

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V09200712

Intraoperativ neuromonitorering under hjerneoperationer

Halldór Bjarki Einarsson^{1, 2, 3, 4, 5}, Frantz Rom Poulsen¹, Mirosława Derejko⁶, Anders Rosendal Korshøj^{3, 4}, Erisela Qerama⁷, Christian Bonde Pedersen¹, Bo Halle¹, Troels Halfeld Nielsen¹, Anders Hedegaard Clausen⁸, Kathleen Seidel⁹ & Mette Schulz¹

1) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 3) BRIDGE (Brain Research, Inter Disciplinary Guided Excellence), Syddansk Universitet, 4) Hjerne- og Rygkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 5) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 6) Neurofysiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 7) Neurofysiologisk Klinik, Aarhus Universitetshospital, 8) Anæstesiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 9) Neurokirurgisk Afdeling, Bern Universitetshospital, Schweiz

Ugeskr Læger 2021;183:V09200712

HOVEDBUDSKABER

- Intraoperativ neuromonitorering (IONM) kan anvendes hos patienter i generel anæstesi.
- IONM reducerer risikoen for iatrogen påført vævsskade.
- IONM med patienter i generel anæstesi er nu en implementeret metode i Danmark.

Allerede i 1930'erne blev intraoperativ neuromonitorering (IONM) anvendt med placering af platinelektroder over den primære motoriske og somatosensoriske cortex [1]. Generelt er formålet med IONM at identificere funktionelle hjerne- og nervestrukturer, så de kan beskyttes under operationen, og funktionstab kan minimeres [2, 3]. Tilsvarende kan man vha. IONM monitorere funktionen af disse strukturer løbende under operationen og derved sikre nervesystemets integritet. IONM i forbindelse med hjernekirurgisk procedure kan anvendes hos både patienter, som er vågne, og patienter i generel anæstesi (GA).

Metoderne kan evt. suppleres med præoperative teknikker som f.eks. funktionel MR-skanning, funktionel PET, eller transkraniel magnetstimulation til kortlægning af en given funktion i hjernen, f.eks. sprog eller motoriske funktioner. Imidlertid kan disse undersøgelser sjældent erstatte den information, som man kan få ved peroperativ IONM med patienten i enten vågen tilstand eller GA. I forbindelse med kirurgi hos patienter, der er vågne under det operative indgreb, er det muligt ved samtidig neurofysiologisk kortlægning af hjernens funktioner (mapping) og klinisk testning at udpege funktionelle områder i hjernen.

Vågen-kraniotomi betragtes som førende tilgang, idet alle højere hjernefunktioner (elokvente/funktionelle områder) kan monitoreres samtidigt peroperativt [2-9]. Det vil sige, at en af de største fordele ved at gennemgå vågen-kraniotomi er muligheden for peroperativ monitorering af højtavancerede hjernefunktioner som kognition og sprogfærdigheder. Man kan derved minimere risikoen for skade med påvirket sprog, førlighed eller kognition til følge hos patienterne. Selvom vågen-kraniotomi kan virke som en yderligere voldsom indgriben, som patienterne skal forholde sig til, accepterer mange patienter indgrebet, og PTSD ses ikke at forekomme efter vågen-kraniotomi [10]. Hvis patienterne er vågne under operationen, vil mapping oftest baseres på ren klinisk

observation. Der bruges ikke kortikal mapping samtidigt med subkortikal mapping, når en patient er vågen, men i praksis erstatter patientens vågne tilstand behovet for samtidig kortikal mapping. Oversete små, motoriske svar med resektion af funktionelle områder til følge har man ikke kunnet påvise, men hovedudfordringen før indgrebet er selve patientselektionen, og peroperativt drejer det sig om selve patientkommunikationen [11].

Der er derfor en række udfordringer ved vågen-kraniotomi, bl.a. forholdene omkring patientaccept af proceduren, dysfasi, konfusion eller somnolens (**Tabel 1**) samt risikoen for et peroperativt krampeanfald. I tilfælde af et epileptisk anfald under operationen kan det være nødvendigt at konvertere til kraniotomi i GA [12]. Derudover bør kraniotomi i GA overvejes til fordel for vågen-kraniotomi, når det drejer sig om at sigte mod at bortoperere en højtvasculariseret intrakraniell patologisk proces [11].

