

**Intraoperative cerebelläre sensibel evozierte Potentiale**  
**Eine Machbarkeitsstudie mit Optimierung der Registrierung**  
**sub- und neokortikaler SEP**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Ala Mohammad Alsamarah**

aus Alramtha/Jordanien

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Rudolf Andreas Kristof
2. Gutachter: Prof. Dr. Ullrich Wüllner

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2023

Aus der Klinik für Neurochirurgie, Helios Klinikum Meiningen  
Chefarzt: Prof. Dr. med. Rudolf Andreas Kristof

## **Inhaltsverzeichnis**

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Hintergrund	5
1.1.1	Funktionelle Anatomie	6
1.1.2	Registrierung von N. medianus-SEP	9
1.1.3	Sind cerebelläre Reizantworten (cerebelläre SEP) während der Registrierung von N. medianus-SEP grundsätzlich möglich?	15
1.2	Zielsetzung	<b>16</b>
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methodik</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>24</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>29</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>31</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>32</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>33</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>37</b>

## Abkürzungsverzeichnis

EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EP	Evozierte Potentiale
IONM	Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring
KI	Künstliche Intelligenz
MTA	Medizinisch-Technische Assistent*in
SEP/SSEP	Sensibel bzw. somatosensibel evozierte Potentiale

## 1. Einleitung

Das intraoperative neurophysiologische Monitoring (IONM) ist gegenwärtig der „Goldstandard“ für die Überwachung der Integrität von Hirn, Rückenmark und peripheren Nerven während Operationen in funktionell „eloquenten“ Bereichen des Nervensystems (Barbosa et al., 2015; Jo et al., 2015; MacDonald et al., 2013; Ringel und Sala, 2015; Simon, 2013). Durch den Einsatz des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings kann die operationsbedingte neurologische Morbidität gesenkt werden (Acioly et al., 2013; Freyschlag und Duffau, 2014; Jo et al., 2015; Malhotra und Shaffrey, 2010; Ringel und Sala, 2015; Simon, 2013; Sanmillan et al., 2017). Zusätzlich kann die intraoperative Elektrophysiologie auch zur Identifikation „eloquenter“ Hirnareale eingesetzt werden, als s.g. Mapping-Technik (Freyschlag und Duffau, 2014; Ringel und Sala, 2015). Zum intraoperativen neurophysiologischen Monitoring können die spontane Aktivität des Nervensystems (z.B. Elektroencephalografie, Elektromyografie) oder evozierte Potentiale (z.B. motorisch, somatosensibel, akustisch oder visuell evozierte Potentiale) eingesetzt werden. Häufig werden mehrere Modalitäten kombiniert eingesetzt (multimodales Monitoring), um die Reliabilität des Monitorings zu verbessern (Acioly et al., 2013; Malhotra und Shaffrey, 2010; Scibilia et al., 2016; Slotty et al., 2017). Das intraoperative elektrophysiologische Monitoring mit sensibel bzw. somatosensibel (SEP oder SSEP) und motorisch evozierten Potentialen (MEP) ist sehr komplikationsarm. Seltene Komplikationen wie Zungenbisse und epileptische Anfälle treten im niedrigen Promille-Bereich auf (MacDonald, 2002; Schwartz et al., 2011; MacDonald et al., 2013, MacDonald et al., 2019).

### 1.1 Hintergrund

Die somatosensibel evozierten Potentiale (SSEP) sind Aufzeichnungen der elektrischen Aktivität sensibler Nervenfasern im Verlauf der somatosensiblen Bahnen. Die SSEP-Ableitungen ermöglichen auf sehr wenig invasive Weise Informationen über die Funktion der somatosensiblen Leitungsbahnen in ihrem Verlauf im peripheren und zentralen Nervensystem zu erhalten (Stöhr et al., 2005). Die SEP-Registrierung bei Menschen wurden erstmals von Dawson 1947 beschrieben, damals unter schwierigen technischen

Bedingungen. Die Nutzung der Computertechnik hat die SEP-Ableitung in den letzten 25 Jahren zur Routinediagnostik gemacht (Lowitzsch et al., 2000).

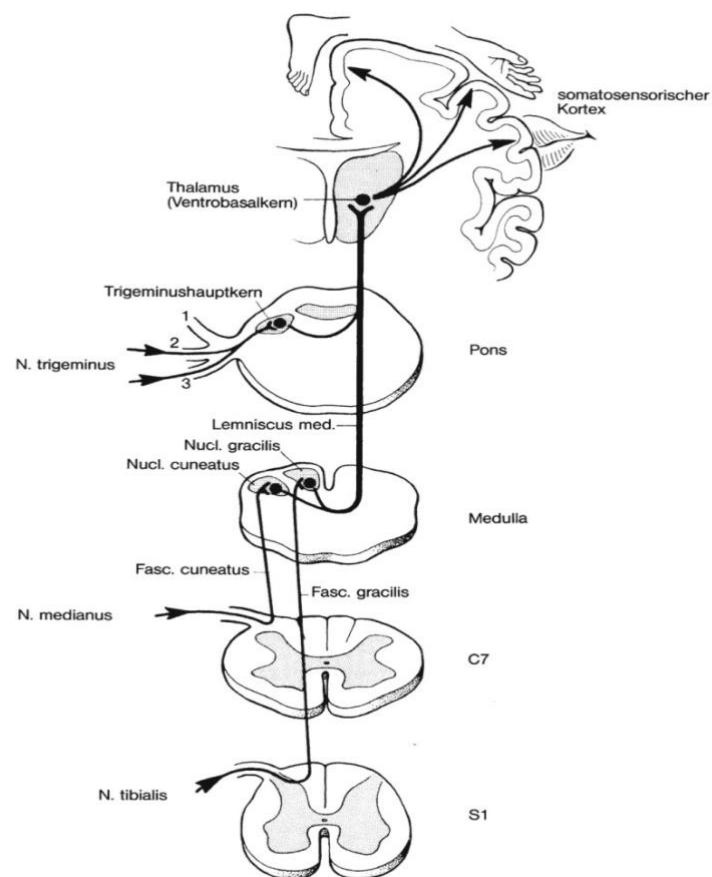
Bei der SSEP-Untersuchung wird ein möglichst oberflächennah liegender sensibler peripherer Nerv repetitiv elektrisch gereizt. Dadurch breitet sich ein Aktionspotential aus, welches mit Hilfe von Elektroden abgeleitet werden kann. Die Ableitung kann im Verlauf des Nervens (beim N. medianus z.B. über dem Ellenbogen und Erbschen Punkt), auf Höhe des Eintritts der Nervenwurzel in das Rückenmark (beim N. medianus z.B. über dem Dornfortsatz des 7. Halswirbels) und über dem entsprechenden Gebiet der neokortikalen somatosensiblen Hirnrinde erfolgen (Lowitzsch et al., 2000). Bei der routinemäßigen SSEP-Untersuchung werden die dorsalen somatosensiblen Bahnen des Schleifenbahn-Systems getestet, die reichlich dicke Nervenfasern mit niedrigen Reizschwellen und schneller synchroner Signalleitung enthalten. Die SSEP-Untersuchung testet nicht die spinothalamischen Bahnen des anterolateralen somatosensiblen Bahn-Systems, die dünne Nervenfasern enthalten, mit höheren Reizschwellen, sowie langsamer und variabler Signalleitung (MacDonald et al., 2019). Veränderungen der registrierten SSEP können Rückschlüsse auf pathologische Prozesse im Verlauf der Schleifenbahn ermöglichen.

### 1.1.1 Funktionelle Anatomie

Das Schleifenbahn-System ist eine funktionelle Untereinheit der somatosensiblen Leitungsbahnen für die Wahrnehmung der Oberflächensensibilität (diskriminierende Berührung, Druck, Vibration, räumliche Unterscheidung eingehender sensibler Reize) und der propriozeptiven Tiefensensibilität (Lagesinn und Bewegungssinn) (Trepel, 2012). Die leichten Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfindung werden über eine andere funktionelle Untereinheit der somatosensiblen Leitungsbahnen geleitet, dem anterolateralen Bahn-System.

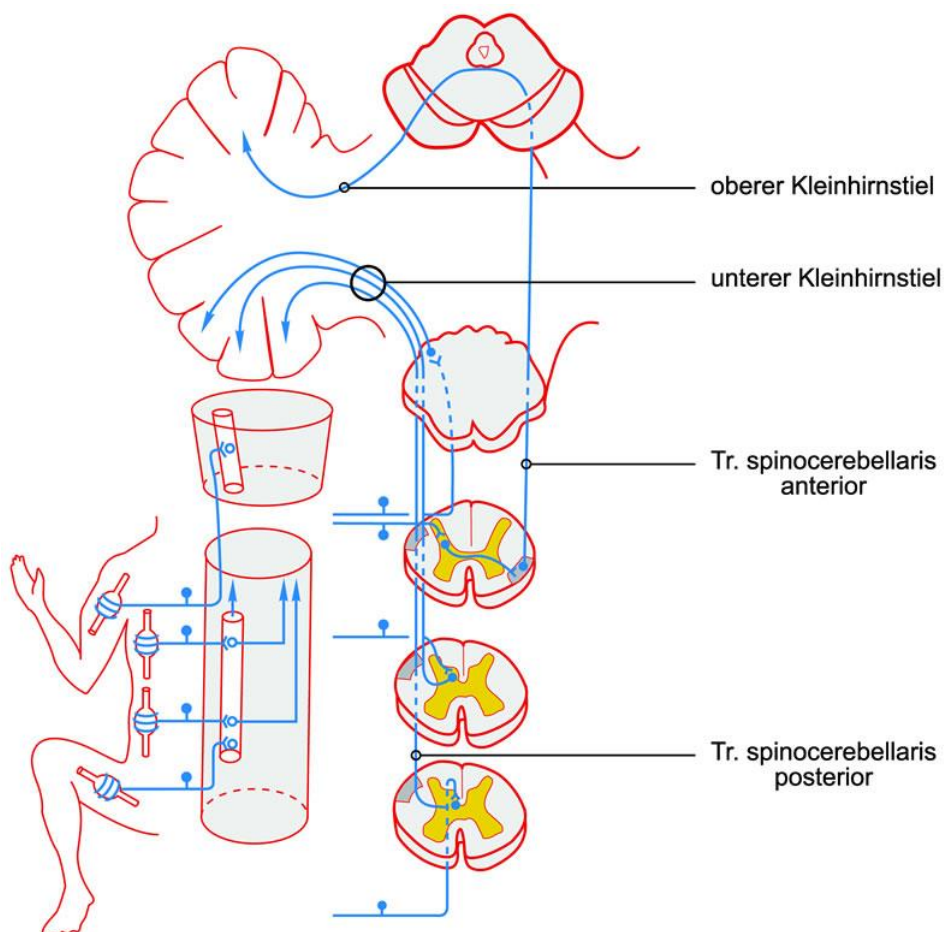
Im Schleifenbahn-System (Abb. 1) liegen die Nervenzellkörper der peripheren sensiblen Neurone in den Spinalganglien. Ihre Axone verlaufen in dem hinteren Bereich des Rückenmarks, dem Hinterstrang. Der Hinterstrang besteht aus zwei Bahnen: Dem medialen Fasciculus gracilis (enthält die Nervenfasern aus den unteren Extremitäten und

