Ampel-Diagramm“ möglich; der Operateur kann somit jederzeit in Echtzeit das Risiko für eine Facialisparese einschätzen und seine Strategie entsprechend wählen

10 Tabellarischer Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 04.09.1975
Geburtsort: Nürnberg
Familienstand: verheiratet

ALLGEMEINER BILDUNGSGANG

1982-1984	Grundschule Neunkirchen am Sand
1984-1986	Grundschule in Nürnberg
1986-1995	Humanistisches Gymnasium Nürnberg, Abitur
1995-1997	Studium der Islamwissenschaften, Universität Erlangen-Nürnberg
1997-2004	Studium der Humanmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg
04.05.2004	Staatsexamen
01.10.2004	Approbation als Arzt

BERUFLICHER WERDEGANG

07/2004-06/2006	Facharztweiterbildung, Neurochirurgische Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
07/2006-09/2010	Facharztweiterbildung, Neurochirurgische Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2010	Facharzt für Neurochirurgie
Seit 09/2010	Oberärztliche Tätigkeit an der Neurochirurgischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2011	Primary European Examination of Neurosurgery EANS
12/2012	Ernennung zum Oberarzt

AKADEMISCHER WERDEGANG

13.11.2007	Promotion mit der Wertung "summa cum laude"
------------	---

Originalarbeiten:

a. *Erstautorenschaften*

- Prell J, Strauss C, Rachinger J, Alfieri A, Scheller C, Herfurth K, Rampp S: Facial nerve palsy after vestibular schwannoma surgery: Dynamic risk-stratification based on continuous EMG-monitoring. Clin Neurophysiol. 2013 Aug 27. [Epub ahead of print]
- Prell J, Rachinger J, Smaczny R, Taute BM, Rampp S, Illert J, Koman G, Marquart C, Rachinger A, Simmermacher S, Alfieri A, Scheller C, Strauss C: D-dimer plasma level: A reliable marker for venous thromboembolism after elective craniotomy. J Neurosurg. 2013 Aug 6. [Epub ahead of print]
- Prell J, Rampp S, Ache J, Laule S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C: The Potential of Quantified Lower Cranial Nerve EMG for Monitoring of Anesthetic Depth. J Neurosurg Anesthesiol. 2012 Apr;24(2):139-45
- Prell J, Scheller C, Alfieri A, Rampp S, Rachinger J: Midline-craniotomy of the posterior fossa with attached bone flap: Experiences in pediatric and adult patients. Acta Neurochir (Wien). 2011 Mar;153(3):541-5
- Prell J, Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Marquardt L, Strauss C, Bau V: Botulinum toxin for temporary corneal protection after surgery for vestibular schwannoma. J Neurosurg. 2011 Feb;114(2):426-31
- Prell J, Rachinger J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C, Rampp S: A real-time monitoring system for the facial nerve. Neurosurgery. 2010 Jun;66(6):1064-73; discussion 1073
- Prell J, Rampp S, Rachinger J, Scheller C, Naraghi R, Strauss C: Spontaneous EMG-activity during microvascular decompression in trigeminal neuralgia, J Clin Neurophysiol. 2008 Aug; 25(4):225-32.
- Prell J, Rampp S, Romstöck, Fahlbusch R, Strauss C: Traintime as a quantitative EMG parameter for facial nerve function during acoustic neuroma surgery, J Neurosurg. 2007 May;106(5):826-32

b. *Letztautorenschaften*

- Rampp, S, Rachinger, J, Scheller, C, Strauss, C, Prell, J: How many EMG-channels do we need for facial nerve monitoring? J Clin Neurophysiol. 2012 Jun;29(3):226-9
- Strauss C, Bischoff B, Romstöck J, Rachinger J, Rampp S, Prell J: Hearing preservation in medial vestibular schwannomas, J Neurosurg. 2008 Jul;109(1):70-6

