

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Analyse des intraoperativen Neuromonitorings bei Schilddrüsenoperationen in Hinblick auf
Veränderungen in Amplituden- und Latenzwerten unter Einbeziehung von falsch positiven
und falsch negativen Ereignissen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anne-Beke Tammen
aus Hamburg

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:	Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann
1. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. T. J. Musholt
2. Gutachter:	Assoc.-Prof. PD Dr. P. Riss
Tag der Promotion:	06.07.2021

Widmung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Fragestellungen	2
2 Literaturdiskussion.....	4
2.1 Anatomische und Physiologische Grundlagen	4
2.1.1 Nervenverlauf im Gebiet der Schilddrüse	5
2.2 Pathologien der Schilddrüse	7
2.3 Operationsverfahren.....	9
2.4 Neurophysiologie der Nervenschäden	10
2.5 Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie	12
2.5.1 Intermittierendes Neuromonitoring.....	17
2.5.2 Kontinuierliches Neuromonitoring	18
2.6 Strategiewechsel	19
2.7 Postoperative Stimmlippenfunktion	20
3 Material und Methoden	24
3.1 Patientenkollektiv	24
3.2 Datenerfassung.....	29
3.2.1 Eingabeparameter	30
3.3 Untersuchungsmethoden	32
3.3.1 inomed/ C2 Monitor	32
3.3.2 Analysis Tool	33
3.3.3 Laryngoskopie	34
3.4 Statistik.....	34
3.4.1 Datvalidierung.....	35

3.5	Problematik und Fehlerquellen.....	35
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Analyse der Amplitudenwerte.....	37
4.1.1	Häufigkeitsverteilung der Stimmlippenparesen.....	37
4.1.2	Durchschnittliche Amplitudenwerte vor Resektion	40
4.1.3	Analyse des Amplitudenabfalls nach Resektion	43
4.1.4	Dauer des Amplitudenabfalls unter 50% und unter 100 μ V bei C-IONM	46
4.2	Analyse der Latenzwerte.....	49
4.2.1	Durchschnittliche Latenzwerte vor Resektion	49
4.2.2	Analyse der Latenzzunahme nach Resektion.....	51
4.2.3	Analyse der Latenzzeiten vor Resektion.....	54
4.3	Analyse der falsch positiven und falsch negativen Ereignisse im Vergleich	56
4.3.1	Signalabfall um/ um mehr als 50%	56
4.3.2	Signalabfall um/ unter 100 μ V.....	58
4.3.3	Kombiniertes Ereignis.....	60
5	Diskussion	63
6	Zusammenfassung	79
7	Literaturverzeichnis.....	82
8	Anhang	86
8.1	Kodierung der Variablen.....	86
	Danksagung	91
	Tabellarischer Lebenslauf	92

Abkürzungsverzeichnis

C-IONM	Continuous intraoperative Neuromonitoring
EBSLN	External branch of the superior laryngeal nerve
EMG	Elektromyographie
I-IONM	Intermittent intraoperative Neuromonitoring
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
LOS	Loss of signal
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RLN	Recurrent laryngeal nerve
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	Thyroid stimulating Hormone
VN	Vagal nerve

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung Geschlechter	24
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Frauen	24
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Männern	24
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der IONM-Methode	26
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Operationsverfahren, linksseitig	26
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Operationsverfahren, rechtsseitig	26
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Diagnose, linksseitig	27
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Diagnose, rechtsseitig	27
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Diagnose, linksseitig	28
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Diagnose, rechtsseitig	28
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Stimmlippenfunktion, linksseitig	28
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Stimmlippenfunktion, rechtsseitig	28
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung im Vergleich I-IONM und C-IONM	29
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Stimmlippenfunktion, linksseitig	37
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Stimmlippenfunktion, rechtsseitig	37
Tabelle 16: Postoperative Paresen ohne präoperative Paresen und ohne Nervenresektionen, linksseitig	38
Tabelle 17: Follow-up der postoperativ neu aufgetretenen Paresen nach 6 Monaten, linksseitig	38
Tabelle 18: Postoperative Paresen ohne präoperative Paresen und ohne Nervenresektionen, rechtsseitig	38
Tabelle 19: Follow-up der postoperativ neu aufgetretenen Paresen nach 6 Monaten, rechtsseitig	38
Tabelle 20: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, I-IONM	57
Tabelle 21: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, I-IONM	57
Tabelle 22: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, C-IONM	58
Tabelle 23: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, C-IONM	58
Tabelle 24: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, I-IONM	59
Tabelle 25: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, I-IONM	59
Tabelle 26: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, C-IONM	60
Tabelle 27: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, C-IONM	60
Tabelle 28: Kreuztabelle zum kombinierten Event des rechten VN und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, I-IONM	61
Tabelle 29: Kreuztabelle zum kombinierten Event des linken VN und dem Auftreten einer	

postoperativen Parese links, I-IONM.....	61
Tabelle 30: Kreuztabelle zum kombinierten Event des rechten VN und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, C-IONM	62
Tabelle 31: Kreuztabelle zum kombinierten Event des linken VN und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, C-IONM.....	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In den Jahren 2006 bis 2017 zeichnete sich in Deutschland ein Trend zu radikaleren...	10
Abbildung 2: Fehleralgorithmus bei intraoperativem LOS. (34)	16
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Frauen	25
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Männern.....	25
Abbildung 5: Intraoperatives Vorgehen mit kontinuierlichem Neuromonitoring. 4A: Exposition der Gefäßnervenscheide, C: A. carotis communis, S: linker Schilddrüsenlappen (M. Basedow), 4B: Freilegung des N. vagus, V: N. vagus, 4C: A. carotis communis, 4C, 4D und 4E: Platzierung der Delta-Elektrode am N. vagus, 4F: Signalableitung des kontinuierlichen IONM. Rote Kurve repräsentiert den Ist-Zustand, die graue Kurve das Ausgangssignal zu Beginn der Operation, sog. Baseline (34)	33
Abbildung 6: Screen-Shot des Analysis Tools (Firma inomed).....	34
Abbildung 7: Postoperativer Stimmlippenbefund links nach Operation linksseitig	39
Abbildung 8: Postoperativer Stimmlippenbefund rechts nach Operation rechtsseitig	39
Abbildung 9: Postoperativer Stimmlippenbefund nach Operation mit I-IONM.....	40
Abbildung 10: Postoperativer Stimmlippenbefund nach Operation mit C-IONM	40
Abbildung 11: Verteilung der Signalamplitude des rechten VN vor Resektion [mV].....	41
Abbildung 12: Verteilung der Signalamplitude des linken VN vor Resektion [mV]	42
Abbildung 13: Verteilung der Signalamplitude des rechten RLN vor Resektion [mV]	42
Abbildung 14: Verteilung der Signalamplitude des linken RLN vor Resektion [mV].....	43
Abbildung 15: Abfall der Amplitude des rechten VN nach Resektion [%].....	44
Abbildung 16: Abfall der Amplitude des linken VN nach Resektion [%]	44
Abbildung 17: Abfall der Amplitude des rechten RLN nach Resektion [%].....	45
Abbildung 18: Abfall der Amplitude des linken RLN nach Resektion [%]	46
Abbildung 19: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 50% des rechten VN unter C-IONM [min]	47
Abbildung 20: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 50% des linken VN unter C-IONM [min].....	47
Abbildung 21: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 100 μ V des rechten VN unter C-IONM [s]	48
Abbildung 22: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 100 μ V des linken VN unter C-IONM [s]	48
Abbildung 23: Verteilung der Signallatenz des rechten VN vor Resektion [ms]	49
Abbildung 24: Verteilung der Signallatenz des linken VN vor Resektion [ms].....	50
Abbildung 25: Verteilung der Signallatenz des rechten RLN vor Resektion [ms]	50
Abbildung 26: Verteilung der Signallatenz des linken RLN vor Resektion [ms].....	51
Abbildung 27: Anstieg der Latenz des rechten VN nach Resektion [%]	52
Abbildung 28: Anstieg der Latenz des linken VN nach Resektion [%].....	53
Abbildung 29: Anstieg der Latenz des rechten RLN nach Resektion [%].....	53
Abbildung 30: Anstieg der Latenz des linken RLN nach Resektion [%]	54
Abbildung 31: Latenz des rechten VN vor Resektion nach Stimmlippenbefund [ms].....	55
Abbildung 32: Latenz des linken VN vor Resektion nach Stimmlippenbefund [ms]	55

Abbildung 33: Hypothese zur Parese-Wahrscheinlichkeit und dem optimalen Zeitpunkt zum
Strategiewechsel 66

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Thema dieser retrospektiven Analyse betrifft das Gebiet der Schilddrüsenchirurgie. Eine gefürchtete und schwerwiegende Komplikation bei Resektionen der Schilddrüse ist die Verletzung des Nervus laryngeus recurrens (RLN) auf der jeweils zu operierenden Seite, welche im schlimmsten Fall zu einer dauerhaften Lähmung der zu versorgenden Stimmlippe führt. Dies beruht auf der anatomisch engen Beziehung zwischen dem (oft vergrößerten und veränderten) Schilddrüsengewebe und dem variablen Verlauf des Nervs. Zur Vermeidung von Verletzungen dieser Art wird neben der visuellen Identifizierung (Sichtschonung) des Nervs schon seit vielen Jahren auch eine weitere Methode verwendet, um eine frühzeitige Identifizierung und Bestätigung des RLN zu gewährleisten: das intraoperative Neuromonitoring (IONM). Mittels Nadel- oder Oberflächen-Elektroden werden elektromyographische Signale abgeleitet, die Rückschlüsse auf Lage und Funktion der Nerven zulassen. Üblicherweise werden hierbei der Nervus vagus (VN) und der RLN der jeweiligen Seite vor und nach der Resektion des Schilddrüsengewebes überprüft. Auch das Monitoring des Ramus externus des N. laryngeus superior (EBSLN) ist heutzutage fester Bestandteil des neuralen Monitorings, da es auch hier zu Verletzungen und einer postoperativ eingeschränkten Stimmlippenfunktion kommen kann.

Langjährig schon Standard in den Eingriffen an der Schilddrüse ist das intermittierende intraoperative Neuromonitoring (I-IONM), bei welchem die Nerven vor und nach Resektion stimuliert und per EMG-Signal auf ihre Funktionalität überprüft werden. Seit einigen Jahren wird ein verbessertes Verfahren eingesetzt, durch welches der VN kontinuierlich während der gesamten Operation elektromyographisch kontrolliert werden kann. Da die Signale dieses Nerven direkte Rückschlüsse auf die Funktion des RLN zulassen, kann der Chirurg nun während jedem Schritt der Operation durch das kontinuierliche intraoperative Neuromonitoring (C-IONM) beobachten, ob und wie sich das Signal verändert und gegebenenfalls durch Konsequenzen in der Operationstechnik, wie beispielsweise das Pausieren, die Erholung der Nervenfunktion erreichen. Dies gilt vorwiegend für Nervenschädigungen durch Druck und Zug, sogenannte Neurapraxie, welche am häufigsten in diesem Bereich der Chirurgie vorkommt. Andere Arten der Nervenschädigungen, beispielsweise durch Hitze, Schnitte oder Risse, unterliegen diesem Erholungsprinzip nicht.

Die Signalamplitude kann im Falle von Verletzungen kontinuierlich abfallen oder aber auch ganz verloren gehen. Dieser Signalverlust wird „Loss of Signal“ (LOS) genannt und ist in der Literatur definiert als Signalamplitude unter 100 Mikrovolt. Nerven, die diesen Wert unterschreiten und eventuell auch länger in diesem Zustand verbleiben, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko, dass postoperativ eine Stimmlippenlähmung resultiert. Auch ein Signalabfall unter 50% der Ausgangsamplitude geht laut aktueller Literatur mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Stimmlippenlähmung einher (1). Seit Beginn des IONM wurden prospektive und retrospektive Studien durchgeführt, um herauszufinden, ob dieses Verfahren die Rate der Stimmlippenlähmungen senken kann. Diese These konnte weitgehend bestätigt werden, insbesondere für die bilaterale Parese und bei Hochrisikoperationen. Weitere Kernfragestellungen richten sich nach dem konkreten Signalverhalten der Nerven bei drohendem Schaden, anhand welchem möglichst sichere Rückschlüsse auf die postoperative Funktion der Stimmlippen gezogen werden sollten. Diese haben besonders nach Einführung des C-IONM an Bedeutung gewonnen, da hier Amplituden- und Latenzwerte kontinuierlich beobachtet werden können.

1.2 Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der Amplituden- und Latenzwerte des Neuromonitorings. Diese werden in der Literatur bereits herangezogen, um relative oder absolute Grenzwerte zu definieren, die intraoperativ eine Hilfestellung zum Erkennen eines eingetretenen oder drohenden Nervenschadens und somit zu Konsequenzen während der Operation führen können. Insbesondere das LOS und der Signalabfall unter 50% mit begleitendem Latenzanstieg um 10% (sog. combined event) haben sich als Grenzwerte zur Prognose einer postoperativen Parese durchgesetzt. Anhand dieser Arbeit soll bestätigt bzw. kritisch hinterfragt werden, ob diese Grenzwerte sich in der vorliegenden Datenbank widerspiegeln oder sich möglicherweise andere Hinweise für eine postoperative Parese im Signalverhalten der Nerven ergeben. Hierfür werden normative Werte der Ausgangsamplitude und -latenz errechnet, der relative und absolute Signalabfall und Latenzanstieg im Vergleich von postoperativer Parese zu intakter Stimmlippenfunktion beurteilt und die Rate falsch negativer und falsch positiver Ereignisse untersucht. Hierbei soll insbesondere auf die für den Patienten gefährlicheren falsch negativen Ereignisse eingegangen und diese genauer betrachtet werden. Auch der Vergleich zwischen dem intermittierenden und

kontinuierlichen IONM soll hierbei beleuchtet werden.

Natürlich ist auch ein zentraler Aspekt die Untersuchung der Parese-Patienten, also der Fälle, bei denen eine postoperative Stimmlippenlähmung festzustellen war. Insbesondere Rückschlüsse auf das Signalverhalten sollen hier im Vordergrund stehen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Anatomische und Physiologische Grundlagen

Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ des menschlichen Körpers und liegt im ventralen Bereich des Halses. Sie besteht aus einem rechten und linken Schilddrüsenlappen, welche der Cartilago cricoidea und Cartilago thyroidea anliegen, sowie dem Isthmus, welcher vor dem 2.-4. Trachealknorpel liegt. Der sogenannte Lobus pyramidalis, ein Relikt des Ductus thyreoglossus, kann ebenfalls vorhanden sein (2).

Eine äußere, derbe Kapsel, sowie eine innere, zarte Kapsel begrenzen das etwa 25-30 g schwere Organ. Die Capsula externa, auch chirurgische Kapsel genannt, ist unter anderem bindegewebig mit der Lamina praetrachealis und über die Vagina carotica mit der A. carotis communis verbunden. Sie steht außerdem in enger Beziehung zum N. laryngeus recurrens. Die Capsula interna ist fest mit dem Schilddrüsengewebe verwachsen, Septen ziehen in das Gewebe hinein und unterteilen es in kleinere Läppchen. Zwischen diesen beiden Kapseln befindet sich eine bindegewebige Schicht, in welcher die Epithelkörperchen und wichtige Blutgefäße zu finden sind (2, 3).

Die Blutversorgung geschieht von kranial über die A. thyroidea superior aus der A. carotis externa und von kaudal über die A. thyroidea inferior aus dem Truncus thyrocervicalis. Möglich ist auch die Anlage der unpaaren A. thyroidea ima, welche entweder aus dem Truncus brachiocephalicus oder dem Aortenbogen abgeht.

Venös drainiert der Plexus thyroideus impar über die V. thyroidea inferior in die V. brachiocephalica. Des Weiteren wird venöses Blut auch über die V. thyroidea superior und Vv. thyroideae mediae in die V. jugularis interna drainiert (2-4).

Der regionäre Lymphabfluss geschieht über die Nodi lymphoidei thyroideae, der überregionale Lymphabfluss über die Nodi lymphoidei cervicales profundi (2).

Sie können in drei Lymphknotenstationen eingeteilt werden: die zervikozentrale, die zervikolaterale und obere mediastinale Lymphknotenstation. Chirurgisch ergeben sich hieraus vier Kompartimente: das zervikozentrale Kompartiment beidseits, das ipsi- und kontralateral zervikolaterale Kompartiment, sowie das mediastinal-infrabrachiozephale Kompartiment beidseits (4).

Parasympathisch und sensorisch wird die Schilddrüse über den N. laryngeus superior und N. laryngeus recurrens innerviert. Beide Nerven sind Äste des N. vagus. Sympathisch innerviert wird die Schilddrüse über ein Nervengeflecht, welches die

zuführenden Gefäße begleitet (2, 4).

Als endokrine Drüse produziert und speichert die Schilddrüse Thyroxin und Trijodthyronin. Diese Hormone beeinflussen auf diversen Wegen den Stoffwechsel des menschlichen Organismus. Sie tragen unter anderem zu der Regulation des Grundumsatzes bei und interagieren mit den Katecholaminen. Die Steuerung dieser Hormone gelingt durch einen Regelkreis mit dem Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) aus dem Hypothalamus und dem Thyroidea stimulierenden Hormon (TSH) aus der Adenohypophyse. Auch die Iod-Aufnahme und -speicherung für die Herstellung von Thyroxin und Trijodthyronin, sowie die periphere Deiodierung von Thyroxin zu Trijodthyronin spielen eine regulierende Rolle. Über die C-Zellen bildet die Schilddrüse außerdem Calcitonin (2, 5). Dieses Hormon greift unter anderem regulierend in den Calciumstoffwechsel ein (2).

2.1.1 Nervenverlauf im Gebiet der Schilddrüse

Für die Schilddrüsenchirurgie herausfordernd sind die Nerven, welche im Gebiet der Schilddrüse verlaufen. Hier kann es zu Verletzungen und somit zu entsprechend weitreichenden Folgen für den Patienten kommen.

Der N. laryngeus recurrens innerviert Trachea und Ösophagus, sowie die inneren Kehlkopfmuskeln, mit Ausnahme des äußeren M. cricothyroideus, und einen Teil der Kehlkopfschleimhaut. Zu den vom N. laryngeus recurrens innervierten Muskeln zählt auch der M. cricoarytenoideus posterior, welcher als wesentlicher Stimmritzenöffner fungiert (6 S.195). Der Nerv verläuft links als Schlinge um den Aortenbogen und rechts um die A. subclavia. Er zieht dann zwischen Ösophagus und Trachea aufwärts und verläuft dorsal der Schilddrüse. Der N. laryngeus recurrens kreuzt in seinem Verlauf die A. thyroidea inferior, der Verlauf ist jedoch sehr variabel (7). Die vorwiegend beschriebenen Varianten sind der Verlauf des RLN vor der A. thyroidea inferior (Typ A), der Verlauf zwischen Ästen der A. thyroidea inferior (Typ B), sowie der Verlauf hinter der A. thyroidea inferior (Typ C) (8).

Diese anatomischen Gegebenheiten stellen so beispielsweise beim Absetzen der unteren Polgefäße eine Verletzungsgefahr dar (2, 4). Auch der Zug bei Mobilisation des Schilddrüsenlappens kann Nervenschäden hervorrufen (9-11). Intraoperatives Neuromonitoring ermöglicht hier das Verfolgen des Nervens bis zum Eintritt in den Larynx (12).

Außer der Kreuzung mit der A. thyroidea inferior weist die anatomische Beziehung von

Nerv und Schilddrüse noch weitere Gefährdungsstellen auf: ein vorhandenes Zuckermandl-Tuberkulum, das Berry-Ligament, die laryngotracheale Einmündung des Nervs und die Mobilisation des oberen Schilddrüsenpols (9, 10, 13 S.98, 103 ff., 14). Diese kritischen Punkte sind vor allem bei atypischen Verläufen wichtig, beispielsweise durch vernarbtes Gewebe bei Rezidiveingriffen oder ausgeprägte Struma (12, 13 S.98, 103 ff.).

Eine besondere Gefährdung besteht bei der anatomischen Variante einer frühen extralaryngealen Teilung des N. laryngeus recurrens in einen motorischen, anterioren und einen sensiblen, posterioren Ast (15-17). Nicht nur die kritischen Punkte bei der A. thyroidea inferior und dem Berry-Ligament (17, 18) führen hier zu einer Verletzungsgefahr, sondern auch die falsche Identifikation des posterioren, sensiblen Asts als ganzen N. laryngeus recurrens. Tritt dieser Fall ein, ist die Verletzung des motorischen, anterioren Asts deutlich erhöht, da sich der Chirurg dieses Nervenastes folglich nicht bewusst ist und dieser Ast besonders sensibel auf Zugschäden reagiert (17, 19, 20).

Snyder et al. bestätigte in eine retrospektiven Studie, dass ein extralaryngealer, geteilter RLN besonders verletzungsgefährdet ist und insbesondere der anteriore, motorische Ast durch seinen dünneren Durchmesser und die enge Lagebeziehung zur posterioren Schilddrüse anfälliger ist (12, 20). Ein geteilter N. laryngeus recurrens gilt an sich bereits als Risikofaktor für passagere oder permanente postoperative Paresen (21). Ein Beginn des intraoperativen Neuromonitorings auf Höhe der A. thyroidea inferior ist somit von großer Bedeutung. Auch eine Reduktion der Stimulation auf 0,5 mA wurde vorgeschlagen, um den motorischen von dem sensiblen Ast (oder anderen Strukturen) zu unterscheiden (12).

Auch das seltene Vorkommen eines non-rekurrenten laryngealen Nervs muss dem Chirurgen bewusst sein (22). Das IONM kann helfen, diesen zu identifizieren und zu schonen. Hinweise liefern eine fehlende Signalantwort des distalen N. vagus und eine verkürzte Latenzzeit im EMG. Anhand dieser Hinweise können präparatorische Verletzungen des Nervs nach Möglichkeit verhindert werden (12, 13 S.104 ff.).

Der N. vagus verläuft am Hals in der Vagina carotica, bestehend aus A. carotis communis, der V. jugularis interna, Truncus sympathicus und Ganglion cervicale superius (2, 23). Dieser Nerv ist weniger gefährdet durch die chirurgischen Schritte der Thyreoidektomie, sondern durch die Präparation des Nervs für das kontinuierliche IONM (24).

Der Ramus externus des N. laryngeus superior (external branch of the superior

laryngeal nerve, EBSLN) innerviert den M. cricothyroideus und verläuft anatomisch eng mit der A. thyroidea superior. Er trägt bei der Stimmbildung zu Stimmhöhe und -umfang bei (6 S.196,201 ff., 13 S.105), eine Verletzung kann somit klinisch mit einer Rekurrensparese verwechselt werden. Die Gefahr einer Verletzung besteht vor allem bei der intraoperativen Präparation des oberen Pols und dem Absetzen der oberen Polgefäße, insbesondere bei großen Strumen und Gefäßen (4, 6 S.201-202, 13 S.105, 25).

Über Tubuselektroden kann häufig die Funktion des N. laryngeus superior innerhalb des Operationsgebietes überprüft werden. Nur gelegentlich ist auch die visuelle Identifizierung möglich, damit dieser Nerv bei der Präparation geschont werden kann (6 S.201 ff., 13 S.105). In 20% der Fälle kann der Nerv aufgrund eines subfaszialen Verlaufs nicht visualisiert werden (25). Es bestehen Empfehlungen, routinemäßig eine Nervenstimulation zur Identifizierung und Funktionsüberprüfung des EBSLN per IONM ergänzend zum N. laryngeus recurrens vorzunehmen (25, 26), auch wenn dies nicht zwingend gefordert wird. In vielen Fällen können das Zucken der cricothyroidalen Muskulatur und das ergänzend abgeleitete EMG über die Tubuselektroden zur groben Reizüberprüfung genutzt werden (25-27). Dies ist aber aufgrund des variablen anatomischen Verlaufs nicht in jedem Fall möglich.

2.2 Pathologien der Schilddrüse

Die Erkrankungen der Schilddrüse lassen sich in benigne und maligne Prozesse unterteilen.

Die häufigste Schilddrüsenpathologie ist die benigne Struma. Eine Struma kann sich diffus oder nodulär entwickeln und zu einer veränderten Stoffwechsellage führen.

Den Großteil der Schilddrüsenerkrankungen stellt die euthyreote blande Struma dar. Hier kommt es zu einer Volumenzunahme des Schilddrüsengewebes, meist aufgrund von ernährungsbedingtem Iod-Mangel und konsekutiv erhöhter TSH-Sekretion (28).

Die Größenzunahme kann soweit fortschreiten, dass Symptome wie Schluckbeschwerden oder Luftnot einen operativen Eingriff indizieren. Auch ein szintigraphisch kalter, sonographisch auffälliger Knoten kann eine Operationsindikation darstellen (4, 29).

Die Schilddrüsenautonomie tritt in Form nodulärer Knoten (solitär oder multifokal) oder diffus auf und kann durch Zunahme der Hormonproduktion in diesen Bereichen zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage führen (30).

Die dritte Gruppe der benignen Schilddrüsenerkrankungen sind die Thyreoiditiden. Ebenfalls zu einer hyperthyreoten Stoffwechsellage führt der Morbus Basedow als Form einer autoimmunen Thyreoiditis. Autoantikörper gegen die TSH-Rezeptoren (TRAK) führen dort zu einer Dauerstimulation und stören so die Regulation der Schilddrüsenhormone (30). Patienten können bei dieser Erkrankung die Merseburger-Symptomtrias mit Struma, Tachykardie und Exophthalmus zeigen (4).

Weitere Thyreoiditiden treten meist als bakterielle, subakute oder Hashimoto-Thyreoiditis auf. Die Hashimoto-Thyreoiditis ist hierbei hervorzuheben, da es pathogenetisch zu einem Eindringen von zytotoxischen T-Zellen und der Bildung von Thyreoperoxidase (TPO)-Antikörpern kommt. Hormonell bildet sich nach einer initialen hyperthyreoten Phase eine Hypothyreose aus. Diese Erkrankung ist assoziiert mit Lymphomen der Schilddrüse und dem papillären Schilddrüsenkarzinom (4).

Die häufigste maligne Erkrankung der Schilddrüse ist das Karzinom und zeigt zudem eine steigende Inzidenz (4). Die vier wichtigsten Karzinomtypen lassen sich in das papilläre und das follikuläre Karzinom (differenzierte Karzinome), das gering differenzierte Karzinom (PDTC, angesiedelt zwischen den differenzierten und undifferenzierten Karzinomen), das anaplastische (undifferenzierte) Karzinom und das medulläre Schilddrüsenkarzinom (ausgehend von den C-Zellen) klassifizieren.

Das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom gehören zu den differenzierten Karzinomen und haben eine vergleichsweise gute Prognose mit einer 10 Jahre-Überlebensrate von 75-90% (4). Sie gehen, ebenso wie das undifferenzierte anaplastische Schilddrüsenkarzinom, von den Follikelzellen aus (4). Das papilläre Karzinom ist das häufigste Schilddrüsenmalignom und metastasiert fast ausschließlich lymphogen. Im Gegensatz dazu steht das follikuläre Schilddrüsenkarzinom, welches vorwiegend hämatogen metastasiert (4).

Auch das gering differenzierte Karzinom metastasiert schon früh hämatogen und geht mit einer eher schlechten Prognose einher. Die schlechteste Prognose birgt jedoch das undifferenzierte anaplastische Karzinom, die Überlebensrate liegt bei weniger als 12 Monaten (4).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom nimmt eine Sonderstellung ein. Diese maligne Erkrankung geht von den C-Zellen der Schilddrüse aus, so dass Calcitonin als Tumormarker herangezogen wird. Dieses Karzinom tritt meist sporadisch auf, kann jedoch auch familiär im Rahmen des Syndroms der multiplen endokrinen Neoplasien (MEN 2) auftreten (4, 31).

2.3 Operationsverfahren

Die Schilddrüsenchirurgie setzt sich prinzipiell aus vier verschiedenen Strategien zusammen, welche meist offen-chirurgisch, zum Teil aber auch zunehmend minimal-invasiv praktiziert werden (4, 32). Die Eingriffe erfolgen meist in Intubationsnarkose mit Verwendung eines Elektrodentubus als Teil des IONM (4).

Die Enukeation beschreibt den kleinsten Eingriff in das Schilddrüsengewebe mit der Entfernung nur einzelner Knoten. Dieses Verfahren kann bei kleineren, glattbegrenzten Knoten angewendet werden, bei denen es keinen Anhalt für Malignität gibt (4, 32-34). Als subtotale Resektion wird ein Eingriff bezeichnet, bei welchem weniger als 4 ml eines Schilddrüsenlappens belassen werden (34). Bei diesem Verfahren wird oft das Gewebe im dorsalen Bereich belassen und somit der mitunter kritische Kontakt zum N. laryngeus recurrens sowie zu den Nebenschilddrüsen vermieden (4, 28, 33). Das Belassen der dorsalen Schilddrüsenanteile ermöglicht es, Komplikationen wie den postoperativen Hypoparathyreoidismus oder die Rekurrensparese zu vermeiden (13 S.26-27, 28). Diese Operationsstrategie wurde seit den 90er Jahren jedoch weitestgehend verlassen, da es häufig zu Rezidiven kam (33). Der Grund dieser Rezidive wurde im Belassen der dorsalen Schilddrüsen-Anteile vermutet, da diese Anteile zu einer erneuten Struma-Bildung führen konnten. Aufgrund nicht selten notwendiger Rezidiveingriffe entwickelte sich ein deutlicher Anstieg von Schilddrüsenoperationen mit fast-totaler oder totaler Resektion (33).

Die fast-totale (oder near-total) Lappenresektion beschreibt die Entfernung eines Schilddrüsenlappens mit weniger als 1 ml Restgewebe. Entsprechend gilt für die fast totale Thyreoidektomie ein Belassen von unter 2 ml Parenchym bei der Resektion beider Schilddrüsenlappen (34).

Die komplette Resektion eines oder beider Schilddrüsenlappen mitsamt dem Isthmus und Lobus pyramidalis ohne Belassen von Restgewebe wird als Hemithyreoidektomie bzw. Thyreoidektomie beschrieben (32, 34). Die Kombination einer Hemithyreoidektomie des einen Schilddrüsenlappens mit einer subtotalen Lappenresektion des anderen Schilddrüsenlappens wird als Riedel-Hartley-Dunhill Operation bezeichnet (34). Der Paradigmenwechsel von den nervenschonenderen Resektionsformen, wie der subtotalen Resektion, hin zu den radikaleren Resektionseingriffen bahnte durch das hierbei erhöhte Risiko für Verletzungen des N. laryngeus recurrens oder der Nebenschilddrüsen die weitere Erforschung von nervenschonenden Verfahren wie dem IONM (33).