unteren Rumpfabschnitten) und dem lateralen Fasciculus cuneatus (enthält die Nervenfasern aus den oberen Extremitäten und oberen Rumpfabschnitten). Diese beiden Bahnsysteme enden in jeweils eigenen Kerngebieten, Nucleus gracilis und Nucleus cuneatus, in der Medulla oblongata. Hier erfolgte die synaptische Umschaltung auf das zweite Neuron. Die Axone der Zweitneurone kreuzen noch in der Medulla oblongata auf die andere Seite und ziehen als Lemniscus medialis zu den thalamischen ventrobasalen Kernen. Im Thalamus erfolgt die nächste synaptische Umschaltung auf ein drittes Neuron. Diese Drittneurone projizieren zur somatosensiblen Großhirnrinde im Gyrus postcentralis. Durch die Kreuzung der Zweitneurone wird in der jeweiligen Hälfte der Großhirnrinde die gegenüberliegende Körperseite abgebildet (Trepel, 2012). Die Körperregionen sind im Gyrus postcentralis somatotopisch repräsentiert. Die sensiblen Signale von den unteren Extremitäten werden im medialen Bereich des Gyrus postcentralis verarbeitet, die von den oberen Extremitäten werden weiter lateral verarbeitet.



**Abb. 1:** Schematische Darstellung der Leitungsbahnen des Schleifenbahnsystems (nach Stöhr et al., 2005, S. 31).

Der anatomisch-funktionelle Hintergrund für die in dieser Studie gesuchten cerebellären sensibel evozierten Potentiale (SEP) sind die im anterolateralen Bahn-System enthaltenen Tr. spinocerebellares (Abb. 2), die hauptsächlich propriozeptive Informationen von Rumpf, Extremitäten und Hals, über die Pedunculi cerebellaris caudalis (Tr. spinocerebellaris dorsalis und Tr. cuneocerebellaris) und Pedunculi cerebellaris cranialis (Tr. spinocerebellaris ventralis, rostralis und centralis) in den Kortex der cerebellären Hemisphären bringen (Moosfasern) (Zilles und Rehkämper, 1998). Da es sich um monosynaptische Bahnen handelt, scheint es möglich zu sein, dass man cerebelläre SEP registrieren kann. Zwei tierexperimentelle und eine humane Studie scheinen diese Annahme zu bestätigen (Hurlbert et al., 1993; Hurlbert et al., 1995; Muramatsu et al., 2009).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Tractus spinocerebellaris anterior und posterior (nach Teaching.thehumanbrain.info, 2012).



### 1.1.2 Registrierung von N. medianus-SEP

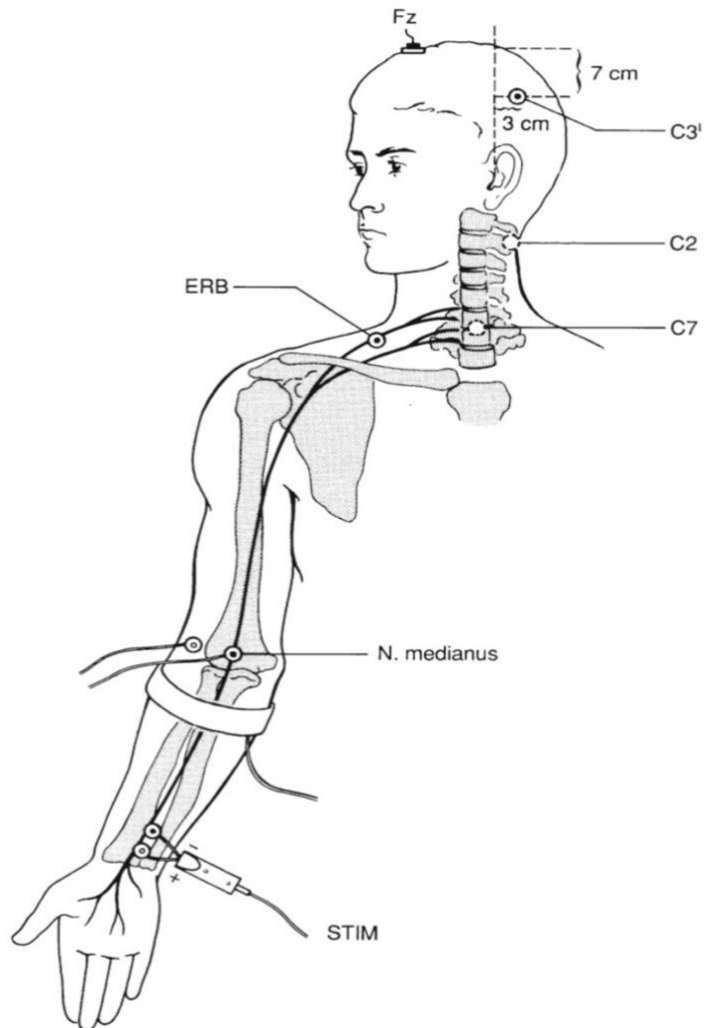
Die evozierten Potenziale sind elektrische Antworten von Neuronen auf externe Stimuli. Sie treten mit einer bestimmten Latenz auf den Reiz auf und sind durch eine Amplitude und Form charakterisiert. Evozierte Potenziale haben eine sehr niedrige Amplitude und werden von den elektrischen Aktivitäten der Muskulatur der untersuchten Personen und der technischen Umgebung gestört. Mit der Mittelwertrechnung repetitiv evozierter Potentiale (Averaging) ist es möglich, die nicht reizkorrelierte Hintergrundaktivität und das technische Hintergrund-Rauschen heraus zu rechnen, um so die reizkorrelierten evozierten Potenziale sichtbar zu machen (Dawson, 1954).

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Medianus-SEP eingesetzt und untersucht. Daher werden die (A) Generierung und Aufzeichnung sowie (B) Interpretation der Wellen und Latenzen im Folgenden kurz zusammengefasst.

(A): Generierung und Aufzeichnung:

- Reizort: Der N. medianus wird in der Regel an der ventralen Seite des Handgelenks mittels einer bipolaren Elektrode stimuliert (Abb. 3). Zur Stimulation können zwei Varianten von Elektroden eingesetzt werden: Die Klebeelektroden werden meistens zur Diagnostik beim wachen Patienten im elektrophysiologischen Labor eingesetzt, die subkutanen Nadelelektroden werden in der Regel beim narkotisierten Patienten im Rahmen des intraoperativen neurophysiologischen Monitorings eingesetzt (Stöhr et al., 2005).
- Reizstärke: Man beginnt die Stimulation des peripheren Nervens mit kurzen (0,05–0,2 ms) schwachen (0,5 mA) Rechteckimpulsen. Danach wird die Intensität so lange gesteigert, bis die Reizstärke 3–4 mA über der motorischen Schwelle liegt (versucht jedoch beim wachen Patienten unter der Schmerzschwelle zu bleiben) (Stöhr et al., 2005).
- Reizfrequenz: Die Wahl der Reizfrequenz hängt vom Ziel der Untersuchung ab. Sollen die späteren SEP-Anteile mit Latenzen über 100 ms registriert werden, ist eine Frequenz von 0,2–0,5/s optimal, wobei auch eine 1/s-Stimulation möglich ist, um den Zeitbedarf für die Untersuchung abzukürzen. Wenn nur die subkortikalen

Komponenten und die kortikale Primärantwort registriert werden sollen, lässt sich die Reizfrequenz bis auf 5/s steigern (Stöhr et al., 2005).

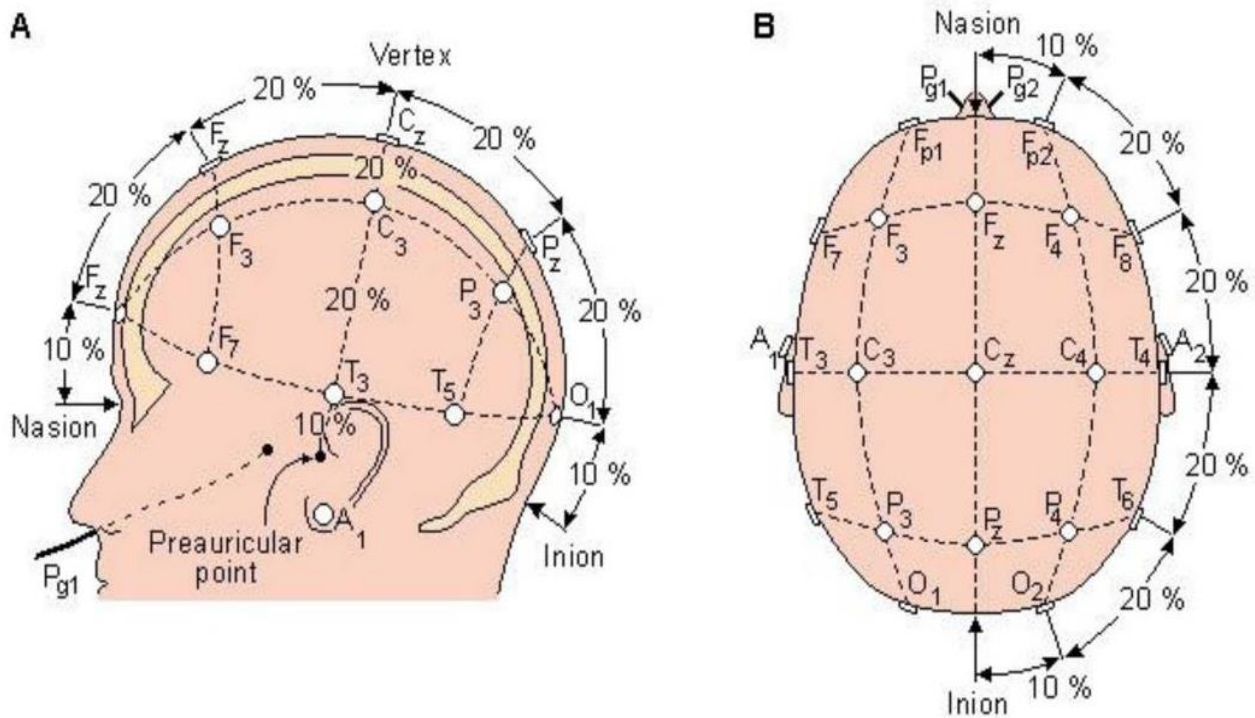


**Abb. 3:** N. medianus-SEP. Stimulation des N. medianus am Handgelenk und mögliche Ableitung der Reizantworten in der Ellenbeuge, vom Erb-Punkt, vom Nacken und von der Kopfhaut. Als Referenzort dient i.d.R. Fz. (nach Stöhr et al., 2005, S. 35).