c. *Weitere Originalarbeiten*

- Scheller C, Wienke A, Wurm F, Vogel AS, Simmermacher S, Prell J, Rachinger J, Koman G, Strauss C, Scheller K: Enteral or Parenteral Nimodipine Treatment: A Comparative Pharmacokinetic Study. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print]
- Alfieri A, Gazzeri R, Prell J, Scheller C, Rachinger J, Strauss C, Schwarz A: Role of lumbar interspinous distraction on the neural elements. Neurosurg Rev. 2012 Oct;35(4):477-84. Epub 2012 May 2
- Alfieri A, Simmermacher S, Prell J, Strauss C, Scheller C: Epidermoid Tumor of the Cerebellopontine Angle Presenting with Selective Sudden Hearing Loss. Intraoperative Evidence of a Pearl Tumor Infiltrating and Compressing the Cochlear Nerve. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2011 Nov 10. [Epub ahead of print]
- Scheller C, Vogel AS, Simmermacher S, Rachinger JC, Prell J, Strauss C, Reinsch M, Kunter U, Wienke A, Neumann J, Scheller K: Prophylactic intravenous nimodipine treatment in skull base surgery: pharmacokinetic aspects. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2012 May;73(3):153-9. Epub 2012 May 3.
- Scheller C, Rachinger JC, Prell J, Alfieri A, Rampp S, Sel S, Scheller K, Strauss C: Intraorbital Oculomotor Nerve Schwannoma Affecting Only the Parasympathetic Fibers. Cen Eur Neurosurg. 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]
- Rachinger J, Rampp S, Prell J, Scheller C, Alfieri A, Strauss C. Tumor origin and hearing preservation in vestibular schwannoma surgery. J Neurosurg. 2011 Nov;115(5):900-5
- Rachinger J, Koman G, Scheller C, Prell J, Rampp S, Strauss C. Practice in the perioperative prevention of thromboembolism in german neurosurgical departments – is there a trend towards standardization? Cen Eur Neurosurg. 2011 Aug;72(3):115-9
- Rampp S, Prell J, Rachinger JC, Scheller C, Strauss C: Does Electrode Placement Influence Quality of Intraoperative Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery? Cen Eur Neurosurg. 2011 Feb;72(1):22-7
- Rampp S, Scheller C, Prell J, Engelhorn T, Strauss C, Rachinger J: Magnetic resonance imaging dynamics of contrast medium uptake in vestibular schwannomas. J Neurosurg. 2011 Feb;114(2):394-9
- Alfieri A, Strauss C, Prell J, Peschke E: History of the nervus intermedius of Wrisberg. Ann Anat. 2010 May 20;192(3):139-44
- Scheller C, Rampp S, Rachinger J, Prell J, Koesling S, Becker S, Strauss C: Contrast enhancement and histopathological findings in vestibular schwannoma. Cen Eur Neurosurg 2010; 71(1): 35-38

- Rachinger J, Buslei R, Prell J, Strauss C: Solid haemangioblastomas of the CNS: a review of 17 consecutive cases, *Neurosurg Rev.* 2009 Jan;32(1):37-47
- Scheller C, Rachinger J, Prell J, Kornhuber M, Strauss C: Schwannoma of the intermediate nerve. *J Neurosurg* 2008, 109:144-148.
- Rampp S, Prell J, Thielemann H, Posch S, Strauss C, Romstöck J: Baseline correction of intraoperative electromyography using discrete wavelet transform. *J Clin Monit Comput* (2007) 21:219-226
- Strauss C, Prell J, Rampp S, Romstöck J: Split facial nerve course in vestibular schwannomas, *J Neurosurg.* 2006 Nov;105(5):698-705

Buchbeiträge:

- Romstöck J, Prell J, Rampp S, Scheller C, Strauss C: Intraoperative motor cranial nerve monitoring by computer assisted assessment of EMG patterns. In: Baguley D, Ramsden R, Moffat D (eds), *Conference proceedings of the 4th International Conference on Vestibular Schwannomas and other CPA lesions*, London: 2003, 184-5
- Prell J, Strauss C, Fahlbusch R: Brain Stem Mapping. In: "Intraoperative Neuromonitoring" edited by Loftus, Biller, and Baron; New York, 2012, in preparation for publication
- Strauss C, Prell J: Fedor Krause. Begründer der modernen Neurochirurgie. In: "Hallesche Helden der Heilkunst" edited by Lipp and Lasch; Halle: 2013, 207-15