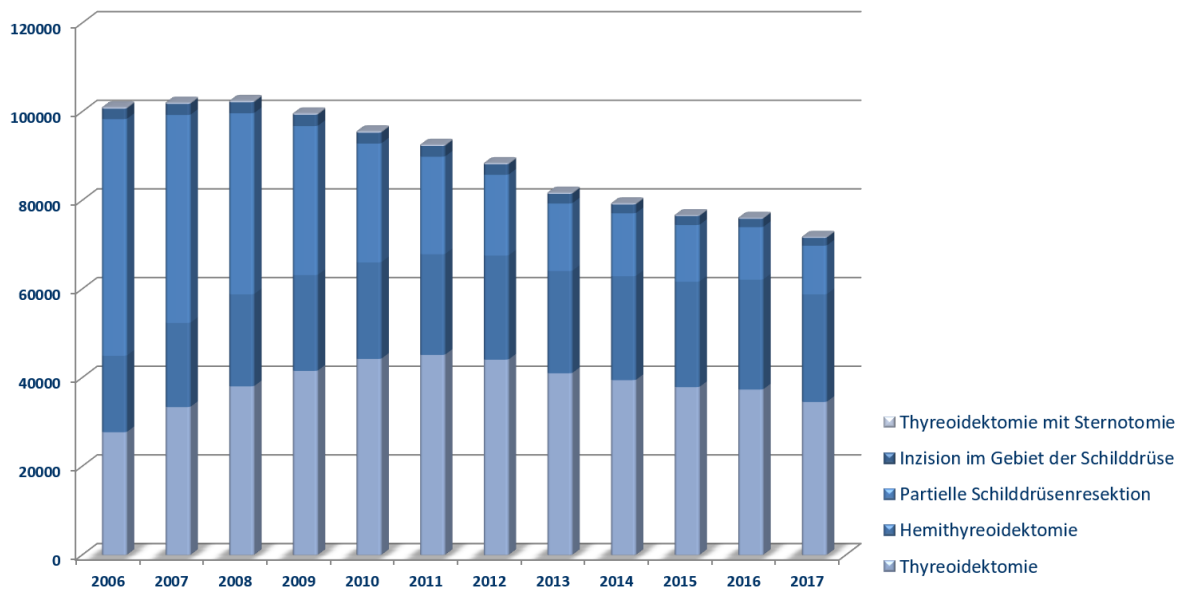


Abbildung 1: In den Jahren 2006 bis 2017 zeichnete sich in Deutschland ein Trend zu radikaleren Resektionsstrategien zur Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen ab. Während relativ mehr Hemithyreoidektomien und Thyreoidektomien durchgeführt wurden, nahm der Anteil partieller Schilddrüsenresektionen stetig ab (34)

2.4 Neurophysiologie der Nervenschäden

Neurophysiologisch gibt es unterschiedliche Läsionsarten peripherer Nerven. Nach Seddon (1943, (35)) wird unterschieden zwischen Neurapraxie, Axonotmesis und Neurotmesis.

Neurapraxie beschreibt eine primäre Markscheidenläsion, ohne dass Axone oder Nervenscheiden durchtrennt werden und entspricht einem fokalen Leitungsblock. Ursächlich hierfür sind vor allem Schädigungen durch Druck und Volumenzunahme bei Ödem- oder Hämatombildung. Die periphere Erregbarkeit bleibt durch den Kontinuitätserhalt der Axone und Nervenhüllen erhalten, die Nervenleitungsgeschwindigkeit nimmt ab (35-37). Auch Schädigungen durch leichten Zug oder während der Präparation können eine Neurapraxie bedingen. Der Nerv erholt sich dann meist nach Entlastung wieder (6 S.203, 9, 38). Das IONM zeigt bei der Neurapraxie meist schon intraoperativ einen Signalabfall und einen Anstieg der Latenz, eine Erholung des Nerven ist in den meisten Fällen innerhalb von Minuten bis Wochen gegeben (13 S.109, 37). Die Reizantwort ist nach Regeneration meist normal (35).

Als Axonotmesis verstanden wird eine Nervenläsion, bei welcher eine Verletzung der Axone mit einer Kontinuitätsunterbrechung einhergeht, die Nervenscheiden hiervon jedoch unbeeinträchtigt bleiben. Dieses Verletzungsmuster ist typisch bei Quetschungen, Dehnungs- oder Zerrungstraumata. Die axonale Schädigung führt zur

sogenannten Wallerschen Degeneration mit einer Abnahme der peripheren Erregbarkeit distal der Verletzung. Eine Re-Innervation und somit Reparatur des Nervs ist häufig gegeben und wird mit einem Zeitfenster von Monaten bis Jahre beschrieben (35-37, 39). Die Reizantwort ist nach Regeneration normal bis vermindert (35).

Neurotmesis entspricht der partiellen oder kompletten Kontinuitätsunterbrechung von Axonen und Nervenscheiden. Dieses Verletzungsmuster tritt unter anderem bei Schnittverletzungen oder Nervenresektionen auf (36, 37). Eine Re-Innervation kann operativ durch eine primäre Anastomose probiert werden (6 S.203).

Bei den Läsionsarten Axonotmesis und Neurotmesis kann es intraoperativ auch bei einem adäquaten IONM-Signal bleiben und eine klinisch manifeste Schädigung mit einer Latenz eintreten (13 S.109). Auch kann es zu Mischtypen dieser Läsionsarten kommen (36).

In der Schilddrüsenchirurgie ist die Kenntnis des vorliegenden Schädigungsmusters besonders wichtig, um frühzeitig reagieren und eventuellen Schäden vorbeugen zu können (10, 15, 37). Dionigi et al. (37) schlussfolgern aus einer Studie mit 281 Fällen mit verletztem N. laryngeus recurrens während Schilddrüsenoperationen und postoperativer Einschränkung der Stimmlippenfunktion, dass die unterschiedlichen Verletzungsmuster (Zug, Druck, thermisch bedingt, akzidentielles Klammern, Einklemmung durch Ligatur, Sog und Nervenresektion) verschiedene Veränderungen am Nerven und unterschiedliche Erholungszeiten mit sich bringen. Das häufigste Verletzungsmuster ist die Schädigung durch Zug (1, 9, 10, 15). Verletzungen durch Zug würden laut Dionigi et al. (37) mit einer signifikant kürzeren Erholungszeit einhergehen als Verletzungen anderer Genese, wie beispielsweise thermisch oder Druck-bedingte Schäden. Die Studie wurde ergänzt durch ein experimentelles Schweine-Modell, welches zeigen konnte, dass Verletzungen durch Zug mit nur leichten histologischen Veränderungen des Nervs einhergehen. Eine weitere Aussage des Papers ist, dass eine permanent eingeschränkte Stimmlippenfunktion (hier definiert als Ausbleiben der Erholung nach 12 Monaten) nur selten bei Nervenschäden auftritt, welche visuell nicht zu detektieren und nur per intraoperativem Neuromonitoring erkennbar sind. Im Gegensatz dazu seien permanente Paresen verhältnismäßig häufig bei Verletzungen des N. laryngeus recurrens, die visuell zu erkennen sind. Auch Snyder bestätigt durch eine retrospektive Studie, dass bei anatomisch intaktem Nerv eine Erholung innerhalb von ein paar Monaten zu erwarten ist (20).

Die Neurophysiologie der Schäden peripherer Nerven in Bezug auf die

Schilddrüsenchirurgie ist schwer vorhersehbar und noch nicht ausreichend erforscht. Das IONM gewinnt in dieser Thematik als protektives Instrument an Gewicht, da vor allem die indirekten Schädigungen, wie oft solche durch Zug oder Druck, visuell nicht detektierbar sind (6 S.200 ff. , 10, 13 S.103 ff., 20). In einer retrospektiven Studie von Snyder et al (20) konnte bestätigt werden, dass die meisten Verletzungen des RLN trotz eines visuell intakten Nerven entstehen und die zugrundeliegenden Mechanismen, insbesondere Neurapraxie durch Zug, oft bereits intraoperativ identifiziert werden können.

2.5 Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie

Seit den 1990er-Jahren hat sich in der Schilddrüsenchirurgie das intraoperative Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens etabliert und sich zusammen mit der visuellen Identifikation zum Goldstandard in Deutschland entwickelt (9, 13 S.88, 15, 17, 40, 41). Grund hierfür ist die anatomisch enge Lagebeziehung zwischen Drüsengewebe und Verlauf des Nerven, welche Komplikationspotenzial mit Folgen wie der postoperativen Stimmlippenparese darstellt. Durch den Paradigmenwechsel von der subtotalen Thyreoidektomie hin zur fast-totalen bzw. Thyreoidektomie in den 90er Jahren wuchs der Bedarf an nervenschonenden Operationstechniken (33). Da es durch allein visuelle Identifizierung kaum möglich ist vor allem indirekte Nervenschäden intraoperativ vorauszusehen oder zu beobachten, ist das IONM ein wichtiges Hilfsmittel um Komplikationen wie beispielsweise die bilaterale Rekurrensparese zu vermeiden (6 S.200 ff.). Es ist somit eine Hilfestellung für den Chirurgen, die Nerven nicht nur visuell, sondern auch elektromyographisch zu identifizieren und ihren Verlauf und ihre Funktionalität indirekt zu überprüfen (17, 18, 41-43). Durch die im Idealfall möglichst frühe Detektion von Nervenschäden wird dem Chirurgen ermöglicht intra- und postoperative Konsequenzen zu ziehen, um somit weiterführende Schäden und Komplikationen zu verhindern oder abzuschwächen (20, 37). Vor allem bei voroperierten, vernarbten Verhältnissen oder malignen Erkrankungen kann die Identifizierung der N. laryngeus recurrens erst durch das IONM möglich sein (6 S.200, 13 S.103, 17, 43).

Technisch besteht das IONM aus Stimulationsgerät, Ableitungselektroden und einem Monitor. Als Stimulationsgeräte können uni- oder bipolare Handsonden verwendet werden. Bei dem kontinuierlichen IONM wird als zusätzliches Stimulationsgerät eine zirkuläre Sonde verwendet, welche um oder an den Nervus vagus platziert wird. Die

Stimulation erfolgt in der Standardanwendung mit 1-2 mA. Die Ableitungselektrode ist entweder bereits im Tubus integriert oder wird diesem aufgeklebt. Ein Widerstand von ungefähr 5 k Ω wird angestrebt. Die korrekte Tubusposition, die intraoperative Überprüfung und gegebenenfalls Kontrolle derselben bedarf einer engen Zusammenarbeit des Chirurgen und Anästhesisten, um ein adäquates IONM zu gewährleisten (6 S.199, 13 S.93 ff., 41). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung von Nadelelektroden, welche zwar tubusunabhängig und meist signalstärker sind, jedoch auch eine größere Invasivität mit sich bringen (43, 44). Die elektromyographische Signalantwort wird in Begleitung eines akustischen Signals visuell über den Monitor dargestellt (13 S.91 ff.).

Das IONM beinhaltet prinzipiell das Prüfen der EMG-Signale des N. vagus und N. laryngeus recurrens der operativ zugewandten Seite jeweils vor und nach der Resektion des Gewebes. Die möglichst frühe Kontrolle des N. vagus (V1) dient der Funktionskontrolle der gesamten IONM-Einheit, der korrekten Tubusposition (bei Verwendung von Tubuselektroden) und der Integrität der gesamten Reizweiterleitung. Das folgende Stimulieren des N. laryngeus recurrens (R1) ermöglicht die Funktionskontrolle des lokalen Nervenabschnitts und kann helfen, den Nerv und seinen Verlauf zu identifizieren. Die nach der Resektion durchzuführende Stimulation des N. laryngeus recurrens (R2) dient der erneuten Funktionsprüfung des Nervs, kann jedoch nur Aufschluss über den lokalen Abschnitt der Reizweiterleitung geben. Die abschließende Stimulation des N. vagus (V2) sollte als letzter Schritt der Manipulation im Operationsgebiet durchgeführt werden und ermöglicht einen Rückschluss auf die Integrität der gesamten Nervenstrecke (11, 13 S.93 ff, 41). Wiederholte Stimulationen des N. laryngeus recurrens dienen der anatomischen und funktionellen Verlaufskontrolle (11).

Die Amplituden- und Latenzzeiten des IONM können Auskunft über die Funktion des Nervs geben - insbesondere Veränderungen in diesen Werten lassen Rückschlüsse auf Verletzungen und gegebenenfalls zu erwartenden Paresen zu (43).

Der Begriff „Loss of signal“ (LOS) beschreibt, unter der Voraussetzung eines initial intakten Signals und trockenen Operationsfelds, den Amplitudenabfall unter 100 μ V oder den vollständigen Signalverlust (13 S.107 ff., 41). Es wird unterschieden zwischen LOS Typ 1, welches einen lokalisierten Schaden am N. laryngeus recurrens beschreibt, und LOS Typ 2, welches für einen globalen Schaden der gesamten Nervenleitstrecke steht. Typ 1 tritt häufiger bei direktem Verletzungsmuster durch beispielsweise Ligaturen, Clips, Klemmen oder Hitze auf, wohingegen ursächlich für

Typ 2 typischerweise indirekte Schäden sind, zum Beispiel durch Zug am Nerven (9, 13 S.107 ff., 16, 41). Wichtiges Hilfsmittel zur Unterscheidung ist die Handsonde, mit welcher durch eine Stimulation des N. laryngeus recurrens an unterschiedlichen Stellen und einer ergänzenden Stimulation des ipsilateralen N. vagus eine Differenzierung zwischen LOS Typ 1 und Typ 2 und insbesondere bei Typ 1 eine zeitnahe Identifizierung des Problems möglich ist (9, 13 S.97 ff, 43).

Dem LOS Typ 1 liegen meist schwerwiegendere Schäden als Type 2 zugrunde (45). In einer prospektiven multizentrischen Studie mit 115 Patienten (1) wurde eine postoperative Parese-Rate unter LOS von 81,7% beschrieben und waren häufiger durch Typ 1 Verletzungen bedingt. LOS Typ 1 wiesen insgesamt eine längere Erholungszeit bei schnellerem Verletzungsmechanismus auf (1, 45).

Die Stimulationssignale werden nach Beurteilung der postoperativen Stimmlippenfunktion in folgende Ereignisse eingeteilt: Als richtig negatives Ereignis wird eine intakte Stimmlippenfunktion bei intaktem Stimulationssignal bezeichnet. Folglich entspricht ein falsch negatives Ereignis einer Stimmlippendysfunktion bei intaktem intraoperativen Stimulationssignal. Als richtig positiv bezeichnet werden Ereignisse, bei denen ein intraoperativ aufgetretener Signalverlust mit einer postoperative Stimmlippendysfunktion einhergeht. Entsprechend beschreibt ein falsch positives Ereignis den intraoperativen Signalverlust trotz postoperativ intakter Stimmlippenfunktion (13 S.92, 40, 43, 46).

Die Sensitivität des IONM wird nach dem Jahr 2006 mit über 60% bei einer Parese-Rate von etwa 2,4 % angegeben (17, 44, 47).

Der negative prädiktive Wert des IONM erreichte in der Literatur meist Werte von 90 - 100%, was die Vorhersagekraft dieser Methode bei negativen Ereignissen betont. Der positive prädiktive Wert lag jedoch meistens deutlich darunter und variierte stark (17, 43, 46, 48, 49). Dies kann eine unnötige zweite Operation bei Patienten mit geplanter Thyreoidektomie und Signalabfall auf der ersten Seite bewirken (48).

Aufgrund der selten auftretenden Paresen sind die NPV und Spezifität hoch und die PPV und Sensibilität entsprechend niedriger (49).

Für den Chirurgen ist intraoperativ vor allem wichtig, ein richtig oder falsch positives Ereignis zu unterscheiden. Bei signifikantem Signalabfall oder -verlust wird ein Fehleralgorithmus empfohlen, um mögliche Ursachen des Signalverlusts zu überprüfen und nach Möglichkeit zu beheben. Tritt also ein positives Ereignis auf, insbesondere initial ohne vorangegangenes Trauma, sollte ein sogenanntes Troubleshooting die folgenden Punkte abdecken: In den internationalen Leitlinien von

Randolph et al. (41) wird zur Unterscheidung einer Fehlerquelle auf der Stimulations- oder Monitorseite ein Zucken der laryngealen Muskulatur auf eine Stimulation hin überprüft. Ist diese erkennbar, kann auf einen Fehler auf der Monitorseite rückgeschlossen werden. Bestätigend kann hierfür der kontralaterale N. vagus stimuliert werden. Hier würde es demnach ebenfalls zu keiner adäquaten Signalantwort kommen. Es sollte nun zunächst die Tubusposition überprüft werden. Diese Fehlerquelle ist die häufigste Ursache für primär negative Stimulationsantworten, aber auch technische Probleme können ursächlich sein. Lässt sich kein laryngeales Zucken auslösen, gibt die Kontrolle des kontralateralen N. vagus Hinweise darauf, ob es sich um einen neuronalen oder technischen Schaden handelt. Bei normalem Signal muss ein Nervenschaden in Betracht gezogen werden, bei ausbleibendem Signal ist neben einer beidseitigen Rekurrensparese auch ein technischer Defekt der Stimulationseinheit möglich. Bei Ausbleiben einer beidseitigen adäquaten Signalantwort kann auch eine Relaxationsprüfung durch den Anästhesisten durchgeführt werden, da Muskelrelaxanzien eine Reizweiterleitung verhindern können. Auch das Vorhandensein eines nicht-rekurrenten N. laryngeus inferior sollte früh als Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Sollte durch diesen Fehleralgorithmus keine Ursache für das positive Ereignis gefunden worden sein, sind als Erklärungen unter anderem eine nicht entdeckte präoperative Parese, ein Intubationsschaden der Stimmlippen oder ein Präparationsschaden des N. vagus oder N. laryngeus recurrens möglich (13 S.96 ff., 41). Die Indikation für eine Operation der Gegenseite während derselben Operationssitzung sollte in diesem Falle kritisch gestellt werden, da die Gefahr einer bilateralen Stimmlippenparese deutlich erhöht wäre (13 S.108).

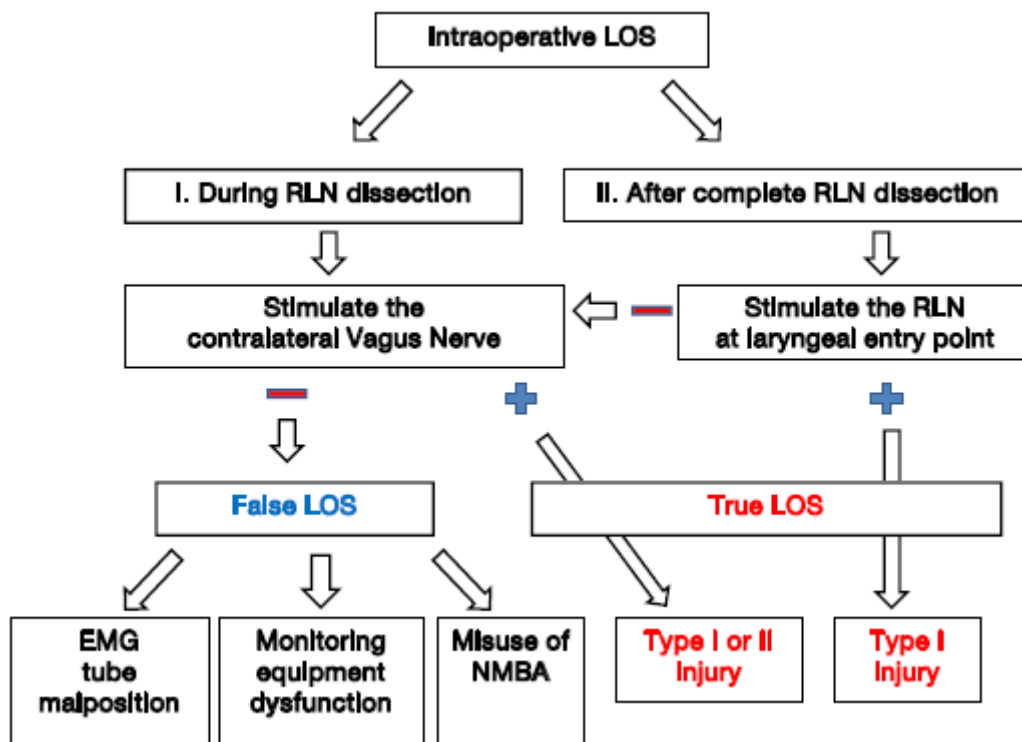


Abbildung 2: Fehleralgorithmus bei intraoperativem LOS. (34)

Die Anwendung des IONM bei Patienten mit vorbestehender Stimmlippenparese wird nicht empfohlen, da sich in 10% der Fälle trotz weiterhin paretischer Stimmlippe ein normales EMG darstellt und es somit nicht zuverlässig für eine intraoperative Strategieentscheidung herangezogen werden kann (11, 50).

Durch die Notwendigkeit der Freilegung des N. vagus für das IONM ergeben sich mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen. Diese beruhen insbesondere auf einer Verletzung des Nervs selbst, sowie dem Auslösen vagaler Reaktionen am Patienten. Dies wären beispielsweise hämodynamische Veränderungen im Blutdruck und Puls, Bronchospasmen, Arrhythmien und Asystolien oder gastrointestinale Symptome. Die Unterscheidung zwischen Anästhesie-bedingten Reaktionen des autonomen Nervensystems und IONM-bedingten vagalen Reaktionen ist nicht sicher möglich (51). Ulmer et al. dokumentierte einen erhöhten Vagotonus während des C-IONM ohne relevante hämodynamische Konsequenzen (52).

Die technische Fertigkeit des Freilegens gilt, insbesondere in Hinblick auf die ohnehin oft aufwändigen Schilddrüsenoperationen, als nicht schwierig (9). Insgesamt gilt das Verfahren als risiko- und komplikationsarm (9, 38, 51, 53).

Die Etablierung des IONM führte über die Jahre hinweg zu einer geringeren Rate von Stimmlippenparesen insgesamt und erwiesenermaßen zu einer sicheren Möglichkeit permanente bilaterale Paresen zu vermeiden (40, 43, 54, 55). Außerdem konnte

gezeigt werden, dass das IONM als Ergänzung zur optischen Darstellung des N. laryngeus recurrens der alleinigen optischen Darstellung überlegen ist (17, 18, 41). Unter Verwendung des IONM zeigte sich eine niedrigere Rekurrenspareserate bei technisch aufwändigeren Eingriffen, wie Rezidiveingriffen oder bei malignen Prozessen mit Lymphadenektomien (17, 20, 43, 56). Trotzdem sollte die Methode nicht selektiv angewendet werden, da sich schwierige Verhältnisse auch erst intraoperativ zeigen können, wie zum Beispiel ein bifaszikulärer RLN, ein Tuberkulum Zuckerkandl, ein anderweitig atypischer Nervenverlauf oder ein non-rekurrenter Nervus laryngeus inferior (11). Bei Ersteingriffen aufgrund benigner Strumen konnte diese Senkung bisher nicht nachgewiesen werden, einzelne Literaturbeiträge zeigen jedoch eine Reduktion passagerer Stimmlippenparesen unter Verwendung des IONM (13 S.88, 17).

Zusätzlich lässt sich ein Zusammenhang zwischen sinkender Stimmlippenpareserate unter IONM und steigenden Fallzahlen der Krankenhäuser erkennen (56). Dies lässt vermuten, dass für die Anwendung des IONM eine gewisse Regelmäßigkeit in der Anwendung sinnvoll ist, damit sich die Vorteile dieses Verfahrens durchsetzen können (56). Grundsätzlich erweist es sich weiterhin als schwierig, eine statistisch signifikante Senkung der postoperativen unilateralen permanenten Paresen durch das IONM zu beweisen, da dieses Ereignis sehr selten ist (43, 48).

2.5.1 Intermittierendes Neuromonitoring

Das oben beschriebene Vorgehen entspricht dem Prinzip des intermittierenden IONM. Die Stimulation des Nervus laryngeus recurrens erfolgt zur Identifikation und Funktionsprüfung, die Stimulation des Nervus vagus gibt Aufschluss über die Funktionalität der gesamten Nervenleitstrecke. Da diese Stimulationen nur Momentaufnahmen sind und Lücken in der Integritätsprüfung auftreten, kann durch dieses Verfahren meist kein Nervenschaden antizipiert werden und ein aufgetretener Nervenschaden hauptsächlich nur nach dem ursächlichen Vorfall detektiert werden (9, 13 S.92, 15, 24, 43). Bei segmentaler Schädigung kann mit der Handsonde der Ort der Verletzung identifiziert und dieser zügig entlastet werden (57).

Zusammenfassend trägt das intermittierende IONM durch frühe und sichere Identifizierung des N. laryngeus recurrens sowie durch die Bestätigung der Nervenintegrität zum Schutz desselben bei (58, 59). Vor allem bei geplanter bilateraler Resektion hilft dieses Verfahren das Risiko einer bilateralen Rekurrensparese zu

reduzieren. Der hohe negative prädiktive Wert dieser Methode bietet dem Chirurgen Sicherheit zu entscheiden, ob eine gefahrlose Resektion der Gegenseite möglich ist (14, 40, 43). Frühe EMG-Veränderungen hingegen werden nicht durch das intermittierende IONM repräsentiert (9, 17, 41, 43). Ein frühzeitiges Eingreifen im Verletzungsprozess und das mögliche Abwenden einer Nervenverletzung ist somit oftmals nicht gegeben (9, 60).

2.5.2 Kontinuierliches Neuromonitoring

Das intermittierende IONM trägt auf verschiedene Weise zum Schutz des RLN bei, hat jedoch auch Grenzen, die das kontinuierliche IONM erweitern sollte (31).

Das Prinzip des kontinuierlichen IONM beruht auf einer gepulsten Stimulation des N. vagus mit wählbarer Frequenz. Das herkömmliche intermittierende IONM wird also durch eine kontinuierliche Stimulationssonde am N. vagus ergänzt. Diese kann uni- oder bilateral eingesetzt werden. Die Sonde wird entweder dem Nerv anliegend platziert oder aber als zirkumferente Sonde um den freipräparierten Nerv angelegt. Bewährt hat sich trotz des höheren Präparationsaufwandes und somit unter Umständen größeren Verletzungsrisikos, die zirkuläre Vagussonde, da diese wenig Dislokationspotential und sichere Ableitungssignale aufweist (13 S. 99 ff, 24). Für die gepulste Stimulation des N. vagus mit 1-2 mA werden keine nachteiligen vagalen Nebenwirkungen, beispielsweise zentrale kardiale, pulmonale oder gastrointestinale Effekte, erwartet (9). Die parallele Anwendung von Handsonden wird durch den Einsatz der Vagussonde nicht ersetzt und ist bei allen Herstellern gegeben (13 S.99 ff.). Unterstützt wird diese Methode durch eine softwarebasierte intraoperative Auswertung der Veränderungen des elektromyographischen Signals. So erhält der Chirurg beispielsweise akustisches und visuelles Feedback über die Veränderungen der Funktionalität des Nervs anhand von Amplituden- und Latenzwerten in Kombination mit einer Graphik. Dieses Verfahren ermöglicht so, den RLN in Echtzeit zu beobachten (13 S.92 ff., 24).

Wichtige Voraussetzungen für den Einsatz des C-IONM sind eine korrekte Lage der Tubuselektroden, ausreichend starke Ausgangs-Amplituden des EMG $> 500 \mu\text{V}$, ein Stimulationstakt von 1-6 Stimulationen/sec und sinnvoll eingestellte Alarmgrenzen. Die Alarmgrenzen werden empfohlen auf $> 50 \%$ Signalabfall im Verhältnis zum Ausgangswert und $> 10\%$ Zunahme der Latenzzeit einzustellen, da Daten in der Literatur darauf hinweisen, dass eine synchrone Veränderung von Signalabfall und

Latenzzeit einem Signalverlust und somit Nervenschaden vorausgehen (9, 13 S.99 ff.). Ziel des kontinuierlichen Monitorings als Ergänzung zum I-IONM ist, durch das Darstellen der progredient abfallenden Amplituden- und ansteigenden Latenzwerte ein zuverlässiges Feedback zu intraoperativ auftretenden, meist durch Zug verursachten Verletzungen zu geben und dem Operateur somit zu ermöglichen, manifeste Verletzungen und konsekutive Paresen durch eine adäquate Reaktion, beispielsweise durch Entlastung des Nervs, zu verhindern oder zu minimieren (9, 16, 24). Dies ist im Vergleich zum I-IONM ein Vorteil, da dieses nur den bereits entstandenen Nervenschaden detektieren kann, statt ihn zu verhindern (9). Besonders relevant ist dies in dem Fall der Neurapraxie, wohingegen sich bei Neurotmesis oder Axonotmesis weniger Möglichkeiten ergeben, den Schaden zu beheben (24). Insbesondere bei Typ 2 Verletzungen kann das C-IONM dem Chirurgen die Möglichkeit geben zu reagieren und den Nerven von dem Zug oder Druck, der auf ihn einwirkt, zu entlasten (61). Schneider et al. (38) beobachtete zwischen 2011-2013 in einer retrospektiven Studie mit 1526 Patienten, die aufgrund einer benignen Struma operiert wurden, kein Auftreten von permanenten Paresen unter C-IONM und eine Rate von 0,4% unter I-IONM.

Zusammenfassend ermöglicht die kontinuierliche Vagus-Stimulation die Funktionskontrolle der gesamten Nervenleitstrecke. Die Technik lässt somit sichere Rückschlüsse auf die RLN-Funktion und –Integrität zu und ermöglicht dem Chirurgen, auf drohende Nervenschäden reagieren zu können. Selbst sehr proximale Läsionen können so erkannt werden (13 S.92 ff., 41).

2.6 Strategiewechsel

Der Sinn des IONM als Ergänzung zur visuellen Identifikation ist seine protektive Funktion. Diese ergibt sich einmal in der frühen und sicheren Identifizierung der entsprechenden Nerven und deren möglicherweise atypischen Verläufe. Zum anderen soll dem Chirurgen ermöglicht werden, auf Signalveränderungen/-verluste durch adäquate Strategieanpassung der Operation zu reagieren und eine drohende (bilaterale) Rekurrensparese zu verhindern.

Ein bewährter Strategiewechsel, der sich hieraus ergibt, ist der Verzicht auf die gleichzeitige Operation der Gegenseite bei Signalverlust auf der zuerst operierten Schilddrüsenseite (15, 24). Nach Auftreten eines IONM-Ereignisses und Ausschluss von Fehlerquellen, wird in der Literatur die Kortikoid-Applikation und eine gewisse

Wartezeit zur Entlastung empfohlen (13 S.108). Liegt weiterhin ein Signalabfall oder -verlust vor, sollte die Indikation zur Operation der Gegenseite kritisch geprüft werden, da das Risiko einer zumindest transienten Parese sehr hoch ist (13 S.108). Mögliche Optionen des Strategiewechsels sind eine zweizeitige oder auch eine weniger umfassende Operation der Gegenseite (9, 13 S.108, 14, 40). In Ausnahmefällen kann diagnoseabhängig trotz Signalverlust eine Thyreoidektomie in Betracht gezogen werden (14). Der IONM-induzierte Strategiewechsel bei Signalausfall auf der ersten Seite konnte die bilaterale Pareserate signifikant reduzieren (55).

Durch Einführung des C-IONM ergeben sich neue Möglichkeiten des Strategiewechsels, da eine Reaktion des Chirurgen auf einen beginnenden Signalabfall direkter und frühzeitiger möglich ist. Bei drohender Nervenverletzung mit EMG-Veränderungen wird vorgeschlagen 20 min zu warten, um den Nerv durch das Pausieren manipulierender Maßnahmen zu entlasten und die Erholung des EMG zu ermöglichen (9, 38, 40, 62). Bei folgender Normalisierung des EMG-Signals wird die Erholung des entsprechenden Nervs vermutet (14). Länger als 20 min sollte jedoch nicht gewartet werden, da eine Erholung der Nervenfunktion hiernach nicht mehr wahrscheinlich ist (14, 45). Die Literatur gibt Hinweise darauf, dass bei einem großen Teil der Patienten mit intraoperativen EMG-Veränderungen, die auf einen drohenden Nervenschaden hindeuten, sich das EMG nach einem chirurgischen Manöver wie beispielsweise dem Pausieren der manipulierenden Maßnahmen, wieder erholt (9, 38, 62). Bei bereits vorbestehender Parese sollte genau abgewogen werden, ob eine erneute Operation notwendig ist, da es aufgrund des voroperierten Situs mit narbigen Veränderungen zu Komplikationen und erhöhter Gefahr der Nervenverletzung kommen kann (11, 34).