- Reizwiederholung: Zur Verbesserung des Signal-Rauschverhältnisses und zum Erhalt gut beurteilbarer Reizantworten, müssen die Reize wiederholt und die Antworten aufsummiert werden. Die Zahl der Reizwiederholungen hängt von der Ableitstelle und von der Ausprägung der SEP ab. Bei Normalpersonen reichen meist 128 Wiederholungen aus, um eine beurteilbare kortikale Reizantwort zu

erhalten, während unter pathologischen Bedingungen eventuell 1000 – 2000 Reizantworten aufsummiert werden müssen. Bei Ableitung der zervikalen Reizantworten sind bereits bei gesunden Personen 500 – 1000 Wiederholungen erforderlich, bei Patienten kann eine Summation von bis zu 3000 Antworten erforderlich sein (Stöhr et al., 2005).

- **Ableitungsorte:** Zur Ableitung der Reizantworten braucht man eine Primärelektrode und eine Referenzelektrode. Bei Registrierung neokortikaler Medianus-SEP wird die Primärelektrode im Bereich der Handregion des kontralateralen Gyrus postcentralis (C3' oder C4') und die Referenzelektrode frontomedial (Fz) platziert (Abb. 4). Durch dieses Ableitungsmuster wird die beste Ableitungsqualität der evozierten Potentiale erzielt. N. medianus-SEP können auch von Primärelektroden am Erb'schen Punkt, an den C7- und C2-Dornfortsätzen registriert werden. Die Referenzelektroden können dafür frontomedial (Fz), am Ohrläppchen, Kinn, Hand, Schulter oder Jugulum platziert werden. Primär- und Referenzelektroden sind bei narkotisierten Patienten in der Regel subkutane Nadel- oder Korkenzieherelektroden. Bei Operationen im Bereich des Gyrus postcentralis können die subkutanen Primärelektroden (C3`, C4`) ggf. mit kortikalen Oberflächenelektroden ersetzt werden (Stöhr et al., 2005; Kaye und Davis, 2014). Die abgeleiteten Reizantworten werden vom Computer bearbeitet und in x/y-Diagrammen als Kurven dargestellt. Die Kurven enthalten verschiedene Wellen. Jede Welle hat eine bestimmte Latenz, Polarität und Amplitude. Die Wellen mit positiver Polarität weisen auf der y-Achse nach unten und werden mit dem Buchstaben P bezeichnet. Wellen mit negativer Polarität weisen nach oben und werden mit dem Buchstaben N bezeichnet. Die Amplitude jeder Welle ist auf der y-Achse in Mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) dargestellt. Die Latenz jeder Welle ist der Abstand auf der x-Achse, vom Anfang der Reizung bis zum Gipfel dieser Welle, in Millisekunden (ms). Die Latenz wird numerisch neben der Polarität angegeben (z.B. N13, N20, P25 usw.).



**Abb. 4:** Grafische Darstellung der Elektrodenplatzierung nach dem internationalen 10–20 System (nach Sung et al., 2013, S. 6562).

Eine frontale Referenzelektrode (Fz) ist besonders geeignet, wenn es in erster Linie um die Messung des Beginns der primären kortikalen Reizantwort (N20) geht, da bei dieser Referenz die subkortikalen Potenziale – außer P15 – weitgehend verschwinden, sodass ein klarer Abgang der primären kortikalen Negativität (N20) resultiert. Werden Ohr, Kinn oder eine periphere (Hand, Bein) Referenz gewählt, kommen vor N20 mehrere subkortikale Potentiale (Wellen) zur Darstellung, die von diagnostischer Bedeutung sein können. Analoge Informationen erhält man jedoch eindeutiger auch mittels einer Nackenableitung auf Höhe C7 und/oder C2. Daher erscheint es am günstigsten, die Registrierung der kortikalen SSEP-Anteile von der postzentralen Region gegen eine frontale Referenz (Fz) vorzunehmen und simultan dazu die subkortikalen SEP-Anteile vom Nacken ebenfalls gegen Fz abzuleiten (Stöhr et al., 2005).

(B) Interpretation der Wellen und Latenzen:

Die in der Literatur beschriebenen N. medianus-SSEP-Komponenten nach Stimulation des N. medianus am Handgelenk und Ableitung vom Erb-Punkt, C7, C2 und C3'/C4'

gegen die Fz-Referenz sind im Folgenden zusammengefasst. Subkortikale Reizantworten (Abb. 5):

- N9 lässt sich bei Ableitung vom zervikothorakalen Übergang registrieren. Diese Welle wird in extramedullären Afferenzen, vermutlich im distalen Plexus brachialis generiert (Inoue et al., 2004; Stöhr et al., 2005).
- Das Erb-Punkt-Potential (EP) lässt sich bei Ableitung vom Erbschen Punkt registrieren und hat eine 1-1,5 ms längere Latenz als N9 (Stöhr et al., 2005).
- N11 ist am besten über der unteren Nackenpartie ableitbar. Sie ist gelegentlich nicht als klar abgegrenzte Welle, sondern lediglich als Zusatzwelle am aufsteigenden Schenkel von N13 sichtbar. Sie stammt vermutlich von den Hinterwurzeln oder vom Hinterstrang (Inoue et al., 2004; Stöhr et al., 2005).
- N13 kommt bei Ableitung vom Nacken sowohl über der oberen als auch über der unteren Zervikalregion gut zur Darstellung. Sie hat zwei Subkomponente. N13a wird von der unteren Zervikalregion (C7) abgeleitet und ist wahrscheinlich ein postsynaptisches Hinterhorn-Potenzial. N13b wird von der oberen Zervikalregion (C2) abgeleitet und entspricht wahrscheinlich einer präsynaptischen Aktivität in Höhe des Nucleus cuneatus (Stöhr et al., 1987; Stöhr et al. 2005).
- N14 lässt sich bei Ableitung vom Nacken am besten über der oberen Nackenpartie als Zusatzwelle am absteigenden Schenkel von N13 registrieren. Weil N14 keine konstant ableitbare Komponente darstellt, wird gelegentlich von einem N13/14-Komplex gesprochen. Als Generatoren werden Hirnstamm, Kleinhirn, Thalamus und insbesondere Lemniscus medialis vermutet (Stöhr et al. 2005).
- P15 stellt sich als kleine, gut definierte Welle dar. Die diffuse Ableitbarkeit von P15 über der gesamten ipsi- und kontralateralen Kopfhaut spricht für einen subkortikalen Ursprung. Der Generator von P15 liegt im Nucleus-VPL des Thalamus. Ein zusätzlicher präthalamischer und/oder cerebellärer Ursprung bzw. die simultane Aktivität mehrerer neuraler Generatoren ist auch möglich (Stöhr et al., 2005).

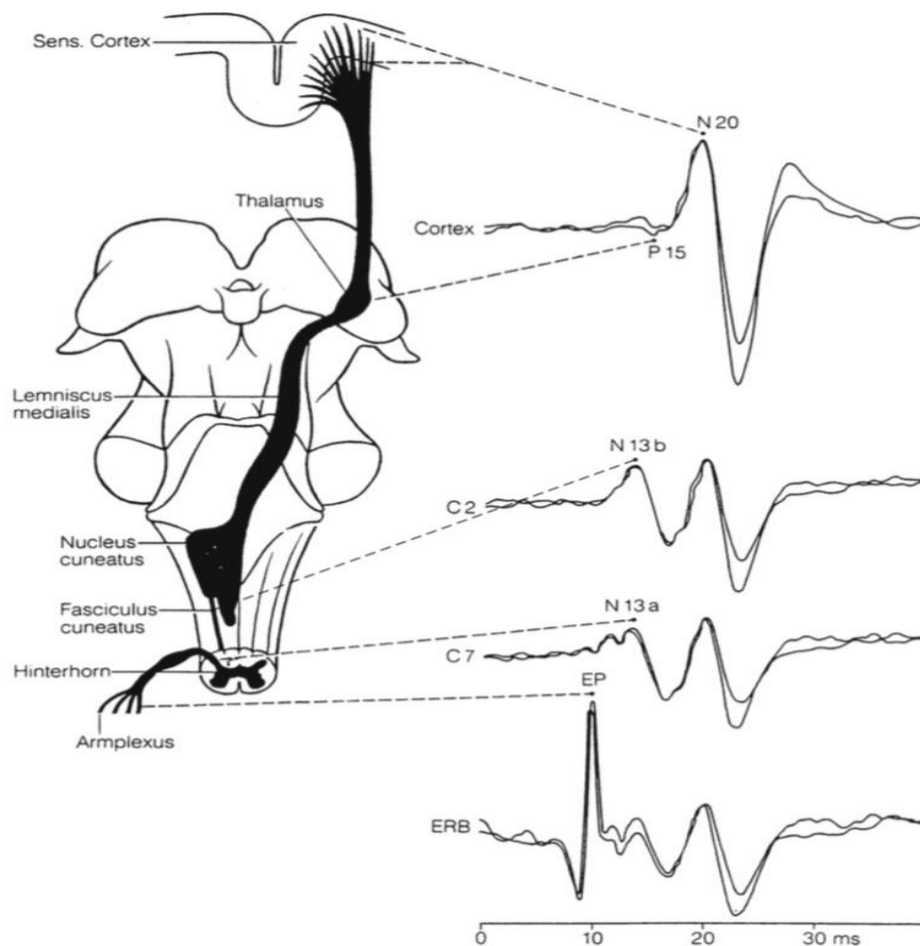
Neokortikale Reizantworten (Abb. 5):

- P16 und P18: Vor Beginn der kortikale Reizantwort N20 erscheinen fast immer die Vorgipfel P16 und P18. Unter Berücksichtigung der zeitlichen Beziehungen von

P16 und P18 zu dem vermutlich thalamischen P15 und dem kortikalen N20, dürften P16 und P18 mit der Erregungsausbreitung im Tractus thalamocorticalis und/oder mit dem Eintreffen der Erregung in kortikalen Arealen zusammenhängen (Stöhr et al., 2005).