Drittmittel:

- ELAN-Förderung der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 1.12.2005-30.11.2006 über 48000 Euro: Automatisierte Analyse der intraoperativen Facialis-Elektromyographie.
- Roux-Förderung 1.05.2007-1.4.2008 über 49000 Euro: Untersuchung elektromyographischer Erregungsmuster innerhalb der Gesichtsmuskulatur im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings des Nervus facialis (FKZ 16/16)
- Verlängerung Roux-Förderung 1.05.2008-1.04.2009 über 32000 Euro: Untersuchung elektromyographischer Erregungsmuster innerhalb der Gesichtsmuskulatur im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings des Nervus facialis (FKZ 16/16)
- Roux-Förderung 1.4.2010-1.4.2011 über 24.594,16€: D-Dimer-Plasmaspiegel und Thrombembolie-Risiko nach Operationen an intrakraniellen Tumoren (FKZ 21/33)

- DFG-Förderung als Sachbeihilfe zum Thema „Intraoperative Überwachung des N. facialis durch automatisierte Kategorisierung der EMG-Aktivität“ (PR 1275/1-1) ab 09/10 für 24 Monate über ca. 80.000€
- Roux-Förderung 1.2.2013-1.2.2015 über 19.600€: D-Dimer-Plasmaspiegel und Thrombembolie-Risiko nach Operationen an intrakraniellen Tumoren unter intraoperativer Anwendung einer intermittierenden pneumatischen Kompression der Beine (FKZ 26/02)

Preise:

- Sonderpreis „Forscher“ des Hochschulgründernetzwerkes UNIVATIONS Sachsen-Anhalt und Scidea für die Projektidee „Die Hallenser Ampel“ 2009, dotiert mit 1000€
- IQ-Innovationspreis Halle 2009 für die Innovation „Hallenser Ampel – Warnsystem zur intraoperativen Funktionsüberwachung der Gesichtsnerven“, dotiert mit 2000€
- The Best Poster Award 2011, Jahrestagung des amerikanischen Congress of Neurological Surgeons in Washington DC, USA; Alfieri A., Rampp S., Scheller C., Rachinger J., Strauss C., Prell J.: „Electrophysiological and Anatomical Features of the Nervus Intermedius During Microsurgery of Acoustic Neuromas“

11 Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Halle, den 30.08.2013

Dr. med. Julian Prell

12 Erklärung über frühere Habilitationsversuche

Hiermit erkläre ich, dass für meine Person an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals anhängig gewesen ist.

Halle, den 30.08.2013

Dr. med. Julian Prell

13 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Chef und Mentor, Herrn Prof. Dr. Christian Strauss bedanken. Ich bedanke mich dafür, dass seine Tür mir immer offen stand, und dass sein Glaube an mich und mein Projekt zuweilen unerschütterlicher war als der meine.

Besonderer Dank gebührt meinem Freund und Kollegen, Herrn Dr. Stefan Rampp. Ohne Stefan wären wohl weder meine Promotion, noch meine Habilitationsschrift geschrieben worden.

Ich bedanke mich bei meiner Frau Eva für ihre verständnisvolle Unterstützung. Obwohl keine „Insiderin“, bestärkte sie mich selbst dann in meinem Tun, wenn das für sie mit persönlichen Einschränkungen verbunden war.

Ich danke Frau Anke Dietz für lange Stunden im Operationssaal, für noch längere Stunden nervenzehrender visueller Datenanalyse und für ihre freundliche Bereitschaft, sich auf Neues einzulassen.

Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit wurden finanziell durch den ELAN-Fond der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, das Wilhelm-Roux-Programm der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt. Ich bedanke mich bei diesen Institutionen für ihre Bereitschaft, auch ungewöhnliche Projekte zu fördern.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern, Ruth und Diethard Prell für ihre Unterstützung, auf die ich immer bauen konnte, und für alles, was sie mir auf den Weg mitgegeben haben. Ihnen widme ich diese Arbeit.