Die Kortikoid-Gabe bei Signalverlust wird kontrovers diskutiert, scheint jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Rate der passageren und permanenten Paresen zu haben (63, 64). Beschrieben wurde hingegen eine verkürzte Erholungszeit bei passageren Paresen (1).

2.7 Postoperative Stimmlippenfunktion

Die zentralen Reize für die Stimmbildung werden über den N. vagus weitergeleitet und enden mit der motorischen Innervation der intrinsischen laryngealen Muskulatur. Die folgende Kontraktion dieser Muskeln führt zu Schwingungen der Stimmbandschleimhaut und wird unter anderem geregelt durch Muskelspannung,

Dehnbarkeit der Stimmbänder und Aerodynamik der subglottischen Luft. Entsprechend kann die Stimmbildung auf vielen Ebenen gestört werden, sei es muskulär, neural, vaskulär, durch Beeinträchtigung der Schleimhaut oder des laryngealen Knorpelgerüsts. Auch die infrahyoidale Muskulatur hat einen Einfluss auf die Phonation, insbesondere das Singen, aber auch auf den Atmungsablauf, das Gähnen und Schlucken. Beobachtet wurden bei Verletzungen dieser Muskelgruppe keine bis vorwiegend passagere Auswirkungen auf die Stimmbildung bei nicht-professionellen Stimmnutzern (6 S.195 ff.).

Im Fall einer postoperativen Stimmlippendysfunktion sollte zwischen verschiedenen Störungsbildern unterschieden werden:

Die klinische Stimmstörung umfasst jegliche Dysphonie. Zunächst kann die postoperative Laryngoskopie zur Unterscheidung einer Stimmlippenparese oder nicht-paretischen Stimmfunktionsstörung beitragen. Die postoperative laryngoskopische Kontrolle wird in der Regel zwischen dem ersten und zweiten postoperativen Tag durchgeführt. Bei pathologischem Befund werden Kontrollintervalle von sechs bis acht Wochen empfohlen (13 S.110). Die Literatur definiert eine postoperative Stimmlippenparese nach sechs bzw. 12 Monaten ohne Rückbildung als permanent (13 S.27, 37). Risikofaktoren für eine Stimmlippenparese stellt das Resektionsausmaß, sowie die Erfahrung des Operateurs und die intraoperative Nervendarstellung dar (13 S.27 ff.).

Die Laryngoskopie hat sich als sehr sensitive Methode erwiesen, abnorme Stimmlippenbewegungen aufgrund von Nervenverletzungen zu diagnostizieren. In der Laryngoskopie sollten sich die gesunden Stimmlippen in Ruhe und Bewegung symmetrisch verhalten (6 S.208). Wird eine Stimmlippenparese diagnostiziert, ist das nächste wichtige Unterscheidungsmerkmal eine neurogene und nicht-neurogene Ursache. Beide zugrundeliegende Schädigungen können iatrogen verursacht oder bedingt durch die Grunderkrankung sein (6 S.202 ff.).

Eine Dysphonie neurogener Ursache beruht meist auf Verletzungen des N. laryngeus recurrens, N. vagus oder des EBSLN. Eine Lähmung des N. laryngeus recurrens würde sich typischerweise in einer Paramedianstellung des ipsilateralen Stimmbandes präsentieren. Bei zusätzlicher Verletzung des R. externus des N. laryngeus superior, befindet sich die betroffene Stimmlippe in einer sogenannten intermediären Stellung. Ist der N. vagus betroffen, wird eine Position zwischen der intermediären und paramedianen Stellung der Stimmlippe erwartet. Die einseitige Rekurrensparese ist der häufigste Grund eines Stimmlippenstillstands und kann klinisch in Heiserkeit,

Reduzierung der Stimmintensität, verkürzter Phonationsdauer und Einschränkung der Belastungsatmung münden. Auch eine alleinige Schädigung des R. posterior ist möglich. Diese führt zu einer Lähmung des M. posticus und einer Paramedianstellung der betroffenen Stimmlippe, jedoch mit aktiver Restbeweglichkeit. Eine Lähmung des N. vagus geht mit einer gravierenderen und schlechteren Prognose einher (65).

Bei persistierender Stimmstörung und Verdacht auf nicht-neurogene Stimmbandlähmung ist eine erweiterte Diagnostik mittels alternativer Untersuchungsmethoden wie der Stroboskopie, dem intra- oder extralaryngealem EMG oder dem Spiral-CT mit 3D Rekonstruktion nötig. Diese Techniken erlauben zwischen neural oder mechanisch bedingten Schädigungen zu unterscheiden (6 S.208 ff., 65). Zu den häufigsten nicht-neurogenen Ursachen einer gestörten Stimmlippenfunktion gehören die Aryknorpelfixation oder -luxation, in- und extubationsbedingte Fixation der Stimmlippen und sonstige Intubationstraumen (6 S.207 ff., 65).

Viele postoperative Veränderungen der Phonation sind nicht-neurologischer Natur. Mögliche nicht-neurologische Ursachen einer Dysphonie im Larynx-Bereich können beispielsweise entzündlicher Genese sein. Die Entzündung aufgrund der Grunderkrankung kann auf neurale Strukturen übergreifen, aber auch auf den Endolarynx, das Larynxskelett oder die Muskulatur. Auch die Intubation an sich kann eine postoperative Beeinträchtigung der Stimme verursachen, beispielsweise durch direkte Verletzungen der Stimmbänder, Ausbildung eines Ödems oder Granulomen. Einen weiteren Einflussfaktor bildet die Störung der laryngealen Mechanik durch Verletzungen des extralaryngealen Gerüsts (6 S. 207 ff.). Die vielfältigen Gründe für nicht-neurale Larynx-Verletzungen, die zu einer Stimmlippendysfunktion führen können, sind meist nur temporär und schwer zu identifizieren. Diese nicht-neural bedingten Schädigungen präsentieren sich fast immer temporär und lassen sich klinisch meist nicht von den neurologischen Schädigungen unterscheiden (6 S.203 ff.). Bei freier Beweglichkeit der Stimmlippen kommt auch die alleinige Verletzung des R. externus des N. laryngeus superior als Ursache für eine postoperativ veränderte Stimmfunktion in Frage. Der sichere Nachweis dieser Verletzung per Laryngoskopie oder Klinik des Patienten erweist sich jedoch als schwierig, die Symptomatik ist sehr unterschiedlich und zum Teil nur subtil vorhanden. Eine Verletzung kann durch die Dysfunktion der krikothyroidalen Muskulatur beispielsweise in einer veränderten Stimmfrequenz, einem Verlust der hohen Töne oder einem reduziertem Stimmvolumen resultieren (25, 65). Vor allem für Patienten, die beruflich auf den vollen

Umfang ihrer Stimme angewiesen sind, ist dies von großer Bedeutung (25, 27). Es wird angenommen, dass 30% der Dysphonien nach Thyreoidektomien durch Lähmungen des EBSL verursacht sind. Eine postoperative intakte Stimmlippenfunktion schließt also eine RLN-Lähmung aus, nicht jedoch eine Läsion des EBSLN (65). Durch das IONM hat die enge funktionelle Verknüpfung des EBSLN und RLN an Bedeutung gewonnen (26).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Studie wurden 355 Patientenfälle evaluiert, bei welchen eine Schilddrüsenoperation an der Universitätsklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit intermittierendem oder kontinuierlichem intraoperativem Neuromonitoring durchgeführt wurde. Es wurden Daten in dem Zeitraum vom 07.05.2013 bis 12.12.2014 erfasst. Ausschlusskriterien waren eine unvollständige oder fehlerhafte Dokumentation der IONM-Daten und/oder der postoperativen Laryngoskopie, sowie die alleinige Operation an den Nebenschilddrüsen ohne Eingriff an der Schilddrüse selbst.

Das Patientenkollektiv umfasste 253 (71,3%) weibliche und 102 (28,7%) männliche Patienten im Alter von sechs bis 87 Jahren (Median: 52 Jahre).

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung Geschlechter

	Häufigkeit	Prozent
männlich	102	28,7
weiblich	253	71,3
Gesamt	355	100,0

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Frauen

N	Gültig	253
	Fehlend	0
Mittelwert		51,17
Standardfehler des Mittelwertes		1,043
Median		52,00
Standardabweichung		16,596
Varianz		275,414
Spannweite		79
Minimum		8
Maximum		87

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Männern

N	Gültig	102
	Fehlend	0
Mittelwert		53,33
Standardfehler des Mittelwertes		1,415
Median		53,50
Standardabweichung		14,294
Varianz		204,323
Spannweite		76
Minimum		6
Maximum		82

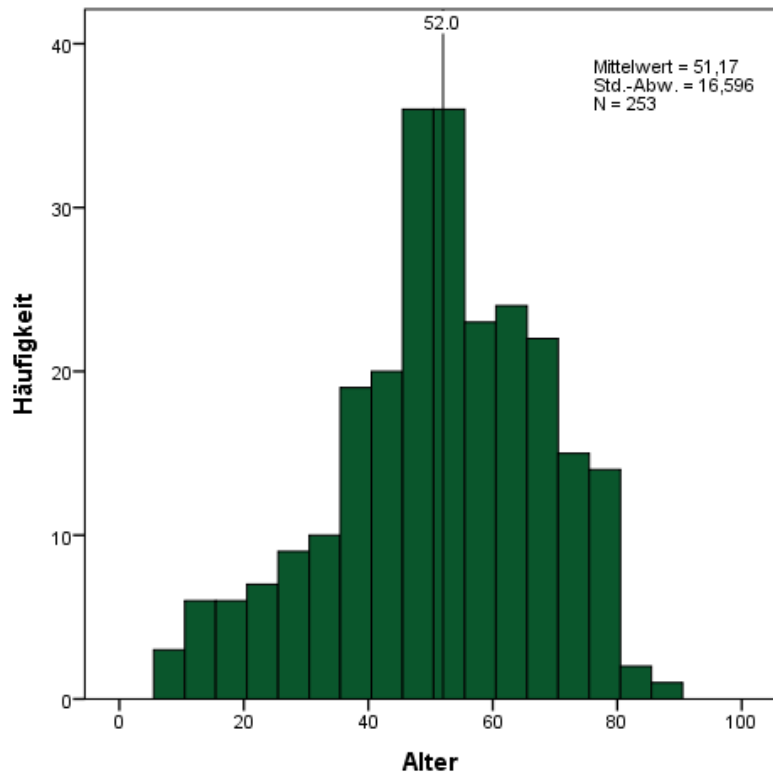


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Frauen

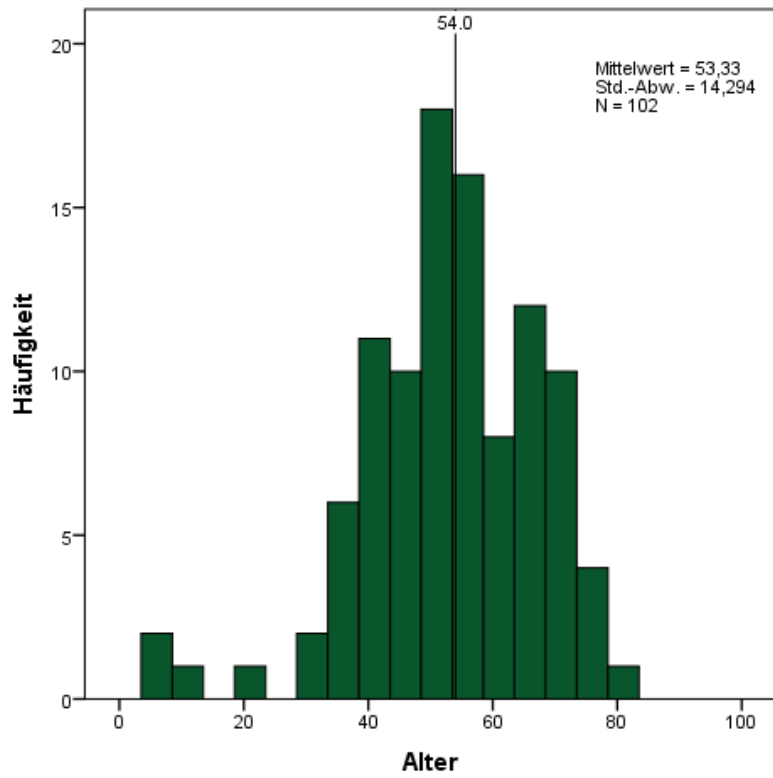


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Männern

Es wurden 121 Hemithyreoidektomien, 191 Thyreoidektomien, vier Hemithyreoidektomien mit zentraler Lymphknotendissektion, neun Hemithyreoidektomien mit Re-Exploration, 29 re-explorative ein- oder beidseitige Eingriffe und eine subtotale Hemithyreoidektomie durchgeführt. Insgesamt ergaben die 355 Patientenfälle 577 nerves at risk. Bei 183 (51,5%) Eingriffen wurde das intermittierende IONM, bei 172 (48,5%) Eingriffen das kontinuierliche IONM eingesetzt.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der IONM-Methode

	Häufigkeit	Prozent
I-IONM	183	51,5
C-IONM	172	48,5
Gesamt	355	100,0

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Operationsverfahren, linksseitig

	Häufigkeit	Prozent
Hemithyreoidektomie	255	71,8
Subtotale Resektion	1	,3
Zentrale Lymphknotendissektion	1	,3
Keine	75	21,1
Re-Exploration	23	6,5
Gesamt	355	100,0

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Operationsverfahren, rechtsseitig

	Häufigkeit	Prozent
Hemithyreoidektomie	261	73,5
Zentrale Lymphknotendissektion	3	,8
Keine	58	16,3
Re-Exploration	33	9,3
Gesamt	355	100,0

Die Dignität wurde für jede Schilddrüsenseite einzeln erfasst. 431 der Schilddrüsenlappen sind präoperativ als gutartige Struma klassifiziert worden. Hiervon waren 27 Schilddrüsenlappen bereits voroperiert.

Bei 45 Schilddrüsenlappen war bereits präoperativ ein maligner Prozess bekannt. 25 dieser Schilddrüsenlappen waren schon zu einem früheren Zeitpunkt operiert worden.

Bei 101 Schilddrüsenlappen wurde präoperativ der Verdacht auf Malignität ausgesprochen. In den verbleibenden Fällen wurde entweder kein pathologischer Befund, ein nicht näher klassifizierter gutartiger Befund dokumentiert oder der präoperative Befund wurde nicht dokumentiert.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Diagnose, linksseitig

	Häufigkeit	Prozent
Gutartige Struma, erste OP	203	57,2
Gutartige Struma, Re-OP	12	3,4
Malignität, erste OP	11	3,1
Malignität, Re-OP	6	1,7
Anderes	1	,3
Keine	75	21,1
N/A	1	,3
Verdacht auf Malignität	46	13,0
Gesamt	355	100,0

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Diagnose, rechtsseitig

	Häufigkeit	Prozent
Gutartige Struma, erste OP	201	56,6
Gutartige Struma, Re-OP	15	4,2
Malignität, erste OP	9	2,5
Malignität, Re-OP	19	5,4
Andere	2	,6
Keine	54	15,2
Verdacht auf Malignität	55	15,5
Gesamt	355	100,0

Postoperativ ergab sich der Befund einer benignen Struma in 466 Schilddrüsenlappen. Bei 105 Schilddrüsenlappen wurde ein malignes Geschehen nachgewiesen. In den verbleibenden Fällen ergab sich entweder kein pathologischer Befund, ein nicht näher klassifizierter gutartiger Befund oder der postoperative Befund wurde nicht dokumentiert.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Diagnose, linksseitig

	Häufigkeit	Prozent
Gutartige Struma	229	64,5
Malignität	50	14,1
Keine	74	20,8
N/A	2	,6
Gesamt	355	100,0

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Diagnose, rechtsseitig

	Häufigkeit	Prozent
Gutartige Struma	237	66,8
Malignität	55	15,5
Keine	60	16,9
N/A	3	,8
Gesamt	355	100,0

Präoperativ wurden zwei inkomplette Stimmlippenpaaren dokumentiert, beide auf der rechten Seite. Ferner wurden drei komplette Stimmlippenpaaren präoperativ diagnostiziert, diese befanden sich jeweils auf der linken Seite.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Stimmlippenfunktion, linksseitig

	Häufigkeit	Prozent
Keine Parese	352	99,2
Komplette Parese	3	,8
Gesamt	355	100,0

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Stimmlippenfunktion, rechtsseitig

	Häufigkeit	Prozent
Keine Parese	353	99,4
Inkomplette Parese	2	,6
Gesamt	355	100,0

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung im Vergleich I-IONM und C-IONM

	I-IONM	C-IONM
Anzahl der Operationen	183	172
Alter (Median) [Jahre]	51	53,5
Geschlecht		
<i>männlich</i>	41	61
<i>weiblich</i>	142	111
Hauptprozedur		
<i>Hemithyreoidektomie</i>	86	35
<i>Thyreoidektomie</i>	84	107
<i>Hemithyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendissektion</i>	1	3
<i>Hemithyreoidektomie mit Re-Exploration</i>	3	6
<i>Re-Exploration</i>	8	21
<i>Subtotale Thyreoidektomie</i>	1	0
Präoperative Diagnose (je Schilddrüseseite)		
<i>Gutartige Struma, erste Operation</i>	220	184
<i>Gutartige Struma, Re-Operation</i>	8	19
<i>Thyreoidale Malignität, erste Operation</i>	7	13
<i>Thyreoidale Malignität, Re-Operation</i>	5	20
<i>Verdacht auf Malignität</i>	43	58
<i>Anderes</i>	2	1
<i>Keine</i>	81	48
<i>N/A</i>	0	1
Postoperative Diagnose (je Schilddrüseseite)		
<i>Benigne</i>	241	225
<i>Maligne</i>	36	69
<i>N/A</i>	0	5
<i>Keine</i>	89	45
Präoperative Parese	0	5

3.2 Datenerfassung

Das Zusammentragen der Daten erfolgte gemeinsam mit Frau Alina Naber. Die erstellte Datenbank umfasste 56 Variablen inklusive der anonymisierten ID der Patienten. Die Variablen umfassen Angaben von Alter und Geschlecht der Patienten über die prä- und postoperativen Diagnosen, das Resektions- und Neuromonitoring-Verfahren, die Amplituden- und Latenzwerte vor und nach der Resektion, eventuelle Amplitudenabfälle unter 50% und unter 100 Mikrovolt (hierbei sind nur bei kontinuierlichen IONM Zeitangaben möglich), bis hin zu eventuellen Signalverlusten, Konsequenzen in der Operationstechnik, Art der Nervenschädigung (LOS Typ 1 oder LOS Typ 2) und postoperativem Stimmlippenbefunden. Die Liste der Variablen mit den zugehörigen Auswahlmöglichkeiten befindet sich im Anhang.

Das Skalenniveau war entsprechend der Merkmale kategorial, stetig oder numerisch.

3.2.1 Eingabeparameter

Die Eingabeparameter orientierten sich an dem Protokoll der „POLT“-Studie (Version 2.0) von H. Dralle et al (1) sowie dem Fragebogen der „PREC“-Studie (Version 1.0) von Prof. Dr. med. H. Dralle und der International IONM Study Group.

Die patientenbezogenen Daten, wie beispielsweise Alter und Operationsdatum, wurden über das SAP-Softwareprogramm, welches die Universitätsmedizin Mainz nutzte, ermittelt. Die präoperative Diagnose wurde aus den präoperativen Arztbriefen erfasst. Die möglichen Optionen unterschieden sich in der Dignität der Raumforderung (gutartige Struma oder Malignität) sowie in der Angabe, ob es sich um die erste Operation der Schilddrüse handelte oder ob es sich um einen erneuten Eingriff handelte. Diese Information ist wichtig, da bereits operiertes Gewebe vernarbt ist und sich die Operationsbedingungen, vor allem in Hinblick auf den Erhalt der Nervenintegrität, oft als erschwert erweisen. Die Auswahloption „suspicious for malignancy“, also der Verdacht auf Malignität, wurde ausgewählt, wenn sich Hinweise darauf in einer Feinnadelbiopsie zeigten oder es so ausdrücklich im präoperativen Arztbrief beschrieben wurde.

Auch die postoperative Diagnose wurde aus den Arztbriefen oder direkt aus den histologischen Ergebnissen der Pathologie ermittelt, basierend auf der histologischen Beurteilung des intraoperativ gewonnenen Gewebes. Diese wurde ebenfalls hinsichtlich der Dignität (benigne oder maligne) unterschieden.

Für das Ausmaß der Operation wurde zwischen Hemithyreoidektomien, fast-totalen Resektionen und subtotalen Resektionen je Schilddrüsenseite, sowie der zentralen und lateralen Lymphknotendissektion und der Re-Exploration bei stattgehabter Voroperation mit postoperativem histologischem Ergebnis einer Malignität unterschieden. Als zusätzliches Procedere konnten zusätzlich die laterale oder zentrale Lymphknotendissektion angegeben werden. Diese Informationen entnahmen wir den Operationsberichten.

Die Einteilung des Intraoperativen Monitorings erfolgte in kontinuierlich und intermittierend und wurde ebenfalls aus dem Operationsbericht erfasst.

Die Amplituden- und Latenzwerte stellten die höchsten Messwerte dar, die der Chirurg per Handsonde intraoperativ vor und nach der Resektion gemessen hatte. Für diese Eingaben wurde die Software Analysis Tool der Firma inomed, beziehungsweise Ausdrücke aus dem C2-Monitor benötigt.

Den Abfall der Amplitude von über 50% und unter 100 Mikrovolt berechneten wir beim

intermittierenden Monitoring anhand der dokumentierten intraoperativen Messwerte vor und nach der Resektion. Beim kontinuierlichen Monitoring hatten wir zusätzlich eine Grafik über das „Analysis Tool“ zur Verfügung, welche die durchgängig gemessenen Amplituden- und Latenzwerte des N. vagus darstellte. Hier konnte anhand der Baseline bei dem kontinuierlichen Verfahren der Bereich unter 50% dargestellt und minutengenau bestimmt werden. Auch Zeiten unter 100 μ V konnte genau dargestellt und sekundengenau nachvollzogen werden.

Unter der Variablen „Multiple Events“ wurde dokumentiert, ob es mehrere Abfälle unter 50% gab. Bei den kontinuierlichen Operationen diente die Graphik des Analysis Tools zur Einschätzung. Mehrmaliges Absinken der dargestellten Kurve unter 50% wurde als multiple Events vermerkt.

Anhand der Operationsberichte konnten folgende Informationen nachvollzogen werden: Es wurde dokumentiert, ob ein Signalabfall auf eine Sondendislokation zurückzuführen war oder anderweitig bedingt war. Diese Variable war für die Berechnungen und Analysen der Signalabfälle wichtig, da hier unterschieden wurde, ob es sich um einen echten Signalabfall handelte. Als Troubleshooting wurde verstanden, wenn im Operationsbericht erkenntlich wurde, dass bei Abfall der Amplitude versucht wurde, den Tubus zu korrigieren oder andere Ursachen für einen Signalabfall ausgeschlossen wurden. Der Aufbau, die Durchführung und der Ablauf des IONM, sowie das Standardprozedere des Troubshooting an der Universitätsmedizin Mainz orientierte sich an den empfohlenen Vorgaben der internationalen Empfehlungen von Randolph et al (41).

Fiel die Amplitude unter 50% des Ausgangswertes oder unter 100 Mikrovolt, entschied sich der Chirurg für oder gegen einen Strategiewechsel. Wir unterschieden zwischen den folgenden Konsequenzen: kein Strategiewechsel, einmaliges Pausieren, mehrmaliges Pausieren, dem tatsächlichen Strategiewechsel des Operationsvorgangs, wie beispielsweise dem Abbruch der Operation, und anderen, nicht näher definierten Operationskonsequenzen.

Trat ein sogenanntes LOS (Loss of Signal) auf, entsprechend einem Signalabfall unter 100 μ V, wurde unterschieden zwischen einem segmentalen (Typ 1) und globalen (Typ 2) LOS. Bestand ein intaktes Signal bei Stimulation des N. recurrens, fehlte es jedoch bei Stimulation des N. vagus, war von einer Stimulation des N. recurrens distal der Schädigung und somit von einem LOS Typ 1 auszugehen (s. auch Abb. 2). Bei Eintritt eines LOS wurde außerdem dokumentiert, was als Ursache angesehen wurde. Als Möglichkeiten wurde Zug, Koagulation, Druck, Naht und andere, nicht näher definierte

Ursachen angegeben. Bei dem Auftreten eines LOS Typ 1 wurde anhand der Operationsberichte nachvollzogen, wo diese Schädigung lokalisiert war.

Mit welcher Schilddrüsenseite die Operation begonnen wurde, welche Seite als pathologisch dominierende Seite galt und ob am oberen oder unteren Pol begonnen wurde zu resezieren wurde ebenfalls anhand der Operationsberichte dokumentiert.

Um festzuhalten, ob ein Nerv schon vor der Operation geschädigt war und bereits vor dem Eingriff eine komplette oder inkomplette Stimmlippenparese bestand, wurde eine präoperative Laryngoskopie durchgeführt.

Die postoperative Stimmlippenfunktion wurde vom zweiten postoperativen Tag und nach sechs Monaten dokumentiert. Diese Information entnahmen wir den stationären Arztbriefen. Bei direkt postoperativer eingeschränkter Funktion holten wir nach Möglichkeit das Langzeitergebnis telefonisch oder postalisch ein. Durch diese Informationen konnte zwischen einer passageren oder permanenten Parese unterschieden werden.

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 inomed/ C2 Monitor

An der Universitätsmedizin Mainz wurde die C2 NerveMonitor-Technik der Firma inomed für das IONM verwendet. Es kombiniert die akustische und visuelle Identifikation der Nervenaktivität im intraoperativen Setting. Hierzu gehört eine Tubus-Klebelektrode („Select“), welche die Muskelantwort an den Stimmlippen ableitet. Die Stimulation erfolgt für mono- oder bipolare Stimulationssonden (Handsonden) und beim kontinuierlichen IONM zusätzlich über die zirkuläre delta-Elektrode, welche am N. vagus positioniert wird. Die zugehörige Software ermöglicht die visuelle und akustische Überwachung der Nervenaktivität, die Dokumentation der Amplituden- und Latenzzeiten über einen Monitor und ein Tablet, sowie die Kommentarfunktion zur Dokumentation des entsprechenden Nervs. Die gespeicherten Daten konnten in ein entsprechendes Software-Tool übertragen und dort eingesehen werden. In wenigen Fällen standen nur die Ausdrücke des C2-Monitors zur Verfügung. Die sorgfältige Überprüfung der Messwerte gelang jedoch auch hier.

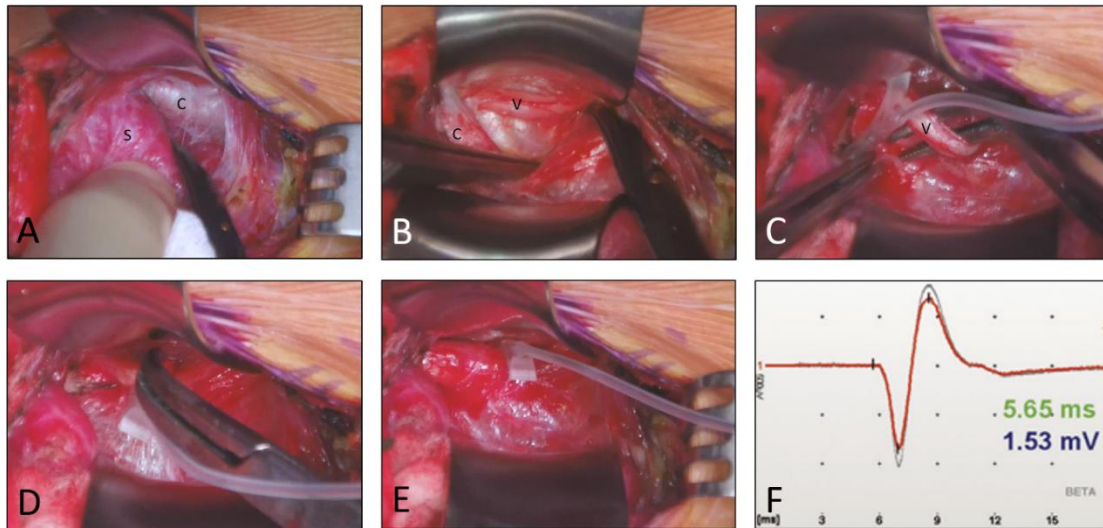


Abbildung 5: Intraoperatives Vorgehen mit kontinuierlichem Neuromonitoring. 4A: Exposition der Gefäßnervenscheide, C: A. carotis communis, S: linker Schilddrüsenlappen (M. Basedow), 4B: Freilegung des N. vagus, V: N. vagus, 4C: A. carotis communis, 4C, 4D und 4E: Platzierung der Delta-Elektrode am N. vagus, 4F: Signalableitung des kontinuierlichen IONM. Rote Kurve repräsentiert den Ist-Zustand, die graue Kurve das Ausgangssignal zu Beginn der Operation, sog. Baseline (34)

3.3.2 Analysis Tool

Zur Auswertung der intraoperativ dokumentierten intermittierend und kontinuierlich erfassten Amplituden- und Latenzwerte wurde ein von der Firma Inomed-eigenes Software-Programm (beta-Version) entwickelt, welches die Rohdaten des C2-Monitors importiert und diese bei kontinuierlichem IONM grafisch dargestellt. Dieses sogenannte Analysis Tool erstellt bei durchgeführtem C-IONM eine Grafik, welche die Übersicht der Amplitudenwerte über den gesamten Eingriff visualisiert. Auch konnten hiermit gezielt alle einzelnen dokumentierten Messwerte durchgesehen werden. Bei durchgeführtem I-IONM konnten alle über das C2-Monitoring erfassten Stimulationswerte erfasst werden und bei fehlerhafter Dokumentation konnten die entsprechenden Daten zurückverfolgt und korrigiert werden.

Die als „N. vagus vor Resektion“, „N. laryngeus recurrens vor Resektion“, „N. laryngeus nach Resektion“ und „N. vagus nach Resektion“ bezeichneten Werte wurden sorgfältig nach Richtigkeit überprüft. Ob der richtige Nerv bezeichnet wurde, konnte anhand der Latenz erkannt werden. Außerdem wurde überprüft, ob der höchste Messwert gespeichert wurde und die Latenz- und Amplitudenwerte richtig gemessen wurden. Bei fehlerhafter intraoperativer Dokumentation wurden die Daten entsprechend korrigiert. Ferner ließen sich bei C-IONM mit dem Analysis Tool die Zeitabschnitte nachsehen, in welchen die Signalamplitude unter bestimmte Referenzwerte fiel.