- N20/P25 stellt sich am klarsten bei Ableitungen von der kontralateralen Postzentralregion dar. N20 ist die primäre kortikale Antwort auf den thalamokortikalen Erregungseinstrom. Die Amplitude des Primärkomplexes ist maximal über der gesamten postzentralen Parietalregion und nimmt über okzipitalen, temporalen und parasagittalen Ableitpunkten ab. Über der kontralateralen Präzentralregion lässt sich im selben Latenzbereich wie N20 eine positive Welle P22 registrieren. Ob diese ein Spiegelbild von N20 darstellt, oder auf eine direkte thalamokortikale Aktivierung des motorischen Kortex zurückgeht, ist unklar. Über der ipsilateralen Hemisphäre ist der Primärkomplex eine Schwankung mit niedriger Amplitude (Stöhr et al., 2005).
- Nach Stimulation des N. medianus am Handgelenk tritt 20-60 ms nach Reizbeginn über dem sensiblen Handfeld der kontralateralen Hemisphäre ein V-förmiger oder seltener auch ein W-förmiger Wellenkomplex (N20–P25–P30–N35–P45–N55) als frühe kortikale Reizantwort in Erscheinung (Stöhr et al., 2005).
- Die späten kortikalen SEP-Komponenten haben eine erhebliche Variabilität. In typischen Skalpableitungen findet sich allerdings ein aus mindestens drei Komponenten (P65, P80, P100) bestehender Wellenkomplex mit Polaritätsumkehr bei Ableitung vor dem Sulcus centralis (Stöhr et al., 2005).

Die Interpretation der vom Computer auf dem Bildschirm dargestellten SSEP bzw. ihrer Komponenten (der Wellen, mit Latenzen und Amplituden) erfolgt inspektorisch durch entsprechend ausgebildete Mitarbeiter. Intraoperativ auftretende Änderungen der SSEP können durch die operative Manipulation bedingt sein und ein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der sensiblen Leitungsbahnen darstellen. Eine apparative Interpretation der SSEP-Änderungen, z.B. durch künstliche Intelligenz ist gegenwärtig noch nicht verfügbar.



**Abb. 5:** Anatomische Ursprünge der SSEP nach N. medianus-Stimulation (nach Stöhr et al. 2005, S. 58).

### 1.1.3 Sind cerebelläre Reizantworten (cerebelläre SEP) während der Registrierung von N. medianus-SSEP grundsätzlich identifizierbar?

Ältere und auch eine neuere tierexperimentelle Studie belegen, dass cerebelläre MEP und SEP gleichzeitig mit neokortikalen MEP und SSEP ableitbar sind, bei Verwendung von zusätzlichen cerebellären Elektroden (Levy et al., 1986; Kim et al., 1991; Hurlbert et al., 1992; Hurlbert et al., 1993; Muramatsu et al., 2009). Es existiert eine ältere Studie bei Menschen, die die Möglichkeit der gleichzeitigen Ableitung von cerebellären SEP über suboccipitale Skalp- sowie cerebelläre epi- und subdurale Elektroden während der Registrierung von neokortikalen SSEP bestätigt (Hurlbert et al., 1995). Das intraoperative elektrophysiologische Monitoring von oligosynaptischen Bahnen ist aufgrund der weniger stör anfälligen Impulsübertragung zuverlässiger als das Monitoring polysynaptischer

Bahnen (Zilles und Rehkämper 1998; Giampiccolo et al., 2021; Ashida et al., 2022). Während der peripheren Stimulation zur Ableitung von N. medianus (und N. tibialis) - SSEP wird grundsätzlich gleichzeitig mit dem Schleifenbahnsystem das Anteriolaterale Bahnsystem mit stimuliert. Somit scheint der Versuch der Registrierung von cerebellären SEP (über die monosynaptischen Tr. spinocerebellares) erfolgsversprechender als der Versuch der Registrierung von cerebellären MEP (über die polysynaptischen extrapyramidalen Bahnen). Studien die die Ableitbarkeit von cerebellären SEP und MEP vergleichen, existierten zum Zeitpunkt der Initiation dieser Studie nicht.

## 1.2 Zielsetzung

Das intraoperative elektrophysiologische Monitoring mit SEP und MEP des zerebralen Neokortex zur Senkung der operationsbedingten neurochirurgischen Morbidität in Form einer sensomotorischen Halbseitensymptomatik ist etabliert und weit verbreitet (MacDonald et al., 2013; MacDonald et al., 2019). Ein intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring der cerebellären Funktion ist während cerebellären Operationen ebenfalls wünschenswert, da unter Umständen postoperativ cerebelläre Ataxien auftreten können, die eine schwere neurologische Einschränkung darstellen können. Bisher ist noch nicht bekannt, ob die Kleinhirnfunktion im Rahmen des intraoperativen elektrophysiologischen Monitorings überwacht werden kann. Zum Zeitpunkt der Initiation dieser Studie (2017) lagen zur Ableitbarkeit cerebellärer SEP und MEP nur wenige, fast ausnahmslos ältere Tierexperimentelle (Levy et al., 1986; Kim et al., 1991; Hurlbert et al., 1992; Hurlbert et al. 1993; Muramatsu et al., 2009) und nur eine ältere Studie bei Menschen (Hurlbert et al., 1995) vor. Sowohl anatomisch-funktionelle Überlegungen (Zilles und Rehkämper, 1998), als auch o.g. Studien lassen eine bessere Ableitbarkeit cerebellärer SEP als MEP erwarten.

Ziel dieser Machbarkeitsstudie ist zu untersuchen, ob während der routinemäßigen intraoperativen zerebralen SEP-Registrierung auch neue spezifische cerebelläre SEP abgeleitet werden können, als elektrophysiologisches Korrelat der anatomischen afferenten sensiblen cerebellären Verbindungen. Der Nachweis der Möglichkeit der Registrierung intraoperativer cerebellärer SEP wäre der erste Schritt zur Etablierung eines cerebellären intraoperativen elektrophysiologischen Monitorings.



## 2. Patienten und Methodik

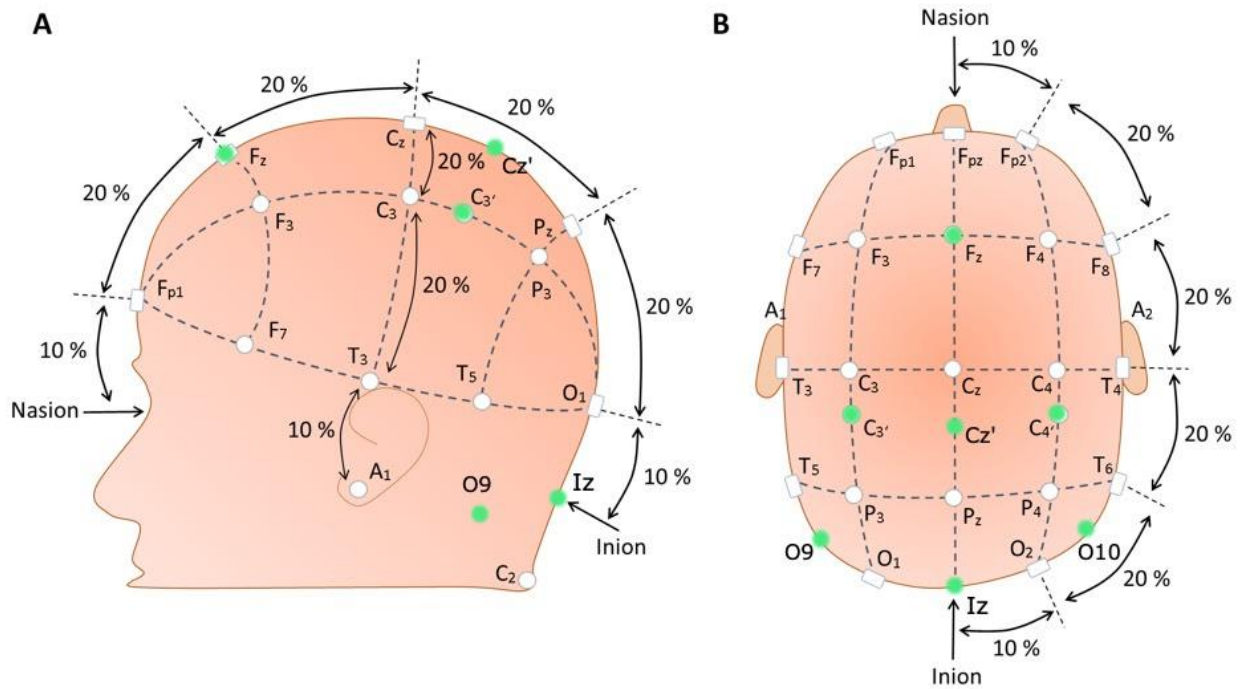
Die hier vorliegende Studie hat von der Ethikkommission der Landesärztekammer Thüringen ein positives Votum erhalten (AZ 22937/2017/25). Die Untersuchungen sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt worden.

Die Studie wurde an der neurochirurgischen Klinik des HELIOS Klinikums Meiningen von März bis Oktober 2017 durchgeführt. Neunzehn Patienten (12 Männer, 7 Frauen, durchschnittliches Alter 65 (34-88) Jahre) haben nach ausführlicher Aufklärung an der Studie teilgenommen. Bei diesen Patienten wurden unter Vollnarkose (mit Propofol und Sufentanil) supratentorielle Operationen unter SSEP- und MEP-Neuromonitoring durchgeführt, unabhängig von dieser Studie. Patienten mit infratentoriellen und spinalen Pathologien wurden von der Studie ausgeschlossen, da bei ihnen eine Beeinträchtigung der zu untersuchenden sensorischen Leitungsbahnen zum Cerebellum und des Cerebellums nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden konnten.