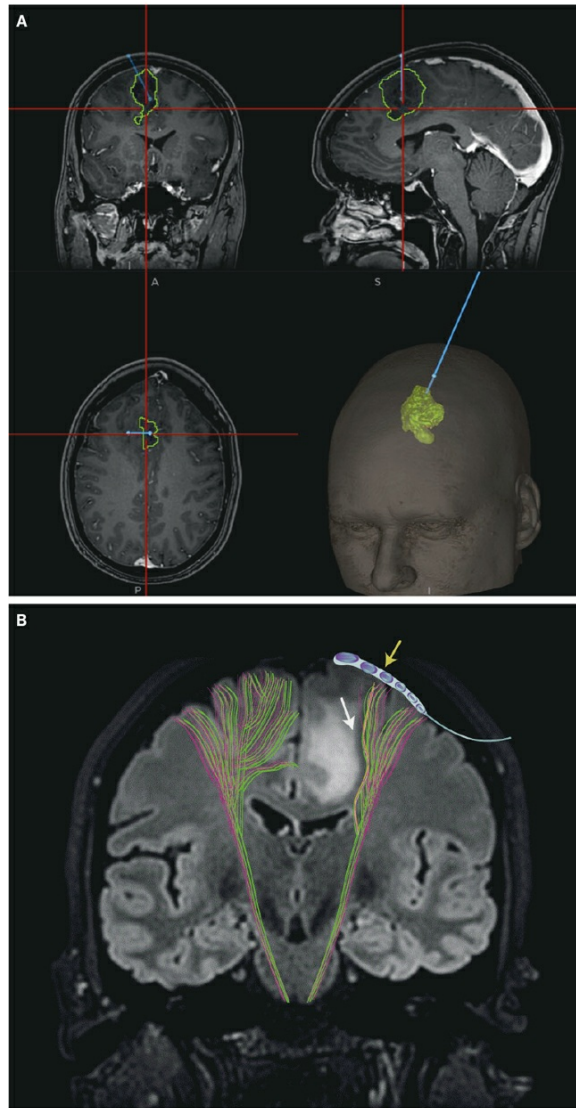
TABEL 1 Fordele og ulemper for begge tilgange: intraoperativ neuromonitoring ved vågen-kraniotomi vs. ikkevågen-kraniotomi.

Kraniotomi	Fordele	Ulemper	Kontraindikationer
Vågen	Kognitive funktioner, motorisk funktion, tale, hørelse, syn, taktil sans følges	Vanskeligt at gennemføre i tilfælde af højtvasculariseret område Dural smerte Observatørbias Sedativæffekt på neurologisk status Elektrofysiologiske vanskeligheder med differentiering mellem spontan voluntær muskelaktivitet og et stimulusinduceret motorisk svar Større risiko for iatrogen inducerede krampeanfald	Relative: den psykiatriske ustabile patient, svær overvægt, søvnapnø eller andre signifikante respiratoriske problemer, dysfasi, konfusion, somnolens eller kognitive vanskeligheder
Ikkevågen	Motorisk funktion følges Lavere tærskel for respiratoriske problemstillinger	Øvrige elokvente og nærelokvente områder i hjernen følges ikke samtidig Indgrebet tager længere tid: op til 30-45 min. ekstra	

OPSÆTNING AF INTRAOPERATIV NEUROMONITORING I GENEREL ANÆSTESI

Mapping, både kortikalt og subkortikalt (de dybereliggende hvide fiberforbindelser) og derved monitorering af dens aktivitet i forbindelse med et indgreb i GA, kan øge sikkerheden for patienterne ved operationer i hjernen tæt på betydende hjerneområder og nervebaner. Metoden gør det muligt at udpege de funktionelle og nærfunktionelle områder i hjernen med større nøjagtighed end med den mere kvalitative vurdering baseret på operatørens neuroanatomiske kundskab og støttet af neuronavigationen (**Figur 1**). Sigtet med proceduren er med størst mulig sikkerhed for patienten at maksimere fjernelse af den patologiske proces og bortoperere patologien så tæt op mod de funktionelle grænser som muligt frem for at regne med de anatomiske grænser alene. Hvis patologien er beliggende i tæt relation til sulcus centralis eller de kortikospinale baner, og den elokvente funktion primært vedrører patientens bevægemæssige førlighed og sanseevne, kan den kirurgiske behandlingstilgang med IONM i fuld narkose være at foretrække. IONM hos patienter i GA anvendes til at udpege motoriske og sensoriske områder i hjernen uden væsentlig øget risiko for at inducere peroperative epileptiske anfald – en risiko, som er signifikant hos patienter, der opereres, mens de er vågne [13].