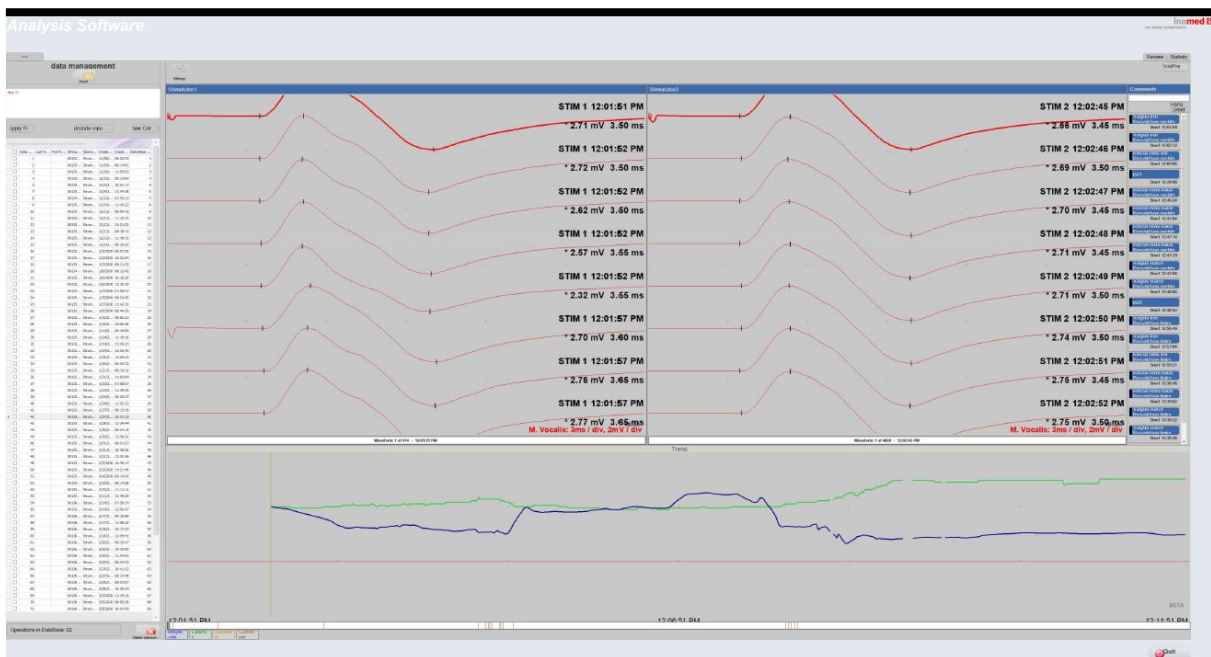


Abbildung 6: Screen-Shot des Analysis Tools (Firma inomed)

3.3.3 Laryngoskopie

Die wiederholte Erhebung der postoperativen Stimmlippenfunktion besteht in der Überprüfung am zweiten postoperativen Tag und dem Befund nach über sechs Monaten. Die direkt postoperative Laryngoskopie wurde in der Klinik für Kommunikationsstörungen der Universitätsmedizin durchgeführt. Bei eingeschränkter Stimmlippenfunktion wurden die weiteren laryngoskopischen Kontrollen ambulant durchgeführt. Eine nach sechs Monaten weiterhin bestehende Parese wurde als permanente Parese gewertet.

3.4 Statistik

Für die Erfassung der patientenbezogenen Informationen wurde das Software-Programm SAP-ISHMED 7.2 der Universitätsmedizin Mainz genutzt. Zunächst wurden alle Informationen anonymisiert in eine Excel-Liste eingefügt. Hierfür verwendeten wir Microsoft Excel. Diese Datenbank wurde später in das Programm SPSS Statistics 23 V5 übertragen, um die statistischen Berechnungen durchzuführen.

Die deskriptive Statistik wurde mit absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie dem arithmetischen Mittelwert, der Standardabweichung und dem Median dargestellt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Balkendiagramme, Histogramme, Boxplots und Kreuztabellen erstellt.

Zur Prüfung der Signifikanz wurde für eine Fragestellung der Wilcoxon/Man-Whitney-

Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde nach der Bonferroni-Korrektur auf 2,5% festgelegt, da zwei Tests mit derselben Hypothese durchgeführt wurden.

3.4.1 Datenvalidierung

Die mit Microsoft Excel erstellte und in die Software SPSS Statistics 23 V5 übertragene Datenbank konnte durch Überprüfung der einzelnen Parameter auf Plausibilität und Vollständigkeit validiert werden. Hierzu wurden Häufigkeiten, sowie arithmetische Mittelwerte und Mediane berechnet und Ausreißer nochmals in den jeweiligen Informationsquellen sorgfältig nachvollzogen und auf Richtigkeit überprüft. Lücken konnten somit geschlossen und fehlerhafte Eingaben korrigiert werden.

3.5 Problematik und Fehlerquellen

Die retrospektive Analyse, auf der die vorliegende Datenbank basiert, birgt durch unterschiedliche Aspekte mögliche Fehlerquellen.

Die automatische Latenz- und Amplitudenbestimmung funktioniert in den meisten Fällen gut mit dem typischen biphasischen Signal. Diese Bestimmung kann jedoch durch tri- oder multiphasische Signalbilder gestört werden und zu fehlerhaften Angaben führen (13 S.101). Auch die Beschriftung der Messwerte mit Zeitpunkt und Ort der Stimulation kann intraoperativ nicht korrekt durchgeführt worden sein. Eine manuelle Überprüfung der automatisch dokumentierten Angaben ist somit zur genauen Auswertung nötig. Diese wurde gewissenhaft durchgeführt. Da jedoch bei dem I-IONM nur selektive Messwerte dokumentiert wurden, gestaltete sich das Ausweichen auf alternative Messwerte in einigen seltenen Fällen schwierig. Auch die Abfolge der Nervenüberprüfung war in seltenen Fällen eingeschränkt beurteilbar.

Eine weitere Fehlerquelle bei der Dokumentation der Signalwerte intraoperativ ist die Ermittlung des höchsten Amplituden-Messwerts. Der Nerv wurde mehrfach stimuliert, bis ein zufriedenstellend hohes Signal erkannt wurde. Vor der Resektion wurde dieses Signal als sogenannte Baseline gesetzt, anhand welcher der relative Amplitudenabfall von 50% definiert wurde. Da die Definition der Baseline, beziehungsweise des höchsten Messwertes des entsprechenden Nervs, untersucherabhängig war, ergibt sich hieraus eine potentielle Fehlerquelle. Eine aktuellere IONM-Software ermittelt mittlerweile automatisch den höchsten Messwert bei mehrfacher Stimulation und minimiert somit zukünftig diese Fehlerquelle.

Die Berechnung der Dauer des Signalabfalls unter 50% und unter 100 μ V erfolgte beim

C-IONM anhand der Graphik des Analysis Tools. Möglicherweise wurden Ereignisse mitgezählt, die auf Artefakten beruhen und keinem echten Signalabfall entsprachen. Viele Informationen beruhen auf den jeweiligen Operationsberichten. Diese können möglicherweise unvollständig sein und relevante Informationen nicht enthalten, die für die Auswertungen wichtig gewesen wären. Als Beispiel sei hier die nicht dokumentierte Tubuselektroden-Dislokation genannt, die als Grund für einen Signalabfall identifiziert worden ist. Ohne entsprechenden Hinweis im Operationsbericht wurde der Signalabfall als echter Signalabfall gewertet.

Patienten, die postoperativ eine neu aufgetretene Stimmlippenparese aufwiesen, wurden angewiesen, diese regelmäßig kontrollieren zu lassen, um nach sechs Monaten die Aussage über eine passagere oder permanente Parese machen zu können. Diese ambulanten Kontrollen waren teilweise schwierig retrospektiv nachzuvollziehen und konnten nicht in allen Fällen vollständig erfasst werden. Somit ist die Aussage über das Bestehen von permanenten Paresen in dieser Analyse nur eingeschränkt möglich.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der Amplitudenwerte

Für die Berechnungen der Paresen wurden vorbestehende Paresen und Paresen durch Nervenresektion nicht mit einbezogen.

Für die Berechnungen des Signalabfalls wurden solche mit Sondendislokation nicht mit einbezogen.

4.1.1 Häufigkeitsverteilung der Stimmlippenparesen

In dieser retrospektiven Analyse wurden 577 nerves at risk analysiert. Vier nerves at risk boten präoperativ bereits eine vorbestehende Parese.

In der postoperativen Laryngoskopie wurden elf komplette Stimmlippenparesen dokumentiert, sieben traten auf der linken Seite und vier auf der rechten Seite auf. Zudem waren noch fünf Stimmlippenparesen durch eine Nervenresektion begründet (zwei hiervon waren präoperativ bestehende Paresen). Elfmal wurde eine inkomplette Stimmlippenparese dokumentiert, diese traten alle auf der rechten Seite auf. Von diesen 27 postoperativen Paresen bestanden schon fünf Paresen präoperativ.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Stimmlippenfunktion, linksseitig

	Häufigkeit	Prozent
Keine Parese	320	90,1
Komplette Parese	7	2,0
N/A	24	6,8
Nervenresektion	4	1,1
Gesamt	355	100,0

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Stimmlippenfunktion, rechtsseitig

	Häufigkeit	Prozent
Keine Parese	315	88,7
Inkomplette Parese	11	3,1
Komplette Parese	4	1,1
N/A	24	6,8
Nervenresektion	1	,3
Gesamt	355	100,0

Für die folgenden Analysen sind vor allem die postoperativ neu aufgetretenen Paresen von Interesse. Die präoperativ bereits bestehenden Paresen, sowie auch die Nervenresektionen müssen also herausgerechnet werden. Somit bestanden aus den verbliebenen 570 nerves at risk postoperativ 19 neu aufgetretene Paresen (3,33%). 13 dieser Paresen traten rechts auf, sechs Paresen links. Nach sechsmonatiger Verlaufskontrolle wurden in diesem Patientenkollektiv insgesamt eine permanente Parese und 13 passagere Paresen registriert. Fünf postoperative Paresen konnten nicht weiter nachverfolgt werden. Dies waren überwiegend inkomplette Paresen, so dass eine passagere Störung sehr wahrscheinlich ist.

Tabelle 16: Postoperative Paresen ohne präoperative Paresen und ohne Nervenresektionen, linksseitig

	Häufigkeit	Prozent
Keine Parese	320	91,4
Komplette Parese	6	1,7
N/A	24	6,9
Gesamt	355	100,0

Tabelle 17: Follow-up der postoperativ neu aufgetretenen Paresen nach 6 Monaten, linksseitig

	Häufigkeit	Prozent
Passagere Parese	4	66,7
Permanente Parese	1	16,7
N/A	1	16,7
Gesamt	6	100,0

Tabelle 18: Postoperative Paresen ohne präoperative Paresen und ohne Nervenresektionen, rechtsseitig

	Häufigkeit	Prozent
Keine Parese	315	89,5
Inkomplette Parese	9	2,6
Komplette Parese	4	1,1
N/A	24	6,8
Gesamt	355	100,0

Tabelle 19: Follow-up der postoperativ neu aufgetretenen Paresen nach 6 Monaten, rechtsseitig

	Häufigkeit	Prozent
Passagere Parese	9	69,2
N/A	4	30,8
Gesamt	13	100,0

Von den insgesamt 348 Operationen (ohne die vorbestehenden Paresen und Nervenresektionen) verteilten sich vier Paresen (2,21%, n=181) auf die Verwendung des I-IONM, 15 Paresen (8,98%, n=167) traten unter Verwendung des C-IONM auf.

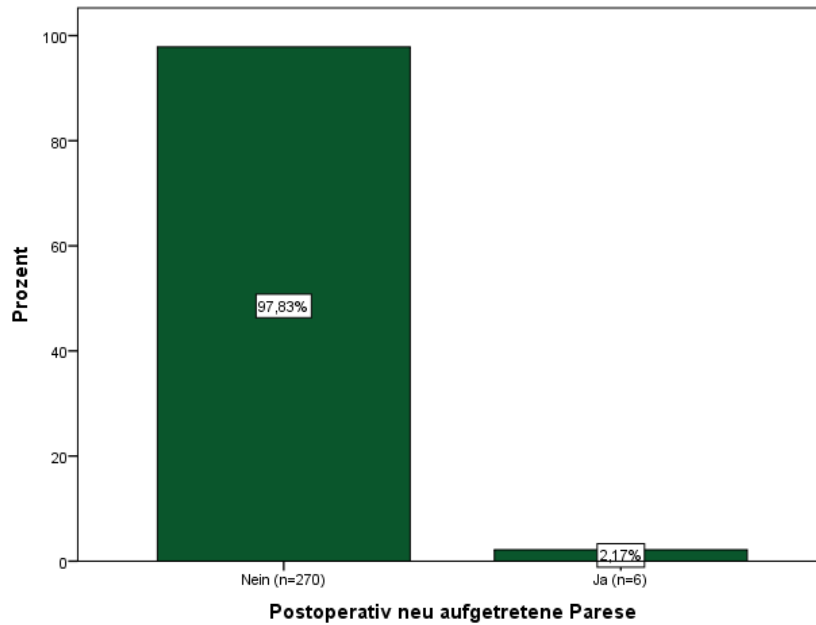


Abbildung 7: Postoperativer Stimmlippenbefund links nach Operation linksseitig

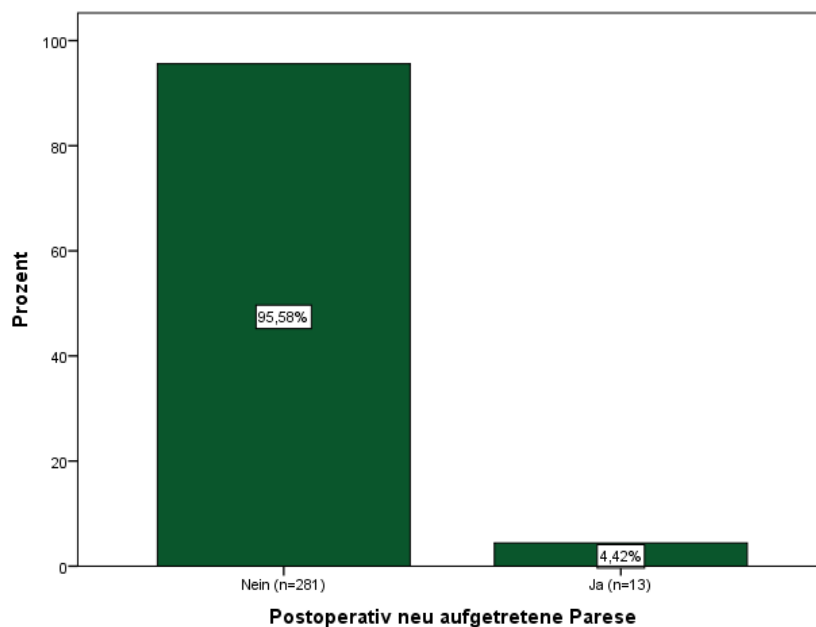


Abbildung 8: Postoperativer Stimmlippenbefund rechts nach Operation rechtsseitig

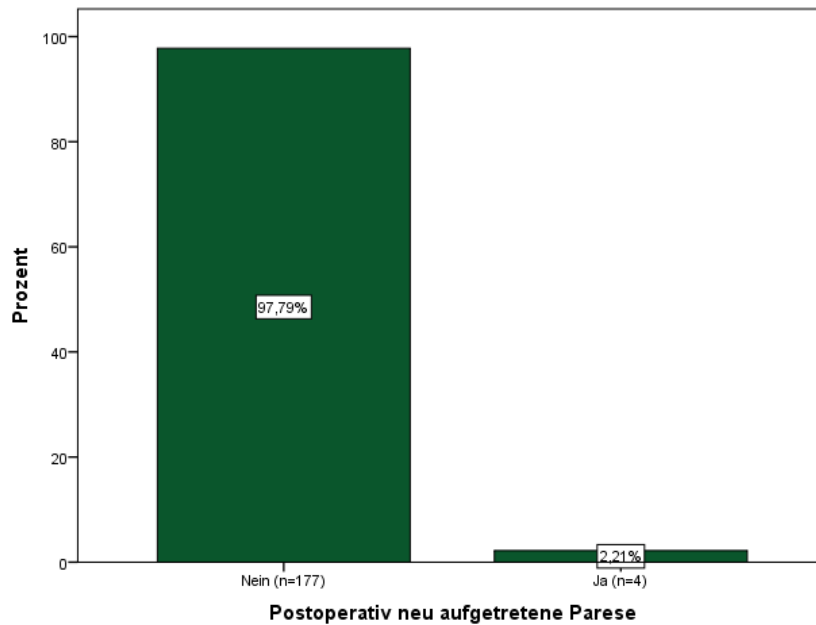


Abbildung 9: Postoperativer Stimmlippenbefund nach Operation mit I-IONM

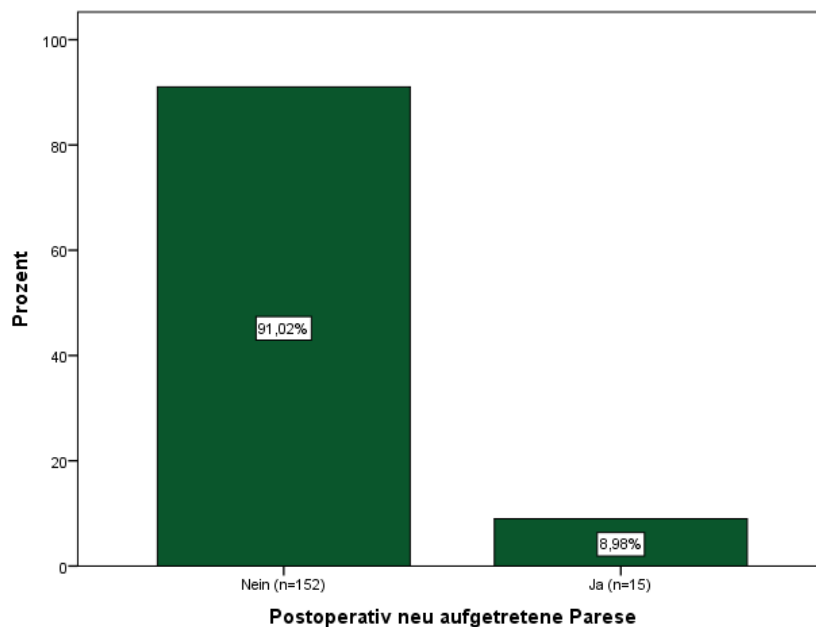


Abbildung 10: Postoperativer Stimmlippenbefund nach Operation mit C-IONM

4.1.2 Durchschnittliche Amplitudenwerte vor Resektion

Bei den folgenden Werten wurden die Fälle herausgerechnet, in welchen die Amplitude vor Resektion < 0,5 mV ergab, da dies keiner adäquaten Signalantwort entsprach und als nicht gemessen gewertet werden musste. Zusätzlich wurden solche Fälle exkludiert, bei denen die Patienten eine präoperative Parese auf der entsprechenden Seite aufwiesen, da diese trotz Stimmlippenparese EMG-Signale

aufweisen können. Die Amplitude des rechten VN vor Resektion des Schilddrüsenlappens lag in unserem Patientenkollektiv bei durchschnittlich 1,60 mV (Median: 1,42 mV). Die Amplitudenspanne lag zwischen 0,51 mV und 6,02 mV.

Die Signalstärke des linken VN vor Resektion des jeweiligen Schilddrüsenlappens ergab einen durchschnittlichen Wert von 1,33 mV (Median: 1,14 mV). Die minimale Amplitude lag hier bei 0,51 mV und die maximale Amplitude bei 3,72 mV.

Für den RLN ergaben sich folgende Amplitudenwerte vor Resektion: Der rechte RLN erreichte eine durchschnittliche Signalstärke von 1,85 mV (Median: 1,61 mV). Die Spanne reichte hier von 0,51 mV bis 9,06 mV. Die Amplitude vor Resektion des linken RLN lag durchschnittlich bei 1,84 mV (Median: 1,69 mV) und reichte insgesamt von 0,51 mV bis 6,18 mV.

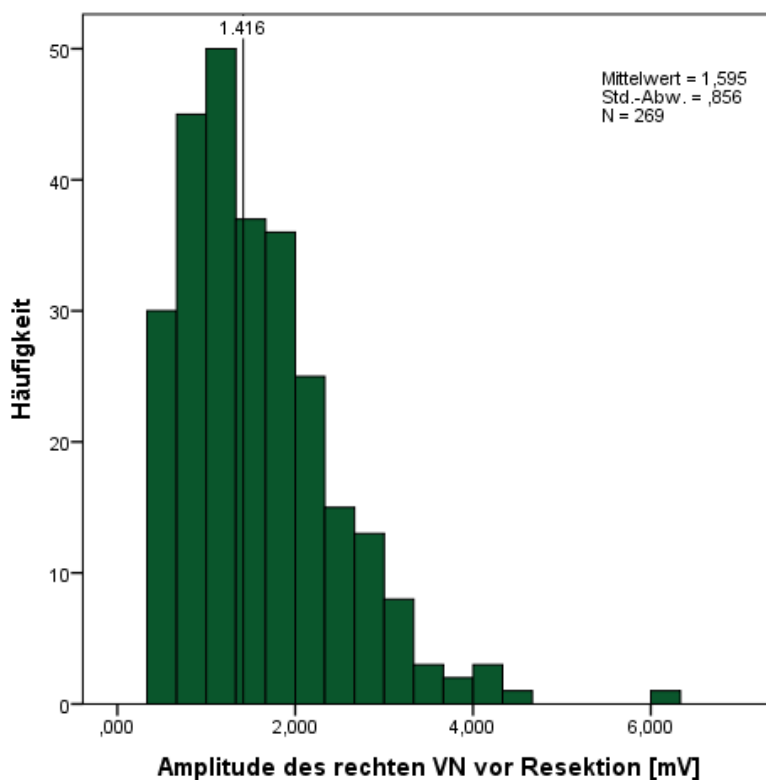


Abbildung 11: Verteilung der Signalamplitude des rechten VN vor Resektion [mV]

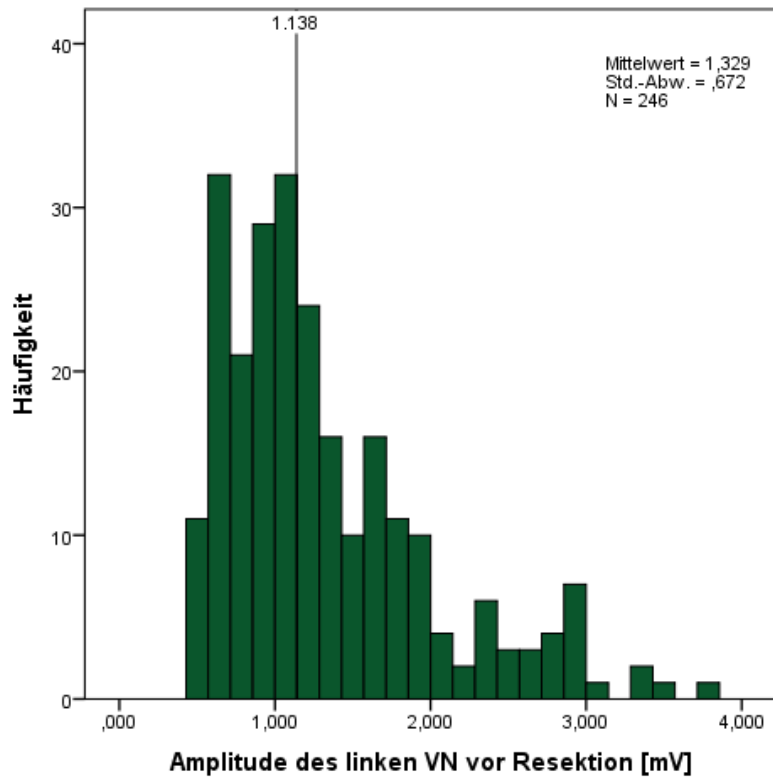


Abbildung 12: Verteilung der Signalamplitude des linken VN vor Resektion [mV]

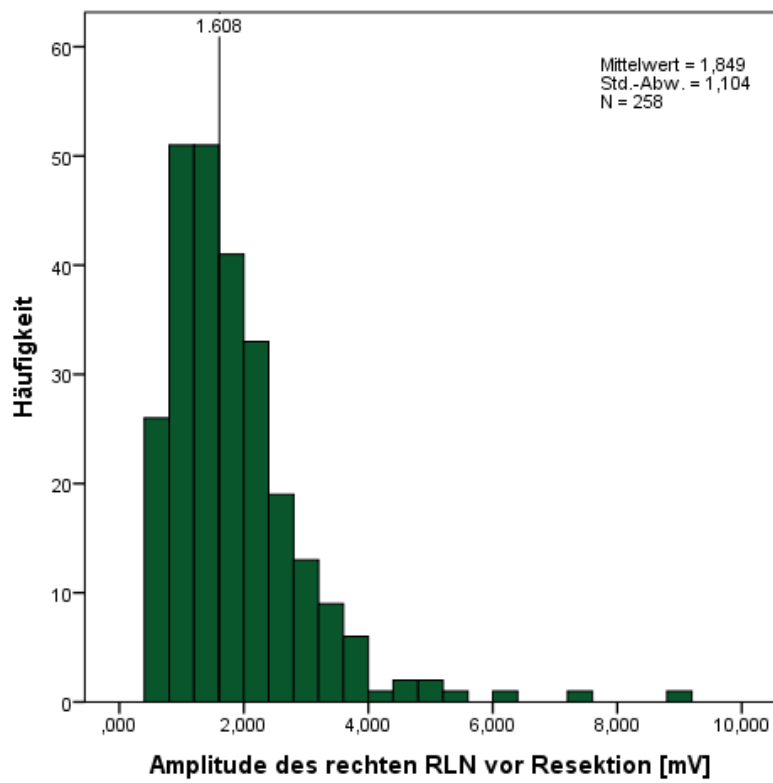


Abbildung 13: Verteilung der Signalamplitude des rechten RLN vor Resektion [mV]

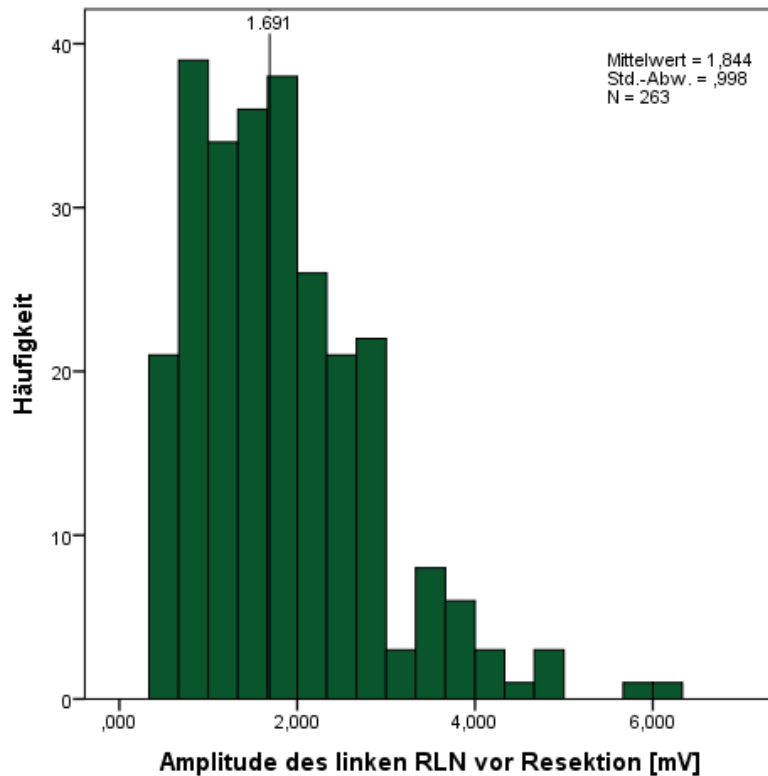


Abbildung 14: Verteilung der Signalamplitude des linken RLN vor Resektion [mV]

4.1.3 Analyse des Amplitudenabfalls nach Resektion

Um den generellen Abfall der Amplitudenwerte des VN und des RLN zu analysieren, wurde eine weitere Variable berechnet, welche die Differenz zwischen dem Amplitudenwert vor Resektion und nach Resektion in Prozent angibt. Hierbei sind demnach Werte größer 0 als Abfall der Amplitude, Werte kleiner 0 als Zunahme der Amplitude zu werten. Bei den folgenden Werten wurden erneut die Fälle herausgerechnet, in welchen die Amplitude vor Resektion < 0,5 mV ergab, entsprechend einer nicht messbaren Signalantwort. Ebenfalls exkludiert wurden Patientenfälle, in denen laut Operationsbericht eine Sondendislokation vorlag, präoperative Paresen und Nervenresektionen.

Die Veränderung der Amplitude des rechten VN zeigte bei Patienten mit postoperativ neu aufgetretener Stimmlippenparese rechts einen durchschnittlichen Abfall von 61,49% (Median: 66,58%) und auf der linken Seite einen durchschnittlichen Signalabfall von 76,89% (Median: 95,64%).

Insgesamt konnte also ein durchschnittlicher Signalabfall nach Resektion von 69,19% (Median: 81,11%) bei Patienten mit postoperativ neu aufgetretener Stimmlippenparese beobachtet werden. Hingegen zeigte sich bei Patienten ohne

postoperativ neu aufgetretener Stimmlippenparese rechts ein durchschnittlicher Abfall der Amplitude des rechten VN von 4,76% (Median: 13,11%) und auf der linken Seite einen durchschnittlichen Signalabfall von 13,56 % (Median: 19,66%).

Zusammenfassend ergab sich dementsprechend ein durchschnittlicher Signalabfall nach Resektion von 9,16% (Median: 16,39%) bei Patienten mit postoperativ intakter Stimmlippenfunktion.