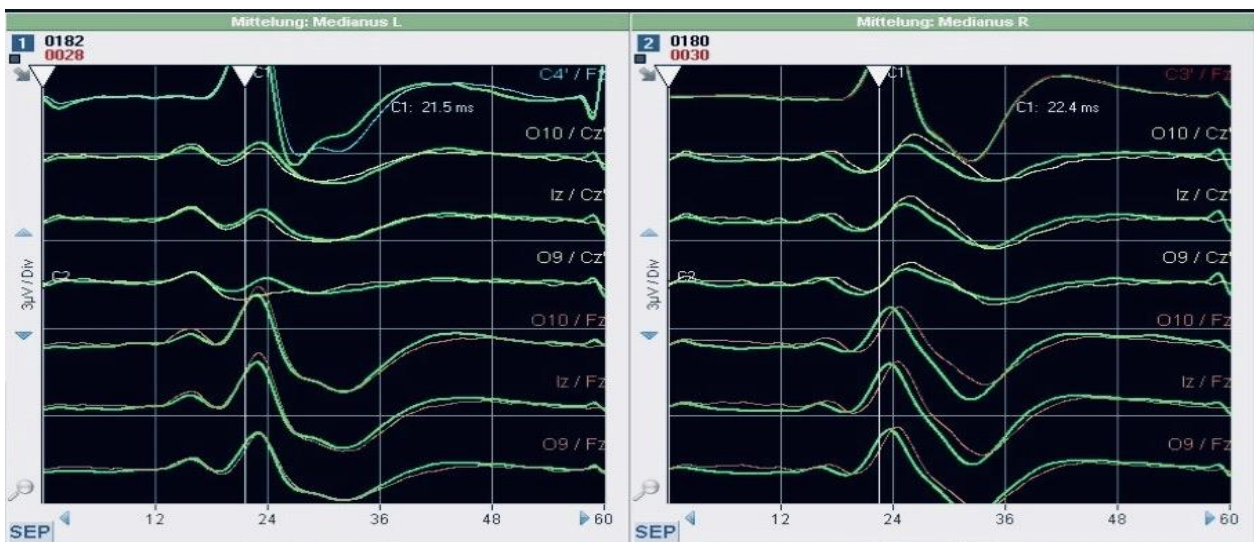
Für das intraoperative Neuromonitoring wurde das im Handel erhältliche und im Alltagseinsatz weit verbreitete ISIS IOM System von Inomed Medizintechnik GmbH verwendet.

Zur Ableitung der N. medianus-SSEP platzieren wir studienunabhängig standardisiert Sklap-Spiralelektroden bei C3' und C4' und leiten sie gegen eine Fz-Referenz ab. Bei jedem Patienten haben wir zu Studienzwecken zusätzlich drei Skalpelektroden platziert. Eine über dem Inion (Iz), eine über der linken Kleinhirnhemisphäre (O9) und eine über der rechten Kleinhirnhemisphäre (O10), jeweils 2 cm kaudal und 3 cm lateral von Iz (Abb. 6). Zum SEP-Neuromonitoring erfolgte die regelmäßige Stimulation (alle 1-2 Minuten) des N. medianus an beiden Handgelenken. Die Nervenstimulation erfolgte durch repetitive Rechteckimpulse von 0,1 - 0,2 Millisekunden Dauer, mit 22,5 Milliampere durchschnittlicher Stromstärke und eine Stimulationsfrequenz von 4,70 Hz.

Insgesamt wurden folgende SEP abgeleitet: C3' bzw. C4' gegen Fz, Iz gegen Cz', Iz gegen Fz, O9 gegen Cz', O9 gegen Fz, O10 gegen Cz' und O10 gegen Fz (Abb. 7).



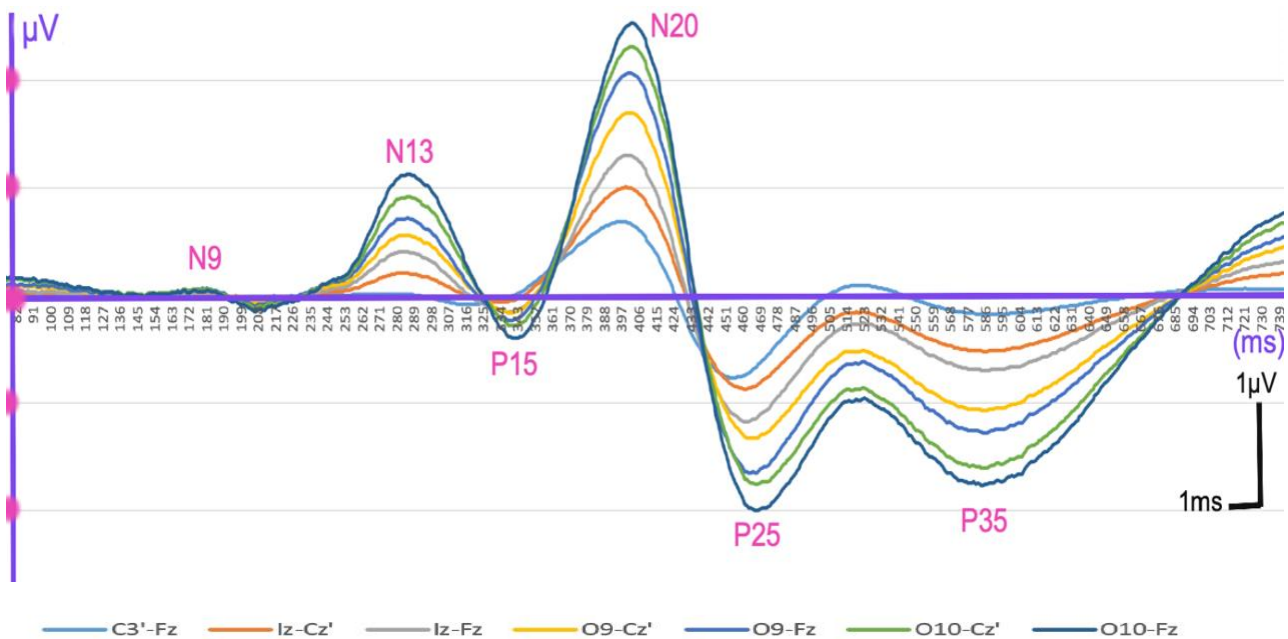
**Abb. 6:** Lokalisation der Elektroden in der vorliegenden Studie sind hier grün hervorgehoben (geändert/ergänzt nach Sung et al., 2013, S. 6562).



**Abb. 7:** Beispielhafte Darstellung der abgeleiteten N. medianus-SEP während des IONM eines Patienten. Linksseitige medianus-SEP sind links, rechtsseitige rechts dargestellt. Die jeweils oberen Kurven entsprechen der Standardableitung C4'/Fz und C3'/Fz. Die jeweils darunter dargestellten 6 Kurven entsprechen den in dieser Arbeit definierten und untersuchten Ableitungen (O10/Cz', O10/Fz, O9/Cz', O9/Fz, Iz/Fz und Iz/Cz').

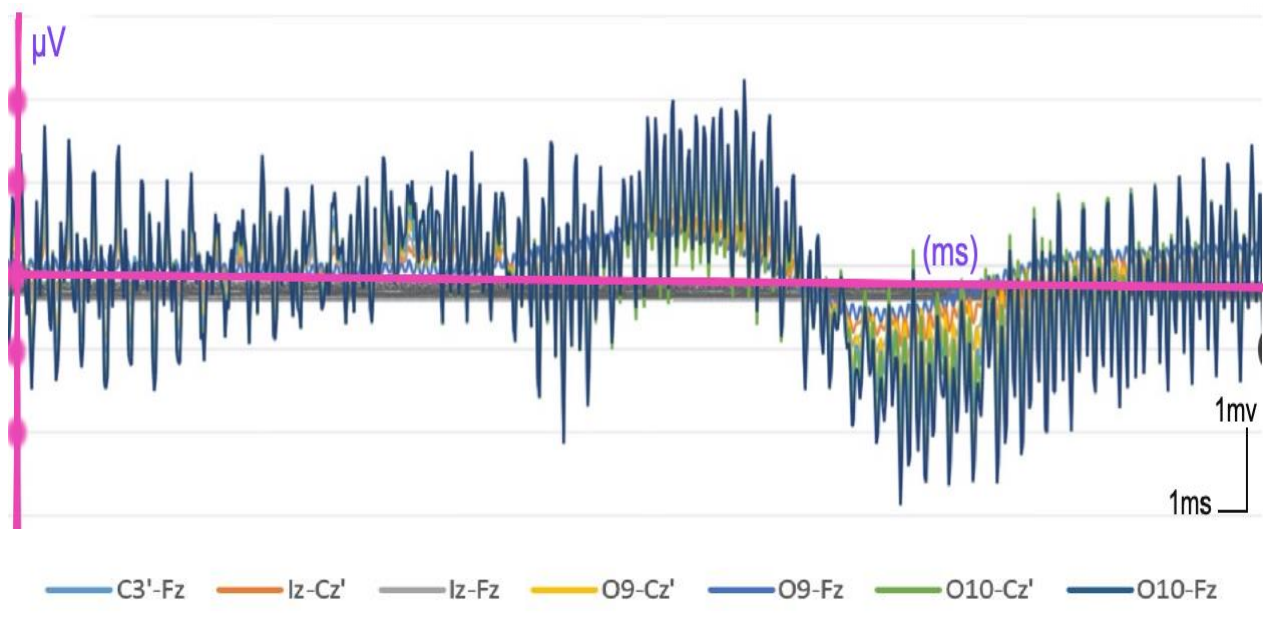
Bei jeder Operation wurden für jede Seite durchschnittlich 132 (27-320) gemittelte SEP-Potentiale von jedem der o.g. Ableitungsorte abgeleitet.