FIGUR 1 A. Præoperativ T1-vægtet MR-skanning af cerebrumbilledfremstilling, med gadoliniumkontrast, til neuronavigation i koronal-, sagittal- og aksialplan (spejlvendt). Den blå linje (trajectory) viser det planlagte indgangssted og målområdet for den planlagte operation. En tredimensional hjernetumormodel nederst til højre er markeret med gult/grønt. Der ses en præmotorisk rumopfyldende proces. **B.** T2-vægtet koronalt MRC-billede med kontrast. Den venstresidige nærelokvente tumorproces ses med skematisk fremvist nær relation til og placering af tractus corticospinalis (hvid pil). Kortikal stripelektrode er indtegnet over den motoriske cortex (gul pil).

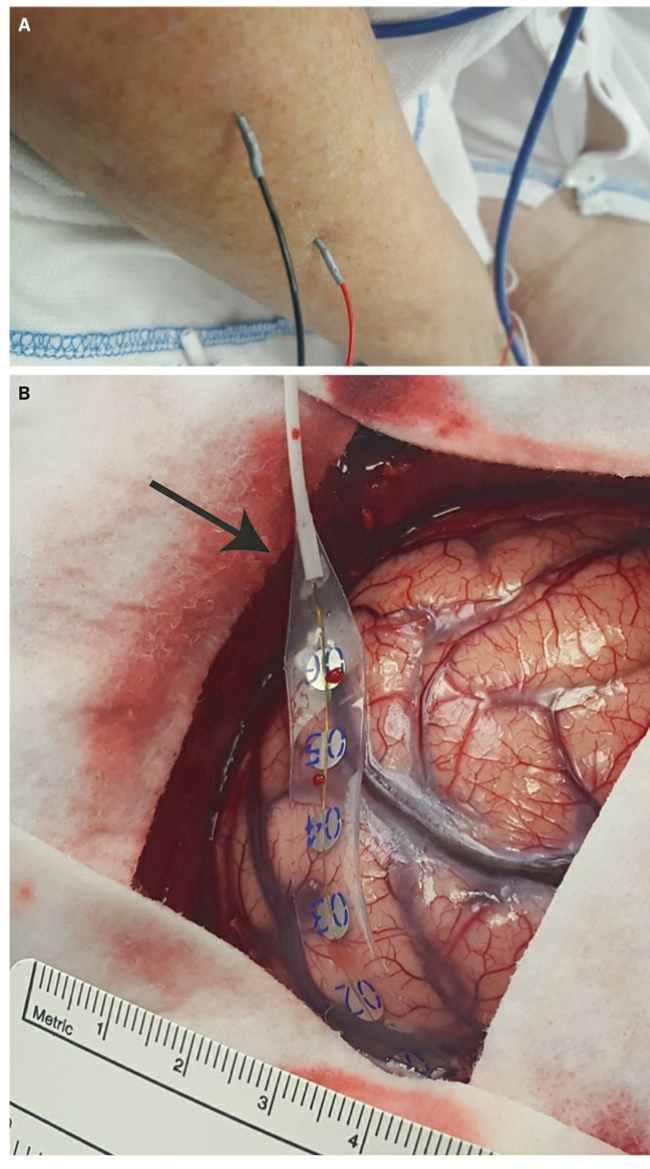


IONM hos sovende patienter er en erstatning for den naturlige monitorering, som finder sted, når patienterne er vågne.

Denne introduktion af neuromonitorering peroperativt i GA vedrører en kombination af motormapping og monitorering. Under operationen identificeres den motoriske cortex ved stimulation med en håndholdt monopolar elektrode eller en stripelektrode, som placeres på hjernens overflade [14]. Når den motoriske cortex er kortlagt, pålægges en stripelektrode, som derefter kontinuerligt stimulerer området og udløser motoriske evokerede potentialer (MEP), som kan monitoreres løbende under operationen. Derved overvåges integriteten af den motoriske cortex og tractus corticospinalis kontinuerligt under operationen (Figur 1 og Figur 2). Der bruges

dermale eller subdermale monopolare elektroder til registrering af motoriske svarpotentialer (elektromyografisk aktivitet) fra relevante muskler. Elektroderne placeres på relevante muskler, hvis funktion skønnes at være truet af indgrebet, og ofte vil overvågningen indebære måling fra muskler i både ansigt, truncus, overekstremitet (Figur 2) og underekstremitet. Afhængigt af omfanget og lokaliseringen af den patologiske proces i forhold til motorisk cortex modificerer neurofysiologen standardprotokollen for elektromyografi (Figur 3).

FIGUR 2 A. Elektromyografi (EMG)-nålelektroder i højre m. extensor digitorum med 3 cm afstand mellem anoden (sort) og katoden (rød). Samtlige EMG-elektroder introduceres under EMG-opsætningen i generel anæstesi og før kraniotomien. **B.** Efter kraniotomi og duraåbningen anlægges silikonestrip-elektroden (sort pil) direkte på hjernens tumornærelokvente område. Elektrode nummer 2, 3 og 4 ligger topografisk over hjernebarkens omegategn (højre hånds motoriske område).



FIGUR 3 A. Det tætte samarbejde i forbindelse med realtid-intraoperativ neuromonitorering i generel anæstesi. Neurofysiologen afventer motoriske evokerede potentialer (MEP)-respons, imens kirurgen observerer hjernen mikroskopisk og foretager subkortikal mapping. Anæstesiologen registrerer løbende titring af sedativa. Dette er afgørende for stabile MEP-responser.

B. Baseline elektrisk aktivitet over for to MEP-responser under hjernebarkens stimulation med en anode. De stimulerede områder repræsenterer hhv. højre m. extensor digitorum (hvid boks) og højre m. tibialis anterior (gul boks)



Parallelt med kontinuerlig monitorering af MEP-signaler anvendes også motormapping til lokalisering af de kortikospinale baner (subkortikal mapping) under selve tumorresektionen. Metoden gør det muligt for kirurgen at operere tættest muligt på f.eks. tractus corticospinalis uden at lædere denne. Dette kan opnås med en elektrode integreret i operationssuget, hvorved kirurgen hele tiden kan afsøge funktion i et område, inden det fjernes. Stimulationsstyrken kan tilpasses, idet der er en 1-1 lineær korrelation mellem stimulusintensitet i mA og afstanden fra selve stimulationsområdet til tractus corticospinalis i millimeter. Det vil sige, at hvis man udløser en muskelaktivering ved 5 mA, er der ca. 5 mm fra spidsen af stimulatoren til det udløsende funktionelle område, f.eks. de kortikospinale baner. Dermed kan kirurgen nå så tæt som muligt på de lange ledningsbaner uden ellers øget risiko for beskadigelse. Det blev påvist af *Seidler et al*, at anvendelse af så lav motortærskel i mA som muligt kan vurderes at være en mere sikker tilgang, hvis tærsklen af MEP-monitorering samtidig er stabil. Stimulationen under både monitorering og mapping opnås med en såkaldt højfrekvens short-train-teknik [14]. Denne består af »tog« med fire impulser og 200-500 μ s samt tidsintervaller på 2-4 ms (250-500 Hz) [15, 16]. Responset har en veldefineret latenstid, og dets amplitude er nem at kvantificere.

Intraoperativ neuromonitorering og narkose

IONM i GA er et multidisciplinært samarbejde mellem neurofysiologen, kirurgen og narkoselægen (Figur 3). De fysiologiske mekanismer, der til dels styres via anæstetika og ventilation, minimerer ikke blot de reaktive mekanismer under et indgreb, men påvirker også de neurale elektriske impulser. Således skal sedativa titreres til et optimalt niveau. Det mest afgørende er, hvilken type sedativa der anvendes, hvor total intravenøs anæstesi (TIVA) er at foretrække. TIVA muliggør stabil generering af MEP under motorisk kortikal stimulation (Figur 3), som neurofysiologen registrerer [17], samtidig med at patienten er velbedøvet [14]. Muskelrelaksantia bør kun anvendes i forbindelse med intubation. Effekten af nondepolariserende muskelrelaksantia bør monitoreres med »train of four« (supramaksimal stimulation af perifere nerver med fire impulser) og eventuelt reverteres for at undgå påvirkning af de neurofysiologiske målinger peroperativt.

Ulemper ved intraoperativ neuromonitorering

Komplikationer i forbindelse med IONM er sjældne. Men som ved alle indgreb eller anden manipulation af

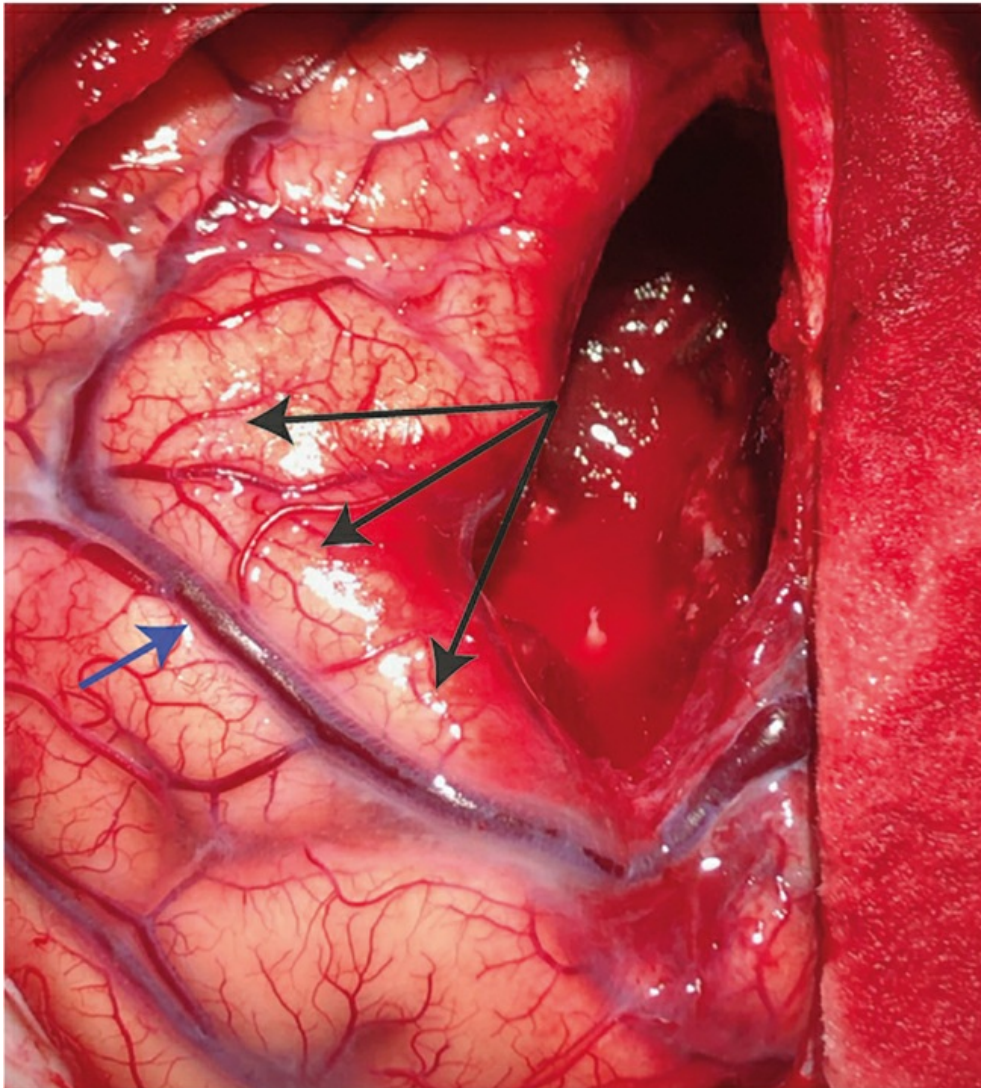
organismen vil der altid være en potentiel risiko for, at der kan opstå komplikationer. Risikoen for iatrogen inducerede epileptiske anfald er ca. 8% ved anvendelse af motormapping i GA [13]. Denne risiko er dog dobbelt så stor i forbindelse med vågen kraniotomi (15%) [13], hvor man traditionelt anvender et andet og mere epileptogent stimulationsparadigme (50 Hz, Penfield-teknik) til kortlægning af sprog og højere kognitive funktioner. Dernæst afhænger risikoen formentlig også af tumorens histopatologi og ses således at være dobbelt så stor ved mapping af lavgradshjernetumorer som ved mapping af højgradstumorer. Man har ikke kunnet påvise profylaktisk effekt af præoperative antiepileptika [14]. Der kan opstå læsion af hjernebarken og de associerede karstrukturer i forbindelse med placering af stripelektroden. Dette kan i værste fald medføre subdural blødning eller klinisk betydende udfald i det område af cortex, som beskadiges. I litteraturen er der på kasuistisk basis rapporteret om akut postoperativt kompartmentsyndrom efter nålelektrodeindsættelse [18] – en komplikation, som forekommer meget sjældent.

Ud over komplikationer i forbindelse med selve proceduren er det vigtigt at huske, at mapping alene kun giver information om stimulationsstedet i hjernebarken og de subkortikale fibre distalt herfor. Hvis der tilkommer yderligere cerebral påvirkning i det omkringliggende stimulationssted, f.eks. efter vaskulær skade af perforanter i nærområdet, vil det ikke kunne detekteres, medmindre man supplerer med monitoreringsteknik som direkte cortexstimulation (DCS).

Fordele ved intraoperativ neuromonitorering

Kombinationen af DCS med strip og mapping øger sandsynligheden for sikker resektion, og derved reduceres risikoen for mekanisk induceret vævsskade peroperativt. Formålet med metoden er at øge patientsikkerheden, og den potentielle risiko forbundet med metoden må altid vejes op imod den potentielle gevinst for patienten. Et potentielt forbedret postoperativt resultat er ikke blot betinget af IONM som tilvalgt supplerende metode, men også af hvor stabil selve monitoreringen er. Samarbejdet mellem de tre hovedaktører, dvs. narkoselægen, kirurgen og neurofysiologen, er af afgørende betydning. Vigtigheden af en stabil MEP-monitorering er tidligere påpeget og er her gældende for resektion af supratentorielle cerebrale metastaser. Ingen resttumor blev fundet i tilfælde af stabil MEP-monitorering i et retrospektivt studie [19]. Ved tumorresektion i elokvente (funktionelle) eller nærelokvente områder (**Figur 4**) kan metoden derfor anses som et godt supplement til fluoresceinvejledt resektion af hjernetumorer [20, 21] eller andre fluorescerende biomarkører. Derudover bør det noteres, at i en metaanalyse med ikke-randomiserede patienter med gliom har *Hamer et al* påvist målbare fordele ved IONM, hvilket vil sige mere ekstensiv tumorresektion og færre neurologiske deficit [22].

FIGUR 4 In situ-billede taget efter tumorresektion og opnået hæmostase. Operationskaviteten ses til højre for omegategnet (højre hånds motoriske område, markeret med sorte pile). Posterioert for kaviteten ses en kortikalnær vene (blå pil) i sulcus centralis, der adskiller gyrus pre- og postcentralis. Denne vene har et bueformet forløb til venstre for omegastrukturen.



KONKLUSION

For patienter med primære hjernetumorer er der en direkte sammenhæng mellem overlevelsen og resektionsgraden, og for patienter med f.eks. vaskulær malformation er komplet fjernelse af betydning for den senere blødningsrisiko. Intraoperativ neuromonitorering ved neurokirurgiske intrakranielle indgreb kan foretages hos både vågne patienter og patienter i GA. Indikationen for udførelsen afhænger af patologiens placering og art/type i hjernen samt patientens præferencer. Dog er målet uanset anvendelse af IONM ved vågen-kraniotomi eller kraniotomi i GA at opnå så god fjernelse af patologien som muligt, samtidig med at man

undgår postoperative neurologiske udfaldssymptomer.

Hos sovende patienter kan anvendelse af monitorering ved hjælp af kortikal MEP, inklusive subkortikal mapping af tractus corticospinalis, være med til at sikre opnåelse af maksimal sikker resektion af tumor eller vaskulær patologi, uden at risikoen for epilepsi øges. Derudover kræver metoden hverken et stort og mandskabstungt setup, som er nødvendigt i forbindelse med vågen-kraniotomi, eller at patienten skal være villig til eller i stand til at medvirke til vågen-kraniotomi. Med metoden vurderes det tillige, at man kan opnå samme eller måske endda øget sikkerhed i forhold til motoriske funktioner.

Korrespondance Halldór Bjarki Einarsson

E-mail: halldor.bjarki.einarsson@rsyd.dk

Antaget 17.marts 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 17. maj 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V09200712

SUMMARY

Intraoperative neuromonitoring during brain surgery

Halldór Bjarki Einarsson, Frantz Rom Poulsen, Mirosława Derejko, Anders Rosendal Korshøj, Erisela Qerama, Christian Bonde Pedersen, Bo Halle, Troels Halfeld Nielsen, Anders Hedegaard Clausen, Kathleen Seidel & Mette Schulz

Ugeskr Læger 2021;183:V09200712

Intraoperative neuromonitoring is a perioperative method, supplementary to stealth navigation and fluorescence microscopic imaging in brain surgery. It allows cortical and subcortical mapping, hence real time identification of eloquent brain areas through electrical stimulation of the cerebral cortex and subcortical areas. The method allows for functional guidance during both awake and asleep neurosurgery and aids in optimizing the extent of resection of the relevant pathology while preserving neurological function as summarised in this review.

REFERENCER

1. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443.
2. Sacko O, Lauwers-Cances V, Brauge D et al. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery* 2011;68:1192-8.
3. Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 1999;90:35-41.
4. De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery* 2010;66:1074-84.
5. Chang EF, Clark A, Smith JS et al. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg* 2011;114:566-73.
6. Deipolyi AR, Han SJ, Sughrue ME et al. Awake far lateral craniotomy for resection of foramen magnum meningioma in a patient with tenuous motor and somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurosci* 2011;18:1254-6.

7. Luders JC, Steinmetz MP, Mayberg MR. Awake craniotomy for microsurgical obliteration of mycotic aneurysms: technical report of three cases. *Neurosurgery* 2005;56(suppl 1):E201.
8. Gabarros A, Young WL, McDermott MW, Lawton MT. Language and motor mapping during resection of brain arteriovenous malformations: indications, feasibility, and utility. *Neurosurgery* 2011;68:744-52.
9. Kan P, Jahshan S, Yashar P et al. Feasibility, safety, and periprocedural complications associated with endovascular treatment of selected ruptured aneurysms under conscious sedation and local anesthesia. *Neurosurgery* 2013;72:216-20.
10. Milian M, Tatagiba M, Feigl GC. Patient response to awake craniotomy – a summary overview. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156:1063-70.
11. Dziedzic T, Bernstein M. Awake craniotomy for brain tumor: indications, technique and benefits. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1405-15.
12. Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg* 2007;107:1-6.
13. Spena G, Schucht P, Seidel K et al. Brain tumors in eloquent areas: a European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis. *Neurosurg Rev* 2017;40:287-98.
14. Deletis V, Shils J, Sala F, Seidel K. *Neurophysiology in Neurosurgery*. Academic Press, 2020.
15. Deletis V, Isgum V, Amassian VE. Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans. Part 1. *Clin Neurophysiol* 2001;112:438-44.
16. Deletis V, Rodi Z, Amassian VE. Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans. Part 2. Relationship between epidurally and muscle recorded MEPs in man. *Clin Neurophysiol* 2001;112:445-52.
17. Scheufler KM, Zentner J. Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg* 2002;96:571-9.
18. Eli IM, Gamboa NT, Guan J, Taussky P. Acute compartment syndrome as a complication of the use of intraoperative neuromonitoring needle electrodes. *World Neurosurg* 2018;112:247-9.
19. Krieg SM, Schaffner M, Shiban E et al. Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials during resection of metastases in motor-eloquent brain regions: clinical article. *J Neurosurg* 2013;118:1269-78.
20. Moore GE, Peyton WT, et al. The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg* 1948;5:392-8.
21. Francaviglia N, Iacopino DG, Costantino G et al. Fluorescein for resection of high-grade gliomas: a safety study control in a single center and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2017;8:145.
22. Hamer PCDW, Robles SG, Zwinderman AH et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2559-65.