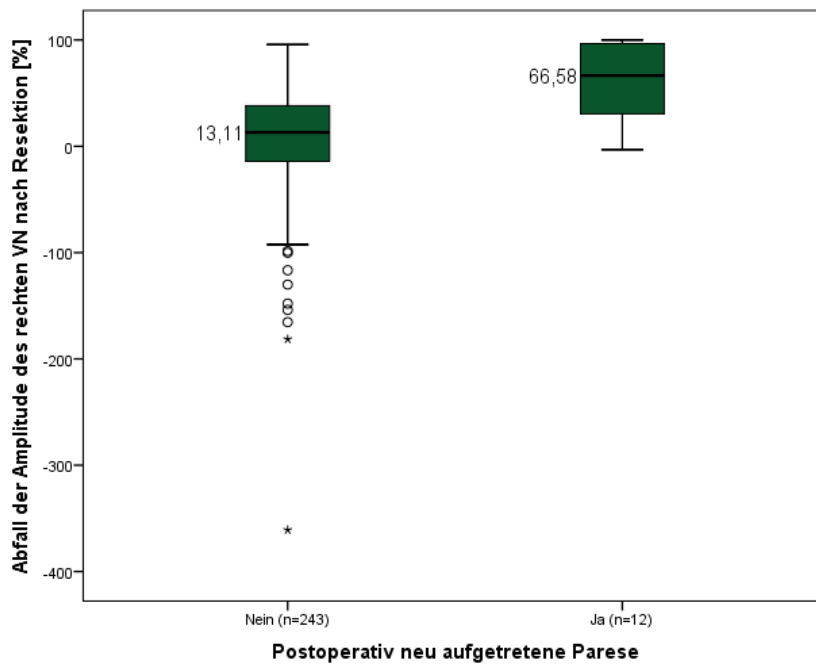


Abbildung 15: Abfall der Amplitude des rechten VN nach Resektion [%]

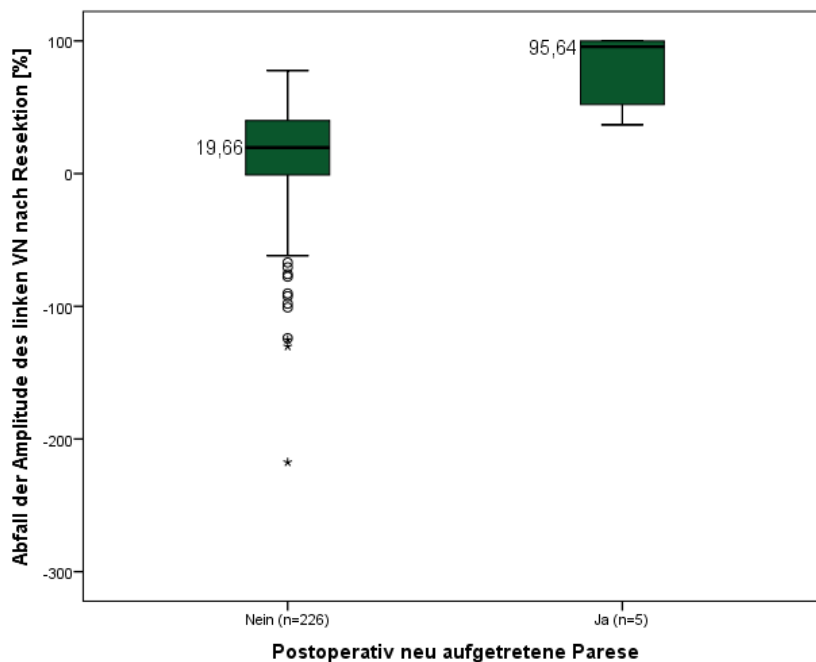


Abbildung 16: Abfall der Amplitude des linken VN nach Resektion [%]

Der durchschnittliche Amplitudenabfall des rechten RLN betrug bei Patienten mit neu aufgetretener postoperativer Stimmlippenparese rechts -22,0%, was einem Anstieg der Amplitude um 22,0% entspricht. Der Median lag hier hingegen bei 15,10% Signalabfall. Auf der linken Seite ergaben sich Werte von durchschnittlich 65,96% Signalabfall (Median: 83,11%). Insgesamt erfolgte also ein durchschnittlicher Signalabfall von 21,98% (Median: 49,11%).

Bei Patienten ohne postoperativ neu aufgetretene Parese zeigte sich ein Amplitudenabfall des rechten RLN um -9,67%, was einem Anstieg der Amplitude um 9,46% entspricht (Median: 1,99%). Links betrug der mittlere Amplitudenabfall des RLN 2,78% (Median: 8,06%). Zusammenfassend ergab sich also für Patienten mit postoperativ intakter Stimmlippenfunktion eine durchschnittliche Veränderung der Signalamplitude des RLN von -3,45%, entsprechend einem Anstieg. Der Median lag hier bei durchschnittlich 5,03% Signalabfall. Die sehr große Spannweite der Werte ist am ehesten dadurch zu begründen, dass bei Typ 1 Läsionen die Stimulation des N. recurrens distal der Schädigung erfolgte und somit ein intaktes Signal erbrachte. Das Signal fehlte jedoch bei Stimulation des N. vagus (s. auch Abb.2).

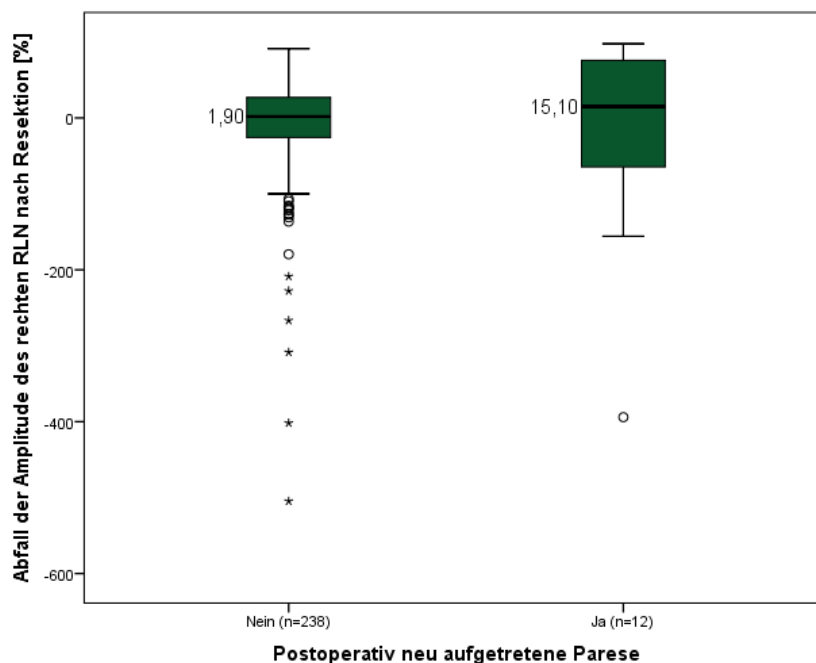


Abbildung 17: Abfall der Amplitude des rechten RLN nach Resektion [%]

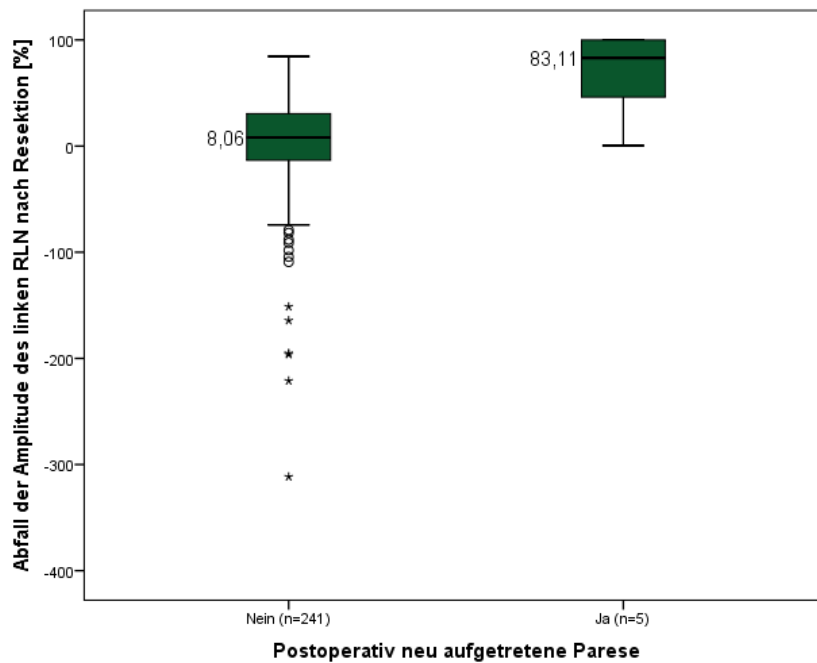


Abbildung 18: Abfall der Amplitude des linken RLN nach Resektion [%]

4.1.4 Dauer des Amplitudenabfalls unter 50% und unter 100 μ V bei C-IONM

4.1.4.1 Dauer des Amplitudenabfalls unter 50%

Im Rahmen des C-IONM konnte anhand der dokumentierten Kurve der Delta-Elektrode abgeschätzt werden, wie viele Minuten bzw. Sekunden das Amplitudensignal unter 50% des Ausgangswerts oder unter 100 μ V fiel. Da die Deltaelektrode am Vagus angebracht wird, beziehen sich diese Daten nur auf Signalabfälle dieses Nerven. Dabei wurden auch mehrfache Abfälle innerhalb einer Operation zusammengezählt, sodass sich die Dauer hier auf den gesamten Zeitraum bezieht und nicht auf einzelne Ereignisse. Ausgeschlossen wurden Fälle mit Sondendislokationen, präoperativer Parese und Nervenresektionen.

Hierbei zeigte sich auf der rechten Seite eine mittlere Dauer von insgesamt 21,27 min (Median: 21 min) des Signalabfalls unter 50% des Ausgangswerts bei Patienten mit postoperativer Stimmlippenparese. Links ergab sich eine mittlere Dauer von 17,33 min (Median: 12 min). Insgesamt kam es zu einer durchschnittlichen Zeit von 19,30 min (Median: 16,5 min) unter 50% der Baseline bei Patienten mit postoperativer Parese. Bei Patienten ohne postoperative Parese rechts lag die mittlere Dauer des Amplitudenfalls unter 50% des Ausgangswerts auf der rechten Seite bei 4,06 min (Median: 0 min) und links bei 3,2 min (Median: 0 min). Dies ergab durchschnittlich eine Zeit von 3,63 min (Median: 0 min).

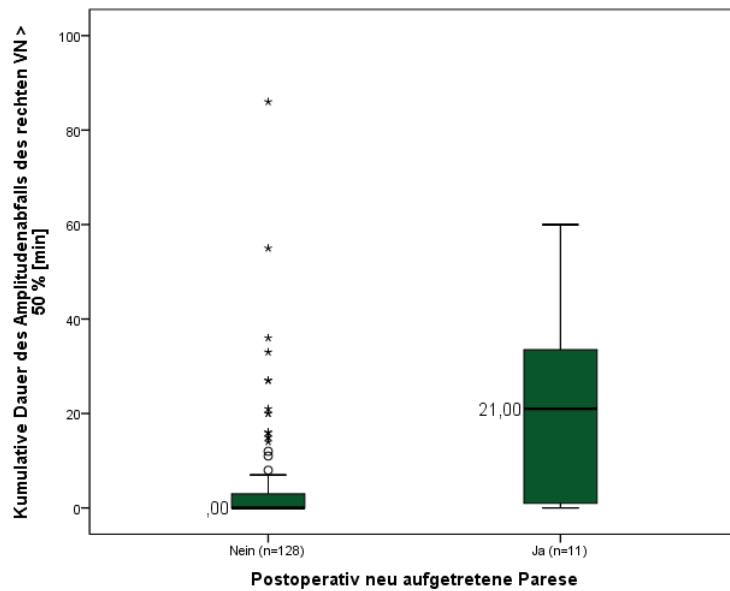


Abbildung 19: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 50% des rechten VN unter C-IONM [min]

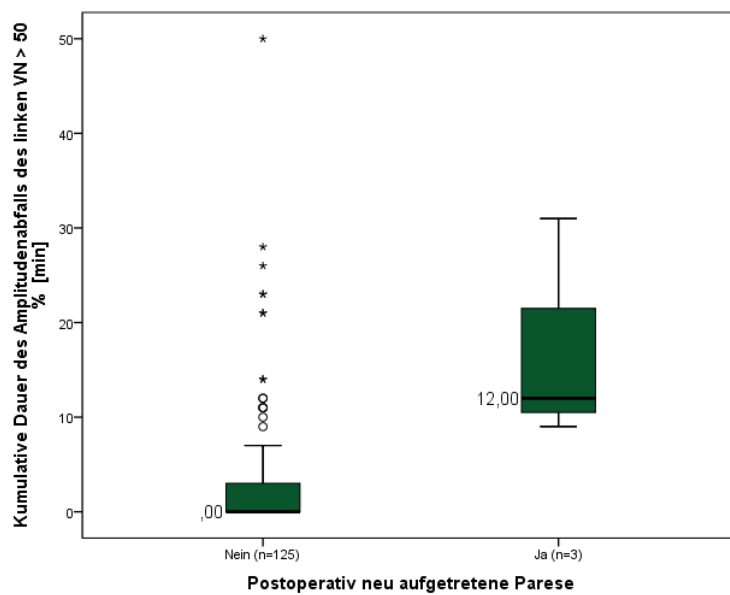


Abbildung 20: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 50% des linken VN unter C-IONM [min]

4.1.4.2 Dauer des Amplitudenabfalls unter 100 μ V

Bei den Signalabfällen unter 100 μ V ergaben sich folgende Werte:

Für den rechten VN betrug die mittlere Dauer des Amplitudenabfalls bei Patienten, die postoperativ eine Parese entwickelten 857,82 s, entsprechend 14,30 min (Median: 524,00 s, entsprechend 8,73 min). Auf der linken Seite lag die durchschnittliche Zeit der Amplitudenabfälle unter 100 μ V bei 860 s, entsprechend 14,33 min (Median: 720

s, entsprechend 12 min). Zusammenfassend ergab sich eine durchschnittliche Zeit unter 100 μ V von 858,91 s bzw. 14,32 min (Median: 622 s bzw. 10,37 min).

Im Vergleich dazu war die mittlere Dauer des Amplitudenabfalls unter 100 μ V rechts bei Patienten ohne postoperative Parese 21,61 s (Median: 0 s). Links betrug diese 1,18 s (Median: 0 s). Insgesamt fiel die Amplitude bei Patienten ohne postoperative Parese durchschnittlich 11,40 s unter 100 μ V (Median: 0 s).

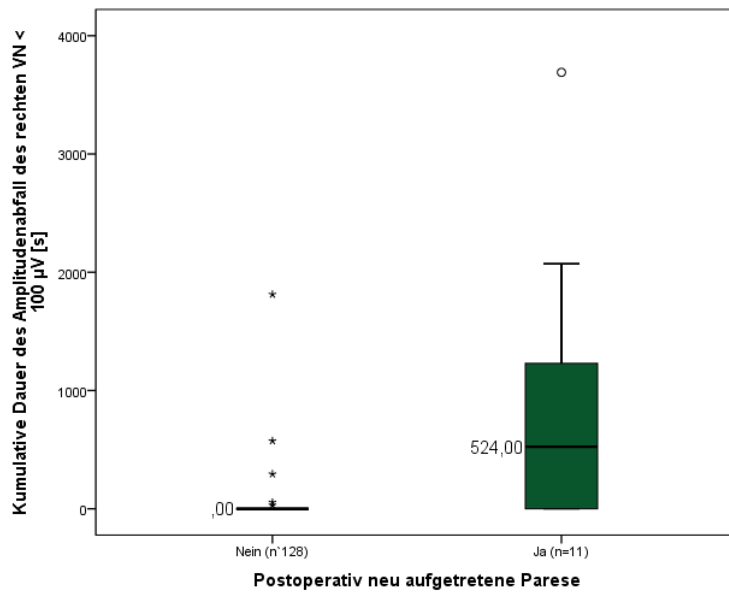


Abbildung 21: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 100 μ V des rechten VN unter C-IONM [s]

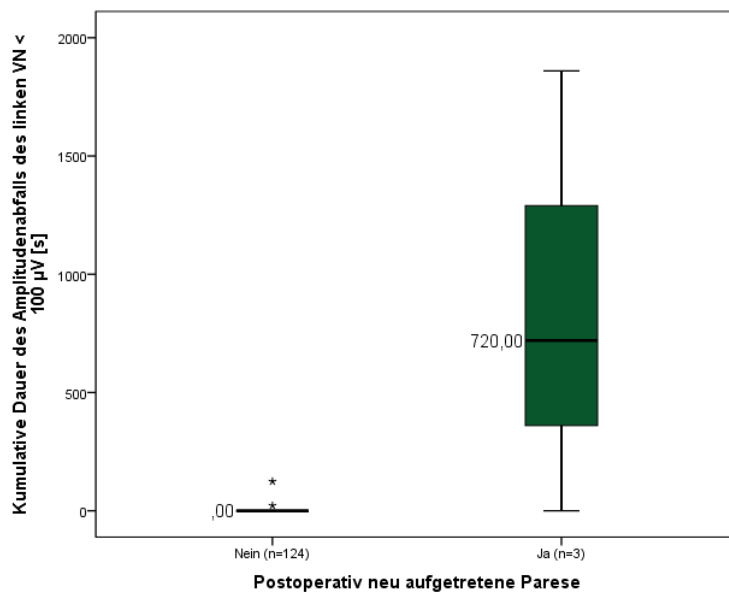


Abbildung 22: Verteilung der kumulativen Dauer des Amplitudenabfalls unter 100 μ V des linken VN unter C-IONM [s]

4.2 Analyse der Latenzwerte

4.2.1 Durchschnittliche Latenzwerte vor Resektion

Bei den folgenden Werten wurden die Fälle herausgerechnet, in welchen die Latenz vor Resektion 0 ms ergab, sowie in welchen die Signalamplitude vor Resektion $\leq 0,1$ mV betrug. Ebenso wurden Fälle mit präoperativer Stimmlippenparese auf der entsprechenden Seite ausgeschlossen.

Der rechte VN zeigte durchschnittlich eine Latenz von 4,08 ms vor Resektion (Median: 3,90 ms). Die Werte reichten von 2,8 ms bis 10,10 ms. Für den linken VN ergaben die Messungen eine durchschnittliche Latenz von 6,59 ms (Median: 6,48 ms). Insgesamt traten hier Werte zwischen 4,8 ms und 9,95 ms auf.

Für den RLN ergaben sich rechts Latenzwerte von 1,20 ms bis 8,65 ms. Durchschnittlich hatte der rechte RLN eine Latenz von 2,38 ms (Median: 2,30 ms) vor Resektion. Der linke RLN zeigte durchschnittliche Latenzwerte von 2,44 ms (Median: 2,45 ms) und eine Spanne von 1,20 ms bis 5,65 ms.

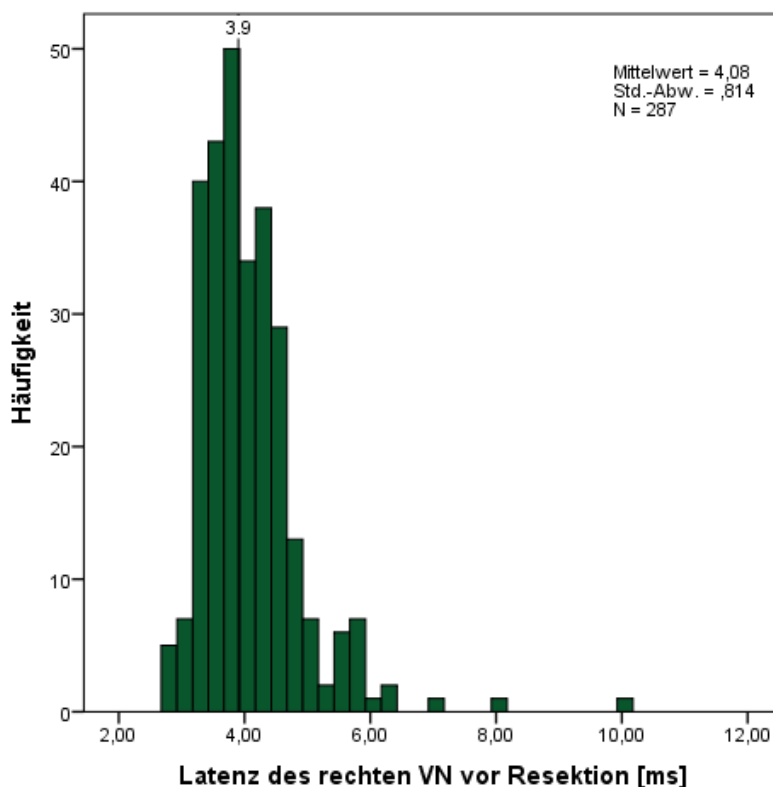


Abbildung 23: Verteilung der Signallatenz des rechten VN vor Resektion [ms]

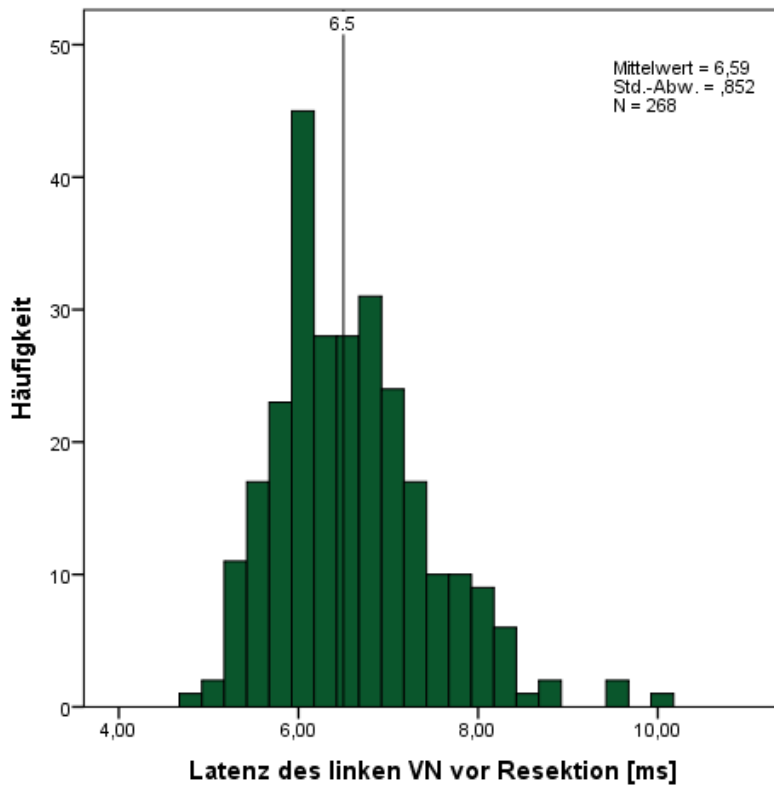


Abbildung 24: Verteilung der Signallatenz des linken VN vor Resektion [ms]

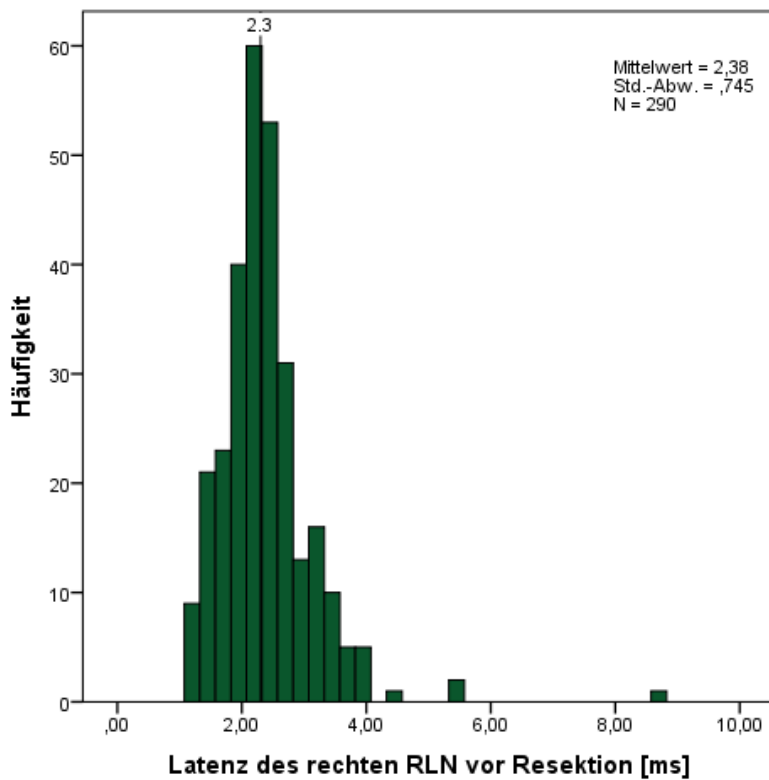


Abbildung 25: Verteilung der Signallatenz des rechten RLN vor Resektion [ms]

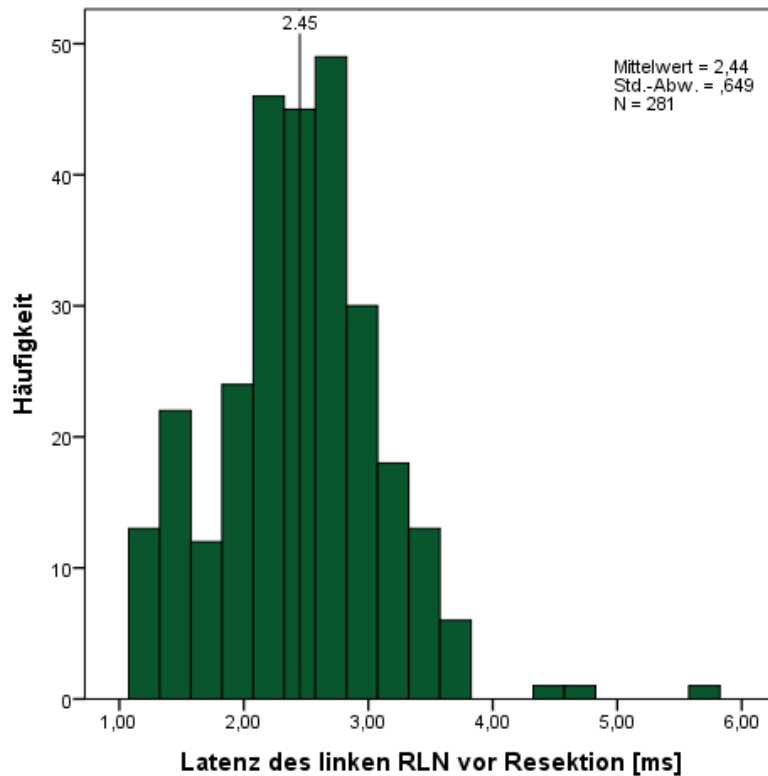


Abbildung 26: Verteilung der Signallatenz des linken RLN vor Resektion [ms]

4.2.2 Analyse der Latenzzunahme nach Resektion

Die Veränderung der Latenzwerte durch die Resektion des Schilddrüsengewebes wurde anhand der dokumentierten Werte vor und nach Resektion untersucht. Hierbei wurde eine neue Variable berechnet, die die Zunahme der Latenzzeit in Prozent angibt. Positive Werte sind dementsprechend als Zunahme der Latenzzeit zu werten, negative Werte als Abnahme der Latenzzeit bezogen auf den Wert vor der Resektion. Neben Fällen mit Sondendislokationen wurden außerdem die Fälle exkludiert, welche einen Latenzwert von 0 ms und/oder einen Amplitudenwert unter 100 μ V vor Resektion aufwiesen, da dies einen totalen Signalverlust bedeutete und die Werte als nicht gemessen gewertet werden mussten. Ebenso wurden Fälle ausgeschlossen, in denen die Latenz nach Resektion 0 ms ergab, da ein solcher Signalausfall für diese Berechnung nicht von Bedeutung war. Auch Patientenfälle mit präoperativ bestehenden Paresen wurden exkludiert, da diese ein verändertes Signalverhalten aufweisen können.

Die mittlere Latenzänderung des VN bei Patienten mit postoperativer Parese betrug 5,26% (Median: 5,42%) auf der rechten Seite und auf der linken Seite 2,94% (Median: 9,48%). Die Ergebnisse zeigen insgesamt also durchschnittlich eine leichte Zunahme

der Latenzzeit des N. vagus von 4,10% (Median: 7,45%) nach Resektion des Gewebes bei postoperativ neu aufgetretener Parese. Für den rechten RLN ergab sich ein durchschnittlicher Latenzanstieg nach Resektion um 5,53% (Median: -2,70%, entsprechend einem Abfall der Latenzzeit um 2,70%) bei Patienten mit postoperativ neu aufgetretener Parese. Links lag der durchschnittliche Latenzanstieg bei -9,45% (Median: -5,80%). Insgesamt zeigte sich bei Patienten mit postoperativer Parese durchschnittlich also kein Anstieg, sondern vielmehr ein Absinken der Latenz um 3,92% (Median: -4,25%).

Für Patienten ohne postoperative Parese betrug der mittlere Latenzanstieg des VN rechts 6,46% (Median: 5,48%) und links 4,08% (Median: 3,92%). Insgesamt konnte also ein durchschnittlicher Anstieg der Latenz um 5,27% (Median: 4,70%) bei Patienten ohne postoperative Parese beobachtet werden. Für den RLN ergab sich hier ein durchschnittlicher Latenzanstieg rechts von -1,85% errechnet werden (Median: -4,04%) und links von -2,85% (Median: -4,00%). Die Ergebnisse zeigen also eine durchschnittliche Latenzreduktion von 2,35% (Median: 4,02% Abfall der Latenzzeit).

Da die Stimulation des N. recurrens (rechts und links) während des Operationsverlaufs an verschiedenen Stellen erfolgt, unter anderem zu Beginn eher kehlkopffern und zum Ende häufig kehlkopfnah, variieren die Latenzzeiten hierdurch stark bzw. ist eine Reduktion der Latenz zu erwarten. Die Latenzunterschiede des N. recurrens sind somit für die Vorhersage einer Parese eher ungeeignet.