Die übliche intraoperative visuelle Analyse der einzelnen SEP-Potentiale erfolgte, wie international üblich, zeitgleich mit ihrer Generierung (Kaye et al., 2014; MacDonald et al., 2019) durch die registrierende spezialisierte MTA und einen mit dem intraoperativen SEP-Monitoring besonders erfahrenen Arzt. Sofort nach Ende der OP wurden die Befunde noch einmal besprochen. Zusätzlich ist eine Suche nach eventuellen neuen, schwieriger identifizierbaren Wellen erfolgt: Die Roh-Daten der abgeleiteten Potentiale wurden im ASCII Format in eine Excel-Datei exportiert. Die numerischen Dateien wurden in x/y-Diagrammen als SEP-Kurven dargestellt. Zur Analyse wurden für jede Ableitung 1000 Datenpunkte bei 20kHz Samplingrate herangezogen, was einer Zeitepoche von 50 Millisekunden entspricht. Für jeden Patienten wurden 2 Diagramme erstellt, für die rechte und linke Seite. Jedes Diagramm enthält 7 Kurven. Jede Kurve wurde farbkodiert (zur leichteren visuellen Identifikation) und repräsentiert die gemittelten SEP-Antworten von je einem der oben genannten Ableitungsorte über die gesamte OP-Dauer. Diese Kurven der gemittelten SEP-Potentiale haben wir als Superpotentiale bezeichnet. Die Abb. 8 zeigt ein Beispiel gemittelter SEP-Potentiale (Superpotentiale).



**Abb. 8:** Beispiel eines Normalbefundes gemittelter SEP-Antworten (Superpotential) des rechten N. medianus eines Patienten.

18 von insgesamt 38 Diagrammen (Superpotentialen) waren vor allem durch Berechnungs (EDV)-bedingte, elektromagnetische und sonstige Ursachen gestört (Abb. 9). Nach Ausschluss der Artefakt-gestörten Diagramme haben wir letztendlich 20 Diagramme in die Analyse eingeschlossen. Die Kurven in jedem Diagramm wurden visuell analysiert und verglichen: Wir haben nach neuen SEP-komponenten gesucht, die möglicherweise einen cerebellären Ursprung haben könnten. Die Analyse ist durch zwei mit dem intraoperativen SEP-Monitoring besonders erfahrenen Ärzten zusammen mit der die Kurven registrierenden spezialisierten MTA erfolgt.



**Abb. 9:** Beispiel für ein gestörtes gemitteltes N. medianus-SEP (Superpotential) eines Patienten, bei der die visuelle Analyse unmöglich war.

### 3. Ergebnisse

Weder bei der üblichen intraoperativen visuellen Analyse der einzelnen SEP-Potentiale, noch bei der nachträglichen visuellen Analyse aller eingeschlossenen gemittelten SEP-Diagramme, aller Superpotentiale, konnten wir eine sichere neue SEP-Komponente identifizieren, die cerebellären SEP hätte entsprechen können.

Gleichzeitig wurde bei der Analyse der Superpotentiale eine unerwartete Beobachtung gemacht. Die in der Literatur vorbeschriebene Wellen N13/P15, N20 und P25 kamen in den Superpotential-Kurven der suboccipitalen Ableitungen (O9 resp. O10 gegen Fz) mit höherer Amplitude zur Darstellung als in den Superpotential-Kurven der herkömmlichen postzentralen Ableitungen (C3' resp. C4' gegen Fz).

Beispielsweise waren die Amplituden der N13-Wellen in der suboccipitalen Ableitung des rechten N. medianus durchschnittlich 413% höher und die des linken N. medianus durchschnittlich 318% höher als in den postzentralen Ableitungen (Tab. 1 und 2). Der Unterschied war für beide Seiten statistisch signifikant (rechts:  $p < 0,02$ ; links:  $p < 0,001$ ; t-Test für abhängige Stichproben).

**Tab. 1:** Der Unterschied der N13-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am rechten Handgelenk.

Pat.-Nr.	C3'-Fz ( $\mu\text{V}$ )	O9-Fz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz (%)
1	0,15	0,82	0,67	446,6
2	0,12	0,46	0,34	283,3
3	0,08	0,61	0,53	662,5
4	0,22	0,88	0,66	300
5	0,13	0,78	0,65	500
6	0,21	0,76	0,55	261,9
7	0,80	4,5	3,7	462,5
8	0,06	0,24	0,18	300
9	0,23	1,18	0,95	4,13
10	0,20	1,21	1,01	505
MW +/- SA ( $\mu\text{V}$ ) *	0,22 +/- 0,2	1,14 +/- 1,15	0,92 +/- 0,95	413,48 +/- 121,2

\* Mittelwerte +/- Standardabweichungen.

**Tab. 2:** Der Unterschied der N13-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am linken Handgelenk.

Pat.-Nr.	C3'-Fz ( $\mu\text{V}$ )	O9-Fz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz (%)
1	0,30	1,98	1,68	560
2	0,22	0,42	0,2	90,9
3	0,28	0,89	0,61	217,8
4	0,40	1,95	1,55	387,5
5	0,32	1,51	1,19	317,8
6	0,44	1,45	1,01	229,5
7	0,19	0,65	0,46	242,1
8	0,26	0,72	0,46	176,9
9	0,20	1,42	1,22	610
10	0,41	1,62	1,21	295,1
MW +/- SA ( $\mu\text{V}$ ) *	0,3 +/- 0,08	1,26 +/- 0,52	0,95 +/- 0,47	318,16 +/- 157,2

\* Mittelwerte +/- Standardabweichungen.

Ähnlicher Weise waren die Amplituden der N20-Wellen in den suboccipitalen Ableitungen des rechten N. medianus durchschnittlich 102 % höher und die des linken N. medianus durchschnittlich 91 % höher als in den postzentralen Ableitungen (Tab. 3 und 4). Der Unterschied war für beide Seiten statistisch signifikant (rechts:  $p < 0,05$ ; links:  $p < 0,001$ ; t-Test für abhängige Stichproben).

Somit haben wir erstmals gefunden, dass eine simultane, zuverlässige und hochamplitudige Ableitung der subkortikalen und kortikalen Potentiale mit den hier beschriebenen suboccipitalen Ableitungen O9 resp. O10 gegen Fz möglich ist.

**Tab. 3:** Der Unterschied der N20-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am rechten Handgelenk.

Pat.-Nr.	C3'-Fz ( $\mu\text{V}$ )	O9-Fz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz (%)
1	0,75	2,1	1,35	180
2	1,3	1,9	0,6	46,1
3	1,1	2	0,9	81,8
4	0,8	1,3	0,5	62,5
5	0,6	1,7	1,1	183,3
6	0,4	0,55	0,15	37,5
7	1,2	1,9	0,7	58,3
8	1,3	2,8	1,5	115,4
9	0,6	1,8	1,2	200
10	1,8	2,8	1	55,5
MW +/- SA ( $\mu\text{V}$ ) *	0,98 +/- 1,26	1,85 +/- 0,65	0,9 +/- 1,16	102 +/- 63,07

\* Mittelwerte +/- Standardabweichungen.

**Tab. 4:** Der Unterschied der N20-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am linken Handgelenk.

Pat.-Nr.	C4'-Fz ( $\mu\text{V}$ )	O10-Fz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz ( $\mu\text{V}$ )	Differenz (%)
1	1,3	3	1,7	130,7
2	1,4	1,9	0,5	35,7
3	1,1	1,3	0,2	18,2
4	2,2	1,3	-0,9	- 40,9
5	0,75	2,25	1,5	200
6	0,75	1,5	0,75	100
7	1,8	3	1,2	66,7
8	2,2	4,5	2,3	104,5
9	0,8	2,2	1,4	175
10	0,9	2	1,1	122,2
MW +/- SA ( $\mu\text{V}$ ) *	1,32 +/- 0,57	2,29 +/- 0,98	0,97 +/- 0,63	91,2 +/- 73,09

\* Mittelwerte +/- Standardabweichungen.

## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob während des intraoperativen elektrophysiologischen Neuromonitorings mittels N. medianus-SSEP, neue spezifische SEP-Wellen cerebellären Ursprungs identifizierbar sind. Die intraoperative Überwachungstechnik mit cerebellären SEP könnte bei Operationen am Kleinhirn dazu beitragen, cerebelläre Ausfälle, wie z.B. Ataxien, zu vermeiden.

Einige ältere und eine neuere tierexperimentelle Studie belegen, dass während der Registrierung evozierter Potentiale, mit entsprechender Elektrodenplatzierung, sowohl cerebelläre SEP bei der SSEP-Registrierung, als auch cerebelläre MEP bei der MEP-Registrierung ableitbar sind (Levy et al., 1986; Hurlbert et al., 1992; Hurlbert et al., 1993; Muramatsu et al., 2009). In der einzigen zum Zeitpunkt der Initiation dieser Arbeit vorliegenden Studie an 25 menschlichen Patienten, konnte die Ableitbarkeit von cerebellären SEP während der Registrierung von N. tibialis-SSEP belegt werden, sowohl über suboccipitale Skalp, als auch über cerebelläre epi- und subdurale Elektroden (Hurlbert et al., 1995). Im Gegensatz zu den oligosynaptischen sensiblen spinocerebellären Bahnen, sind die efferenten motorischen cerebellären Bahnen polysynaptisch. Intraoperative evozierte Potentiale sind beim Menschen von oligosynaptischen Bahnen zuverlässiger zu erhalten als von polysynaptischen Bahnen (Zilles und Rehkämper, 1998; Giampiccolo et al., 2021; Ashida et al., 2022). Daher haben wir auf der Suche nach intraoperativ evozierten cerebellären Potentialen den sensibel evozierten Potentialen (SEP) gegenüber den motorisch evozierten Potentialen (MEP) den Vorzug gegeben. Im Nachhinein werden diese Überlegungen scheinbar auch von einer ganz aktuellen Studie an Menschen bestätigt: Bei 2 von 8 Patienten gelang die Ableitung cerebellärer SEP, während bei keinem von 5 Patienten cerebelläre MEP abgeleitet werden konnten (Ashida et al., 2022).

In der Regel wird bei SEP-Ableitungen die aktive Ableitelektrode so nah wie möglich am Generator der Reizantwort platziert und die Referenzelektrode wird ferner platziert (Kaye und Davis, 2014; Passmore et al., 2014). Aufgrund dessen haben wir die Skalpelektroden O9 und O10 über den Kleinhirnhemisphären platziert, um die gesuchten cerebellären



SEP-Antworten möglichst optimal zu erfassen. Diese Elektrodenlagen entsprachen auch den in den o.g. Studien gewählten Elektrodenplatzierungen (Levy et al., 1983; Hurlbert et al., 1992; Hurlbert et al., 1993; Muramatsu et al., 2009). In der vorliegenden Studie haben wir uns zur zusätzlichen Anlage einer dritten Ableitelektrode auf die Mittellinie (Iz) entschieden, um auch einen eventuellen mittelliniennahen Reizantwortgenerator im Vermis besser zu erfassen.