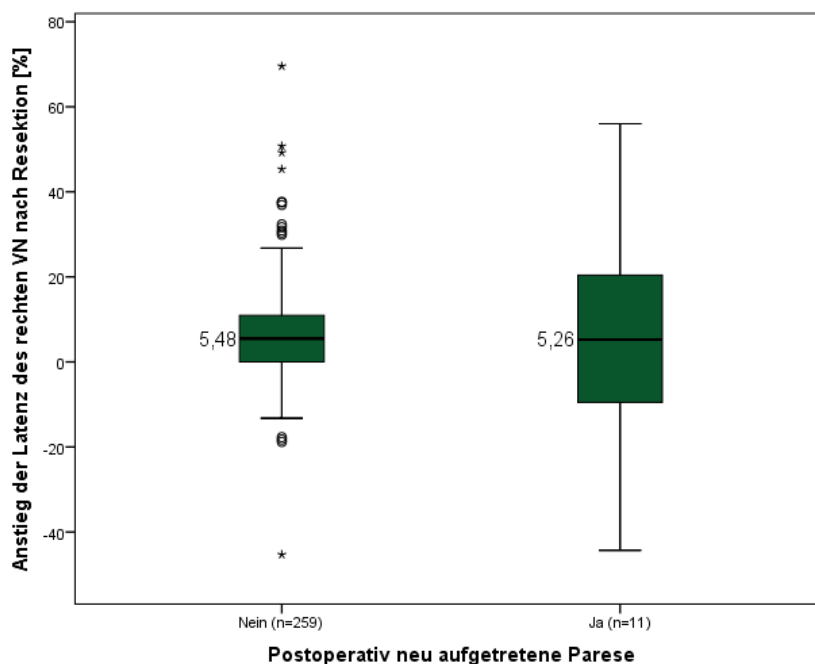


Abbildung 27: Anstieg der Latenz des rechten VN nach Resektion [%]

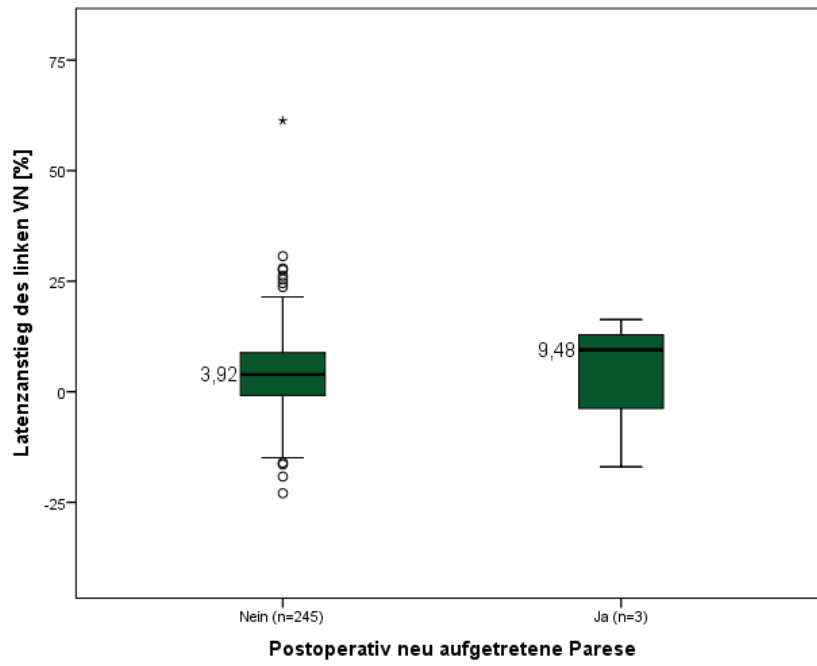


Abbildung 28: Anstieg der Latenz des linken VN nach Resektion [%]

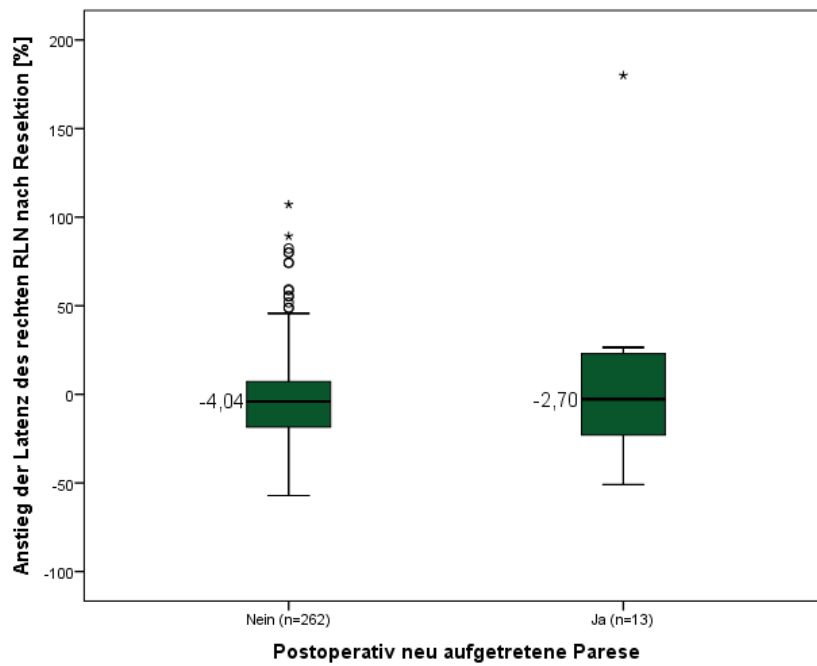


Abbildung 29: Anstieg der Latenz des rechten RLN nach Resektion [%]

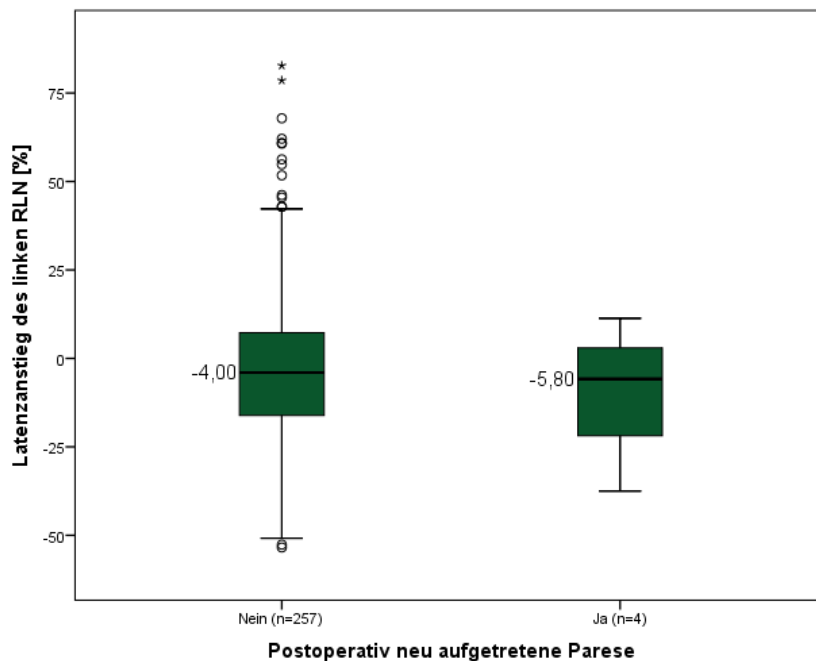


Abbildung 30: Anstieg der Latenz des linken RLN nach Resektion [%]

4.2.3 Analyse der Latenzzeiten vor Resektion

Zur weiteren Analyse der Bedeutung der Latenzzeiten in Hinblick auf eine postoperative Parese wurde die Zeit der EMG-Latenz des N. vagus vor Resektion verglichen, um zu untersuchen, ob es Hinweise darauf gibt, ob das Signalverhalten bei Nerven, die postoperativ eine Parese aufwiesen, schon im Vorhinein verändert war, beispielsweise durch große Strumen oder maligne Erkrankungen.

Wie auch schon in der Analyse der durchschnittlichen Latenzwerte vor Resektion wurden Fälle mit präoperativer Parese, Latenz von 0 ms vor Resektion und Amplituden $\leq 0,1$ mV vor Resektion ausgeschlossen.

Die Latenz des rechten VN vor Resektion betrug bei Patienten mit postoperativ neu aufgetretener Parese durchschnittlich 5,10 ms (Median: 4,48 ms). Patienten, die keine postoperative Parese rechts aufwiesen, lag die durchschnittliche Latenz vor Resektion bei 4,03 ms (Median: 3,90 ms).

Auf der linken Seite lag die durchschnittliche Latenz bei 7,34 ms (Median: 7,03) für Patienten, die eine Parese auf dieser Seite postoperativ entwickelten. Bei postoperativ intakter Stimmlippenfunktion auf der linken Seite lag die durchschnittliche Latenz 6,56 ms (Median: 6,45 ms).

Für die Durchführung des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests wurde ein Signifikanzniveau von 2,5% festgelegt. Der Unterschied der Latenz des rechten VN mit und ohne postoperativ neu aufgetretene Parese zeigte sich als signifikant ($P=0,003$). Für die

Latenz des linken VN vor Resektion zeigte sich der Unterschied nicht signifikant (P=0.028).

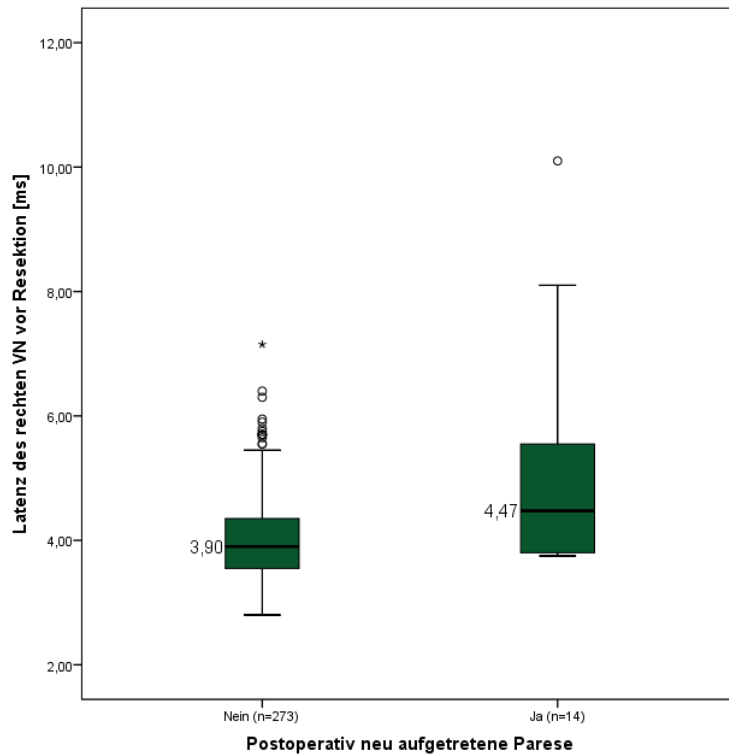


Abbildung 31: Latenz des rechten VN vor Resektion nach Stimmlippenbefund [ms]

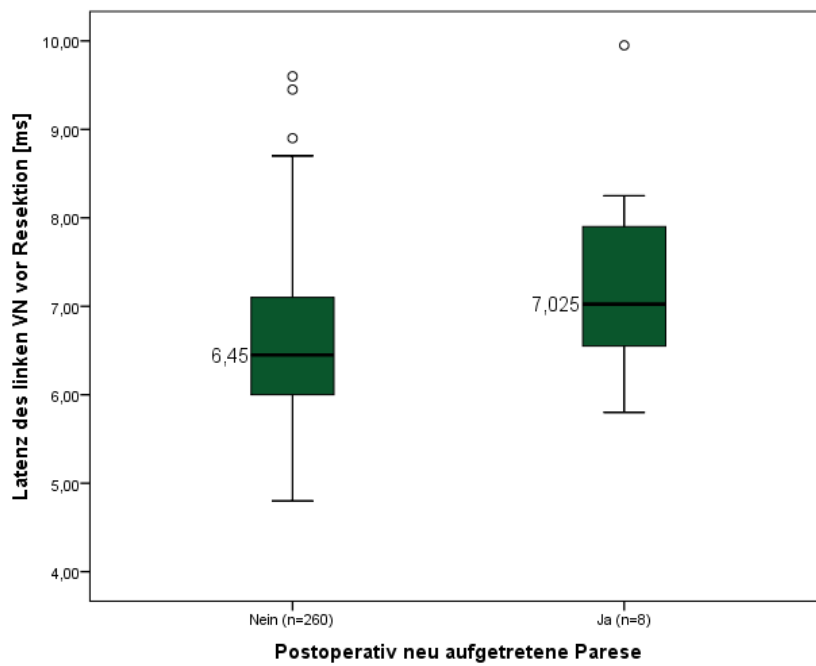


Abbildung 32: Latenz des linken VN vor Resektion nach Stimmlippenbefund [ms]

4.3 Analyse der falsch positiven und falsch negativen Ereignisse im Vergleich

Es wurde untersucht, wie viele falsch positive und falsch negative Ereignisse in den jeweiligen IONM-Methoden auftraten.

Als Ereignisse wurden Signalabfälle der Amplitude $\geq 50\%$ des Ursprungswerts und Signalabfälle $\leq 100 \mu\text{V}$ gewertet. Ausgeschlossen wurde Fälle mit Signalabfällen aufgrund von Sondendislokationen. Bei den postoperativ neu aufgetretenen Paresen wurden die Paresen ausgeschlossen, die aufgrund einer Nervenresektion auftraten oder bereits vorher bestanden. Außerdem wurden die Fälle exkludiert, bei denen die Signalamplitude vor Resektion $< 0,1 \text{ mV}$ ergab und somit als nicht gemessen gewertet werden musste.

Als positives oder negatives Ereignis wurden die Werte nach Resektion herangezogen.

4.3.1 Signalabfall um/ um mehr als 50%

4.3.1.1 Intermittierendes IONM

Bei Operationen, in welchen das I-IONM genutzt wurde, fiel der Amplitudenwert des rechten VN nach Resektion in 14 Fällen $\geq 50\%$ des Amplitudenwerts vor Resektion. Keine dieser Fälle resultierte in einer postoperativen Stimmlippenparese rechts. Somit waren diese 14 Fälle falsch positiv. In zwei Fällen trat eine postoperative Stimmlippenparese rechts auf, welche jeweils von falsch negativen Ereignissen begleitet wurden.

Auf der linken Seite fiel die Signalamplituden des VN bei 16 Patienten $\geq 50\%$. Hiervon resultierte die Operation in einem Fall in einer postoperativen Stimmlippenparese links. Somit traten hier keine falsch negativen Ereignisse und 15 falsch positive Ereignisse. Zusammenfassend traten unter I-IONM bei der Überprüfung des N. vagus zwei falsch negative Ereignisse und 29 falsch positive Ereignisse auf.

Tabelle 20: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, I-IONM

		Abfall der Amplitude des rechten VN $\geq 50\%$ nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 106	14	120
		% 88,3%	11,7%	100,0%
	Ja	Anzahl 2	0	2
		% 100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl 108	14	122
		% 88,5%	11,5%	100,0%

Tabelle 21: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, I-IONM

		Abfall der Amplitude des linken VN $\geq 50\%$ nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 94	15	109
		% 86,2%	13,8%	100,0%
	Ja	Anzahl 0	1	1
		% 0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl 94	16	110
		% 85,5%	14,5%	100,0%

4.3.1.2 Kontinuierliches IONM

Bei Schilddrüsenoperationen, in welchen das C-IONM verwendet wurde, fiel die Amplitude des rechten VN in 20 Fällen $\geq 50\%$. Hiervon wurden bei sieben Patienten eine postoperative Stimmlippenparese rechts dokumentiert, von insgesamt elf Patienten, die nach Operationen mit dem C-IONM eine postoperative Parese rechts entwickelten.

Dementsprechend traten vier falsch negative Ereignisse und 13 falsch positive Ereignisse auf. Für die linke Seite ergab sich bei 17 Patienten ein Signalabfall des VN um $\geq 50\%$, von denen drei Patienten postoperativ eine Parese links erlitten. Somit ergeben sich hier 14 falsch positive Ereignisse und ein falsch negatives Ereignis. Insgesamt traten unter C-IONM bei Überprüfung des N. vagus fünf falsch negative und 27 falsch positive Ereignisse auf.

Tabelle 22: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, C-IONM

		Abfall der Amplitude des rechten VN $\geq 50\%$ nach Resektion		Gesamt	
		Nein	Ja		
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl	109	13	122
		%	89,3%	10,7%	100,0%
	Ja	Anzahl	4	7	11
		%	36,4%	63,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	113	20	133
		%	85,0%	15,0%	100,0%

Tabelle 23: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\geq 50\%$ der Baseline und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, C-IONM

		Abfall der Amplitude des linken VN $\geq 50\%$ nach Resektion		Gesamt	
		Nein	Ja		
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl	104	14	118
		%	88,1%	11,9%	100,0%
	Ja	Anzahl	1	3	4
		%	25,0%	75,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	105	17	122
		%	86,1%	13,9%	100,0%

4.3.2 Signalabfall um/ unter 100 μV

4.3.2.1 Intermittierendes IONM

Die Amplitude des rechten VN sank in einem Fall $\leq 100 \mu\text{V}$. Dieser Patient entwickelte keine postoperative Stimmlippenparese. Es ließen sich also ein falsch positives Ereignis und zwei falsch negative Ereignisse erkennen.

Die Signalamplitude des linken VN fiel kein Mal $\leq 100 \mu\text{V}$, somit ergaben sich keine falsch positiven Ereignisse. Es trat ein falsch negatives Ereignis auf.

Insgesamt traten unter I-IONM bei Überprüfen des N. vagus drei falsch negative Ereignisse und ein falsch positives Ereignis auf.

Tabelle 24: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, I-IONM

		Abfall der Amplitude des rechten VN $\leq 100 \mu\text{V}$ nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 119	1	120
		% 99,2%	0,8%	100,0%
	Ja	Anzahl 2	0	2
		% 100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl 121	1	122
		% 99,2%	0,8%	100,0%

Tabelle 25: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, I-IONM

		Abfall der Amplitude des linken VN $\leq 100 \mu\text{V}$ nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 109		109
		% 100,0%		100,0%
	Ja	Anzahl 1		1
		% 100,0%		100,0%
Gesamt		Anzahl 110		110
		% 100,0%		100,0%

4.3.2.2 Kontinuierliches IONM

Auf der rechten Seite sank die Amplitude des N. vagus bei fünf Patienten $\leq 100 \mu\text{V}$. Hiervon zeigten fünf Patienten postoperativ eine Stimmlippenparese. Fünf Patienten wurden somit richtig positiv detektiert.

In sechs Fällen resultierte die Operation in einer Stimmlippenparese rechts bei falsch negativen Ereignissen. Das Signal des linken VN sank in drei Fällen $\leq 100 \mu\text{V}$. In allen drei Fällen wurde eine postoperative Stimmlippenparese links dokumentiert. Somit waren keine Ereignisse falsch positiv und für einen Fall mit postoperativer Parese war das Signalverhalten falsch negativ.

Insgesamt traten unter C-IONM bei dem Überprüfen des N. vagus sieben falsch negative Ereignisse und keine falsch positiven Ereignisse auf.

Tabelle 26: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des rechten VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, C-IONM

		Abfall der Amplitude des rechten VN $\leq 100 \mu\text{V}$ nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 122	0	122
		% 100,0%	0,0%	100,0%
	Ja	Anzahl 6	5	11
		% 54,5%	45,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl 128	5	133
		% 96,2%	3,8%	100,0%

Tabelle 27: Kreuztabelle zum Abfall der Amplitude des linken VN $\leq 100 \mu\text{V}$ und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, C-IONM

		Abfall der Amplitude des linken VN $\leq 100 \mu\text{V}$ nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 118	0	118
		% 100,0%	0,0%	100,0%
	Ja	Anzahl 1	3	4
		% 25,0%	75,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl 119	3	122
		% 97,5%	2,5%	100,0%

4.3.3 Kombiniertes Ereignis

Für die falsch positiven und falsch negativen Ereignisse bei kombiniertem Event entsprechend einem Signalabfall $\geq 50\%$ der Ausgangsamplitude und einer Zunahme der Latenz $\geq 10\%$ der Ausgangslatenz, wurden zusätzlich die Fälle exkludiert, die vor und nach Resektion eine Latenz von 0 ms aufwiesen, da diese kompletten Signalverluste für diese Analyse nicht relevant waren.

4.3.3.1 Intermittierendes IONM

Bei den Operationen mit intermittierendem IONM traten beim Monitoring des rechten VN sieben Fälle mit kombiniertem Ereignis nach Resektion auf. In keinem dieser Fälle trat postoperativ eine Parese auf, sodass hier sieben falsch positive Ereignisse beobachtet wurden. Ferner traten zwei falsch negative Ereignisse auf.

Beim Monitoring des linken VN kam es ebenfalls zu sieben kombinierten Events am Ende der Operation, wobei auch diese von keiner postoperativen Stimmlippenparese begleitet wurden. Es trat ein falsch negatives Ereignis auf. Insgesamt wurden unter I-IONM 14 falsch positive kombinierte Ereignisse und drei falsch negative kombinierte Ereignisse beobachtet.

Tabelle 28: Kreuztabelle zum kombinierten Event des rechten VN und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, I-IONM

		Kombiniertes Event des rechten VN nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 113	7	120
		% 94,2%	5,8%	100,0%
	Ja	Anzahl 2	0	2
		% 100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl 115	7	122
		% 94,3%	5,7%	100,0%

Tabelle 29: Kreuztabelle zum kombinierten Event des linken VN und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, I-IONM

		Kombiniertes Event des linken VN nach Resektion		Gesamt
		Nein	Ja	
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl 102	7	109
		% 93,6%	6,4%	100,0%
	Ja	Anzahl 1	0	1
		% 100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl 103	7	110
		% 93,6%	6,4%	100,0%

4.3.3.2 Kontinuierliches IONM

Unter kontinuierlichem IONM traten rechts 14 kombinierte Ereignisse auf, wovon elf falsch positiv waren. Sechs Ereignisse waren auf der rechten Seite falsch negativ. Links traten 12 kombinierte Ereignisse nach Resektion auf, wovon ebenfalls elf falsch positiv waren und eins richtig positiv. Es trat hier ein falsch negatives kombiniertes Ereignis auf. Insgesamt wurden unter kontinuierlichem IONM also 22 falsch positive kombinierte Ereignisse und sieben falsch negative kombinierte Ereignisse beobachtet.

Tabelle 30: Kreuztabelle zum kombinierten Event des rechten VN und dem Auftreten einer postoperativen Parese rechts, C-IONM

		Kombiniertes Event des rechten VN nach Resektion		Gesamt	
		Nein	Ja		
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl	111	11	122
		%	91,0%	9,0%	100,0%
	Ja	Anzahl	6	3	9
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	117	14	131
		%	89,3%	10,7%	100,0%

Tabelle 31: Kreuztabelle zum kombinierten Event des linken VN und dem Auftreten einer postoperativen Parese links, C-IONM

		Kombiniertes Event des linken VN nach Resektion		Gesamt	
		Nein	Ja		
Postoperativ neu aufgetretene Parese	Nein	Anzahl	107	11	118
		%	90,7%	9,3%	100,0%
	Ja	Anzahl	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	108	12	120
		%	90,0%	10,0%	100,0%

5 Diskussion

Das intraoperative Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie ist mittlerweile Goldstandard in den meisten Kliniken Deutschlands und etablierte Methode zur Kontrolle von Komplikationen weltweit (40, 48, 66, 67). Es hat sich bereits als bewährtes und sicheres Werkzeug erwiesen, um bilaterale Stimmlippenpareesen zu verhindern und Nerven samt ihrem zum Teil sehr variablen Verlauf zu identifizieren und zu überprüfen. Es ist nach wie vor Gegenstand der aktuellen Forschung, das intraoperative Neuromonitoring im Hinblick auf einseitige Stimmlippenpareesen zu untersuchen und es so einzusetzen, dass diese Komplikation möglichst vermieden wird. Vor allem Schäden durch Zug und Druck sind hier von Relevanz, da diese sich oft mit einem veränderten Amplituden- und/oder Latenzverhalten im EMG ankündigen und initial noch reversibel sind. Das intermittierende Verfahren erbrachte bereits eine protektive Funktion durch die sichere Identifizierung des Nerven und dessen Verlauf. Bei Signalverlust auf der ersten Seite ermöglichte der zweizeitige Eingriff der Gegenseite nach Ausschluss oder Erholung einer Stimmlippenpareese ein sicheres Vorgehen. Mit dem kontinuierlichen Neuromonitoring eröffnete sich die Möglichkeit, frühe EMG-Veränderungen bei Manipulationen am Schilddrüsengewebe zu beobachten und durch unterschiedliche Konsequenzen auf einen drohenden Nervenschaden zu reagieren. Insbesondere die Amplituden- und Latenzänderungen sowie sinnvolle Reaktionen auf diese sind Gegenstand aktueller Forschung. Je genauer untersucht werden kann, welche Signalveränderungen des IONM drohende bzw. reversible Nervenschäden ankündigen, desto sicherer können manifeste Pareesen verhindert werden. Hieraus entstünde eine höhere Patientensicherheit, sowie ein höherer Handlungs- und Entscheidungsspielraum für den Chirurgen.

In unserer retrospektiven Studie traten bei letztlich 570 präoperativ intakten Nerven at risk postoperativ 19 neu aufgetretene Pareesen (3,33%, Nervenresektionen ausgenommen). Bezogen auf die Operationsverfahren sahen wir ein häufigeres Pareese-Auftreten unter Verwendung des C-IONM (8,98 %, n=167) im Vergleich zum I-IONM (2,21%, n=181).

Nach sechsmonatiger Verlaufskontrolle wurden in diesem Patientenkollektiv insgesamt eine permanente Pareese und 13 passagere Pareesen registriert. Fünf postoperative Pareesen konnten nicht weiter nachverfolgt werden.

Dies lässt somit eine nur eingeschränkte Beurteilbarkeit der Anteile von permanenten und passageren Pareesen zu, jedoch ist von einem deutlich überwiegenderen Teil

passagerer Paresen auszugehen. Bei der Patientin mit der nachverfolgten permanenten Parese bestand eine maligne Grunderkrankung der Schilddrüse.

In der aktuellen Literatur werden durchschnittliche Parese-Raten von 2-8% (passager) und 0,5-3% (permanent) durch iatrogene Verletzung des RLN angegeben (20). In einem systematischen Literatur-Review der Jahre 2004-2016 zeigte sich eine ähnliche postoperative Parese-Rate von insgesamt 3,25 % für I-IONM (49), welche sich mit unseren Ergebnissen deckte. Die Kontrollgruppe mit nur visueller Identifikation des RLN ergab eine Parese-Rate von insgesamt 4,37%. Die transienten Paresen lagen mit 1,82% unter I-IONM signifikant unter denen der Kontrollgruppe mit 2,58%. Auch der prozentuale Anteil permanenter Paresen lag in der I-IONM Gruppe unter der der Kontrollgruppe (0,67% vs. 1,07%), erreichte jedoch nicht das Signifikanz-Niveau.

Zu Beginn des Untersuchungszeitraums wurde in unserer retrospektiven Studie das C-IONM selektiv für schwierige Patientenfälle verwendet, was ein möglicher Erklärungsansatz sein könnte für die höhere Stimmlippenparese-Rate unter diesem Verfahren.

Um das Neuromonitoring des N. vagus und N. laryngeus recurrens weiter zu erforschen und sinnvolle Grenzwerte für drohende und manifeste Nervenschäden zu identifizieren, spielen normative Werte für die Amplituden- und Latenzwerte eine wichtige Rolle. In der Literatur ergaben bisherige Untersuchungen durchschnittliche Amplitudenwerte zwischen 1,0-1,3 mV, sowie eine Latenz von circa 5,3 ms (68, 69). Lorenz et al. (68) berichteten von einer prospektiven, multizentrischen Studie mit 1996 nerves at risk zur Analyse der EMG-Signale des N. vagus und N. laryngeus recurrens vor und nach Resektion. Hier ergaben sich mediane Werte des linken VN von 469 μ V und des rechten VN von 512 μ V, sowie ein medianer Wert von 719 μ V für den linken und 622 μ V für den rechten RLN. In dieser Studie lag die Signalamplitude des VN rechts signifikant höher als links, die der weiblichen Patienten signifikant höher als die der männlichen und die Amplitude der unter 40-Jährigen signifikant höher als die der über 40-Jährigen. Die Signalamplitude des rechten und linken RLN unterschied sich nicht signifikant, auch die Dignität des Schilddrüsengewebes ergab keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der Amplitude des N. vagus. Aufgefallen ist hingegen, dass die Amplitude mit der Operationsdauer abnimmt, die Latenz sich jedoch nicht verändert.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv lag der Median des rechten N. vagus bei 1,60 mV (Mittelwert:1,42 mV) und des linken N. vagus bei 1,14 mV (Mittelwert: 1,33 mV). Der Median der Amplitude des rechte N. laryngeus recurrens lag bei 1,61 mV

(Mittelwert: 1,85 mV), der des linken N. laryngeus recurrens bei 1,69 mV (Mittelwert: 1,84 mV). Im Vergleich mit den Werten der Literatur zeigte diese Analyse höhere Amplitudenwerte zu Operationsbeginn, möglicherweise basierend auf den unterschiedlichen Neuromonitoring-Systemen. Im Laufe der Zeit wurde zudem eine minimale Amplitudenhöhe von 500 μ V des V1 gefordert, um bei Reduktion der Signalamplitude im Verlauf falsch positive LOS auszuschließen (9, 70). Das C-IONM wählt des Weiteren bereits die höchste gemessene Amplitude aus, während die Baseline-Amplitude unter dem I-IONM oft noch vom Chirurgen selbst bestimmt wurde (45, 68).

In unserer Studie lagen alle durchschnittlichen Werte über 1,0 mV. Die Ausgangsamplitude ist wichtig für die Identifizierung eines Signalabfalls bei drohendem oder manifesten Nervenschaden. Bei einer Ausgangsamplitude von 0,5 mV läge die 50%-Schwelle bei 0,25 mV und somit schon nahe an der Definition eines LOS, wohingegen eine Ausgangsamplitude von 1,0 mV zu 90% abfallen müsste, um ein LOS zu erfüllen. Diese Darstellung zeigt deutlich, dass es bei der absoluten Schwelle des LOS zu deutlichen Unterschieden eines relativen Signalabfalls kommen kann. In einem nächsten Schritt wurden daher die Werte vor und nach Resektion des Schilddrüsengewebes verglichen und ein relativer Abfall der Amplitude berechnet. Bei Patienten mit postoperativ neu aufgetretener Parese ergaben sich Median-Werte von durchschnittlich 81,11% (Mittelwert: 69,19%) für den N. vagus und 49,11% (Mittelwert: 21,11%) für den N. laryngeus recurrens. Bei Patienten ohne postoperativ neu aufgetretene Parese lag der mediane Amplitudenabfall des N. vagus bei 16,39% (Mittelwert: 9,16%) und des N. laryngeus recurrens bei 5,03% (Mittelwert: -3,45%). Die vorliegenden Werte unterstreichen, dass insbesondere Patienten mit hohen Ausgangsamplituden nicht unbedingt einen Signalabfall von über 90% erreichen müssen, um bereits einen manifesten Nervenschaden zu signalisieren. Vielmehr wird der relative Signalabfall von 50% als Schwelle betont. In weiteren Studien könnte untersucht werden, ob die Höhe der Ausgangsamplitude auch den relativen Signalabfall definiert. Möglicherweise bedarf es eines geringeren prozentualen Signalabfalls, je höher die Ausgangsamplitude ist. Zudem liegt die Vermutung nahe, dass die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Parese mit der Höhe des relativen Amplitudenabfalls korreliert.

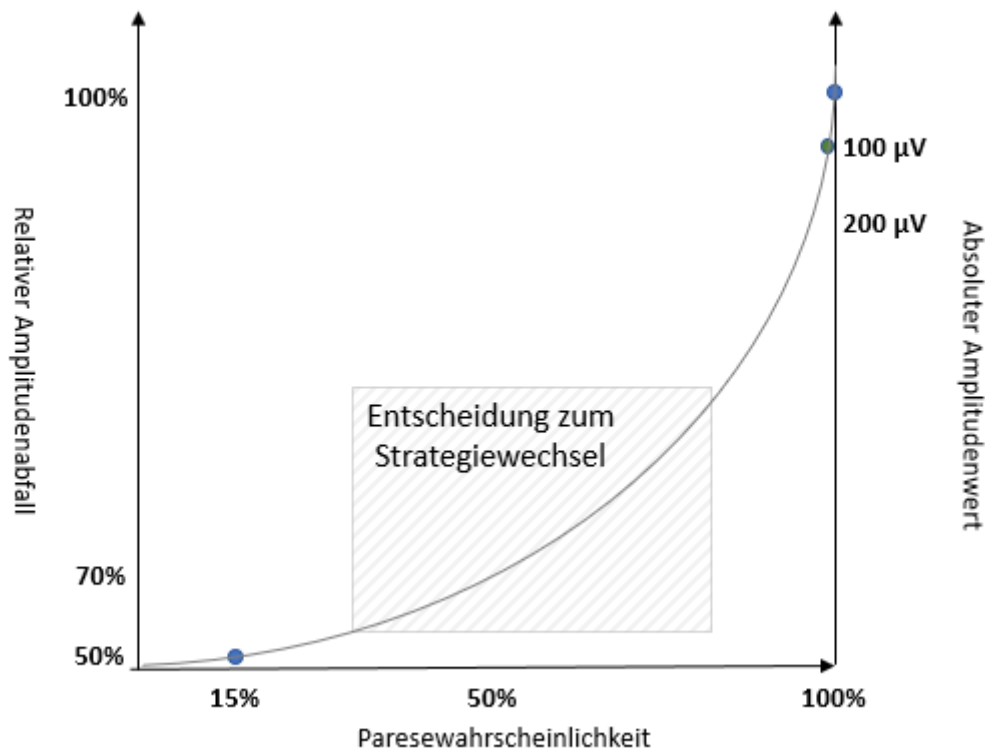


Abbildung 33: Hypothese zur Parese-Wahrscheinlichkeit und dem optimalen Zeitpunkt zum Strategiewechsel

Um den Amplitudenabfall genauer zu betrachten, wurde die kumulative Dauer gezählt, welche das Signal unter 50% und unter 100 µV fiel. Dies war nur für die Operationen mit C-IONM möglich. Hier ergab sich durchschnittlich eine kumulative Dauer des Amplitudenabfalls unter 100 µV von 14,32 min bei Patienten mit postoperativer Parese im Gegensatz zu einer Dauer von 11,40 sec bei Patienten ohne postoperative Parese. Bei dem Signalabfall unter 50% der Ausgangsamplitude ergaben sich Zeiten von 19,30 min bei Patienten mit postoperativer Parese und von 3,63 min bei Patienten ohne postoperative Parese. Hier zeigte sich also, dass möglicherweise auch die Dauer des Amplitudenabfalls relevant sein könnte und nicht nur das tatsächliche Absinken. Eine Erholung des Signals ist eventuell nur in einer bestimmten Zeitspanne möglich. Es wurde nicht weiter analysiert, ob Strategiewechsel durchgeführt wurden. Dies könnte in weiteren Studien Hinweise geben, ob sich diese Hypothese als wahr erweist. Das sekundenandauernde LOS bei Patienten ohne postoperative Parese ist möglicherweise auch Artefakten geschuldet. Der Median für die kumulativen Zeiten unter 50% der Ausgangsamplitude und unter 100 µV lag bei 0 min, sodass davon auszugehen ist, dass es nur vereinzelt zu einem Absinken der Amplitude kam, ohne dass eine postoperative Parese eintrat.

Auch die Normwerte der Latenzzeiten sind wichtig, um entsprechende Veränderungen erkennen zu können, die auf einen drohenden Nervenschaden hindeuten könnten. Die mediane Latenz des rechten N. vagus lag in der vorliegenden Untersuchung bei 3,9 ms (Mittelwert: 4,08 ms) und die des linken N. vagus bei 6,48 ms (Mittelwert: 6,59 ms), entsprechend des längeren Nervenverlaufs auf der linken Seite um den Aortenbogen. Die mediane Latenz des N. laryngeus recurrens ergab rechts 2,30 ms (Mittelwert: 2,38 ms) und links RLN 2,45 ms (Mittelwert: 2,44 ms). In sechs Fällen lag die Latenz des rechten VN über 6 ms. Genauer betrachtet lagen auch die Latenzen für den RLN in all diesen Fällen über dem Durchschnitt. Die Werte nach Resektion entsprachen weitestgehend denen vor Resektion, sodass eine Fehlmessung unwahrscheinlich erscheint. Nur bei dem Fall mit der längsten Latenzzeit lag nach Resektion ein Signalverlust vor. In diesem, sowie in dem Fall mit der zweitlängsten Latenz, trat eine postoperative Parese auf. Der Signalverlust bei dem Fall mit der längsten Latenz ist durch eine Nervenresektion zu erklären, das Schilddrüsengewebe war präoperativ bereits verdächtig für Malignität, welches sich postoperativ bestätigte. Die Parese des anderen Falls mit der langen Latenzzeit und dem Signalverlust verblieb nur passager. Auch hier bestand eine maligne Grunderkrankung, in diesem Fall war die Operation ein zweiter Eingriff.

In drei Patientenfällen lag die Latenz des linken VN über 9 ms. Hier lagen die RLN-Latenzwerte jedoch größtenteils um den Gesamtdurchschnitt. Die Latenzwerte vor und nach Resektion waren hier ebenfalls ohne signifikante Schwankung, sodass auch hier von einer korrekten Messung auszugehen ist. Nur in einem Fall lag nach Resektion ein Signalverlust vor – beruhend auf einer Nervenresektion bei bekannt maligne infiltrierte Schilddrüsengewebe.

Auffallend bei den Analysen der Latenzzeiten ist der hohe Anteil an Fällen mit Malignität des Schilddrüsengewebes. Von den oben genannten sechs Fällen des rechten VN mit auffallend langer Latenzzeit waren fünf maligne infiltrierte Gewebe. Passend hierzu waren zwei von den drei auffallend langen Latenzzeiten des linken VN ebenfalls maligne infiltrierte Gewebe.

Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass eine Vorschädigung des Nervens, zum Beispiel durch maligne Infiltration oder durch Zug/Druck aufgrund sehr großen Strumagewebes, vorliegen kann und diese zu einer verlängerten Latenzzeit führt. Somit wäre ein vorgeschädigter und konsekutiv auch höher gefährdeter Nerv für eine postoperative Parese, gegebenenfalls schon präoperativ an einer verlängerten Latenzzeit erkennbar.

Passend hierzu fanden sich in unseren Analysen ein Latenzunterschied vor Resektion für den VN von circa 0,5 ms zwischen den Patienten mit und ohne postoperative Parese. Der Unterscheid war für den rechten VN signifikant, für den linken jedoch nicht. Möglicherweise ist dies durch die kleinere Fallzahl der Parese-Patienten auf dieser Seite bedingt.

In der Literatur wurden ähnliche Absolut-Werte beschrieben: In der bereits erwähnten Studie von Lorenz et al. (68) wurde ein medianer Latenzwert des linken VN mit 5,90 ms beschrieben, des rechten VN mit 3,91 ms, des linken RLN mit 2,73 ms und des rechten RLN mit ebenfalls 2,73 ms. Die Latenz des VN zeigte sich hier links signifikant länger als rechts, bei unter 40-Jährigen kürzer als über 40-Jährigen und bei Männern länger als bei Frauen. In dieser Studie hatte die Operationsdauer keinen Einfluss auf die Latenz, auch die Dignität des Gewebes erbrachte hier keinen signifikanten Unterschied.

In der Literatur wurde ein Latenzanstieg um 10% beschrieben, welcher den Amplitudenabfall um 50% begleitet und ein sogenanntes „major event“ oder „combined event“ bildet. Es soll einen drohenden Nervenschaden abbilden und mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Stimmlippenparese einhergehen. Bei synchronem Amplituden- und Latenzabfall oder -zunahme wird in der Literatur ein Kontaktverlust der Tubuselektrode mit den Stimmlippen vermutet (16, 41). Isolierte EMG-Veränderungen lassen nach aktuellen Erkenntnissen keine Vorhersage über postoperative Stimmlippenparese zu (9).

Phelan et al (53) zeigte in einer Studie mit 102 Patienten zu Amplituden- und Latenzzeiten einen signifikanten Zusammenhang zwischen schwerwiegenden kombinierten Ereignissen, entsprechend einem Amplitudenabfall von 50-70% und einem Latenzanstieg von mehr als 10%, und einer postoperativen Stimmlippenparese. Diese Beobachtung konnte bei isolierten Ereignissen nicht gemacht werden. Laut Phelan waren 73% der kombinierten Ereignisse durch Strategiewechsel (z.B. Pausieren) reversibel. Für LOS-Ereignisse konnte eine Reversibilität nur in 17% der Fälle dokumentiert werden. Dies unterstreicht noch einmal die Relevanz des relativen Signalabfalls zur Prävention von Paresen im Gegensatz zu dem oft schon definitiven Nervenschaden bei LOS.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Schneider et al: Isolierte Veränderungen in Amplituden-/Latenzverhalten konnten nicht mit einer postoperativen Stimmlippenparese in Verbindung gebracht werden. Hingegen traten diese vor allem bei multiplen kombinierten Ereignissen auf. Auch hier wurde von einer 70%igen

Erholung des Nerven bei entsprechenden eingreifenden Manövern berichtet (71).

In eine retrospektiven Studie von Schneider et al (38) mit 1526 Patienten waren 82% der kombinierten Ereignisse, welche durch ein kontinuierliches Neuromonitoring detektiert wurden, reversibel.

Auch zeigte sich, dass eine Erholung des Signals auf über 50% der Baseline am Ende der Operation zulässt, eine intakte Stimmlippenfunktion anzunehmen, wohingegen bei einer Signalstärke unter 50% der Baseline die Wahrscheinlichkeit einer eingeschränkten Stimmlippenfunktion deutlich erhöht sei (9, 11, 45). Insbesondere bei hohen Ausgangsamplituden ist der absolute Schwellenwert möglicherweise zu niedrig und Reizantworten über 100 μV , jedoch unter 50% der Baseline, reichen nicht mehr für eine intakte Stimmlippenbeweglichkeit (11). Ein unverändert gutes EMG-Signal am Ende der Operation lässt hingegen mit großer Sicherheit auf eine normale Stimmlippenfunktion schließen (14, 61).

Um diese Latenzveränderungen genauer zu analysieren, wurde auch in dieser Studie die relative Latenzzunahme nach der Resektion errechnet. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich wie bei dem Amplitudenabfall nur auf die Werte vor und nach Resektion und bildeten nicht die Veränderungen während des Ereignisses ab. Bei dem Vergleich der Latenz vor und nach Resektion bei Patienten mit oder ohne postoperativ neu aufgetretene Parese ergaben sich folgende Werte: Bei Parese-Patienten kam es zu einem medianen Latenzanstieg um 7,45% (Mittelwert: 4,10%) des N. vagus und einer medianen Latenzentwicklung des N. laryngeus recurrens von -4,25% (Mittelwert: -3,92%) der Latenz vor Resektion. Patienten ohne postoperativ neu aufgetretene Parese zeigten im Median einen Latenzanstieg von 4,70 % (Mittelwert: 5,27%) nach Resektion beim N. vagus und von -4,02% (Mittelwert: -2,35%) der ursprünglichen Latenz (entsprechend einem Absinken) beim N. laryngeus recurrens. Das hier untersuchte Patientenkollektiv zeigte durchschnittlich also keinen Latenzanstieg um 10% am Ende der Operation bei Patienten mit postoperativer Parese. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Latenz sich früher wieder erholt und nur kurzfristig während des akuten Events verlängert ist. Die verkürzte Latenz des RLN bei Patienten mit postoperativer Parese liegt wahrscheinlich an der Tatsache, dass bei Schädigung des RLN in der Regel kehlkopfnah stimuliert wird, um globale und segmentale Signalausfälle zu differenzieren. Der Stimulationsort ist also im Vergleich zur initialen Stimulation dichter am Kehlkopf. Diese Berechnung ist somit nicht für eine Vorhersage geeignet.

Die Analyse der Amplituden- und Latenzveränderungen ist noch nicht detailliert

erforscht worden. Einzelne Studien zeigen bisher keinen deutlichen Einfluss des Geschlechts, des Alters oder der zugrunde liegenden Erkrankung auf die Amplituden- oder Latenzwerte (68). Bisherige Ergebnisse von anderen Autoren legen nahe, dass es bei einem intraoperativen Signalverlust in etwa 70% der Fälle zu einer postoperativen Stimmlippenparese kommt (38, 53). Diese scheint bei nicht strukturellen Verletzungen des Nervs in > 90% nur passager aufzutreten (38, 45). Eine strukturelle Verletzung hingegen endet meistens in einer permanenten Parese (11). Die Erwartungshaltung, dass ein unverändertes EMG-Signal nach Resektion mit einer hohen Sicherheit für eine intakte Stimmlippenfunktion spricht, beruht auf der Annahme, dass die einzelnen Axone des RLN bestimmte Muskelfasern innervieren. Kommt es zu einer Schädigung dieser Axone, würden die dazugehörigen Muskelfasern nicht kontrahiert werden und das gesamte EMG-Signal abfallen. Es kann jedoch zu falsch positiven EMG-Veränderungen aufgrund unterschiedlicher Fehlerquellen kommen, wie beispielsweise eine veränderte Position der endotrachealen Elektroden, technische Defekte und das Einsetzen von neuromuskulären Blockern. Hierbei lässt sich jedoch ebenfalls kein EMG-Signal des kontralateralen Nervus vagus provozieren. Diese falsch positiven Ereignisse führen dann zu unnötigen zweiten Operationen für Patienten mit geplanter bilateraler Resektion und Signalabfall auf der ersten Seite (61). Insgesamt ist festzuhalten, dass für den Chirurgen weniger die absolute Schwelle von 100 μ V für die Vorhersage einer postoperativen Stimmlippenparese relevant ist, da diese einen bereits deutlich seltener reversiblen Nervenschaden impliziert, sondern vielmehr der relative Schwellenwert von 50% Amplitudenabfall von der Baseline, welcher einen noch reversiblen Schaden nahelegt.

Für die Entscheidung für oder gegen einen Strategiewechsel bei Signalausfall auf der ersten Seite spielen die falsch positiven und falsch negativen Ereignisse eine wichtige Rolle, da es hierdurch entweder zu einer unnötigen zweiten Operation kommen kann oder sich das Risiko für eine bilaterale Stimmlippenparese stark erhöht. Eine umso bedeutendere Rolle kommt dem Troubleshooting, also dem Fehleralgorithmus zu, um die falsch positiven Ereignisse zu identifizieren (14, 34).

Durch den Einsatz von IONM ist die Rate der direkten Nervenschäden, wie zum Beispiel die akzidentielle Durchtrennung, deutlich zugunsten der indirekten Nervenschäden, beispielsweise durch Druck oder Zug, zurückgegangen. Als Grund für die nicht generell signifikant geringere Parese-Rate unter Verwendung des I-IONM wird unter anderem vermutet, dass dieses System die Nervenschäden erst detektiert, wenn diese bereits manifest sind. Auch ein unzureichendes Studien-Design und die

alleinige Verwendung des I-IONM werden als Gründe aufgeführt, warum bisher kein Nachweis für einen allgemein signifikanten Vorteil des Verfahrens gegenüber der visuellen Identifikation dokumentiert werden konnte (49, 56).

Im Gegensatz zum I-IONM kann mit dem C-IONM ein immanenter indirekter Nervenschaden frühzeitig erkannt und diesem begegnet werden. Direkte Nervenschäden sind mit beiden Systemen nicht antizipier- und vermeidbar (13 S.103 ff.).

Um das intraoperative Neuromonitoring weiter zu analysieren und die Signalveränderungen deuten zu lernen, ist es somit wichtig, die falsch negativen und falsch positiven Ereignisse anzusehen. Hier ist auch der Vergleich zwischen dem intermittierenden und kontinuierlichen IONM interessant. In den untersuchten Fällen dieses Patientenkollektivs wurde zwischen dem Amplitudenabfall unter 50% und unter 100 μ V unterschieden, als auch die kombinierten Ereignisse, entsprechend einem Amplitudenabfall von $\geq 50\%$ und einem Latenzanstieg von $\geq 10\%$, betrachtet. Definiert man das Absinken der Signalamplitude $\geq 50\%$ der Baseline als positives Ereignis und Indikator für eine postoperative Parese, so traten beim intermittierenden IONM insgesamt 29 (15,85%, n=183) falsch positive Ereignisse und zwei (1,09%, n=183) falsch negative Ereignisse auf. Beim kontinuierlichen IONM traten 27 (15,70%, n=172) falsch positive und fünf (2,91%, n=172) falsch negative Ereignisse auf.

Um die selteneren und oft schwerwiegenderen falsch negativen Ereignisse besser zu verstehen, wurden diese Fälle genauer betrachtet: In zwei der Fälle fiel die Amplitude um annähernd 50%:

1. In einem Fall mit C-IONM fiel die Amplitude des rechten VN um 45% von 1,79 mV auf 0,99 mV, ohne dass ein Anstieg der Latenz verzeichnet wurde. Ein Abfall des RLN wurde nicht dokumentiert, sodass es sich hier auch um einen segmentalen Schaden gehandelt haben könnte. Postoperativ zeigte die Patientin eine inkomplette Parese der rechten Stimmlippe, für die Verlaufskontrolle nach sechs Monaten lagen keine Informationen vor.
2. In einem anderen Fall mit C-IONM fiel die Amplitude um 48% von 2,43 mV auf 1,27 mV, mit einem Latenzanstieg um 8%. Diese Werte zeigen ein annähernd erfülltes kombiniertes Ereignis. Wie im vorherigen Fall wurde auch hier kein Signalabfall des RLN beobachtet, möglicherweise durch einen segmentalen Schaden bedingt. Der Patient entwickelte postoperativ eine inkomplette Parese, die sich im Verlauf als passager erwies.

In zwei weiteren Fällen fiel die Amplitude des entsprechenden VN um etwa 35%:

3. Ein Patient zeigte unter C-IONM einen Signalabfall von genau 35% von 1,89 auf 1,22 mV, ohne relevanten Latenzanstieg des VN oder begleitendem Amplitudenabfall des RLN. Postoperativ zeigte der Patient eine inkomplette Parese, die sich im weiteren Verlauf als passager erwies.
4. Der andere Patient zeigte unter C-IONM einen Signalabfall des linken VN um 37% von 0,97 mV auf 0,61 mV, begleitet von einem Latenzanstieg um 9% und einen Abfall der Signalamplitude des RLN um 46% von 1,59 mV auf 0,85 mV mit einem Latenzanstieg um 11%. Auch hier deutet sich ein kombiniertes Ereignis an. Intraoperativ wurden Signalabfälle beider VN unter 50% dokumentiert. Der rechte VN fiel kumulativ 27 min unter 50%, der linke VN 9 min. Als Schädigungsmechanismus wurde Zug angegeben. Trotz Erholung des Signals auf 63% der Ausgangsamplitude wurde postoperativ eine komplette Parese dokumentiert, welche im Verlauf bestehen blieb und als permanent klassifiziert wurde.

Diese vier Fälle sind möglicherweise falsch negativ, weil die Ausgangsamplitude nicht dem höchstmöglichen Signal des VN entsprach und somit eine zu niedrige Baseline definiert wurde. Hierfür sprechen die Signalabfälle um nahezu 50% und der zum Teil begleitende Latenzanstieg um nahezu 10%. Auch eine länger andauernde Zeit des Signalabfalls unter 50% der Ausgangsamplitude könnte trotz endgültiger Erholung über 50% einen Nervenschaden ausgelöst haben.

Die verbleibenden drei falsch negativen Ereignisse zeigten keinen deutlichen Signalabfall:

5. In dem einen Fall kam es unter I-IONM zu einem post-resektionellen Signalabfall um 26% von 1,65 mV auf 1,22 mV mit einem Latenzanstieg um 8%. Ein Abfall des RLN-Signals von 63% von 2,20 mV auf 0,81 mV wurde ebenfalls verzeichnet, was eine möglicherweise nicht korrekte und somit zu niedrige Ausgangsamplitude des VN nahelegt. Postoperativ kam es zu einer inkompletten, im Verlauf passageren Parese.
6. Im zweiten Fall zeigte sich unter C-IONM ein Amplitudenabfall von nur 19% von 2,56 mV auf 2,07 mV ohne begleitenden Anstieg der Latenz oder einem Abfall des RLN-Signals. Auch hier war die postoperativ inkomplette Parese im Verlauf passager.
7. Als letztes falsch negatives Ereignis sei hier der Fall aufgeführt, bei welchem sich unter I-IONM kein Signalabfall beobachten ließ, vielmehr zeigte sich ein Anstieg der Amplitude nach Resektion von 2,41 mV auf 2,48 mV. Die Latenz

stieg um 5%, ein Abfall des RLN-Signals wurde nicht dokumentiert. Auch hier zeigte der Patient eine postoperative inkomplette Parese, die sich im weiteren Verlauf erholte.

Auffällig war in den letzten beiden Fällen die hohe Ausgangsamplitude des VN. Eine mögliche Hypothese könnte sein, dass je höher die Ausgangsamplitude ist, desto geringer der Signalabfall sein muss, um einen drohenden Nervenschaden anzukündigen.

Zudem wäre es interessant für zukünftige Forschungsarbeiten, ob bei Patienten mit initialer höherer Latenz diese auch bei niedrigerem Amplitudenabfall bereits Schäden am RLN signalisieren.

Bei der Untersuchung der kombinierten Ereignisse traten unter I-IONM insgesamt 14 (7,65%, n=182) falsch positive und drei (1,64%, n=183) falsch negative Ereignisse auf. Unter C-IONM wurden 22 (12,79%, n=172) falsch positive und sieben (4,07%, n=172) falsch negative Ereignisse identifiziert.

Die meisten dieser falsch negativen Ereignisse ergeben sich aus den falsch negativen Ereignissen des Abfalls unter 50% der Ausgangsamplitude (7/10 Fällen).

Die verbleibenden drei Ereignisse zeigte alle einen Amplitudenabfall unter 50% aber einen fehlenden Latenzanstieg um 10%:

1. In einem Fall fiel die Signalamplitude des VN unter I-IONM um 52% von 0,73 auf 0,35 mV, ohne relevanten Latenzanstieg. Auch das Signal des RLN fiel um 63% von 0,44 auf 0,16 mV. Intraoperativ kam es laut Operationsbericht zu einem globalen LOS. Da diese Operation unter I-IONM durchgeführt wurde, konnte nicht rückwirkend beurteilt werden, wie lange dieses bestand. Als Mechanismus der Schädigung wurde Druck angegeben. Postoperativ zeigte der Patient eine komplette Parese, die sich im Verlauf als passager erwies.
2. Im nächsten Fall kam es unter C-IONM zu einem Amplitudenabfall um 98% von 1,82 auf 0,04 mV. Auch das RLN-Signal fiel um 64% von 0,39 mV auf 0,12 mV. Ein Latenzanstieg wurde nur beim RLN um 26% verzeichnet, der VN zeigte vielmehr eine Latenzreduktion, wobei wahrscheinlich ist, dass die 1. und 2. Stimulation jeweils an unterschiedlichen Lokalisationen erfolgte. Das intraoperativ aufgetretene globale LOS dauerte 598 sec, entsprechend etwa 10 min an. Intraoperativ wurde als Konsequenz mehrfach pausiert. Als Schädigungsmechanismus wurde Zug angegeben. Der Patient zeigte postoperativ eine passagere Parese.
3. Ein weiterer Fall zeigte unter C-IONM einen Signalabfall des VN um 92% von

0,76 mV auf 0,06 mV mit fehlendem Latenzanstieg. Der RLN fiel um 42% von 0,93 mV auf 0,55 mV, hier kam es zu einem Latenzanstieg um 23%. Intraoperativ kam es zu einem 60-minütigem LOS des VN. Intraoperative Konsequenzen wurden nicht dokumentiert, das LOS wurde als segmental eingestuft mit einer Lokalisation der Schädigung zwischen dem Ort der Kreuzung des RLN und der A. thyroidea inferior und des Eintritts in den Larynx. Der Schädigungsmechanismus wurde mit Zug angegeben. Postoperativ zeigte die entsprechende Stimmlippe eine inkomplette Parese. Für die Verlaufskontrolle nach sechs Monaten fehlen die Daten.

Bei den letzten zwei Fällen muss bei derart niedrigen Restsignalen von einem kompletten Signalverlust ausgegangen werden, sodass die Werte als nicht gemessen betrachtet werden müssen. Dies relativiert diese falsch negativen Ereignisse.

Betrachtet man die 10 falsch negativen Ereignisse des kombinierten Events, scheint der Signalabfall der Amplitude ausschlaggebender zu sein, als die zwingende Begleitung des Latenzanstiegs. Hierbei muss beachtet werden, dass nur bei dem C-IONM mit stabil sitzender Vaguselektrode die Vergleichswerte der Latenzen sicher verwertbar sind, da es bei dem I-IONM zu unterschiedlichen Stimulationsorten kommt und der Stimulationsort (und konsekutiv die Latenzzeit) somit nie exakt derselbe ist. Aus diesem Grund sind auch die Latenzzeiten des RLN mit beiden Verfahren für diese Analyse nicht aussagekräftig.

Ferner bestehen neurophysiologische Zusammenhänge zwischen Amplituden- und Latenzgrößen. Die Amplitude entspricht prinzipiell den beteiligten Muskelfasern, die Latenz wird zu großen Teilen von der Nervenleitungsgeschwindigkeit definiert (41). Je länger die Latenz jedoch ist, desto flacher und breiter wird auch die Amplitudenhöhe, da nicht alle Fasern die gleiche Leitungsgeschwindigkeit haben und somit nicht gleichzeitig innerviert werden. Ein Abfall der Signalamplitude zeigt also insbesondere bei längerer Latenz nicht zwingend eine Minderung an Muskelfasern an, die (gleichzeitig) innerviert werden (entsprechend einer Schädigung), sondern kann auch auf eine submaximale Stimulation zurückzuführen sein, die nicht alle Muskelfasern erreicht. Die Latenz wäre im Schädigungsfall im Unterschied hierzu erwartungsgemäß verlängert, da jedoch bereits kleine Verschiebungen der Stimulationselektrode Veränderungen hervorrufen können, ist diese Messung oft weniger verlässlich.

In der Elektroneurographie (ENG) ist die Nervenleitgeschwindigkeit bei Neurapraxie normal und erst ab der partiellen Axonotmesis erniedrigt, entsprechend des Verletzungsmusters und der Erhaltung der Myelinscheiden (35). Möglicherweise

liegen bei den unterschiedlichen Schädigungsmustern auch im EMG nicht dieselben Veränderungen in der Latenz vor.

Eine andere Verteilung der falsch negativen und falsch positiven Ereignisse zeigte sich bei dem Ereignis des Amplitudenabfalls unter 100 μ V. Hier ergab die Analyse der vorliegenden Fälle unter I-IONM ein falsch positives Ereignis (0,55%, n=183) und drei (1,64%, n=183) falsch negative Ereignisse. Unter C-IONM traten keine falsch positiven Ereignisse, dafür hingegen sieben (4,07%) falsch negative Ereignisse auf. Es bestand also eine Betonung der falsch negativen Ereignisse und ein deutlich geringeres Auftreten von falsch positiven Ereignissen. Dies ist damit zu erklären, dass ein Signalabfall unter 100 μ V einem kompletten Signalverlust gleichkam. Der eine falsch positive Fall war am ehesten durch eine Fehlmessung bedingt.

Die Fälle der falsch negativen Ereignisse unter 100 μ V ergeben sich zum großen Teil (8/10) aus den bereits erwähnten Fällen. Die verbleibenden zwei Fälle zeigten beide einen deutlichen Signalabfall über 50% mit ebenfalls deutlichem Latenzanstieg über 10%.

1. In einen Fall zeigte die Signalamplitude des VN unter C-IONM einen Signalabfall um 85% von 1,18 mV auf 0,18 mV mit begleitendem Latenzanstieg um 33%. Auch das RLN-Signal fiel um 89%, hier ohne Latenzanstieg. Die kumulative Zeit unter 50% lag bei 45 min, ein LOS trat intraoperativ für 92 sec auf und wurde als global klassifiziert. Der Schädigungsmechanismus wurde mit Zug benannt. Die Parese, die sich postoperativ als inkomplett darstellte, war im Verlauf passager.
2. Auch in einem weiteren Fall fiel die Signalamplitude des VN unter C-IONM deutlich um 96% von 2,29 mV auf 0,10 mV, mit begleitendem Latenzanstieg um 41 %. Das RLN-Signal fiel ebenfalls um 96% von 2,50 mV auf 0,11 mV mit einem begleitenden Latenzanstieg um 27%. 14 min fiel das Signal des VN unter 50%, 524 sec (entsprechend etwa 9 min) trat ein globales LOS auf. Als Konsequenz wurde intraoperativ pausiert. Als Schädigungsmechanismus wurde Druck angegeben. Postoperativ kam es zu einer kompletten Parese. Das sechsmonatige Follow-Up konnte leider nicht durchgeführt werden. In diesem Fall lag die Amplitude nach Resektion bei genau oder knapp über 0,1 mV, was intraoperativ vermutlich schon als LOS gewertet wurde und dieser Fall somit nicht zwingend als falsch negativ zu werten ist.

Diese Fälle verdeutlichen, dass nicht allein ein LOS einen manifesten Nervenschaden anzeigt, sondern auch Signalabfälle über dieser Schwelle schon eine postoperative

Parese bedeuten können. Dies entspricht der Vermutung in der Literatur, dass weniger der absolute, als der relative Wert für das Cut-off relevant ist.

Zudem beobachteten Schneider et al. (9) in einer Studie zum kontinuierlichen IONM, dass jeder dort dokumentierten postoperative Stimmlippenparese intraoperativ multiple kombinierte Events (MCE) vorangingen, die sich zu einem LOS entwickelten. Entwickelte sich aus den intraoperativ entstandenen kombinierten Events kein LOS, sondern erholte sich das Signal wieder, ließ sich postoperativ keine Stimmlippenparese beobachten.

Unter beiden Verfahren traten häufiger falsch positive als falsch negative Ereignisse auf. Dokumentationsfehler im IONM durch den Untersucher oder durch Gerätefehler sind möglich (24, 71), jedoch insgesamt zu vernachlässigen. Vielmehr besteht die Herausforderung in der Festlegung der Grenze, die einen drohenden Nervenschaden signalisiert und einen Strategiewechsel notwendig macht.

Falsch positive Ereignisse sind insgesamt weniger gefährlich für den Patienten in Bezug auf die Stimmlippenfunktion, können jedoch zu unnötigen zweizeitigen Operationen führen (34, 38).

Die falsch positiven Ereignisse können unter anderem dadurch bedingt sein, dass es zu einer unbemerkten Dislokation der Elektroden kam. Der verhältnismäßig hohe Anteil von falsch-positiven Ereignissen (5% bei LOS 1, 30% bei LOS 2) kann zudem zum Teil dadurch erklärt werden, dass die Nervenfunktion sich nach der letzten intraoperativen Messung des Nervensignals bis zur postoperativen Laryngoskopie noch erholen kann (11). Die postoperative laryngoskopische Kontrolle wird zwischen dem ersten und zweiten postoperativen Tag durchgeführt. Kurze transiente Stimmlippendysfunktionen können möglicherweise übersehen werden, was die Rate falsch positiver Ereignisse erhöhen kann (13 S.110). Somit liegt per se kein falsch positives Ereignis vor, sondern ggf. eine sehr kurze transiente Parese (44, 46).

Weitere mögliche Fehlerquellen bei positivem Ereignis/ausbleibender Signalantwort trotz Troubleshooting sind eine präalaryngeale Aufteilung des N. laryngeus recurrens in Faszikel, wobei hier manche Faszikel elektromyographisch stumm bleiben, aber wichtig für die Innervation sind. Außerdem können Temperaturveränderungen, wie beispielsweise Kälte, oder ein verändertes Umgebungsmilieu, hier vor allem Feuchtigkeit (Blutung, Spülung), zu einer wechselhaften Leitfähigkeit führen. Falsch negative Ereignisse können ebenfalls durch ein feuchtes Umgebungsmilieu des Nervs entstehen: lokalisierte Schäden werden dann übersprungen (13 S.98, 103, 71). Auch die in den Studien nicht weiter dokumentierte intraoperative Gabe von Medikamenten

könnte in falsch positiven Ereignissen münden (43).

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die elektromyographische Antwort umliegender Muskeln, die nicht dem Ziel-Muskel entsprechen. Hier kommt es zu niedrigeren Amplituden-Antworten und möglicherweise zu falschen Interpretationen eines Signalabfalls. Die Kombination von hoher Amplitude und Überprüfung der Kontraktion des Ziel-Muskels ist für Identifikation des Zielmuskels besonders wichtig (69).

Da viele Chirurgen auf intraoperativen Signalabfall auch mit Änderungen in der Operationsstrategie reagieren, kann ein gegebenenfalls hoher Anteil falsch positiver Ereignisse auch für eine erfolgreiche Anwendung des standardisierten Fehleralgorithmus sprechen (41).

Das Auftreten von falsch negativen Ereignissen ist insgesamt schwerwiegender für die Sicherheit des Patienten, da es hier zu bilateralen Paresen kommen kann (43, 47). Melin et al (47) untersuchte Schilddrüsenoperationen an Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen mit 3426 nerves at risk in einer retrospektiven Analyse. Es wurden elf falsch negative und 33 falsch positive Ereignisse dokumentiert. Ziel der Analyse war unter anderem, Risikofaktoren für falsch negative Ereignisse zu identifizieren. Dies konnte nicht erreicht werden, das relative Risiko wurde jedoch mit 89,7 für eine bilaterale Parese bei Patienten mit falsch negativem IONM im Vergleich zu denen mit richtig positiven IONM beschrieben.