In dieser Studie haben wir bei jedem Patienten intraoperativ in standardisierter Weise beidseitige N. medianus-SEP registriert, durchschnittlich 132 (27-320) SEP-Messungen pro Operation. Die Ableitung dieser Potentiale erfolgte von den üblichen standardisierten Punkten und zusätzlich von den neu definierten Punkten der suboccipitalen Region (O9, O10 und Iz). Jede dieser durchschnittlich 132 SEP-Kurven wurden wie üblich intraoperativ inspektorisch beurteilt und sofort postoperativ noch einmal besprochen, entsprechend dem international üblichen Standard. Zur Identifizierung auch möglicherweise niedrigamplitudiger neuer cerebellärer SEP haben wir erstmals die Technik der Superpotentiale entwickelt und eingesetzt. Für jeden Patienten wurde für jeden der 7 Ableitungsorte aus den Rohdaten der jeweils durchschnittlich 132 SEP-Ableitungen jedes Ableitungsortes, jeweils ein Superpotential für jeden Ableitungsort gemittelt und farbkodiert graphisch in einem üblichen x/y (Amplitude/Zeit) - Diagramm dargestellt, zur inspektorischen Auswertung. Bei 18 von 38 Superpotential-Diagrammen lagen vor allem EDV- und Elektromagnetisch (Umwelt)-bedingt erhebliche technische Artefakte vor, sie mussten von der inspektorischen Auswertung ausgeschlossen werden.

Die vorliegende Arbeit hat zu zwei wesentlichen Befunden geführt:

Die Inspektion der intraoperativen Standard-SEP-Kurven und der hier erstmals beschriebenen farbkodierten Superpotentiale hat keine sicheren neuen Wellen gezeigt, die für ein cerebelläres Potential sprechen könnten. Somit konnte das Ziel der Studie, die Existenz neuer spezifischer cerebelläre SEP-Wellen nachzuweisen, nicht erreicht werden.

Darüber hinaus ergab sich ein bemerkenswerter Nebenbefund. Im Vergleich zu den Standard-Ableitungen von der Zentralregion, waren in den suboccipitalen Ableitungen die subkortikalen und kortikalen SEP wesentlich hochamplitudiger. Die Amplitude der N13

Wellen waren ca. 3-4 mal und die der N20 Wellen ca. 2 mal so hoch wie in den postzentralen Ableitungen. Diese Beobachtung wird hier zum ersten Mal beschrieben.

Die Tatsachen, dass wir keine neuen spezifischen cerebellären SEP-Wellen nachweisen konnten, bedeutet nicht, dass cerebelläre SEP-Wellen nicht existieren. Ein möglicher cerebellärer Ursprung des N13/14 Komplexes und der P15-Welle wird diskutiert (Stöhr et al., 2005; Buchner, 2014; Lowitsch, 2000). Ein Befund dieser Arbeit scheint diese Annahme zu bestätigen. Die hier erstmals beschriebene Superpotentiale zeigen in den suboccipitalen Ableitungen der N. medianus-SEP ca. 300 - 400% höhere N13-Wellen als in den zentralen Standard-Ableitungen, während die N20-Wellen nur ca. 100% höher waren. Bei der erstmals bei 25 Patienten unternommenen Studie zur Beschreibung cerebellärer SEP während der Registrierung von N. tibialis-SEP, wurden die auch sonst routinemäßig in den N. tibialis-SEP ableitbaren Wellen N33(30) und P40 als cerebellären Ursprungs interpretiert. Hauptargument war, dass bei 5 Patienten diese Wellen und die zentralen Wellen N45 (P40) unabhängig voneinander ableitbar waren (Hurlbert et al., 1995). In einer zweiten ganz aktuellen Publikation wurden bei 8 Patienten der Versuch unternommen cerebelläre SEP von der Kleinhirnoberfläche nach Extremitätensimulation abzuleiten. Das gelang bei 2 von 8 (25%) Patienten, wobei jeweils nur eine Extremität ableitbar war (Ashida et al., 2022). Tierexperimentelle Studien wiederum sprechen für die Existenz und Ableitbarkeit cerebellärer SEP während der Registrierung von SEP der unteren Extremitäten: Die von der Kleinhirnoberfläche ableitbare SEP-Wellen fielen nach Durchtrennung der Spinocerebellären Bahnen und des Pedunculus cerebellaris Inferior aus (Hurlbert et al., 1993; Muramatsu et al., 2009). Somit besteht für Ableitung und Interpretation cerebellärer SEP-Wellen noch wesentlicher Forschungsbedarf, auch mit größeren Patientenkollektiven.

Die hier vorliegende Arbeit und eine der beiden bisher veröffentlichten Studien zu cerebellären SEP-Wellen bei Menschen (Hurlbert et al., 1995) sprechen dafür, dass die Wellen N13 und P15 bei den N. medianus-SEP und die Wellen N30 und P40 bei den N. tibialis-SEP zumindest teilweise cerebellären Ursprungs sein könnten. Unklar ist, inwieweit Hirnstammbereiche oder das Zwischenhirn zu deren Entstehung mit beitragen. Diese Frage könnte eventuell untersucht werden durch SEP-Ableitungen bei Patienten mit vorbestehenden möglichst einseitigen, möglichst ausgedehnten cerebellären

Defekten. Erst nach Klärung dieser Fragen wären die o.g. Wellen im Sinne von cerebellären SEP als prophylaktisches intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring bei Kleinhirnoperationen einsetzbar.

Die hier vorliegende Studie zeigt einen bemerkenswerten Nebenbefund, dem nachgegangen werden könnte. Gemäß bisherigen Beobachtungen, wonach entsprechende SEP-Komponenten klarer zur Darstellung kommen, wenn die Ableitelektrode nahe dem SEP-Komponenten-Generator platziert wird (Kaye und Davis, 2014; Passmore et al., 2014), hatten in dieser Studie die subkortikalen N13-Wellen in den suboccipitalen Ableitung ihre höchste Amplitude. Diese Beobachtung könnte bei der zukünftigen Klärung der Frage nach dem eventuellen cerebellären Ursprung der Welle N13 behilflich sein. Überraschenderweise hatten aber auch die kortikalen N20-Wellen in der suboccipitalen Ableitung ihre höchste Amplitude. Eine offensichtliche Erklärung hierfür liegt nicht vor. Sollten sich unsere Beobachtungen bestätigen, könnte die suboccipitale SEP-Ableitung eine Alternative zur zentralen SSEP-Ableitung sein, spätestens wenn der Operationszugang das Anlegen zentraler Ableitelektroden erschwert bzw. die zentrale SSEP-Ableitung den Operationszugang stört. Zudem ermöglicht diese neue SEP-Registrierung das simultane Registrieren hochamplitudiger infra- und supratentorialer SEP.

Als eine weitere potenzielle Möglichkeit des intraoperativen Monitorings der Kleinhirnfunktion wurde kürzlich die Ableitbarkeit von vestibulär evozierten cerebellärer Potentiale beschrieben (Todd et al., 2018; Govender et al., 2020). Die Weiterentwicklung beider potentieller Monitoringmöglichkeiten, der cerebellären SEP und der vestibulär evozierten cerebellären Potentiale, scheint im Hinblick auf ein moderneres multimodales Monitoring sinnvoll.

Der wesentliche Vorteil der hier vorliegenden Studie ist ihre originelle und klinisch relevante Fragestellung, der Suche nach intraoperativ identifizierbaren und monitoringfähigen spezifischen cerebellären SEP. Dazu sind neue suboccipitale Ableitungsorte verwendet und erstmals sogenannte SEP-Superpotentiale eingesetzt worden. Bei Einsatz der N. medianus-SEP konnte keine neue möglicherweise spezifische

cerebelläre SEP-Komponente nachgewiesen werden. Diese Beobachtung müsste bestätigt werden, mit höheren Patientenzahlen als in der vorliegenden Studie. Möglicherweise erfolgversprechender ist die gleichzeitige genauere Analyse der vorbekannten subkortikalen SEP-Wellen N14 und P15, die beim Menschen einen cerebellären Ursprung haben könnten.

Unerwarteter Weise konnte mit dieser hier vorgestellten SEP-Monitoringtechnik eine bisher in der Literatur noch nicht beschriebene simultane sehr gute Ableitung sowohl der subcortikalen als auch der zentralen SEP nachgewiesen werden, ein sogenanntes multifokales SEP-Monitoring. Diese Beobachtung könnte sowohl bei der weiteren wissenschaftlichen Untersuchung cerebellärer SEP, als auch beim klinischen Einsatz des intraoperativen elektrophysiologischen Monitorings mit N. medianus SSEP hilfreich sein.

Die wesentlichen Nachteile der hier vorliegenden Studie sind deren vergleichsweise geringe Patientenzahl (die sich jedoch in der Größenordnung der auch bisher veröffentlichten zwei Studien befindet) und der fehlende Einsatz der N. tibialis-SEP. Des Weiteren ist unklar, ob eine weitere EDV-gestützte Analyse der hier vorgestellten EDV-basierten Superpotentialen (z.B. durch KI), anders als deren standardisierte visuelle Analyse, nicht doch zur Identifikation vom cerebellären SEP beitragen kann. Diese Punkte sollten bei eventuellen weiterführenden Studien berücksichtigt werden.

## 5. Zusammenfassung

Das IONM, einschließlich der SEP, ist ein etabliertes Verfahren zur intraoperativen Überwachung eloquenter Hirn- und Rückenmarksareale, um die intraoperative Morbidität zu senken. Ein cerebelläres Monitoring im Rahmen des IONM ist noch nicht etabliert. Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Suche nach neuen spezifischen cerebellären SEP, die das intraoperative elektrophysiologische Monitoring der Kleinhirnfunktion ermöglichen.

Methoden: Es wurden 19 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen supratentorielle Operationen mit notwendigem intraoperativen elektrophysiologischen Neuromonitoring durchgeführt wurden. Neben der üblichen standardisierten N. medianus-SSEP-Ableitung haben wir zusätzliche Ableitelektroden in der suboccipitalen Region platziert. Die intraoperativ registrierten N. medianus-SEP, durchschnittlich 132 Messungen pro Patienten, wurden wie international üblich visuell ausgewertet und zusätzlich jeweils gemittelt und graphisch für jeden Patienten als SEP-Kurven in x/y-Diagrammen dargestellt: Es ergaben sich sogenannte SEP-Superpotentiale. Die 20 von 38 nicht Artefakt-gestörten N. medianus-Superpotentiale wurden ebenfalls inspektorisch ausgewertet.

Ergebnisse: Auch unter Berücksichtigung der Superpotentiale haben wir keine neuen N. medianus-SEP-Komponenten identifiziert, die möglicherweise einen cerebellären Ursprung haben könnten. Als Nebenbefund haben wir festgestellt, dass im Vergleich zur standardisierten Ableitung der N. medianus-SSEP von der postzentralen Region, bei der suboccipitalen Ableitung die SEP-Wellen deutlich hochamplitudiger zur Darstellung kamen (z.B. N13 ca. 3-4 mal und N20 ca. 2 mal so hoch).

Schlussfolgerung: Eine neue vermutliche cerebelläre N. medianus-SEP-Komponente konnten wir in dieser Studie nicht identifizieren. Die suboccipitale Ableitung der N. medianus-SEP könnte aufgrund ihrer in den Superpotenzialen offensichtlich hohen Amplituden in zukünftigen Studien einen wichtigen Beitrag bei der Klärung der Frage nach einem eventuell cerebellären Ursprung der Welle N13 leisten und zusätzlich eine gute Alternative zur postzentraler Standard-Ableitung in der klinischen Routine sein. Weitere

Studien mit höheren Patientenzahlen, der genaueren Analyse des Ursprunges des Wellenkomplexes N13/14 und mit zusätzlicher Berücksichtigung der N. tibialis-SEP, könnte die Existenz neuer bzw. spezifisch cerebellärer SEP eventuell doch noch klären.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der Leitungsbahnen des Schleifenbahnsystems.	7
Abb. 2: Schematische Darstellung der Tr. spinocerebellares.	8
Abb. 3: N. medianus-SEP.	10
Abb. 4: Internationales 10–20 System der Elektrodenplatzierung.	12
Abb. 5: Anatomische Ursprünge der SEP nach N. medianus-Stimulation.	15
Abb. 6: Position der Elektroden in der vorliegenden Studie.	18
Abb. 7: Beispielhafte Darstellung der abgeleiteten N. medianus-SEP während des IONM eines Patienten.	18
Abb. 8: Beispiel eines Normalbefunds gemittelter SEP-Antworten (Superpotenzial) des rechte N. medianus eines Patienten.	19
Abb. 9: Beispiel für ein gestörtes gemittelttes N. medianus-SEP (Superpotential) eines Patienten.	20

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	21
Der Unterschied der N13-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am rechten Handgelenk.	
Tabelle 2:	22
Der Unterschied der N13-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am linken Handgelenk.	
Tabelle 3:	23
Der Unterschied der N20-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am rechten Handgelenk.	
Tabelle 4:	23
Der Unterschied der N20-Amplituden zwischen der suboccipitalen und der zentralen Ableitung bei Stimulation des N. medianus am linken Handgelenk.	



## 8. Literaturverzeichnis

Acioly MA, Liebsch M, de Aguiar PH, Tatagiba M. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function preservation. *World Neurosurg* 2013; 80: 271-300

Ashida R, Walsh P, Brooks JCW, Cerminara NL, Apps R, Edwards RJ. Sensory and motor electrophysiological mapping of the cerebellum in humans. *Sci Rep.* 2022; 12: 177

Barbosa BJ, Mariano ED, Batista CM, Marie SK, Teixeira MJ, Pereira CU, Tatagiba MS, Lepski GA. Intraoperative assistive technologies and extent of resection in glioma surgery: a systematic review of prospective controlled studies. *Neurosurg Rev* 2015; 38: 217-227

Buchner H, Claßen J, Curio G, Ferbert A, Haupt WF, Hecht M, Hergerl U, Heinen F, Heuß D, Kunesch E, Linstesdt U, Lowitzsch K, Milnik V. *Praxisbuch Evozierte Potenziale*. Stuttgart: Thieme, 2014

Dawson GD. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1954; 6: 65–84

Freyschlag CF, Duffau H. Awake brain mapping of cortex and subcortical pathways in brain tumor surgery. *J Neurosurg Sci* 2014; 58: 199-213

Giampiccolo D, Basaldella F, Badari A, Squintani GM, Cattaneo L, Sala F. Feasibility of cerebello-cortical stimulation for intraoperative neurophysiological monitoring of cerebellar mutism. *Childs Nerv Syst.* 2021; 37: 1505-1514

Govender S, Todd NPM, Colebatch JG. Mapping the vestibular cerebellar evoked potential (VsCEP) following air- and bone-conducted vestibular stimulation. *Exp Brain Res.* 2020; 238: 601-620

Hurlbert RJ, Tator CH, Fehlings MG, Niznik G, Linden RD. Evoked potentials from direct cerebellar stimulation for monitoring of the rodent spinal cord. *J Neurosurg.* 1992; 76: 280-291

Hurlbert RJ, Koyanagi I, Tator CH. Sensory evoked potentials for selective monitoring of the rat spinal cord: a cerebellar evoked potential to assess ventral cord integrity. *J Neurotrauma*. 1993; 10: 181-200

Hurlbert RJ, Fehlings MG, Moncada MS. Use of sensory-evoked potentials recorded from the human occiput for intraoperative physiologic monitoring of the spinal cord. *Spine* 1995; 20: 2318-2327

Inoue K, Shirai T, Harada T, Mimori Y, Matsumoto M. Somatosensory evoked potentials / fields - exploration of brain function. *Rinsho Byori* 2004; 52: 77-80

Jo KI, Kim HR, Yeon JY, Hong SC, Kim JS. Treatment outcomes of surgical clipping for unruptured anterior circulation aneurysm - single institute experiences in the era of neurophysiologic monitoring and endovascular treatment. *Neurosurg Rev* 2015; 38: 677-682

Kaye AD, Davis SF. *Principles of Neurophysiological Assessment, Mapping, and Monitoring*. New York: Springer, 2014

Kim JH, Park YG, Cheon JS, Levy WJ. Cerebellar evoked potentials and motor evoked potentials in the spinal cord of rats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1991; 43:135-46

Levy WJ, McCaffrey M, Goldman D, York DH. Nonpyramidal motor activation produced by stimulation of the cerebellum, direct or transcranial: a cerebellar evoked potential. *Neurosurgery* 1986; 19: 163-176

Lowitzsch K, Hopf HC, Buchner H, Claus D, Jörg J. *Das EP-Buch*. Stuttgart: Thieme, 2000

MacDonald DB. Safety of intraoperative transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 416-429

MacDonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C. Intraoperative motor evoked potential monitoring: a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 2291-2316

MacDonald DB, Dong C, Quatralo R, Sala F, Skinner S, Soto F, Szelényi A. Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2019; 130:161-179

Malhotra NR, Shaffrey CI. Intraoperative electrophysiological monitoring in spine surgery. *Spine* 2010; 35: 2167-2179

Muramatsu H, Suzuki K, sasaki T, Matsumoto M, Sakuma J, Oinuma M, Itakura T, Kodama N. Evoked potentials elicited on the cerebellar cortex by electrical stimulation of the rat spinocerebellar tract. *Surg Neurol* 2009; 72: 395-400

Passmore SR, Murphy B, Lee TD. The origin and application of somatosensory evoked potentials as a neurophysiological technique to investigate neuroplasticity. *J Can Chiropr Assoc* 2014; 58: 170–183

Ringel F, Sala F. Intraoperative mapping and monitoring in supratentorial tumor surgery. *J Neurosurg Sci* 2015; 59: 129-139

Sanmillan JL, Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G, Gabarrós A. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg* 2017; 126: 698-707

Schwartz DM, Sestokas AW, Dormans JP, Vaccaro AR, Hilibrand AS, Flynn JM, Li PM, Shah SA, Welch W, Drummond DS, Albert TJ. Transcranial electric motor evoked potential monitoring during spine surgery: is it safe?. *Spine* 2011; 36: 1046-1049

Scibilia A, Terranova C, Rizzo V, Raffa G, Morelli A, Esposito F, Mallamace R, Buda G, Conti A, Quartarone A, Germanò A. Intraoperative neurophysiological mapping and monitoring in spinal tumor surgery: sirens or indispensable tools?. *Neurosurg Focus* 2016; 41: E18. S1-8

Simon MV. Intraoperative neurophysiologic sensorimotor mapping and monitoring in supratentorial surgery. *J Neurosurg* 2013; 30: 571-590

Slotty PJ, Abdulazim A, Kodama K, Javadi M, Hänggi D, Seifert V, Szelényi A. Intraoperative neurophysiological monitoring during resection of infratentorial lesions: the surgeon's view. *J Neurosurg* 2017; 126: 281-288

Stöhr M, Riffel B, Trost E, Wengert P. Significance of somatosensory evoked potentials in determining brain death. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1987; 22: 21-25

Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW, Hess CW. *Evozierte Potenziale* 4. Auflage. Berlin - Heidelberg: Springer, 2005

Sung WT, Chen JH, Chang KW. Study on a real-time BEAM system for diagnosis assistance based on a system on chips design. *Sensors (Basel)* 2013; 13: 6552-6577

Teaching.thehumanbrain.info, 2012: Tractus Spinocerebellaris anterior & posterior. URL: [http://teaching.thehumanbrain.info/neuroanatomie/img/kap10\\_abb\\_10-8.jpg](http://teaching.thehumanbrain.info/neuroanatomie/img/kap10_abb_10-8.jpg).  
(Zugriffsdatum: 10.10.2022)

Todd NPM, Govender S, Colebatch JG. Vestibular cerebellar evoked potentials in humans and their modulation during optokinetic stimulation. *J Neurophysiol.* 2018; 120: 3099-3109

Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion* 5. Auflage. München: Urban & Fischer, 2012

Zilles K, Rehkämper G. *Funktionelle Neuroanatomie* 3. Auflage. Berlin - Heidelberg: Springer, 1998

## **9. Danksagung**

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater und Betreuer Herrn Professor Kristof, der viel Geduld für mich aufbringen musste und für Fragen immer ein offenes Ohr hatte. Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jaroslav Parpaly bedanken, der mich bei Auswertung und Analyse der Untersuchungsergebnisse unterstützt hat.