Beispielsweise besteht bei segmentalen Nervenverletzungen die Gefahr von falsch negativen Ereignissen unter alleiniger Stimulation des RLN. Bei einer alleinigen Stimulation des N. laryngeus recurrens kann ein segmentaler Nervenschaden unbeobachtet bleiben und zu einem falsch negativen Ereignis führen. Wichtig ist dementsprechend die Stimulation des ipsilateralen N. vagus, um die Integrität der gesamten Nervenstrecke zu überprüfen (15, 41, 43).

Auch der extralaryngeale Verlauf eines bifaszikulären RLN stellt eine mögliche Fehlerquelle im IONM und Grund falsch negativer Ereignisse dar. Wird der sensible Ast verletzt und nur der motorische Ast stimuliert, kann bei erhaltener Signalantwort zu einer eingeschränkten Stimmlippenfunktion durch Verletzung des sensiblen Asts führen. Bei konsequentem Aufsuchen beider Äste kann das IONM bei der Differenzierung zwischen dem motorischen Ast des RLN und dem sensiblen Ast helfen (10, 17).

Falsch negative Ereignisse sind auch bei zu hoher Stimulationsintensität möglich. Hierbei kann eine erniedrigte Funktionalität des Nervs übersehen werden (13 S.103). Des Weiteren sollte bei falsch negativen Ereignissen auch an nicht-nervale

Stimmlippenschädigung gedacht werden. Möglich sind zudem sogenannte Spät paresen. Diese seltenen, sich erst nach Extubation manifestierende u.a. auch bilaterale Rekurrens-Funktionsstörungen können dann mit akuter Atemnot und ggf. nötiger Tracheotomie einhergehen. Die Ursachen sind bisher unklar, diskutiert werden unter anderem Gründe wie Hämatome, Schwellungen, Infekte, chirurgische Maßnahmen nach letzter IONM-Messung und Probleme bei der Extubation (34). Trotz dieser dokumentierten Fälle liegt in 99% der Fälle eine intakte Stimmlippenfunktion vor, wenn zuvor post-resektionell ein intaktes Vagus-Signal abgeleitet wurde (11). Weitere zu diskutierende Ursachen für falsch negative Ereignisse könnten sekundäre oder nicht-neurale Stimmlippendysfunktionen sein (13 S.107, 47).

6 Zusammenfassung

Unsere Studie deckt sich weitestgehend mit den Ergebnissen der weiteren Literatur bezüglich der normativen Amplituden- und Latenzwerte, sowie der allgemeinen postoperativen Parese rate des I-IONM. Die höhere Parese rate des C-IONM gegenüber dem in der Literatur diskutierten Prozentsatz ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass zu Beginn der Studie das C-IONM selektiert für kompliziertere und schwierigere Fälle eingesetzt wurde, beispielsweise fortgeschrittene Karzinome. Unsere Daten bestätigten auch, wie bereits in der Literatur diskutiert, dass eine Parese bei Amplitudenwerten ab 50% wahrscheinlicher wird, der Abfall somit einen drohenden Nervenschaden ankündigt. Weitere Untersuchungen sind notwendig um den genaueren Cut-Off zu bestimmen, ab dem ein Strategiewechsel einleitet werden sollte. Hierzu sollte die Paresewahrscheinlichkeit anhand des prozentualen Amplitudenabfalls analysiert werden. Wichtig ist auch, inwiefern ein nachfolgender Strategiewechsel das postoperative Ergebnis beeinflussen kann.

Die Latenzwerte hingegen deckten sich in der vorliegenden Studie nicht mit dem erwarteten Anstieg um 10% bei drohendem Nervenschäden. Diese Daten sind jedoch nur eingeschränkt verwertbar, da es bei dem intermittierenden IONM zu unterschiedlichen Stimulationsorten kommt und die Latenzwerte somit nicht sicher vergleichbar sind. Auch bei dem C-IONM muss zum genauen Vergleich der Latenzzeit eine sichere Positionierung der Vaguselektrode gewährleistet sein.

Passend zu Ergebnissen in der Literatur lag eine manifeste Parese vor, wenn die Dauer des Amplitudenabfalls über 50% der Baseline-Amplitude im Durchschnitt 19,3 Minuten andauerte. Dies stützt die bereits diskutierte Annahme, dass die Warte-Zeit zur Erholung eines Nervs nach 20 Minuten beendet und eine Entscheidung über das Fortfahren der Operation gefällt werden sollte. Betrachtet man die Zeitspanne eines LOS in Hinblick auf die postoperative Paresewahrscheinlichkeit, so wurden auch hier Zeiten über 10 min LOS mit einer Parese assoziiert. Patienten mit LOS mit nur wenigen Sekunden (im Durchschnitt ca. 10 Sekunden) präsentierten postoperativ keine Parese. Dies kann unter anderem daran liegen, dass über das C-IONM die Möglichkeit einer frühen Reaktion auf den drohenden Nervenschaden ermöglicht wird und der Strategiewechsel zu einer Erholung des Nervens führt. Möglicherweise sind auch einzelne Sekunden eines LOS auf Artefakte zurück zu führen.

In unserer Studie traten unter dem C-IONM für den Grenzwert unter 50% mehr falsch negative und falsch positive Ereignisse auf als unter dem I-IONM. Erwartungsgemäß

überwogen die falsch positiven Ereignisse. Andererseits überwogen auch die richtig positiven Ereignisse. Dies ist am ehesten damit zu erklären, dass unser C-IONM die Amplitudenveränderungen deutlich früher und sensibler registriert werden können. Das Problem besteht wahrscheinlich in dem Grenzwert selbst, der noch nicht ausreichend definiert werden konnte.

Für die Analysen eines Amplitudenabfalls unter 100 μV traten unter C-IONM mehr falsch negative, jedoch auch mehr richtig positive Ereignisse auf. Nur unter dem I-IONM wurde ein falsch positives Ereignis registriert. Insgesamt überwogen in beiden Verfahren die falsch negativen Ereignisse, sodass das LOS sich nicht als Grenzwert eignet, um einen Strategiewechsel einzuleiten, sondern eher auf einen bereits manifesten Nervenschaden hindeutet.

Auch das kombinierte Event zeigte, ähnlich wie bei der Analyse des Grenzwertes von 50% Amplitudenabfall, in beiden Verfahren mehr falsch positive als falsch negative Ereignisse an. Auffällig war auch hier, dass unter C-IONM mehr richtig positive Ereignisse dokumentiert wurden. Wie bereits diskutiert, liegt dies vermutlich an der nicht sicher vergleichbaren Latenzzeit unter dem I-IONM aufgrund der variierenden Stimulationsorte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weitere Forschung in Neuropathologie und Neurophysiologie wichtig ist, um eine qualitative und quantitative Auswertung des Neuromonitorings ermöglichen zu können (24). Die insgesamt sinkende Parese-Rate trotz steigender Zahl der Thyreoidektomien lässt annehmen, dass trotz bisher fehlender Signifikanz im Bereich der permanenten Paresen ein eindeutiger Vorteil des IONM im Gegensatz zur alleinigen visuellen Identifizierung anzunehmen ist (54).

Es bleibt aber zu bedenken, dass das IONM nur sinnvoll ist, wenn intraoperativ Konsequenzen gezogen werden können um Schäden zu vermeiden (11). Angefangen über den Verzicht auf eine direkte Operation der Gegenseite, ermöglichte die Etablierung des C-IONM chirurgische Manöver zur Erholung des Nervens und somit die Verhinderung einer manifesten Stimmlippenparese noch intraoperativ.

Eine weitere Beobachtung dieser Arbeit war ein möglicher Zusammenhang zwischen einer hohen Latenz des VN zu Beginn der Operation und einer postoperativen Parese. Möglicherweise deutet diese einen bereits vorgeschädigten Nerv an, der beispielsweise durch größere Struma oder Karzinome angegriffen oder vorgedehnt ist und intraoperativ weniger Reservekapazität bei chirurgischen Manövern aufweist.

Schwächen der Arbeit sind sicherlich der retrospektive Ansatz. Ferner stellen die Werte von Latenz und Amplituden in unserer Studie die Messungen zu Beginn und

zum Ende dar. Die einzelnen Ereignisse eines Signalabfalls sind nicht abgebildet und hinterlassen somit insbesondere bei der Analyse der kombinierten Ereignisse Lücken. Dies ist möglicherweise auch der Grund für Diskrepanzen zu den Ergebnissen der aktuellen Literatur. Zudem ist der genaue Abgleich von intraoperativen Konsequenzen der chirurgischen Strategie mit den intraoperativen Signal-Ereignissen eingeschränkt, da diese retrospektiv nicht immer zu rekonstruieren sind. Diese haben jedoch vermutlich einen deutlichen Einfluss auf den Outcome des Ereignisses.

Für zukünftige Forschungsarbeiten bleibt die genauere Analyse des Signalverhaltens und der daraus möglichen Konsequenzen eine zentrale Fragestellung. Insbesondere die Vermeidung falsch negativer und falsch positiver Ereignisse wird aufgrund der klinischen Relevanz weiterhin eine tragende Rolle einnehmen. Hierzu ist eine genauere Zuordnung des Grenzwertes notwendig, der die drohende Parese abbildet. Auch die mögliche Abhängigkeit des tolerierten relativen Signalabfalls in Bezug auf die Ausgangsamplitude könnte durch weitere Analysen untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Schneider R, Randolph G, Dionigi G, Barczyński M, Chiang F-Y, Triponez F, et al. Prospective study of vocal fold function after loss of the neuromonitoring signal in thyroid surgery: The International Neural Monitoring Study Group's POLT study. *The Laryngoscope*. 2016;126(5):1260-6.
2. Schiebler TH, Korf H-W. Kopf und Hals. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. Heidelberg: Steinkopff; 2007. p. 581-679.
3. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 5.41 Schilddrüse (Glandula thyroidea) und Nebenschilddrüsen (Glandulae parathyroideae). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. PROMETHEUS LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 4. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2015.
4. Thiel B. Schilddrüse. In: Schwarz NT, Reutter K-H, editors. Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials. 7. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 19-45.
5. Bondke Persson A, Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, et al. Physiologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2014. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-98019>.
6. Endocrine Surgery Principles and Practice: Springer Verlag London; 2009.
7. Yalcin B. Anatomic configurations of the recurrent laryngeal nerve and inferior thyroid artery. *Surgery*. 2006;139(2):181-7.
8. Ling XY, Smoll NR. A systematic review of variations of the recurrent laryngeal nerve. *Clinical Anatomy*. 2016;29(1):104-10.
9. Schneider R, Randolph GW, Sekulla C, Phelan E, Thanh PN, Bucher M, et al. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head & neck*. 2013;35(11):1591-8.
10. Chiang F-Y, Lu IC, Kuo W-R, Lee K-W, Chang N-C, Wu C-W. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery—The application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery*. 2008;143(6):743-9.
11. Dralle H, Schneider R, Lorenz K, Phuong NT, Sekulla C, Machens A. [Vocal cord paralysis after thyroid surgery : Current medicolegal aspects of intraoperative neuromonitoring]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2015;86(7):698-706.
12. Chiang F-Y, Lu IC, Chen H-C, Chen H-Y, Tsai C-J, Hsiao P-J, et al. Anatomical Variations of Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroid Surgery: How to Identify and Handle the Variations With Intraoperative Neuromonitoring. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2010;26(11):575-83.
13. Dralle H. Endokrine Chirurgie Evidenz und Erfahrung Individualisierte Medizin in der klinischen Praxis. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2014.
14. Schneider R, Lorenz K, Sekulla C, Machens A, Nguyen-Thanh P, Dralle H. Operative Strategie bei geplanter totaler Thyreoidektomie und Verlust des Neuromonitoring-Signals auf der erstoperierten Seite. *Der Chirurg*. 2015;86(2):154-63.
15. Chiang F-Y, Lee K-W, Chen H-C, Chen H-Y, Lu I-C, Kuo W-R, et al. Standardization of Intraoperative Neuromonitoring of Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Operation. *World journal of surgery*. 2010;34(2):223-9.
16. Schneider R, Bures C, Lorenz K, Dralle H, Freissmuth M, Hermann M. Evolution of nerve injury with unexpected EMG signal recovery in thyroid surgery using continuous intraoperative neuromonitoring. *World journal of surgery*. 2013;37(2):364-8.
17. Barczynski M, Konturek A, Cichon S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *The British journal of surgery*. 2009;96(3):240-6.
18. Snyder SK, Hendricks JC. Intraoperative neurophysiology testing of the recurrent laryngeal nerve: Plaudits and pitfalls. *Surgery*. 2005;138(6):1183-92.
19. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Hubalewska-Dydejczyk A, Richter P, Nowak W. Clinical Value of Intraoperative Neuromonitoring of the Recurrent Laryngeal Nerves in Improving Outcomes of Surgery for Well-Differentiated Thyroid Cancer. 2011;83(4):196.
20. Snyder SK, Sigmond BR, Lairmore TC, Govednik-Horny CM, Janicek AK, Jupiter DC. The long-term impact of routine intraoperative nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery. *Surgery*. 2013;154(4):704-11; discussion 11-3.
21. Casella C, Pata G, Nascimben R, Mittempergher F, Salerni B. Does Extralaryngeal Branching Have An Impact on the Rate of Postoperative Transient or Permanent Recurrent Laryngeal Nerve Palsy? *World journal of surgery*. 2008;33(2):261.
22. Frilling A, Weber F. Complications in Thyroid and Parathyroid Surgery. In: Oertli D, Udelsman R, editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin

- Heidelberg; 2007. p. 217-24.
23. Tillmann BN. Hals. Atlas der Anatomie des Menschen: mit Muskeltabellen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 147-84.
 24. Dionigi G, Donatini G, Boni L, Rausei S, Rovera F, Tanda ML, et al. Continuous monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery: a critical appraisal. *International Journal of Surgery*. 2013;11:S44-S6.
 25. Barczyński M, Randolph GW, Cernea CR, Dralle H, Dionigi G, Alesina PF, et al. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *The Laryngoscope*. 2013;123:S1-S14.
 26. Gavid M, Dubois MD, Larivé E, Prades JM. Superior laryngeal nerve in thyroid surgery: anatomical identification and monitoring. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(9):3519-26.
 27. Wang K, Cai H, Kong D, Cui Q, Zhang D, Wu G. The Identification, Preservation and Classification of the External Branch of the Superior Laryngeal Nerve in Thyroidectomy. *World journal of surgery*. 2017.
 28. Musholt TJ. Totale Thyreoidektomie bei Knotenstruma. *Der Chirurg*. 2010;81(7):603-11.
 29. Hermann M. Leitlinien zur operativen Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen am Kaiserin Elisabeth Spital. *Schilddrüsenchirurgie: Qualitätsindikatoren und Ergebnisqualität Diagnosen und Operationsstrategie im Wandel der Zeit Komplikationsmanagement, aktuelle Standards und Leitlinien*. Vienna: Springer Vienna; 2011. p. 246-54.
 30. Hermann M. Die Jahre von 1979 bis 2008: 30.142 Schilddrüsenoperationen. *Schilddrüsenchirurgie: Qualitätsindikatoren und Ergebnisqualität Diagnosen und Operationsstrategie im Wandel der Zeit Komplikationsmanagement, aktuelle Standards und Leitlinien*. Vienna: Springer Vienna; 2011. p. 38-91.
 31. Gimm O. Surgery for Medullary Thyroid Cancer. In: Oertli D, Udelsman R, editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 147-59.
 32. Oertli D. Technique of Thyroidectomy. In: Oertli D, Udelsman R, editors. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 81-9.
 33. Hermann M. Operationsverfahren in der Schilddrüsenchirurgie. *Schilddrüsenchirurgie: Qualitätsindikatoren und Ergebnisqualität Diagnosen und Operationsstrategie im Wandel der Zeit Komplikationsmanagement, aktuelle Standards und Leitlinien*. Vienna: Springer Vienna; 2011. p. 92-111.
 34. Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, Dotzenrath C, Dralle H, Goretzki PE, et al. Aktualisierung der S2k-Leitlinie. *Der Chirurg*. 2018;89(9):699-709.
 35. Fachgesellschaften AdWM. S3-Leitlinie: Versorgung peripherer Nervenverletzungen 2013 [updated 30.06.2013; cited 2017 August 2nd]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/005-010.html>.
 36. Weiler M, Pham M. Schädigungen der peripheren Nerven. In: Hacke W, editor. *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 735-82.
 37. Dionigi G, Wu C-W, Kim HY, Rausei S, Boni L, Chiang F-Y. Severity of Recurrent Laryngeal Nerve Injuries in Thyroid Surgery. *World journal of surgery*. 2016;40(6):1373-81.
 38. Schneider R, Sekulla C, Machens A, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Dralle H. Postoperative vocal fold palsy in patients undergoing thyroid surgery with continuous or intermittent nerve monitoring. *The British journal of surgery*. 2015;102(11):1380-7.
 39. Berlit P. Erkrankungen der Nervenwurzeln und peripheren Nerven. *Basiswissen Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 67-91.
 40. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Schneider R, Machens A. Loss of the nerve monitoring signal during bilateral thyroid surgery. *The British journal of surgery*. 2012;99(8):1089-95.
 41. Randolph GW, Dralle H, International Intraoperative Monitoring Study G, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *The Laryngoscope*. 2011;121 Suppl 1:S1-16.
 42. Moris D, Vernadakis S, Felekouras E. The role of intraoperative nerve monitoring (IONM) in thyroidectomy: where do we stand today? *Surgical innovation*. 2014;21(1):98-105.
 43. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A, German ISG. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World journal of surgery*. 2008;32(7):1358-66.
 44. Timmermann W, Hamelmann WH, Thomusch O, Sekulla C, Grond S, Neumann HJ, et al. Zuverlässigkeit und Konsequenzen des intraoperativen Neuromonitorings in der Schilddrüsenchirurgie. *Der Chirurg*. 2004;75(9):916-22.
 45. Schneider R, Sekulla C, Machens A, Lorenz K, Thanh PN, Dralle H. Dynamics of loss and recovery of the nerve monitoring signal during thyroidectomy predict early postoperative vocal fold

- function. *Head & neck*. 2015.
46. Cernea CR, Brandao LG, Hojaij FC, De Carlucci D, Jr., Brandao J, Cavalheiro B, et al. Negative and positive predictive values of nerve monitoring in thyroidectomy. *Head & neck*. 2012;34(2):175-9.
 47. Melin M, Schwarz K, Pearson MD, Lammers BJ, Goretzki PE. Postoperative Vocal Cord Dysfunction Despite Normal Intraoperative Neuromonitoring: An Unexpected Complication With the Risk of Bilateral Palsy. *World journal of surgery*. 2014;38(10):2597-602.
 48. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. 2004;136(6):1310-22.
 49. Yang S, Zhou L, Lu Z, Ma B, Ji Q, Wang Y. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *International Journal of Surgery*. 2017;39(Supplement C):104-13.
 50. Lorenz K, Abuazab M, Sekulla C, Schneider R, Nguyen Thanh P, Dralle H. Results of Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery and Preoperative Vocal Cord Paralysis. *World journal of surgery*. 2014;38(3):582-91.
 51. Bacuzzi A, Dralle H, Randolph GW, Chiang F-Y, Kim HY, Barczyński M, et al. Safety of Continuous Intraoperative Neuromonitoring (C-IONM) in Thyroid Surgery. *World journal of surgery*. 2016;40(3):768-9.
 52. Ulmer C, Friedrich C, Kohler A, Rieber F, Basar T, Deuschle M, et al. Impact of continuous intraoperative neuromonitoring on autonomic nervous system during thyroid surgery. *Head & neck*. 2011;33(7):976-84.
 53. Phelan E, Schneider R, Lorenz K, Dralle H, Kamani D, Potenza A, et al. Continuous vagal IONM prevents recurrent laryngeal nerve paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: a prospective, multicenter study. *The Laryngoscope*. 2014;124(6):1498-505.
 54. Dralle H, Stang A, Sekulla C, Rusner C, Lorenz K, Machens A. [Surgery for benign goiter in Germany: fewer operations, changed resectional strategy, fewer complications]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2014;85(3):236-45.
 55. Melin M, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE. IONM-guided goiter surgery leading to two-stage thyroidectomy—indication and results. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2013;398(3):411-8.
 56. Chung TK, Rosenthal EL, Porterfield JR, Carroll WR, Richman J, Hawn MT. Examining national outcomes after thyroidectomy with nerve monitoring. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(4):765-70.
 57. Lin H-S, Terris DJ. An update on the status of nerve monitoring for thyroid/parathyroid surgery. *Current Opinion in Oncology*. 2017;29(1):14-9.
 58. Dionigi G, Barczynski M, Chiang FY, Dralle H, Duran-Poveda M, Iacobone M, et al. Why monitor the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery? *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(11):819-22.
 59. Lee C, Stack BC, Jr. Intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. Expert review of anticancer therapy. 2011;11(9):1417-27.
 60. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in Thyroid Surgery. *Annals of surgery*. 2004;240(1):9-17.
 61. Wu CW, Wang MH, Chen CC, Chen HC, Chen HY, Yu JY, et al. Loss of signal in recurrent nerve neuromonitoring: causes and management. *Gland surgery*. 2015;4(1):19-26.
 62. Sitges-Serra A, Fontané J, Dueñas JP, Duque CS, Lorente L, Trillo L, et al. Prospective study on loss of signal on the first side during neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in total thyroidectomy. *British Journal of Surgery*. 2013;100(5):662-6.
 63. Wang L-F, Lee K-W, Kuo W-R, Wu C-W, Lu S-P, Chiang F-Y. The Efficacy of Intraoperative Corticosteroids in Recurrent Laryngeal Nerve Palsy after Thyroid Surgery. *World journal of surgery*. 2006;30(3):299-303.
 64. Worni M, Schudel HH, Seifert E, Inglin R, Hagemann M, Vorburger SA, et al. Randomized Controlled Trial on Single Dose Steroid Before Thyroidectomy for Benign Disease to Improve Postoperative Nausea, Pain, and Vocal Function. *Annals of surgery*. 2008;248(6):1060-6.
 65. Dralle H, Kruse E, Hamelmann WH, Grond S, Neumann HJ, Sekulla C, et al. Nicht jeder Stimmlippenstillstand nach Schilddrüsenoperation ist eine chirurgischbedingte Rekurrensparese. *Der Chirurg*. 2004;75(8):810-22.
 66. Singer MC, Rosenfeld RM, Sundaram K. Laryngeal Nerve Monitoring: Current Utilization among Head and Neck Surgeons. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012;146(6):895-9.
 67. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P. Neuromonitoring in Thyroid Surgery: Attitudes, Usage Patterns, and Predictors of Use Among Endocrine Surgeons. *World journal of surgery*. 2009;33(3):417-25.
 68. Lorenz K, Sekulla C, Schelle J, Schmeiß B, Brauckhoff M, Dralle H. What are normal quantitative parameters of intraoperative neuromonitoring (IONM) in thyroid surgery? *Langenbeck's Archives*

- of Surgery. 2010;395(7):901-9.
69. Liddy W, Barber SR, Cinquepalmi M, Lin BM, Patricio S, Kyriazidis N, et al. The electrophysiology of thyroid surgery: electrophysiologic and muscular responses with stimulation of the vagus nerve, recurrent laryngeal nerve, and external branch of the superior laryngeal nerve. *The Laryngoscope*. 2017;127(3):764-71.
 70. Schneider R, Randolph GW, Barczynski M, Dionigi G, Wu C-W, Chiang F-Y, et al. Continuous intraoperative neural monitoring of the recurrent nerves in thyroid surgery: a quantum leap in technology. *Gland surgery*. 2016;5(6):607-16.
 71. Schneider R, Lamade W, Hermann M, Goretzki P, Timmermann W, Hauss J, et al. Kontinuierliches intraoperatives Neuromonitoring des N.laryngeus recurrens in der Schilddrüsenchirurgie (CIONM) – Wo stehen wir? Ein Update zum Europäischen Symposium Kontinuierliches Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2012;137(01):88-90.

8 Anhang

8.1 Kodierung der Variablen

Variable 1:	Pat_ID = Patienten-ID	
Variable 2:	Gender	
		1=male
		2=female
Variable 3:	Date_sur = Date of surgery	
Variable 4:	Date_bir = Date of birth	
Variable 5:	Age	
Variable 6:	Pre_diaL = Preoperative diagnosis left	
Variable 7:	Pre_diaR = Preoperative diagnosis right	
		1=Benign goiter, primary surgery
		2=Benign goiter, re-operative surgery
		3=Thyroid malignancy, primary surgery
		4=Thyroid malignancy, re-operative surgery
		5=Other
		6=None
		7=N/A
		8=Suspicious for Malignancy
Variable 8:	Post_diL = Postoperative diagnosis left	
Variable 9:	Post_diR = postoperative diagnosis right	
		1=Benign goiter
		2=Thyroid malignancy
		3=None
		4=N/A
Variable 10:	Extend_L = Extend of Surgery left	
Variable 11:	Extend_R = Extend of Surgery right	
		1=Hemithyroidectomy
		2=Near total resection (< 1 ml remnant)
		3=Subtotal resection or less
		4=Central node dissection
		5=None
		6=N/A
		7=Re-Exploration
		8=Lateral node dissection
Variable 12:	AddPro_L = Additional procedure left	
Variable 13:	Addpro_R = Additional procedure right	
		0001=N/A
		0010=None
		0100=Lateral node dissection

1000=Central node dissection
1100=Central and lateral node dissection

Variable 14: Record = Recording

1=discontinuous
2=continuous
3=N/A
4=not performed

Variable 15: Ampb_rVN = Amplitude before resection right Nervus vagus [mV]
Variable 16: Ampb_rRL = Amplitude before resection right Nervus laryngeus recurrens [mV]
Variable 17: Ampa_rVN = Amplitude after resection right Nervus vagus [mV]
Variable 18: Ampa_rRL = Amplitude after resection right Nervus laryngeus recurrens [mV]
Variable 19: Ampb_IVN = Amplitude before resection left Nervus vagus [mV]
Variable 20: Ampb_IRL = Amplitude before resection left Nervus laryngeus recurrens[mV]
Variable 21: Ampa_IVN = Amplitude after resection left Nervus vagus [mV]
Variable 22: Ampa_IRL = Amplitude after resection left Nervus laryngeus recurrens [mV]
Variable 23: Latb_rVN = Latency before resection right Nervus vagus [ms]
Variable 24: Latb_rRL = Latency before resection right Nervus laryngeus recurrens [ms]
Variable 25: Lata_rVN = Latency after resection right Nervus vagus [ms]
Variable 26: Lata_rRL = Latency after resection right Nervus laryngeus recurrens [ms]
Variable 27: Latb_IVN = Latency before resection left Nervus vagus [ms]
Variable 28: Latb_IRL = Latency before resection left Nervus laryngeus recurrens [ms]
Variable 29: Lata_IVN = Latency after resection left Nervus vagus [ms]
Variable 30: Lata_IRL = Latency after resection left Nervus laryngeus recurrens [ms]
Variable 31: Amp_50P = Decrease of amplitude $\geq 50\%$

000001=N/A
000010=No
000100=Right RLN
001000=Left RLN
001100=Right RLN + Left RLN
010000=Right VN
010100=Right VN + right RLN
011000=Right VN + left RLN
011100=Right VN + right RLN + left RLN
100000=Left VN
100100=Left VN + right RLN
101000=Left VN + left RLN
101100=Left VN + right RLN + left RLN
110000=Left VN + Right VN
111000=Left VN + Right VN + left RLN
111100=Left VN + Right VN + right RLN + left RLN

Variable 32: Dur_50PR = Duration of Amplitude decreasing $\geq 50\%$ in total [min] Right

- Variable 33: Dur_50PL = Duration of Amplitude decreasing $\geq 50\%$ in total [min] Left
- Variable 34: Amp_100 = Decrease of amplitude $\leq 100 \mu\text{V}$
- 000001=N/A
 - 000010=No
 - 000100=Right RLN
 - 001000=Left RLN
 - 001100=Right RLN + Left RLN
 - 010000=Right VN
 - 010100=Right VN + right RLN
 - 011000=Right VN + left RLN
 - 011100=Right VN + right RLN + left RLN
 - 100000=Left VN
 - 100100=Left VN + right RLN
 - 101000=Left VN + left RLN
 - 101100=Left VN + right RLN + left RLN
 - 110000=Left VN + Right VN
 - 111000=Left VN + Right VN + left RLN
 - 111100=Left VN + Right VN + right RLN + left RLN
- Variable 35: Dur_100 = Duration of amplitude $\leq 100 \mu\text{V}$ in total [min] Right
- Variable 36: Dur_100 = Duration of amplitude $\leq 100 \mu\text{V}$ in total [min] Left
- Variable 37: Mult_E = Multiple Events
- 1=yes
 - 2=no
 - 3= N/A
- Variable 38: DoS_R = Dislocation of sonde_Right
- Variable 39: DoS_L = Dislocation of sonde_Left
- 1=Yes
 - 2=No
 - 3=N/A
- Variable 40: Cons_tec = Consequences in operation technique due to decrease of amplitude
- 1=No Consequences
 - 2=Pausing of operation once
 - 3=Repeated Pausing of operation
 - 4=Change of strategy of resection
 - 5=Others
- Variable 41: StartRes = First side of resection
- 1=Left
 - 2=Right
- Variable 42: Dom_side = Dominant side
- 1=Left
 - 2=Right

- 3=N/A
- Variable 43: App_left = First approach left side
- Variable 44: App_ri = First approach right side
- 1=superior pole
2=inferior pole
3=none
4=N/A
5=Re-Exploration
- Variable 45: LOS_left
- Variable 46: LOS_ri = LOS right
- 1=Type 1 (segmental)
2=Type 2 (global)
3=none
4=N/A
- Variable 47: TroubleS = Trouble shooting
- 1=yes
2=no
- Variable 48: Loc_LOS1 = Localization of LOS Type 1 (segmental)
- 1=No LOS Type 1
2=LOS between RLN crossing ITA and entry into larynx
3=LOS at RLN crossing ITA
4=LOS below RLN crossing ITA
5=N/A
- Variable 49: MechLOSL =Suspected mechanism of LOS Left
- Variable 50: MechLOSR= Suspected mechanism of LOS Right
- 1=Traction
2=Coagulation
3=Compression
4=Suture
5=Other
6=N/A
7=No LOS
- Variable 51: VC_pre_L = Preop Vocal Cord (VC) function Left
- Variable 52: VC_pre_R = Preop Vocal Cord (VC) function Right
- 1=no VCP
2=incomplete VCP
3=complete VCP
- Variable 53: VC_1_l = Postop Vocal Cord (VC) function at 2nd POD left
- Variable 54: VC_1_r = Postop Vocal Cord (VC) function at 2nd POD right
- 1=no VCP
2=incomplete VCP

3=complete VCP

4=N/A

5=complete VCP because of nerve resection

Variable 55: VC_4_l = VC Function at 6 months postop in the case of VCP _Left

Variable 56: VC_4_r = VC Function at 6 months postop in the case of VCP _Right

1=Passagere Parese

2=Permanente Parese

3=VCP because of nerve resection

4=keine postoperative Parese

5=N/A

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf