

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Henning Dralle, FRCS, FACS)

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum kontinuierlichen Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

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

für das Fachgebiet Chirurgie

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Rick Gerhard Schneider

geboren am 05.09.1976 in Schlema

Eröffnung des Habilitationsverfahrens am 17.06.2014

Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. med. W.T. Knoefel, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Univ.-Prof. Dr. med. T.J. Musholt, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Mainz

Vorlesung am 24.10.2014

Verteidigung am 11.11.2014

Referat

Das intraoperative Monitoring des N. vagus und N. laryngeus recurrens ist eine in den zurückliegenden 15 Jahren für die klinische Anwendung entwickelte Technik, mit deren Hilfe die Stimmlippenfunktion im Rahmen von Schilddrüsenoperationen anatomisch-funktionell zweifelsfrei dargestellt werden kann. Der wesentliche Vorteil gegenüber der alleinigen visuellen Nervendarstellung besteht darin, dass auch nicht-anatomische, funktionell jedoch gleichwohl relevante Nervenstörungen bereits intraoperativ erkannt und postoperative Stimmlippenparesen vorhergesagt werden können. Seit kurzem ist zusätzlich zur bisherigen Technik der intermittierenden Stimulation eine neue Technik zur kontinuierlichen Stimulation entwickelt worden, deren Ergebnisse in der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift unter Berücksichtigung folgender Fragestellungen dargestellt werden: A) Definition elektrophysiologischer Schwellwerte und geeigneter EMG-Parameter zur intraoperativen Beurteilung der Nervenfunktion; B) Evaluierung der Zuverlässigkeit des kontinuierlichen Neuromonitoring innerhalb definierter Risikogruppen; C) Identifikation des drohenden Nervenschadens durch Definition kombinierter EMG-Ereignisse; D) Pathophysiologie des Signalverlustes und einer möglichen intraoperativen Signalerholung; E) Anpassung der operativen Strategie bei Signalverlust der erstoperierten Seite bei geplanter bilateraler Thyreoidektomie.

A) Im Schweinmodell ermöglicht die Stimulation knapp oberhalb der definierten supramaximalen Stimulationsstromstärke zur Erregung aller motorischen Nervenfasern des Rekurrensnerven ein zuverlässig arbeitendes kontinuierliches Neuromonitoring-System. Amplitude und Latenz erweisen sich als zuverlässige EMG-Parameter zur Detektion von Schädigungen am Nerven und damit zur Kontrolle der Nervenfunktion.

B) Die kontinuierliche Vagusstimulation erweist sich im klinischen Einsatz als sicher und zuverlässig in der Schilddrüsenchirurgie. Insbesondere bei Hochrisikoeingriffen profitiert der Operateur von der Echtzeit-Funktionsüberwachung der Nerven. Relevante vagale Nebenwirkungen können ausgeschlossen werden.

C) Der zeitgleiche Amplitudenabfall um mehr als 50 % sowie Latenzanstieg um mehr als 10 % der Ausgangswerte ist als kritisches kombiniertes EMG-Ereignis eines drohenden Nervenschadens zu werten. Bei Eintreten eines Signalverlustes ist in 50 % der Fälle mit einer frühpostoperativen Stimmlippenparese zu rechnen.

D) Traktion ist die häufigste chirurgische Ursache für die Entstehung eines Signalverlustes des anatomisch intakten Rekurrensnerven. Das sofortige Beenden des Manövers kann bereits intraoperativ zu einer Signalerholung führen.

E) Bei Verlust des EMG-Signals besteht ein fast 80 %-iges Risiko für eine frühpostoperative Stimmlippenparese. Der Therapiealgorithmus eröffnet drei chirurgische Optionen nach Signalverlust auf der erstoperierten Seite. Da sich über 80 % der Nerven-funktionsstörungen vollständig zurückbilden, wird ein zweizeitiges Vorgehen empfohlen.

Dr. med. Schneider, Rick: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum kontinuierlichen Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Habil., 115 Seiten, 2 Tabellen, 9 Abbildungen, 2014

Inhaltsverzeichnis

Kapitel		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Historie der Darstellung des Rekurrensnerven	1
1.2	Intraoperatives Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie	3
1.3	Vagusstimulation zur Funktionsanalyse des Rekurrensnerven	4
1.4	Intraoperativer EMG-Signalverlust und chirurgische Ursachen	6
1.5	Prädiktion der postoperativen Stimmlippenfunktion	8
2.	ZIELSTELLUNGEN	10
3.	MATERIAL UND METHODEN	11
3.1	Tierexperimentelle Untersuchungen	11
3.1.1	Versuchstiere, Stimulationselektrorendesign, Neuromonitoring Setup und operatives Vorgehen	11
3.1.2	Definition der Messparameter und experimentelle Schädigung des Rekurrensnerven	12
3.2	Klinische Untersuchungen	14
3.2.1	Patienten, Neuromonitoring Setup und operatives Vorgehen	14
3.2.2	Definition kombinierter EMG-Ereignisse und des EMG-Signalverlustes	17
3.2.3	Gruppenstratifizierung	18
3.3	Dokumentation und Statistik	19
4.	ERGEBNISSE	20
4.1.	Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen	20
4.1.1	Praktikabilität der Vagusstimulationselektrode und unerwünschte vagale Nebenwirkungen	20
4.1.2	Qualitative und quantitative Messungen von EMG-Veränderungen bei direkter Schädigung des Rekurrensnerven	21
4.2	Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	23
4.2.1	Sicherheit des kontinuierlichen Neuromonitoring	23
4.2.2	EMG-Signalanalyse in Korrelation mit chirurgischen Manövern	24
4.2.3	Signalverlust-spezifische Befunde und Signale rholung	26
4.2.4	Therapiestrategie nach Signalverlust der erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie	27

5.	DISKUSSION UND AUSBLICK	30
5.1	Zuverlässigkeit und Sicherheit des kontinuierlichen Neuromonitoring	30
5.2	Identifikation des drohenden Nervenschadens	32
5.3	Pathophysiologie des EMG-Signalverlustes	34
5.4	Anpassung der operativen Strategie bei Signalverlust der erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie	36
5.5	Ausblick	39
6.	ZUSAMMENFASSUNG	41
7.	LITERATURVERZEICHNIS	43
8.	ORIGINALARBEITEN	51
8.1	A new vagal anchor electrode for real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve. <i>Am J Surg</i> 2010;199:507-514	51
8.2	A new anchor electrode design for continuous neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve by vagal nerve stimulations. <i>Langenbecks Arch Surg</i> 2009;394:903-910	60
8.3	Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. <i>Head Neck</i> 2013;35:1591-1598	69
8.4	Evolution of Nerve Injury with Unexpected EMG Signal Recovery in Thyroid Surgery Using Continuous Intraoperative Neuromonitoring. <i>World J Surg</i> 2013;37:364-368	78
8.5	Operative Strategie bei geplanter bilateraler Thyreoidektomie und Verlust des Neuromonitoring-Signals auf der erstoperierten Seite <i>Der Chirurg</i> [zur Publikation angenommen]	84
9.	THESEN	110
	Lebenslauf	111
	Selbständigkeitserklärung	113
	Erklärung über frühere Habilitationsversuche	114
	Danksagung	115

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
EMG	Elektromyogramm
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
NV	Nervus vagus
NLR	Nervus laryngeus recurrens
SLP	Stimm lippenparese
SV	Signalverlust
VJI	Vena jugularis interna

1. Einleitung

1.1 Historie der Darstellung des Rekurrensnerven

Die ersten Dokumente, die sich im medizinischen Kontext mit der Stimmfunktion beschäftigen finden sich in der Sushruta Samhita des 6. Jahrhunderts vor Christus als das älteste noch erhaltene medizinische Werk Indiens. Der Vorstellung zufolge führt eine Verletzung einer der beiden Arterien beidseits der Trachea zu Heiserkeit.

Im Griechenland des 2. Jahrhunderts vor Christus postulierte Rufus von Ephesos die Existenz eines Nerven – und nicht einer Arterie – als verantwortliche Struktur für die Stimmbildung; Galen bestätigte den NLR tierexperimentell: „I was the first of all to discover, no anatomist before me ever saw one of these nerves.“ Direkter Zug am Nerven sollte eine mechanische Bewegung der Stimmlippen hervorrufen.

Die anatomischen Studien des Mittelalters, insbesondere der Schule von Salerno (Italien, 11.-14. Jahrhundert), behielten großes Interesse an der zervikalen Anatomie mit der Darstellung des „motivi“ (NV) und „reversivi“ (NLR).

Im Zeitalter der Renaissance erreichte die anatomische Darstellung des NLR eine bis dato unbekannte Exaktheit. Die immer detaillierteren anatomischen Kenntnisse, insbesondere durch Arbeiten von Leonardo da Vinci (1503) (Abbildung 1A), Andreas Vesalius (1543), Hieronymus Fabricius (1600), Jacopo Berengario da Carpi (1523) und Charles Estienne (1545), waren Grundvoraussetzung für die ersten operativen Eingriffe an der Schilddrüse.¹

Nach erfolgreicher Durchführung einer Lobektomie (1791, Pierre Desault) und einer totalen Thyreoidektomie (1834, Conrad Langenbeck) erschien bald darauf eine andere Resektionsmethode in der Literatur (Johann Mikulicz-Radecki, Fritz de Quervain) – die subtotale Schilddrüsenresektion mit dem Belassen von Restgewebe aus zweierlei Gründen: 1. Vorbeugen einer postoperativen Hypothyreose; 2. Vermeidung einer Verletzung des NLR. Dies verdeutlicht, dass mit dem Beginn der operativen

Schilddrüsenchirurgie sehr schnell auch die Komplikationen dieser Eingriffe in den Blickpunkt des Interesses rückten. George Washington Crile bezeichnete 1932 den NLR sogar als „no man’s land“ und forderte ein Belassen der hinteren Schilddrüsenkapsel als Schutz vor einer Nervenverletzung.¹⁻³

Theodor Kocher erreichte bereits Ende des 19. Jahrhunderts durch eine sorgfältige, schichtweise Präparation der anatomischen Strukturen und Darstellung der Blutgefäße bei mehreren tausend Schilddrüseneingriffen eine Senkung der postoperativen Mortalität von 15 % auf unter 0,2 %. Frank H. Lahey konnte Ende der 40er Jahre des 20. Jahrhunderts durch konsequente Nervendarstellung (Abbildung 1B) in über 3000 Schilddrüseneingriffen die Rate der SLP auf 0,3 % senken: Eine sorgfältige Präparation des NLR „...not increase but definitely decrease the number of injuries to the recurrent laryngeal nerves.“²⁻⁴

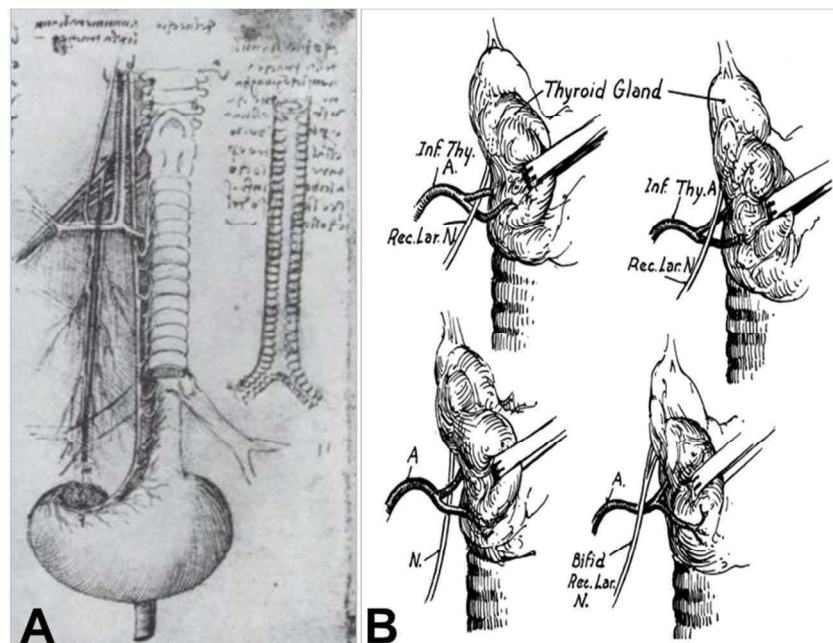


Abbildung 1: Historie der Darstellung des Rekurrensnerven. A. Anatomische Studie von Leonardo da Vinci mit detailgetreuer Darstellung des rechten Nervus vagus (aus Kaplan EL et al. 2009)¹ B. Variationen der Lagebeziehung zwischen Rekurrensnerv und Arteria thyroidea inferior nach Frank H. Lahey (Lahey FH und Hoover WB, 1938)²

Die konsequente subtile Präparation dieser Pioniere der Schilddrüsenchirurgie hat bis heute Einfluss auf die modernen Operationstechniken. Die präparatorische Darstellung

des NLR ist national und international als Goldstandard zur nervenschonenden Resektionstechnik in der Schilddrüsenchirurgie akzeptiert.^{5,6} Bei zunehmender Radikalität des Resektionsausmaßes gilt die initiale Nervendarstellung als Voraussetzung für die obligat langstreckige Präparation und Isolation des Nerven von der Schilddrüse.^{7,8}

1.2 Intraoperatives Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie

Das IONM ergänzt die visuelle Nervendarstellung durch Stimulation des NLR und ein zeitgleich abgeleitetes EMG der Kehlkopfmuskulatur, vorrangig des Musculus vocalis. Diese intraoperative neurophysiologische Funktionsanalyse verbessert die Identifikation des Nerven, erlaubt eine Unterscheidung von nicht-nervalen Strukturen und ermöglicht eine Aussage zur postoperativen Stimmlippenfunktion.⁸⁻¹⁰

Der erste erfolgreiche Einsatz des IONM beim Menschen wurde von Flisberg und Lindholm 1970 publiziert.¹¹ Bei elektrischer Stimulation des NLR konnten über eine bipolare Nadelelektrode, die durch das Ligamentum cricothyreoideum in die Stimmlippe gestochen wurde, intakte EMG-Signale abgeleitet werden. Die beiden postulierten Erkenntnisse der (1) eindeutigen Nervenidentifikation und der (2) intakten Nervenleitstrecke zwischen Stimulationspunkt und Musculus vocalis bilden unverändert das Grundprinzip des modernen IONM.^{12,13} Es besteht aus der elektrischen Stimulation des NLR sowie der Messung evozierter Muskelaktionen am Kehlkopf. Die Oberflächenpotenziale werden zunehmend durch nicht-invasive, auf dem Beatmungstubus befindliche Oberflächenelektroden abgeleitet. Alternativ stehen auch invasive Nadelelektroden zur Verfügung. Alle aktuell erhältlichen Neuromonitoring-Geräte beinhalten einen Generator für den Stimulationsstrom und geben das Muskelaktionspotenzial als optische Spannungs-Zeit-Kurve auf dem Monitor und als akustisches Signal wieder.

Das IONM fand in der Schilddrüsenchirurgie in den letzten 20 Jahren nach vielfacher Diskussion über die klinische Relevanz weltweit zunehmende Verbreitung.¹⁴⁻¹⁷ Die für die USA und Großbritannien vorliegenden Zahlen zeigen einen Zuwachs der

Anwendung von 24 % in 2005 auf 29 % in 2007 bzw. 37 % in 2009.^{18,19} Die häufigsten Argumente für die Benutzung dieser Technik sind die damit verbundene Erhöhung der intraoperativen Sicherheit zur Schonung des NLR (34 %), die Anwendung bei Rezidiveingriffen und sehr großen Strumen (33 %) sowie medizinrechtliche Aspekte (22 %). In Deutschland besitzen heute die meisten chirurgischen Kliniken (89 %) Neuromonitoring-Geräte und verwenden sie routinemäßig oder in schwierigen Situationen im Rahmen der Nervendarstellung und –funktionskontrolle.²⁰

Unter Anwendung des IONM konnte die Rate der permanenten SLP auf unter 1 % gesenkt werden. Dennoch liegt die passagere SLP-Rate benigner Schilddrüsenresektionen („niedriges Risiko“) zwischen 2,5 % und 5,0 %. Für Rezidiv- und Karzinomeingriffe („Hochrisiko“) werden passagere SLP-Raten von bis zu 15 % in der Literatur angegeben. Limitierend ermöglicht allerdings die zur Verfügung stehende Gerätetechnik des intermittierenden IONM keine synchrone, sondern nur eine sequentielle Präparation und Stimulation des NLR.²¹⁻²³

1.3 Vagusstimulation zur Funktionsanalyse des Rekurrensnerven

Die Ergebnisse der beiden großen Multizenterstudien zur postoperativen SLP-Rate der „Interdisziplinären Studiengruppe Intraoperatives Neuromonitoring Schilddrüsenchirurgie“ sind Grundlage der Leitlinienforderung der intraoperativen Nervendarstellung sowie der Anwendung des IONM in komplizierten Situationen.^{24,25}

Das IONM ermöglicht neben der erleichterten Identifikation des NLR gegenüber der ausschließlich visuellen Darstellung, die intraoperative Überwachung der Nervenfunktion und damit einer Vorhersage der postoperativen Stimmlippenfunktion sowie der damit verbundenen Operationstaktik des Chirurgen.¹² Zur initialen Überprüfung des funktionierenden Neuromonitoring-Setups und der Differenzierung von Stimulationsartefakten ist die direkte Stimulation des NV vor Beginn der Resektion und damit der Präparation am NLR notwendig. Dazu erfolgt nach Identifikation des lagevariablen NV in der zervikalen Gefäßnervenscheide zwischen Vena jugularis interna (lateral) und Arteria carotis communis (medial) die Stimulation mit einer

supramaximalen Stromstärke von 1,0 bis 5,0 mA. Das primäre Vagus-EMG gilt dabei als Referenz für EMG-Veränderungen während der Operation, so dass bei Operationsbeginn eine möglichst hohe Amplitude anzustreben ist,²⁶ z.B. durch Korrektur der Tubusposition bei Verwendung von Tubuselektroden. Bei Erhalt eines regelrechten EMG-Signals kann von einem intakten Regelkreis ausgegangen und die Funktion des NLR in seinem gesamten Verlauf kontrolliert werden. Nach erfolgreicher Stimulation des NV schließt sich das Mapping zur eindeutigen Lokalisation sowie die direkte Stimulation des NLR als Grundlage der funktionellen Nervenidentifikation an.

Ein wesentlicher Nachteil der bislang zur Verfügung stehenden Gerätetechnik des intermittierenden Neuromonitoring unter Anwendung der handgeführten Stimulationssonde ist das Unvermögen der gleichzeitigen Präparation und Stimulation des NLR. Somit erfolgt die Detektion einer funktionellen Beeinträchtigung des Nerven immer erst nach der Schädigung, so dass einer kritischen chirurgischen Aktion nicht frühzeitig gegengesteuert werden kann.

Seit Ende der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden verschiedene elektrische Nervenidentifizierungshilfen vorgeschlagen, die zur Entwicklung des heute vielfach standardmäßig durchgeführten IONM führten.^{13,27,28} Wünschenswert wäre ein kontinuierliches IONM, um eine intraoperative Echtzeitüberwachung des NLR zu gewährleisten und die bisher üblichen, überwachungsfreien Intervalle zwischen einzelnen Stimulationen der handgeführten Elektrode zu schließen.

Bereits seit Mitte der 90er Jahre gibt es mit dem Doppelballontubus erste experimentelle Ansätze für eine kontinuierliche Überwachung des NLR.^{27,29,30} Aufgrund materialtechnischer Probleme war die Implementierung in die Klinik nicht möglich. 2007 wurde von W. Lamade, Stuttgart, erstmals eine klinisch erfolgreich getestete Vaguselektrode zur dauerhaften Stimulation des NV und damit einer Echtzeitüberwachung der NLR-Funktion vorgestellt.³¹ Die biokompatible Elektrode ist so konzipiert, dass sie aufgrund ihrer Geometrie den Nerven vollständig umschließt und durch zusätzliche Befestigungsfäden fixiert wird. Durch die hohe Flexibilität soll eine Nervenschädigung vermieden werden. Die spannungsfreie Platzierung der etwa

20 mm langen Elektrode erfordert eine etwa 30 mm lange zirkuläre Dissektion des ipsilateralen NV. Über ein Mehrkanal-EMG-System erfolgt mittels spezieller Software eine Echtzeitsignalanalyse mit optischer und akustischer EMG-Rückmeldung an den Operateur.

Eine weitere kontinuierlich arbeitende Vaguselektrode wurde von M. Hermann, Wien, als Prototyp etabliert.³² Die nur 5 mm breite, hochflexible Schlaufenelektrode benötigt zur Applikation eine geringe zirkuläre Dissektionstrecke am NV. Für diese Durchzugsschlinge sind keine zusätzlichen Befestigungsfäden notwendig. Die optische und akustische Echtzeitsignalanalyse erfolgt ebenfalls über ein Mehrkanal-EMG-System mit spezieller Hard- und Software.

Das System des kontinuierlichen IONM unterscheidet sich von den bisherigen Nervenidentifikationsverfahren durch die Echtzeitüberwachung des NLR über die gesamte Dauer der chirurgischen Präparation.³³ Es arbeitet darüber hinaus Operateur-unabhängig und außerhalb des unmittelbaren OP-Feldes. Die Stimulationselektroden müssen idealerweise so konfiguriert sein, dass sie unabhängig von lokalen Veränderungen der Leitfähigkeit sowie gegen Dislokation und verändertem Nervenabstand während der chirurgischen Manipulation im OP-Gebiet geschützt sind. Nur so kann sichergestellt werden, dass bei konstantem Stimulationsstrom immer eine vollständige Erregung des Nerven resultiert und Amplitudenveränderungen nur von der Nervenbelastung abhängen. In eigenen tierexperimentellen und klinischen Studien sollen die supramaximale Stimulationsstromstärke zur Erregung aller motorischen Nervenfasern des NLR und zuverlässige EMG-Parameter bei Veränderungen der Nervenfunktion eines neuen Stimulationselektrodendesigns definiert werden, um die Zuverlässigkeit des kontinuierlichen IONM zu ermöglichen (**Originalarbeit 1 und 2**).

1.4 Intraoperativer EMG-Signalverlust und chirurgische Ursachen

Der intraoperative SV ist durch die International Intraoperative Monitoring Study Group als kompletter Ausfall („loss of signal“) oder signifikanter Amplitudenabfall des zuvor intakten und quantitativ regelrechten Vagusstimulationssignals mit einer

Amplitude über 100 μV auf unter 100 μV definiert bei präoperativ regelrechter Stimmlippenfunktion.¹²

Wenngleich pathophysiologisch weitestgehend unverstanden, werden in der aktuellen Literatur zwei unterschiedliche, elektrophysiologisch eindeutig zu diskriminierende „Läsionen“ am anatomisch unversehrten NLR diskutiert.^{12,34} Im Gegensatz zur globalen Nervenschädigung (Typ 2), kann bei der segmentalen Verletzung (Typ 1) ein elektrophysiologisch verändertes Segment mit regelrechter Stimulierbarkeit distal, jedoch nicht proximal der Läsion mithilfe der Stimulationssonde lokalisiert werden (retrogrades Mapping). Im Gegensatz dazu erfolgt die Sicherung des Typ 2-Schadens durch ein regelrechtes Stimulationssignal des kontralateralen NV, während ipsilateral weder über den NV noch über den NLR ein EMG-Signal ableitet werden kann. Durch Anwendung dieses Algorithmus zur Fehlerbehebung können falsch-positive (SV, jedoch regelrechte postoperative Stimmlippenfunktion) und falsch-negative (regelrechtes Vagus-Signal, jedoch postoperative SLP) Befunde reduziert werden.

Dabei führen nicht nur direkte Nervenschädigungen, wie akzidentelle Nervendurchtrennung, -ligatur oder -clipping, zu Ausfällen des NLR. Vor allem können während des Operationsverlaufs auf den Nerven indirekt einwirkende Kräfte ohne sichtbare Unterbrechung der morphologischen Integrität zu langanhaltenden Nervenfunktionsstörungen führen.^{12,14,34} Insbesondere wiederholte mechanische (instrumentell verursachte Zug- und Kompressionskräfte sowie Scherbewegungen, Ligaturen) oder thermische (bipolare Koagulation) Belastungen am oder in unmittelbarer Nähe des NLR können postoperative SLP verursachen.³⁵ Bei den Traktionsschädigungen erscheint die anatomische Region des Ligamentum thyrohyoideum laterale (Berry-Ligament) als besondere Prädilektionsstelle für eine Funktionsstörung des NLR, insbesondere bei früher extralaryngealer Teilung des Nerven mit deutlich erhöhter Vulnerabilität der im anterioren Ast verlaufenden Motoneurone.³⁶

Das herkömmliche IONM vermag die auf den NLR einwirkenden Kräfte nicht zu detektieren. Dies regte eigene Studien zur Evaluierung von EMG-Schwellenwerten zur

Detektion einer drohenden Nervenschädigung als auch der Pathophysiologie des SV mit potentieller intraoperativer Signalerholung unter Anwendung des kontinuierlichen IONM an (**Originalarbeit 3 und 4**).

1.5 Prädiktion der postoperativen Stimmlippenfunktion

Die Tracheotomie infolge beidseitiger SLP ist eine der gefürchtetsten Komplikationen in der Schilddrüsenchirurgie. Anhand prospektiv erhobener Daten konnte eine signifikante Überlegenheit des IONM zur Senkung der frühpostoperativen SLP-Rate gegenüber der alleinigen visuellen Nervendarstellung gezeigt werden.³⁷ Dabei nimmt die Vagusstimulation gegenüber der alleinigen NLR-Stimulation in Hinblick auf die Vorhersage der postoperativen Nervenfunktion eine überlegene Position ein.^{12,17} Dies impliziert für den Operateur zwei Hauptanforderungen: den sicheren Umgang mit der Technologie, und eine operative Strategie für den Fall des intraoperativen SV.

Bei einem regelrecht ableitbaren Stimulationssignal und -EMG des NV nach Resektion des Schilddrüsenlappens ist die Vorhersage einer intakten postoperativen Stimmlippenfunktion mit 92 - 100 % sehr hoch.^{12,14} Dennoch lassen sich unerwartete intraoperative SV bei anatomisch intaktem NLR nicht vermeiden. Allerdings ist die Vorhersage der frühpostoperativen SLP aufgrund eines überwiegend niedrigen und sehr variablen positiven prädiktiven Wertes von 10 - 90 % für das IONM wenig zuverlässig, so dass im Mittel zirka ein Drittel der Fälle mit SV nicht mit einer postoperativen SLP assoziiert sind.^{6,38,39} Ein SV bei geplanter Hemithyreoidektomie oder auf der zweiten Seite bei totaler Thyreoidektomie führt letztlich zu keinem Abweichen von der Umsetzung der geplanten Resektion. Die Situation ändert sich jedoch grundlegend bei SV der erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie.⁴⁰ In der Regel sind die Risiken eines zweizeitigen Vorgehens nach Erholung der Stimmlippenfunktion und weiter bestehender Resektionsindikation als geringer einzuschätzen, als das Risiko einer potentiellen bilateralen Parese. Wie kürzlich gezeigt wurde, konnte der Anteil der bilateralen SLP bei SV der erstoperierten Seite und Beendigung der OP ohne kontralaterale Resektion signifikant ($p=0,017$) reduziert werden.^{41,42}

Allerdings bewirkt die diagnostische Unsicherheit sowie die potentielle Möglichkeit der intraoperativen Erholung des EMG-Signals des anatomisch intakten NLR eine kontroverse Diskussion hinsichtlich des Strategiewechsels bei geplanter totaler Thyreoidektomie und SV auf der erstoperierten Seite.⁴³⁻⁴⁷ Die therapeutische Kontroverse soll durch eine eigene Studie zur intraoperativen Resektionsstrategie basierend auf den Erfahrungen eines Zentrums für endokrine Chirurgie beantwortet und in Korrelation zu der zu erwartenden frühpostoperativen Stimmlippenfunktion ein Therapiealgorithmus erstellt werden (**Originalarbeit 5**).

In dieser Arbeit werden vereinfachend alle Formen der Stimmlippenbewegungseinschränkung unabhängig vom Ausmaß als „Rekurrensparese“ bzw. „Stimmlippenparese“ bezeichnet. Die erste Befunderhebung der Stimmlippenfunktion erfolgt am 2. postoperativen Tag und wird als frühpostoperativ bezeichnet.⁴⁸ Alle pathologischen Befunde, die länger als sechs Monate persistieren, werden als permanent bezeichnet.

2. Zielstellungen

Vielversprechend scheint die neue Technik des kontinuierlichen IONM durch direkte Stimulation des NV mit einer Echtzeitüberwachung des gesamten NLR. Chirurgische Manöver, die zu einer Beeinträchtigung der Nervenleitung und damit einem intraoperativen SV führen können, wurden bereits identifiziert. Allerdings ist der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus weitestgehend unklar. Ebenso wird bei eingeschränkter Vorhersage der postoperativ zu erwartenden Stimmlippenfunktion nach intraoperativen SV auf der erstoperierten Seite die Frage des Strategiewechsels kontrovers diskutiert wird.

Das *Ziel der vorliegenden Arbeit* ist es, ein zuverlässig arbeitendes kontinuierliches Neuromonitoring-System zur frühzeitigen Detektion eines chirurgischen Schädigungsmechanismus und Abwendung einer drohenden Funktionsbeeinträchtigung des NLR zu etablieren. Dabei sollen insbesondere die folgenden Fragen geklärt werden:

1. Können elektrophysiologische Schwellenwerte und geeignete EMG-Parameter zur intraoperativen Beurteilung der Nervenfunktion definiert und damit ein zuverlässiges Verfahren etabliert werden?
2. Steht mit dem kontinuierlichen Neuromonitoring für die klinische Anwendung eine sichere Technik zur Verfügung?
3. Können durch Definition kombinierter EMG-Ereignisse drohende funktionelle Nervenschäden identifiziert werden?
4. Liefert das kontinuierliche Neuromonitoring neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie des Signalverlustes und einer möglichen intraoperativen Signalerholung?
5. Wie sollte die operative Strategie bei Signalverlust der erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie angepasst werden?

Weiterführende neue Erkenntnisse über die kontinuierliche Vagusstimulation, die noch nicht Teil dieser Originalarbeiten sind, werden in die Diskussion aufgenommen.

3. Material und Methoden

3.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Die tierexperimentellen Untersuchungen (**Originalarbeit 1**) erfolgten im Zeitraum von April 2007 bis Januar 2008 in der Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Leipzig in Kooperation mit dem Medizinisch-Experimentellen Zentrum der Medizinischen Fakultät Leipzig.

3.1.1 Versuchstiere, Stimulationselektrodendesign, Neuromonitoring Setup und operatives Vorgehen

Insgesamt kamen 23 männliche Schweine der Rasse Deutsche Landschweine im Alter zwischen 3 und 4 Monaten zur Anwendung.

An 6 Tieren (12 Risikonerven) sollte die Machbarkeit der Ankerelektrode als geeignete Stimulationselektrode für ein kontinuierliches Neuromonitoring gezeigt werden. Bei weiteren 17 Schweinen (34 Risikonerven) wurden kontrollierte mechanische und thermische Schädigungen (als Äquivalenz intraoperativer chirurgischer Manöver) des NLR durchgeführt: Zugschädigung bei 6 Tieren (12 Risikonerven), Druckschädigung bei 6 Tieren (12 Risikonerven), und thermische Schädigung bei 5 Tieren (10 Risikonerven).

Basierend auf dem bereits existierenden Prototyp der flexiblen Schleifenelektrode zur Stimulation des NV wurde die biokompatible Anker-Elektrode in Kooperation mit dem Institut für Bioprocess- und Analysenmesstechnik, Bad Heiligenstadt, entwickelt mit dem Anspruch eines minimalen Präparationsaufwandes zur Protektion der nervalen Mikrozirkulation und einer atraumatischen Applikation. Aufgrund des selbststabilisierenden t-förmigen Elektrodendesigns soll eine zufällige Dislokation vermieden werden. Als weitere Komponenten kamen zur Anwendung: Neuromonitoringsystem Avalanche (Dr. Langer Medical GmbH, Waldkirch) zum Generieren der Stimulationsimpulse, EMG-Darstellung und -Messung; Vagus Nerve Stimulation System Adapter (VANESSA, Dr. Langer Medical GmbH) zur kombinierten Benutzung der handelsüblichen handgeführten Stimulationssonde und der Vaguselektrode; und Standard-Tuben mit Klebelektroden.

Unter balancierter Anästhesie mit einem Luft/Sauerstoff-Gemisch, Isofluran und Fentanyl wurde bei den in Rückenlage fixierten Schweinen unter semisterilen Kautelen nach Identifikation des NV die Ankerelektrode in die präparierte Lücke zwischen oberflächlich gelegener ACC und VJI einerseits und tiefer gelegenem NV appliziert. Während der kontinuierlichen Stimulation wurde die Haut temporär verschlossen. Die Messwerte der pulsoximetrischen Sättigung, invasiven Blutdruckmessung und Herzfrequenzmessung wurden in einem standardisierten Narkoseprotokoll dokumentiert.

Für den zweiten experimentellen Teil erfolgte zusätzlich die zirkuläre Präparation des NLR um die entsprechenden Applikatoren am Nerven anbringen zu können. Zur Identifikation des Nerven wurde eine handgeführte Stimulationssonde (3 Hz, 5 mA, 200 μ s) benutzt.

3.1.2 Definition der Messparameter und experimentelle Schädigung des Rekurrensnerven

Die kontinuierliche Stimulation (3 Hz, 0,1–3 mA, 200 μ s) beider VN eines Tieres erfolgte stets nacheinander. Nach Darstellung eines stabilen EMG-Signals bei technisch intakter Funktion erfolgte die Bestimmung von Reizschwellen- und supramaximaler Stromstärke, d.h. der Stromstärke, bei der gerade ein maximales Signal am Erfolgsmuskel (Musculus vocalis) abzuleiten ist. Die beiden EMG-Parameter Amplitude und Latenzzeit wurden im Versuch gemessen und dokumentiert.

Zum Ausschluss morphologischer Nervenschädigungen durch die Anlage der Stimulationselektrode wurden nach Beendigung der Versuche das Nervensegment im Bereich der Vaguselektrode sowie die angrenzenden kaudalen und kranialen Segmente entnommen und durch die Klinik für Pathologie, Sektion Neuropathologie des Universitätsklinikums Leipzig histologisch bewertet.

Das experimentelle Setup (Abbildung 2) zur direkten Nervenschädigung bestand aus:

A) Zugbelastung (Traktion). Der NLR wurde über eine direkt am OP-Tisch befestigte Apparatur mittels 2,0 mm-Edelstahlhaken, der über eine Umlenkrolle mit einem definierten Massestück verbunden war, gezogen. Der mögliche Kraftbereich konnte stufenweise auf 3500 mN (350 g) erhöht werden.

B) Druckbelastung (Kompression). Der NLR wurde in eine eigens entwickelte Druckmanschette aus einem kleinen Latexballon positioniert. Über ein modifiziertes Blutdruckmanometer mit Handpumpe wurde der Ballon aufgepumpt, so dass über die sich füllende Membran ein definierter Druck am Nerven erzeugt wurde. Der maximal applizierbare Druck lag bei 280 mm Quecksilber (≈ 37 kPa).

C) Thermische Belastung (Koagulation). Der NLR wurde mit einer Kunststoffklammer mit eingegossenem Platin-Mikroheizer und Temperatursensoren versehen. Über eine Regelelektronik konnte eine Maximaltemperatur von 55 °C eingestellt werden.

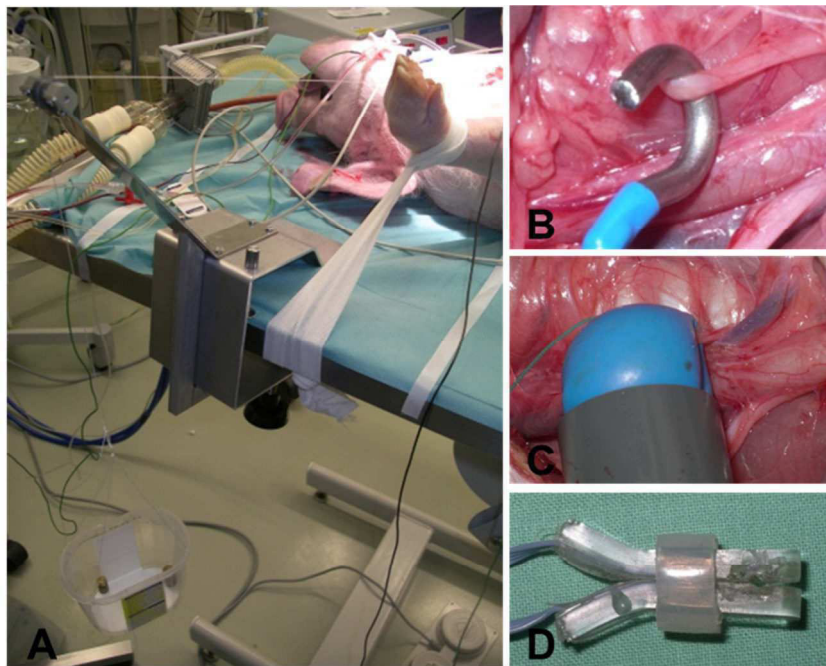


Abbildung 2: Tierexperimentelle direkte Schädigung des Rekurrensnerven. A. Versuchsaufbau für Traktionsschaden am Schweinemodell. B. Edelstahlhaken am Nerven zur Zugbelastung (Traktion) mit einem Maximalgewicht von 350 g (3500 mN). C. Druckmanschette am Nerven zur Druckbelastung (Kompression) mit einem maximal applizierbaren Druck von 280 mm Quecksilber (≈ 37 kPa). D. Platin-Mikroheizer zur thermischen Belastung (Koagulation) mit einer Maximaltemperatur von 55 °C.

Die Dauer der jeweiligen permanenten Schädigung betrug jeweils 60 Sekunden. Bei Signalverlust vor Erreichen der Maximalbelastung wurde keine weitere Belastungserhöhung durchgeführt. Im Anschluss folgte eine Erholungsphase von 15 Minuten.

3.2 Klinische Untersuchungen

3.2.1 Patienten, Neuromonitoring Setup und operatives Vorgehen

Einen Überblick über Studiendesign, Zeitraum, Patientenzahl und Anzahl stimulierter Nerven der **Originalarbeiten 2-5** gibt Tabelle 1. Die Studienkriterien berücksichtigten nur Patienten, bei denen die Indikation zur Operation an der Schilddrüse primär aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung gestellt wurde. Patienten mit Erkrankungen der Nebenschilddrüsen oder therapeutischen Nebenschilddrüsenresektionen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer vorbestehenden SLP, Vorliegen eines N. laryngeus recurrens non-recurrens, einer schweren Herzerkrankung, das Vorhandensein eines Herzschrittmachers und Probanden unter 18 Jahren. Bei Auftreten eines intraoperativen SV wurde 1 g Methylprednisolon intravenös appliziert und das chirurgische Resektionsausmaß bei geplantem bilateralem Vorgehen modifiziert.

Tabelle 1: Übersicht der klinischen Studien (Studiendesign, Patienten, Stimulationselektrodendesign) der Originalarbeiten 2-4.

Originalarbeit	Studientyp	Zeitraum	Neuromonitoring	Patienten (n)	Risikovernerven (n)	Vagus-Elektrode
2*	prospektiv, nicht-randomisiert, monozentrisch	11.2007 bis 02.2009	intermittierend + kontinuierlich	45	78	Anker-Elektrode
3**	prospektiv, nicht-randomisiert, monozentrisch	02.2011 bis 07.2011	intermittierend + kontinuierlich	52	52	APS-Elektrode
4*,#	prospektiv	05.2010	intermittierend + kontinuierlich	1#	1	Schlaufen-Elektrode
5**	retrospektiv, nicht-randomisiert, monozentrisch	04.2010 bis 07.2012	nur intermittierend oder intermittierend + kontinuierlich	1049	2086	keine oder APS-Elektrode
* Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universität Leipzig						
** Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Martin-Luther-Universität Halle/Saale						
# Short original report						

Voraussetzung zum Studieneinschluss war eine intakte präoperative Stimmlippenfunktion. Bei allen Patienten wurde am 2. postoperativen Tag eine Videolaryngoskopie zur Funktionsbeurteilung durchgeführt. Im Falle einer frühpostoperativen SLP wurde im Follow-up nach 6 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten erneut videolaryngoskopiert. Persistierende SLP mit einer Minderbeweglichkeit oder einem Stillstand der betroffenen Stimmlippe 6 Monate postoperativ wurden als permanent definiert.

Alle operativen Eingriffe erfüllten den Therapiestandard mit Beginn der Resektion auf der befunddominanten Seite sowie routinemäßigem IONM (Avalanche Dr. Langer Medical, oder NIM 3.0, Medtronic, Jacksonville, FL, USA) mit standardisierter Stimulation des NV und NLR vor (V1 und R1) und nach Resektion (R2 und V2) mittels handelsüblicher handgeführter mono- (4 Hz, 100 μ s, 1 mA; Medtronic) oder bipolarer (3 Hz, 200 μ s, 5,0 mA; Dr. Langer Medical GmbH) Stimulationselektroden.

Zur kontinuierlichen Stimulation kamen entweder die Anker-Elektrode (3 Hz, 0,5-2,0 mA, 200 μ s) (**Originalarbeit 2**) bzw. in einem Fall die flexible Schlaufenelektrode (3 Hz, 5,0 mA, 200 μ s) (**Originalarbeit 4**) mit dem Neuromonitorsystem Avalanche (Dr. Langer Medical) oder die flexible APS-Elektrode (0,6 bzw. 1,0 Hz, 100 μ s, 1 mA) mit dem Neuromonitorsystem NIM3.0® (Medtronic; **Originalarbeiten 3 und 5**) zur Anwendung (Abbildung 3).

Alle Schilddrüsenoperationen erfolgten in Intubationsnarkose. Die Tuben wurden unter visueller Kontrolle der korrekten Position der Klebeelektroden platziert. Für die Narkoseeinleitung wurde das nicht-depolarisierende, kurz wirksame Muskelrelaxans Rocuronium benutzt. Während der Operation wurden keine Muskelrelaxantien gegeben. Über einen Kocher-Schnitt (Zervikotomie) erfolgte nach Darstellung der zervikalen Karotisscheide über einen medialen oder modifiziert lateralen Zugang (Abbildung 4) die Identifikation des NV sowie dessen kurzstreckige Präparation zur Applikation der Vaguselektrode: A) Die Anker-Elektrode wurde nach ausschließlich ventralseitiger Präparation des NV in die präparierte Tasche zwischen ACC/ VJI geschwenkt, so dass die Kontaktfläche der Elektrode direkt auf dem NV zu liegen kommt und durch die Gefäße stabilisiert wird. B) Die APS-Elektrode wurde nach

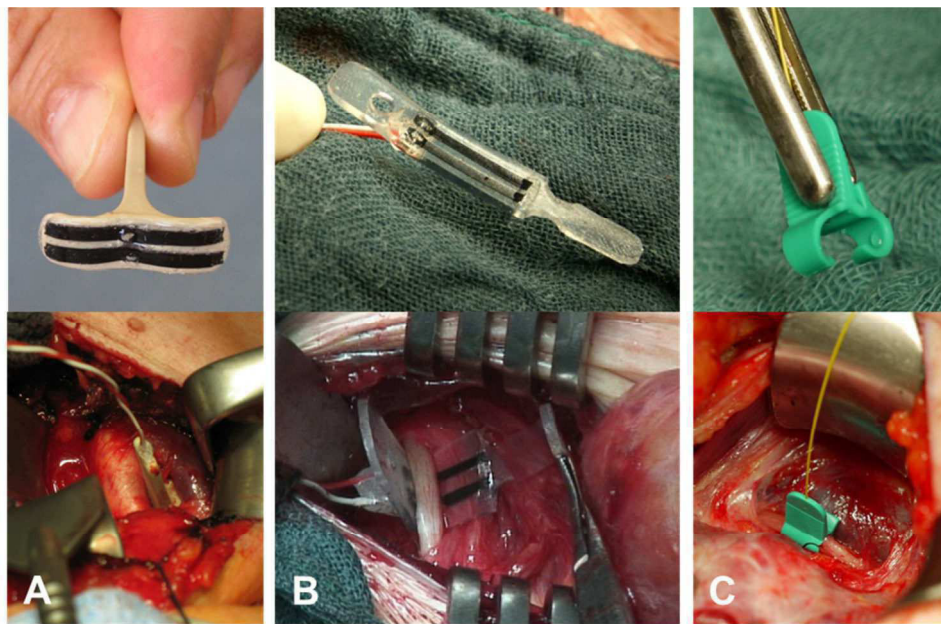


Abbildung 3: Stimulationselektroden-Designs zur kontinuierlichen Stimulation. A. Anker-Elektrode (Dr. Langer Medical). B. Schlaufenelektrode (Dr. Langer Medical). C. APS-Elektrode (Medtronic).

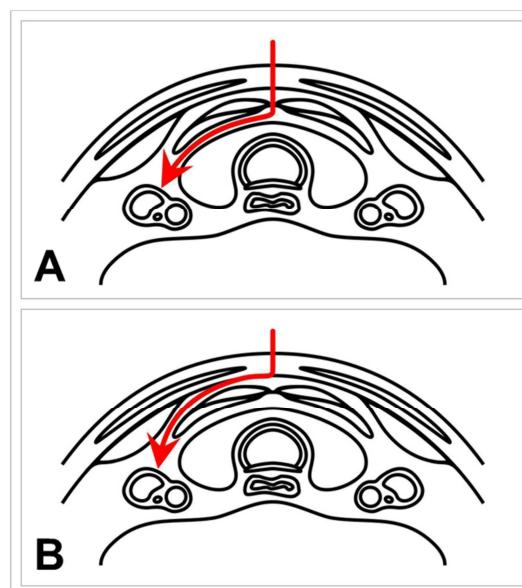


Abbildung 4: Schematische Zugangswege zur Applikation der kontinuierlichen Stimulationselektrode am Nervus vagus. A. Medialer Zugang mit Durchtrennung der kurzen geraden Halsmuskulatur und laterale Abpräparation der Muskulatur vom Schilddrüsenlappen bis zum Erreichen der Gefäßnervenscheide. B. Modifiziert lateraler Zugang mit Präparation zwischen kurzer gerader Halsmuskulatur (medial) und Musculus sternocleidomastoideus (lateral) auf die Gefäßnervenscheide.

zirkulärer Präparation des NV durch Öffnen der weichen Branchen mit einer Pinzette im 45°-Winkel auf den Nerven geschwenkt und anschließend durch Anlegen der Branchen parallelisiert. C) Die Schlaufenelektrode wurde nach zirkulärer Präparation des NV schlingenförmig positioniert und mittels Durchzug des freien Elektrodenendes durch eine Öffnung der Elektrode geschlossen. In allen Fällen wurde auf eine subtile Präparation des NV unter Erhalt der nervalen Mikrozirkulation geachtet.

Nach Applikation der kontinuierlichen Stimulationselektrode am NV und Konnektion mit dem IONM-System erfolgte die Systemkalibrierung zur Bestimmung der EMG-Ausgangswerte für Amplitude und Latenz. Unter Anwendung der APS-Elektrode wurde bei initialen Amplituden von $<500 \mu\text{V}$ eine Tubus-Lagekorrektur zur Optimierung des EMG-Signals $\geq 500\mu\text{V}$ durchgeführt. Intraoperativ wurde am IONM-System das EMG graphisch und akustisch „online“ wiedergegeben. Ein nach Amplitude und Latenz getrennter EMG-Trend wurde über die Zeit graphisch dargestellt und bei Über-/Unterschreiten definierter Schwellenwerte mit einer akustischen Warnfunktion für den Operateur versehen. Zusätzlich gab es eine akustische und optische Warnung bei Elektrodendislokation. Nach Beendigung der Resektion des Schilddrüsenlappens wurde das kontinuierliche IONM gestoppt, die Stimulationselektrode atraumatisch entfernt und bei geplant einseitigem Vorgehen die Operation beendet bzw. bei bilateralem Vorgehen die Gegenseite mit analogem Vorgehen operiert. Die Signableitung erfolgte ausschließlich mittels Klebelektroden auf handelsüblichen Standard-Tuben.

3.2.2 Definition kombinierter EMG-Ereignisse und des EMG-Signalverlustes

Zur Identifikation klinisch relevanter quantitativer EMG-Signaländerungen wurden EMG-Ereignisse basierend auf Änderungen der evozierten Signalamplitude und -latenz definiert (**Originalarbeit 3**). Dabei wurden Einzelereignisse mit isolierten Änderungen von Amplitude oder Latenz von kombinierten EMG-Ereignissen mit synchroner Änderung von Amplitude und Latenz differenziert und unterteilt in:

- Leichte kombinierte EMG-Ereignisse mit Amplitudenabfall um 50 % bis 70 % und Latenzanstieg um 5 bis 10 % der jeweiligen kalibrierten Ausgangswerte;
- Intermediäre kombinierte EMG-Ereignisse mit

Amplitudenabfall um mehr als 50 % und Latenzanstieg über 10 % der jeweiligen kalibrierten Ausgangswerte;

- Schwere kombinierte EMG-Ereignisse mit Amplitudenabfall um mehr als 70 % und Latenzanstieg um mehr als 10 % der jeweiligen kalibrierten Ausgangswerte.

Das einmalige oder multiple Auftreten dieser kombinierten EMG-Ereignisse mit möglichem nachfolgendem SV wurde registriert und mit den intraoperativen chirurgischen Manövern sowie der anatomischen Topographie korreliert. Ein pathologisches EMG-Signal wurde als SV mit einer Amplitude $< 100 \mu\text{V}$ definiert.¹²

Die geplante onkologische Nervenresektion eines tumorinfiltrierten NLR bietet in der Klinik die einzige Möglichkeit einer gezielten Manipulation des Nerven vor Resektion. Durch gezielten Zug am RLN wurden in einem solchen exemplarischen Fall (**Originalarbeit 4**) elektrophysiologische EMG-Veränderungen bis zum vollständigen SV provoziert, und eine mögliche intraoperative Signalerholung evaluiert.

3.2.3 Gruppenstratifizierung

Zur Beurteilung der intraoperativen Zuverlässigkeit des kontinuierlichen IONM mittels Vagusstimulation und dessen Implementierung in die Schilddrüsenchirurgie erfolgte im Rahmen der Machbarkeitsstudie (**Originalarbeit 2**) die Stratifizierung von Risikogruppen. Die Patienten wurden aufgrund der zu erwarteten technisch-operativen Schwierigkeiten und des Morbiditätsrisikos in zwei Gruppen unterteilt: Die Gruppe mit niedrigem Risiko beinhaltete Patienten mit Ersteingriffen bei benignen Knotenstrumen, während Patienten mit benignen Rezidiveingriffen (einschließlich M. Basedow) und Malignität (Erst- und Rezidiveingriffe) der Hochrisikogruppe zugeordnet wurden.

Basierend auf den Erfahrungen eines Zentrums für endokrine Chirurgie wurde die intraoperative Resektionsstrategie bei geplanter totaler Thyreoidektomie und SV auf der erstoperierten Seite einer kritischen Analyse unterzogen mit dem Ziel, in Abhängigkeit von der zu erwartenden frühpostoperativen Stimmlippenfunktion einen

Therapiealgorithmus zu entwickeln (**Originalarbeit 5**). Hinsichtlich des gewählten operativen Vorgehens wurden 4 Gruppen definiert:

Gruppe 1 (G1), Operationen ohne SV;

Gruppe 2 (G2), Operationen mit SV und kontralateraler Hemithyreoidektomie;

Gruppe 3 (G3), Operationen mit SV und kontralateral subtotaler Resektion;

Gruppe 4 (G4), Operationen mit SV und keiner kontralateralen Resektion.

Die Rate der passageren und permanenten SLP pro operierten Patienten wurde analysiert und ein Therapiealgorithmus erstellt.

3.3 Dokumentation und Statistik

Die Datengenerierung des CIONM erfolgte mittels herstellerinterner Spezialsoftware. Die prospektive und retrospektive Datenerhebung, -verarbeitung und -speicherung erfolgte computergestützt in Microsoft Excel und Access Datenbanken (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Es wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Zur statistischen Auswertung wurde SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) benutzt. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und grafisch dargestellt. Die univariate Datenanalyse erfolgte grundsätzlich mit dem zweiseitigen Student's t-Test. Für den Test galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant.

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen

Die atraumatische Platzierung der Vagus Elektrode gestaltete sich bei allen 23 Tieren (46 Risikonerven) unkompliziert. Die einfache Ankerform ermöglichte eine schnelle Applikation von Beginn der Dissektion der Lamina carotica bis zum Einschwenken der Elektrode in die präparierte Lücke zwischen Gefäßen und NV von weniger als eine Minute. Eine akzidentelle Elektrodendislokation trat aufgrund der selbststabilisierenden Konstruktion nicht auf. Die Ableitung der evozierten Potentiale erfolgte über den M. vocalis mittels Tubusklebelektrode. Probleme während der Intubation wurden nicht festgestellt. Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in **Originalarbeit 1**.

4.1.1 Praktikabilität der Vagusstimulationselektrode und unerwünschte vagale Nebenwirkungen

Die kontinuierliche Stimulation (3 Hz, 0,1–3,0 mA, 200 μ s) beider VN eines Tieres erfolgte stets nacheinander. Die mittlere Reizschwellenstromstärke für alle durchgeführten Stimulationen betrug $0,43 \pm 0,10$ mA mit einer mittleren Latenzzeit von $6,7 \pm 1,4$ ms. Dabei sind die Reizschwellen beidseits nahezu identisch mit geringen interindividuellen Varianzen.

Nach erfolgter Bestimmung der Reizschwellenstromstärke wurde die Stromstärke schrittweise bis zu einem Wert von 1,0 mA erhöht. Dem initial raschen Anstieg der Signalamplitude folgte nach einer mittleren Erhöhung der Stromstärke um 0,4 mA eine Abflachung der Kurve und langsame Annäherung an einen Grenzwert von 400 μ V (Abbildung 5).

Die mittlere Stimulationszeit des kontinuierlichen IONM betrug 280 ± 66 Minuten bei einer Stimulationsstromstärke von 0,5 und 1,0 mA. Die vor, während und nach kontinuierlicher Stimulation gemessenen kardiopulmonalen Parameter (Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und mittlerer arterieller Blutdruck) zeigten keine signifikanten Veränderungen.

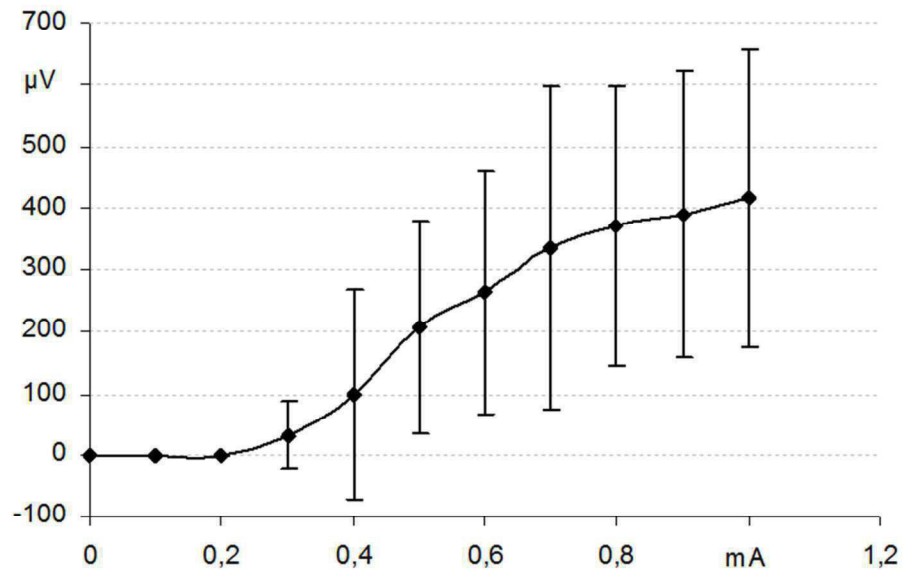


Abbildung 5: Signalamplitude in Abhängigkeit von der Stromstärke (Mittelwert \pm Standardabweichung). Nach Identifikation der Reizschwellenstromstärke von $0,43 \pm 0,10$ mA erfolgt die schrittweise Erhöhung der Stromstärke bis zu einem Wert von 1,0 mA. Nach einem raschen Anstieg der Signalamplitude flacht die Kurve ab und nähert sich langsam dem Grenzwert von 400 μ V.

Die histologische Aufarbeitung der Präparate des N. vagus erbrachte das charakteristische Bild von Nervenfasern mit regelrechter Textur. Es kamen intakte Axone mit nur vereinzelt auftretenden Aufreibungen zur Darstellung ohne Unterbrechung der Kontinuität oder Kompromittierung der Mikrovaskularisation. Eine unspezifische epi- und perineurale Leukozytenakkumulation wurde mit der semisterilen Arbeitsweise begründet.

4.1.2 Qualitative und quantitative Messungen von EMG-Veränderungen bei direkter Schädigung des Rekurrensnerven

Nach Platzierung der Vaguselektrode wurde bei allen Tieren ein stabiles EMG bei einer mittleren Stimulationsstromstärke von 1,0 mA abgeleitet. Die präparatorisch eindeutige visuelle Identifikation des NLR wurde mit der handgeführten Stimulationssonde bestätigt.

Die direkte Zugbelastung des NLR führte zu einem Amplitudenabfall um $59 \% \pm 15 \%$ sowie einem Latenzanstieg um $15 \% \pm 16 \%$ bei einer Zugkraft bis 3000 mN. In 3 Fällen war keine Änderung bzw. in einem Fall ein Abfall der Latenz zu verzeichnen. Sechs der 12 Risikonerven entwickelten einen SV ab 1500 mN, wovon nur zwei Nerven eine Signalerholung nach Beendigung der Traktion zeigten. Bei Nerven mit erhaltener Funktion wurden abgeschwächte Signalamplituden nach Beendigung der Zugbelastung gemessen.

Die Kompression des NLR zeigte ebenfalls einen Abfall der Amplitude um $40 \% \pm 24 \%$ und einen Anstieg der Latenz um $14 \% \pm 21 \%$ bei einem Druck bis 280 mm Quecksilber (~ 37 kPa). In 2 Fällen blieben Amplitude und Latenz unverändert. Drei der 12 Risikonerven entwickelten einen SV ab 200 mm Quecksilber, wovon nur ein Nerv eine Signalerholung nach Beendigung der Kompression zeigte. Nach Beendigung der Druckbelastung wurde bei den 6 Risikonerven mit erhaltener Funktion eine erhöhte Signalamplitude, bei den übrigen 6 Nerven eine erniedrigte Signalamplitude gemessen.

Die thermische Belastung der NLR führte zu einem Amplitudenabfall um $48 \% \pm 18 \%$ sowie einem Latenzanstieg um $15 \% \pm 12 \%$ bei einer Wärmeapplikation bis zu 55°C . In 2 Fällen war keine Änderung der Latenz zu verzeichnen. Drei der 10 Risikonerven entwickelten einen SV ab 50°C , jedoch ohne Signalerholung nach Beendigung der thermischen Belastung. Alle Risikonerven mit erhaltener Funktion zeigten eine abgeschwächte Signalamplitude nach Beendigung der Wärmeapplikation.

In fast 40 % der Fälle wurde durch eine direkte mechanische oder thermische Manipulation am Nerven ein SV verursacht. Mit Hilfe des intermittierenden IONM konnte in diesen Fällen ein funktionell geschädigtes Nervensegment entsprechend eines segmentalen SV vom Typ 1 identifiziert werden. 9 % der Nerven mit SV nach mechanischer Belastung zeigten eine Signalerholung. Von den Nerven mit SV nach thermischer Schädigung konnte keine Signalerholung verzeichnet werden.

4.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

4.2.1 Sicherheit des kontinuierlichen Neuromonitoring

Innerhalb der klinischen Machbarkeitsstudie zur intraoperativen Zuverlässigkeit der kontinuierlichen Vagusstimulation wurden 34 Patienten (56 Risikonerven) der Gruppe mit niedrigem Risiko und 11 Patienten (22 Risikonerven) der Hochrisikogruppe zugeordnet.

Die Präparation des Vagusnerven zur Anlage der Stimulationssonde gestaltete sich unproblematisch und schnell. Die mittlere Applikationszeit von Identifikation des Gefäßnervenbündels bis zum Start des kontinuierlichen IONM betrug im Mittel 1,45 Minuten. Bei einer mittleren kontinuierlichen Stimulationszeit von 38 Minuten wurden keine akzidentellen Dislokationen der Vaguselektrode oder Probleme der Tubusklebelektroden beobachtet. Mit Ausnahme eines Risikonerven, konnte bei allen Patienten – auch bei Mikrodissektion der zervikozentralen und zervikolateralen Lymphknotenkompartimente – ein stabiles EMG über die gesamte Zeit der Vagusstimulation mittels Tubusklebelektroden abgeleitet werden. Die mittlere supramaximale Stimulationsstromstärke lag bei 1,5 mA.

In einem Fall wurde intraoperativ ein SV verzeichnet, jedoch ohne chirurgisches Korrelat. Technische Probleme konnten ausgeschlossen werden. Postoperativ zeigte sich in diesem Patienten eine regelrechte Stimmlippenfunktion.

Kardiopulmonale vagale Nebenwirkungen während oder nach der kontinuierlichen Vagusstimulation wurden nicht beobachtet. Ferner traten keine Dyspepsien oder Motilitätsstörungen des Magen-Darmtraktes auf.

Hinsichtlich chirurgischer Komplikationen bestanden innerhalb beider Risikogruppen keine signifikanten Unterschiede. In Korrelation mit einem intraoperativen SV nach Mobilisierung einer sehr großen Knotenstruma, trat in der Gruppe mit niedrigem Risiko eine passagere SLP auf. In der Hochrisikogruppe verursachte Traktion des Schilddrüsenlappens einen signifikanten Amplitudena bfall; nach sofortigem Stoppen

der chirurgischen Manipulation zeigte sich eine vollständige Signalerholung mit regelrechter postoperativer Stimmlippenfunktion.

Permanente SLP traten in beiden Gruppen nicht auf.

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in **Originalarbeit 2**.

4.2.2 EMG-Signalanalyse in Korrelation mit chirurgischen Manövern

Bei allen 52 Patienten (52 Risikonerven) konnte, teilweise nach Tubuslagekorrektur, ein stabiles EMG mit einer Amplitude > 500 μ V abgeleitet werden.

Bei 39 Patienten wurden ausschließlich isolierte Änderungen von Amplitude oder Latenz während der chirurgischen Präparation unter kontinuierlicher Stimulation beobachtet (Abbildung 6A).

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die Definition der kombinierten EMG-Ereignisse unter Anwendung der intermediären EMG-Kriterien vereinfacht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Korrelation der elektromyographischen Ereignisse mit der frühpostoperativen Stimmlippenfunktion.

Parameter	Patienten, gesamt	Patienten mit intraoperativem SV (%)	Patienten mit frühpostoperativer SLP (%)
Kein kombiniertes EMG-Ereignis	39	0	0
Kombiniertes EMG-Ereignis	13		
Einzel	5	0	0
Multipel	8	4 (50)	4 (50)
SV Signalverlust; SLP Stimmlippenparese			

Bei 13 Patienten traten einzelne oder auch multiple kombinierte EMG-Ereignisse mit einem synchronen Amplitudenabfall unter 50 % und einem Latenzanstieg über 10 % der Ausgangswerte auf. In fünf dieser 13 Fälle kam es zu einem SV, von denen, trotz sofortigem Nachlassen des chirurgischen Manövers, nur ein Fall eine intraoperative Signalerholung zeigte (Abbildung 6B). Alle 4 Patienten mit definitivem SV (Abbildung 6C) der erstoperierten Seite (3 davon mit geplanter totaler Thyreoidektomie) hatten eine ipsilaterale, jedoch passagere SLP. In allen 3 Fällen wurde nach vollständiger

Funktionserholung eine zweizeitige Komplettierungsoperation der Gegenseite durchgeführt.

Hingegen traten nach multiplen kombinierten EMG-Ereignissen mit Erholung des EMG-Signals und ohne SV keine frühpostoperativen SLP auf.

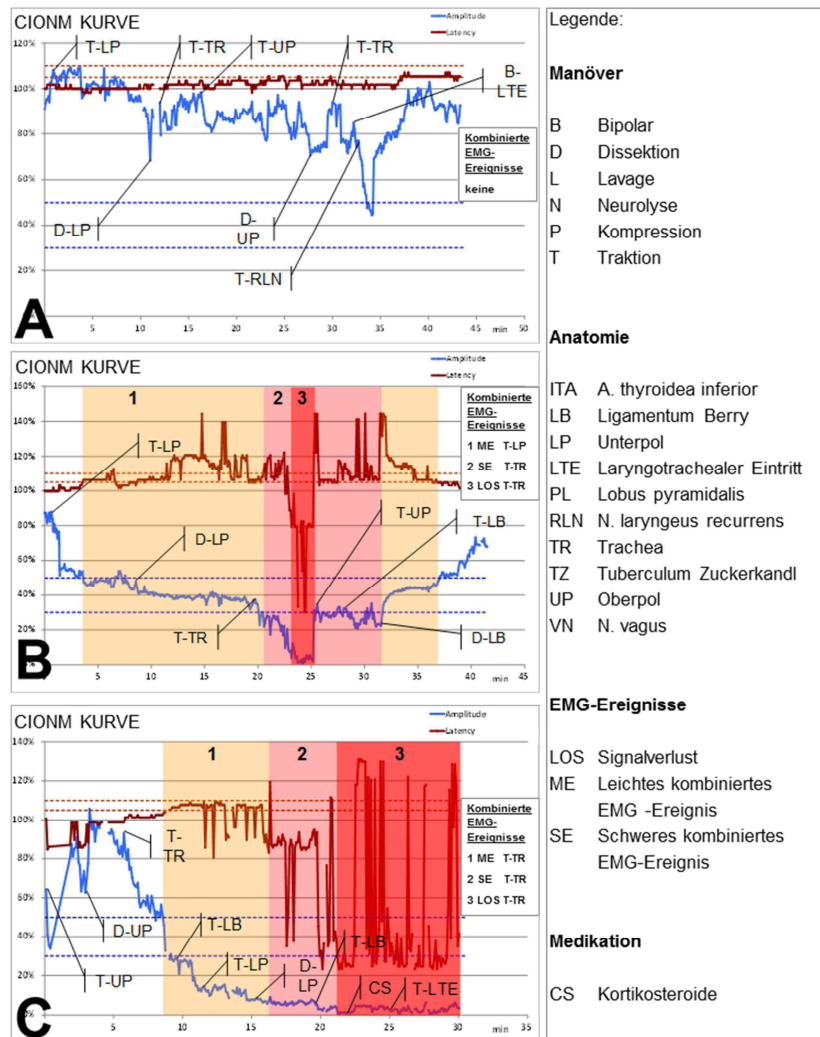


Abbildung 6: EMG-Verlauf unter kontinuierlichem Vagusstimulation mit definierten Warnlinien für Amplitude (blau) und Latenz (rot) in 3 Patienten. A. Normaler EMG-Verlauf mit regelrechter postoperativer Stimmlippenfunktion. B. Multiple kombinierte EMG-Ereignisse mit Signalverlust, jedoch intraoperativer Signalerholung und regelrechter postoperativer Stimmlippenfunktion. C. Multiple kombinierte EMG-Ereignisse mit dauerhaftem Signalverlust und frühpostoperativer Stimmlippenparese.

Die chirurgischen Manöver korrelierten sehr gut mit den EMG-Signalveränderungen des kontinuierlichen IONM. Die Mehrheit (78 %) aller kombinierten EMG-Ereignisse war durch Traktion, insbesondere an der Trachea, am Schilddrüsenunterpol und im

Bereich der Kreuzungsstelle von NLR und Arteria thyroidea inferior verursacht. Durch Hyperthermie (bipolare Koagulation) initiierte kombinierte EMG-Ereignisse waren seltener (22%) und fast ausschließlich im Berry-Ligament lokalisiert.

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in **Originalarbeit 3**.

4.2.3 Signalverlust-spezifische Befunde und Signale rholung

Das Auftreten multipler kombinierter EMG-Ereignisse, d.h. ein Amplitudenabfall unter 50 % und ein Latenzanstieg über 10 % der Ausgangswerte (Abbildung 7), führte in 50 % der Fälle zu einem Signalverlust mit einer Amplitude unter 100 μv und frühpostoperativer SLP.

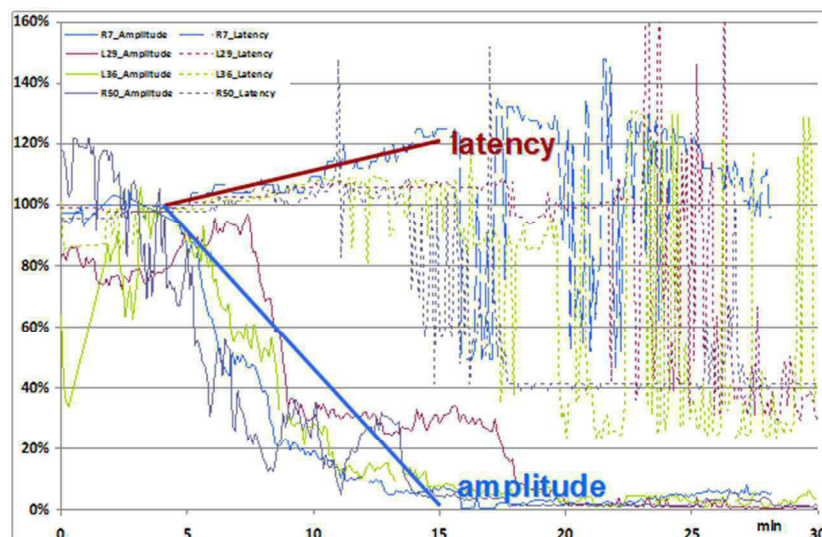


Abbildung 7: Superposition von 4 EMG-Verläufen mit Signalverlust unter kontinuierlicher Vagusstimulation und frühpostoperativer Stimmlippenparese.

In einem Fall konnte nach SV bereits intraoperativ nach 2,5 Minuten ein amplitudengemindertes EMG-Signal generiert werden, dass nach weiteren 8 Minuten 50 % der Ausgangsamplitude erreichte. In der frühpostoperativen videolaryngoskopischen Kontrolle zeigte sich eine regelrechte Stimmlippenfunktion.

Pathophysiologisch wurden bei anatomisch intakten Nerven 4 globale (Typ 2) Funktionsausfälle und eine segmentale (Typ 1) Läsion nahe der laryngotrachealen Eintrittsstelle des Nerven diagnostiziert.

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in **Originalarbeit 3**.

Bei geplanter Resektion eines tumorinfiltrierten NLR wurde nach anfänglich homogenem und stabilem EMG mit einer Amplitude von 1306 μV und einer Latenz von 5,3 ms durch forcierten, medioventralen Zug des Schilddrüsenlappens eine Traktionsbelastung des Nerven manipuliert. Darunter fiel die Amplitude schrittweise bei zunächst konstanter Latenz ab. Nach 18 Sekunden kontinuierlicher Zugbelastung kam es zum SV mit einer Amplitude von 52 μV . 20 Sekunden nach dem SV wurde der mechanische Zug am Schilddrüsenlappen beendet. Nach 10 Minuten wurden erste EMG mit stark schwankenden, alternierenden Amplituden zwischen 121 μV und 931 μV beobachtet. Nach weiteren 4 Minuten kam es zu einer vollständigen Amplitudenerholung. Jedoch war während der Erholungsphase die Latenz um knapp 10 % auf 5,7 ms angestiegen.

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in **Originalarbeit 4**.

Bei 16 (60 %) der 27 Patienten mit SV auf der ersten Seite (Gruppen 2-4) lag bei anatomisch intaktem Nerven eine globale Typ 2-Läsionen vor. Bei den verbleibenden 11 Patienten (40 %) wurde eine segmentale Nervenschädigung (Typ I) festgestellt. In absteigender Häufigkeit waren der Bereich der Kreuzungsstelle mit der A. thyroidea inferior (55 %), zwischen der Kreuzungsstelle und der laryngeotrachealen Eintrittsstelle (27 %) oder proximal der Kreuzungsstelle und des Abgangs aus dem NV (18 %) betroffen.

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in **Originalarbeit 5**.

4.2.4 Therapiestrategie nach Signalverlust der erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie

27 (2,6 %) der 1049 konsekutiven Patienten (2086 Risikonerven) entwickelten einen intraoperativen SV auf der erstoperierten Seite.

Bei 16 von 27 Patienten wurde keine oder nur eine eingeschränkte Resektion auf der Gegenseite durchgeführt mit 14 frühpostoperativen ipsilateralen SLP, wovon 3 permanent waren. Bei den verbleibenden 11 Patienten wurde die Gegenseite wie geplant reseziert und 7 frühpostoperative bzw. 1 permanente ipsilaterale SLP diagnostiziert. Bilaterale Paresen traten nicht auf.

Neun von 12 Patienten mit einseitiger Beendigung der Resektion wurden erfolgreich und komplikationslos zweizeitig komplettiert.

Die gruppenspezifischen Details waren wie folgt:

G1 Bei 5 Patienten wurde die Resektion wie geplant als bilaterale Thyreoidektomie durchgeführt. Intraoperativ ergab sich kein Hinweis auf eine Funktionsbeeinträchtigung des NLR bei einer mittleren initialen Vagusamplitude (V1) von $900 \pm 452 \mu\text{V}$ und mittleren finalen ipsilateralen Vagusamplitude (V2) der 1. Seite von $380 \pm 152 \mu\text{V}$. Überraschend zeigten diese 5 Patienten eine passagere SLP mit einer mittleren Erholungszeit der Stimmlippenfunktion von 145 ± 52 Tagen.

G2 Bei 11 Patienten (41 %) wurde die geplante Resektionsstrategie beibehalten und trotz SV der erstoperierten Seite eine totale Thyreoidektomie aufgrund malignitätssuspekter Befunde oder des ausdrücklichen Patientenwunsches nach einseitiger Resektion durchgeführt. Bei einem Patienten mit Verdacht auf ein tracheainfiltrierendes Schilddrüsenkarzinom erfolgte bei bilateralem SV die prophylaktische Anlage eines passageren plastischen Tracheostomas. Histopathologisch wurde ein primäres Plattenepithelkarzinom der Trachea diagnostiziert. Postoperativ zeigten sich 6 passagere und 1 permanente SLP sowie 4 regelrechte Stimmlippenfunktionen (darunter der Patient mit dem Plattenepithelkarzinom der Trachea). Die passageren Paresen erholten sich im Mittel nach 92 ± 33 Tagen.

G3 Bei 4 Patienten (15 %) wurden nach SV der erstoperierten Seite bei ausnahmslos benignen Knotenstrumen bzw. einer Hyperkalzitoninämie und Ersteingriffen die knotigen Veränderungen der Gegenseite parenchymsparend als subtotale Resektion entfernt. Zwei Patienten zeigten eine passagere SLP mit einer mittleren Erholungszeit von 75 ± 8 Tagen. In den beiden anderen Fällen war die SLP permanent.

G4 Bei 12 Patienten (44 %) wurde die geplante Resektionsstrategie aufgegeben, so dass die Operation als ipsilaterale Hemithyreoidektomie beendet wurde. Frühpostoperativ wurde bei 2 Patienten mit benigner Knotenstruma eine regelrechte Stimmlippenfunktion nachgewiesen, so dass beide am 2. bzw. 3. postoperativen Tag komplikationslos zweizeitig komplettiert werden konnten. Die restlichen 10 Patienten wiesen eine SLP der erstoperierten Seite auf. Mit Ausnahme einer permanenten

Parese normalisierte sich die Stimmlippenfunktion nach einer mittleren Erholungszeit von 64 ± 29 Tagen. Nach 218 ± 187 Tagen wurde in 7 Fällen eine zweizeitige Komplettierungsoperation komplikationslos durchgeführt.

Passagere bzw. permanente unilaterale SLP fanden sich in 2,5 % bzw. 0,4 % und verteilten sich wie folgt: G1: 0,5 % bzw. 0; G2: 64 % bzw. 9,1 %; G3: 100 % bzw. 50 %; G4: 83 % bzw. 8,3 %.

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse erfolgte in **Originalarbeit 5**.

5. Diskussion und Ausblick

Wie eine aktuelle deutschlandweite Umfrage unter 1119 chirurgischen Kliniken zeigt, beläuft sich die regelhafte Anwendung des IONM in über 90 % aller Thyreoidektomien.⁶ Eine routinemäßige Stimulation des NV kommt vor Resektion in 50 % und nach Resektion in 70 % der Fälle zur Anwendung. Auch aktuell publizierte Zahlen aus den USA bestätigen die mittlerweile breite Akzeptanz des IONM in der Schilddrüsenchirurgie.⁴⁹ In über 80 % aller befragten HNO-Kliniken sowie fast 50 % aller chirurgischen Abteilungen kommt das IONM regelmäßig zum Einsatz.

Neben der Erhöhung der intraoperativen Sicherheit und Erleichterung des operativen Procedere, vor allem bei Hochrisikoeingriffen, kommen immer mehr medizinrechtliche Aspekte zum Tragen, insbesondere in Hinblick auf die Vermeidung von Befunderhebungsfehlern, die argumentativ für den Einsatz des IONM sprechen.⁵⁰⁻⁵²

5.1 Zuverlässigkeit und Sicherheit des kontinuierlichen Neuromonitoring

Idealerweise sollte das IONM als Echtzeitüberwachung erfolgen und den intraoperativen Ablauf nicht stören. Im Gegensatz zum intermittierenden scheint das kontinuierliche IONM diesen Ansprüchen zunehmend gerecht zu werden.⁵³ In den **Arbeiten 1 und 2** konnte tierexperimentell am Schwein, bei vergleichbarer zervikaler Anatomie,^{54,55} und im klinischen Einsatz eine einfache, sichere und zuverlässige Anwendung der Stimulationssonde zur kontinuierlichen Vagusstimulation gezeigt werden. Aufgrund ihrer Geometrie kann die T-förmige Elektrode ohne zirkuläre Vagusdissektion und zusätzliche Haltefäden atraumatisch und schnell zwischen den zervikalen Gefäßen und NV appliziert werden. Tierexperimentell wurde eine supramaximale Stimulationsstromstärke von 0,8 mA mit konstanter Amplitude und regelrechtem EMG nachgewiesen. Eine weitere Erhöhung der Stimulationsstromstärke führt zu keinem weiteren Anstieg der Amplitude, da bereits alle motorischen Nervenfasern des NLR erregt sind. Interindividuelle Differenzen der supramaximalen Stromstärke können auf anatomische Unterschiede zurückgeführt werden, wie die klinischen Ergebnisse mit einer mittleren supramaximalen Stromstärke von 1,5 mA

zeigen. Die Stabilität des IONM-Signals hängt entscheidend von den Ableitelektroden ab. Tubusklebeelektroden sollten aufgrund ihrer einfachen und atraumatischen Applikation außerhalb des OP-Feldes Mittel der Wahl sein. Alternativ können auch invasive, transligamentär gestochene Nadelelektroden im unmittelbaren OP-Feld zur Signalableitung eingesetzt werden.¹²

Die Langzeitstimulation des NV findet therapeutische Anwendung bei medikamentös-refraktärer Epilepsie, Depression und Alzheimer-Erkrankung.^{56,57} Während bei Langzeitanwendung über Wochen und Monate kardiale und pulmonale Nebenwirkungen auftreten können, wurden bei kurzer Anwendung keine unerwünschten Effekte beschrieben.^{58,59} Der Literatur zufolge kann durch die therapeutische Anwendung der Vagusstimulation mit Stimulationsfrequenzen zwischen 20 und 30 Hz eine negativ inotrope und chronotrope ventrikuläre Linksherzbelastung resultieren.^{60,61} Frequenzen über 50 Hz verursachen irreversible Vagusschäden. Im Gegensatz dazu finden beim kontinuierlichen IONM in der Schilddrüsenchirurgie signifikant niedrigere Stimulationsfrequenzen von maximal 3 Hz Anwendung.⁶²⁻⁶⁵ Bei einer experimentellen Stimulationszeit von 280 Minuten wurden keine kardiopulmonalen oder gastrointestinalen Veränderungen nachgewiesen. Wie Groves und Brown zeigten,⁵⁷ ist eine Stromstärke von mindestens 2,0 mA notwendig, um die kardiopulmonal funktionellen C-Fasern des NV zu stimulieren. Eine Stromstärke von 1,0 mA führt beim kontinuierlichen IONM zu keinen klinisch relevanten, unerwünschten Wechselwirkungen des NV. Dies wird auch von anderen Arbeitsgruppen in der Literatur bestätigt.⁶³⁻⁶⁵ Bei einer mittleren klinischen Stimulationszeit von 38 Minuten wurden weder zentrale (Kopfschmerz, Benommenheit), kardiale (Arrhythmie, Bradykardie), pulmonale (Bronchospasmus), noch gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen) Nebenwirkungen registriert. Lamade et al. beobachteten unter Anwendung von Stimulationsstromstärken bis zu 5,0 mA eine erhöhte Variabilität der Herzfrequenz, verursacht durch eine parasymphatische Aktivierung.^{62,66} Diese Dysbalance des autonomen Nervensystems war jedoch nicht durch eine kompensatorische Sympathikus-Aktivierung gekennzeichnet und verlief klinisch asymptomatisch.

Limitierend für das kontinuierliche IONM stellen sich die nachfolgend genannten Punkte dar, die sowohl an die Industrie als auch an weitere Studien adressiert werden müssen: 1. „Latenzsprung“ („latency jumping“), ist ein systematischer Messfehler der Latenz durch das Neuauftreten von tri- oder multiphasischen EMG-Formen (bevorzugt bei Amplituden $< 350 \mu\text{V}$) als Normvarianten des biphasischen EMG-Signals; 2. Ausfall des EMG-Signals bei Anwendung der bipolaren Koagulationspinzette; 3. Synchrone, gleichgerichtete Amplituden- und Latenzänderungen, wahrscheinlich als Ergebnis von Kontaktveränderungen zwischen Oberflächenklebelektrode und Stimmlippe durch Manipulation und Zug während der Mobilisation der Schilddrüse.

5.2 Identifikation des drohenden Nervenschadens

Mechanische (Traktion, Kompression) und thermische (bipolare Koagulation) Stressoren können zu funktionellen Beeinträchtigungen des NLR führen. Das intermittierende IONM ist limitiert auf die Detektion der Funktionsstörung, d.h. die Schädigung ist bereits eingetreten. Hingegen würde das Erkennen geringer Änderungen des IONM-Signals dem Chirurgen helfen, einen drohenden Nervenschaden zu erkennen und ggf. abzuschwächen oder zu verhindern.

Durch Definition kritischer kombinierter EMG-Ereignisse in **Arbeit 3** vermag das kontinuierliche IONM einen drohenden Nervenschaden zuverlässig anzuzeigen. Vergleichbare Ergebnisse in der Literatur, insbesondere zu den elektrophysiologischen Schwellenwerten, gibt es bisher nicht. Das sogenannte kritische kombinierte EMG-Ereignis ist definiert aus einem Abfall der Amplitude auf unter 50 % des Ausgangswertes und einem Anstieg der Latenz auf über 10 % des Ausgangswertes (Abbildung 8). Die Bedeutung einer Latenzveränderung wird in der Literatur kontrovers diskutiert.^{32,65}

In der überwiegenden Zahl (75 %) der stimulierten Nerven treten nur minimale physiologische EMG-Veränderungen auf. Das vom operativen Geschehen unabhängige Auftreten isolierten Schwankungen einer der beiden Parameter ist als Artefakt durch Veränderungen der Tubusposition zu werten.

Zur adäquaten Beurteilung des Signalverlaufs ist bei Anwendung von Klebeelektroden eine stabile Tubuslage unter Vermeidung von Tubusdislokation, -rotation und falscher Tubusgröße unabdingbar.⁶⁷ Aufgrund der geschlossenen Geometrie der flexiblen APS-Elektrode reicht eine supramaximale Stimulationsstromstärke von 1,0 mA für ein stabiles kontinuierliches IONM aus. Eigene Ergebnisse zeigen eine mittlere initiale Amplitude nach Kalibrierung des kontinuierlichen IONM-Systems von 1185 μV ,⁶⁸ die damit bei konstanter Stimulationsstromstärke deutlich über den publizierten Werten des intermittierenden IONM liegt.²⁶ Das eine intakte präoperative Stimmlippenfunktion zur Beurteilung des intraoperativen IONM unabdingbar ist, zeigen ebenfalls eigene Befunde zum intraoperativen Nachweis eines Neuromonitoring-Signals trotz vorbestehender ipsilateraler SLP von 295 μV .⁶⁹

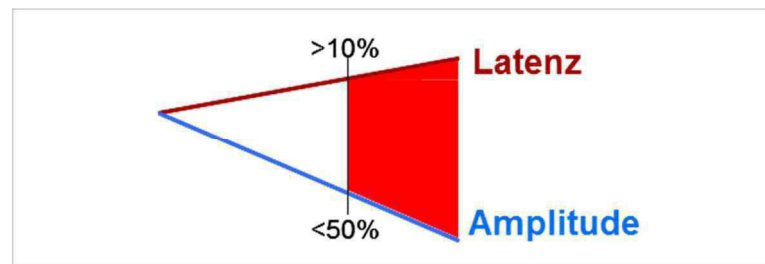


Abbildung 8: Schematische Darstellung des kritischen EMG-Ereignisses mit nachfolgendem Signalverlust unter kontinuierlicher Vagusstimulation und frühpostoperativer Stimmlippenparese.

In 50 % aller kritischen kombinierten EMG-Ereignisse führt ein sofortiges Korrigieren des chirurgischen Manövers zu einer Signalerholung und damit Abwendung einer drohenden SLP. Wie die eigenen tierexperimentellen Arbeiten zum Funktionsverlust des NLR zeigen, bewirken Zug, Hitze und Druck reproduzierbare EMG-Veränderungen. In über 80 % der Fälle verursacht Traktion als der häufigste Verletzungsmechanismus chirurgischer Manöver kombinierte EMG-Veränderung des NLR.

Dabei erscheinen die anatomische Region des Ligamentum thyrohyoideum laterale (Berry-Ligament) als auch der laryngotracheale Winkel Prädilektionsstellen einer Funktionsstörung des NLR zu sein, insbesondere bei früher extralaryngealer Teilung mit deutlich erhöhter Vulnerabilität der im anterioren Ast verlaufenden Motoneurone.

Auch Traktion des gesamten Schilddrüsenlappens, oder bipolare Koagulation in Nervennähe stellen ähnliche, die Nervenfunktion kompromittierende chirurgische Manöver mit nachfolgenden kombinierten EMG-Ereignissen dar. In Übereinstimmung mit den eigenen tierexperimentellen Befunden, sind die Veränderungen der Amplitude (Abfall von 40 - 60 %) in Abhängigkeit vom Schädigungsmechanismus deutlich höher ausgeprägt als die der Latenz (Anstieg 10 - 15 %). So kann ein traktionsbedingter Amplitudenabfall um mehr als 60 % des Ausgangswertes durch sofortiges Stoppen der Luxation des Schilddrüsenlappens eine vollständige Signalerholung zeigen.

Allerdings resultiert in 50 % der Fälle mit kritischen kombinierten EMG-Ereignissen trotz sofortigem Unterbrechen des chirurgischen Manövers ein vollständiger SV, der in allen Fällen mit einer frühpostoperativen SLP korreliert. Dabei handelte es sich ausschließlich um passagere Paresen für maximal 12 Wochen. Jüngste eigene Ergebnisse zum kontinuierlichen IONM lassen einen positiven Trend erkennen: 1. Kritische kombinierte EMG-Ereignisse sind in 73 % der Fälle reversibel, 2. „nur“ 83 % der Fälle mit definitivem intraoperativem SV zeigen eine frühpostoperative SLP.⁶⁸ Sowohl eine Lernkurve des Anwenders mit der neuen Technik des kontinuierlichen IONM als auch ein protektiver Effekt des sofortigen und frühzeitigen Reagierens bei Auftreten eines schädigenden chirurgischen Manövers müssen ursächlich benannt werden.

5.3 Pathophysiologie des EMG-Signalverlustes

Wenngleich pathophysiologisch bisher unzureichend verstanden, werden in der aktuellen Literatur zwei verschiedene, elektrophysiologisch eindeutig voneinander zu unterscheidende „Läsionen“ am anatomisch unversehrten NLR diskutiert.¹² Im Gegensatz zur globalen Nervenschädigung (Typ 2), kann bei der segmentalen Verletzung (Typ 1) ein elektrophysiologisch verändertes Segment mit regelrechter Stimulierbarkeit distal der Läsion lokalisiert werden. Diese Veränderungen der Nervenleitfähigkeit durch lokale funktionelle Alterationen der Myelinscheide werden bei anatomisch intaktem Axon pathophysiologisch als Neurapraxie beschrieben.⁷⁰⁻⁷² Die Tendenz einzelner Nerven zur intraoperativen Signalerholung trotz kompletten

Signalverlustes spricht gegen ein strukturell verletztes Axon mit intakter Nervenscheide der Axonotmesis.⁷³

Die wenigen Literaturangaben zur Häufigkeit von Typ 1- bzw. Typ 2- Verletzungen zeigen unter Hinzunahme eigener Ergebnisse der **Arbeit 3** Werte zwischen 25 - 69 % bzw. 31 - 75 %.³⁸ Es gibt Hinweise auf einen direkten, segmentalen Schädigungsmechanismus bei Typ 1-Verletzungen, verursacht durch mechanische (instrumentelle Zug- und Kompressionskräfte, Scherbewegungen sowie Ligaturen) oder thermische Noxen (bipolare Koagulation) am oder in unmittelbarer Nähe des NLR. Eine exponierende Anatomie (sehr zart, extralaryngeale Teilung) und Topographie des NLR (anteriore Lage zur Arteria thyroidea inferior) prädisponieren für einen segmentalen Nervenschaden.^{36,74} Trotz Anwendung des kontinuierlichen IONM ist eine Verhinderung einer solchen Typ1-Läsion außerordentlich schwierig, da nur ein sehr enger Korridor zum unverzüglichen Reagieren bleibt. Eine entsprechende chirurgische Expertise und eine sorgfältige Mikrodissektion des Gewebes vermag diese Art der Schäden zu minimieren.^{5,9,12,36,38}

Die diffusen Typ 2-Schäden sind pathophysiologisch bisher nicht verstanden. Indirekte Traktionskräfte des perineuralen Bindegewebes werden als wahrscheinliche Ursache für einen globalen Stimulationsausfall diskutiert.^{35,36} Inwieweit die Ursache intralaryngeal lokalisiert ist, bleibt spekulativ.

Die onkologische Nervenresektion der **Arbeit 4** bietet die einzige Möglichkeit einer gezielten klinischen Manipulation am NLR. Durch indirekte Traktion können die typischen EMG-Veränderungen mit Eintreten eines kritischen kombinierten EMG-Ereignisses bis hin zum vollständigen SV und sofortigem Beenden des chirurgischen Manövers simuliert werden. Die vollständige intraoperative Erholung des diffusen Typ 2-Schaden gibt Hinweise auf frühe, potentiell reversible Axonveränderungen, die von lang-anhaltenden axonalen Schädigungen zu differenzieren sind.⁷⁵ In vitro-Studien an traktionsgeschädigten Axonen zeigen einen massiven Kalzium-Einstrom als Ursache für ultrastrukturelle Schädigungen mit nachfolgender Axotomie.⁷⁶ Hingegen liegt die Ursache der früh-reversiblen Veränderungen wahrscheinlich in einer temporären elektrophysiologischen Leitungsblockade durch Veränderungen des

Membranpotentials, hervorgerufen durch einen Zustandswechsel der spannungsabhängigen Natriumkanäle. Änderungen des präsynaptischen Mikromileus der motorischen Endplatte mit intraaxonaler Natriumakkumulation und verminderter Re-Synthese von Acetylcholin werden ebenfalls diskutiert.⁷⁷ Die mechanische Beanspruchung des Gewebes aufgrund einer erforderlichen Mobilisation der Schilddrüse lässt sich operativ nicht umgehen.^{38,78} Jedoch können die daraus resultierenden Nervenläsionen durch frühzeitiges Nachlassen des chirurgischen Manövers bei Auftreten von kombinierten EMG-Ereignissen reduziert oder verhindert werden.

5.4 Anpassung der operativen Strategie bei Signalverlust der erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie

Obwohl sich das IONM zur Funktionskontrolle des NLR als Goldstandard durchgesetzt hat, lassen sich dennoch unerwartete intraoperative SV nicht vermeiden.^{12,14,79} Wie **Arbeit 5** belegt, ist unter Beachtung der gruppenspezifischen frühpostoperativen SLP-Raten eine Anpassung der operativen Strategie bei geplanter totaler Thyreoidektomie und SV auf der erstoperierten Seite geboten. Da bei auffälligem EMG ein fast 80 %-iges Risiko für das Auftreten einer frühpostoperativen SLP besteht, sollte das weitere Vorgehen bei fortbestehendem SV der erstoperierten Seite sehr genau in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankung des Patienten und der Expertise des Operateurs abgewogen werden.

Bei geplanter totaler Thyreoidektomie bestehen für die kontralaterale Seite mit intakter NLR-Funktion aus chirurgischer Sicht prinzipiell drei Optionen (Abbildung 9): 1. Keine kontralaterale Resektion bei bilateraler Knotenstruma, Morbus Basedow oder Schilddrüsenkarzinomen mit dem Ziel der zweizeitigen Komplettierungsoperation nach Erholung der Nervenfunktion; 2. Kontralaterale subtotale Resektion bei benigner Knotenstruma mit einem Sicherheitsabstand zum Nerven mit dem Ziel der Vermeidung eines weiteren operativen Eingriffs; 3. Totale Thyreoidektomie wie geplant bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen mit dem Ziel der unmittelbaren postoperativen Radioiodtherapie.

So würden 94 % der Chirurgen von 1119 deutschlandweit befragten Kliniken ihre Resektionsstrategie bzgl. der zweiten Seite nach SV auf der erstoperierten Seite ändern: 85 % würden die Resektion definitiv mit der ersten Seite beenden bzw. 9 % ein vermindertes Resektionsausmaß der kontralateralen Seite anstreben, während nur 6 % wie geplant beidseits resezierer würden.²⁰

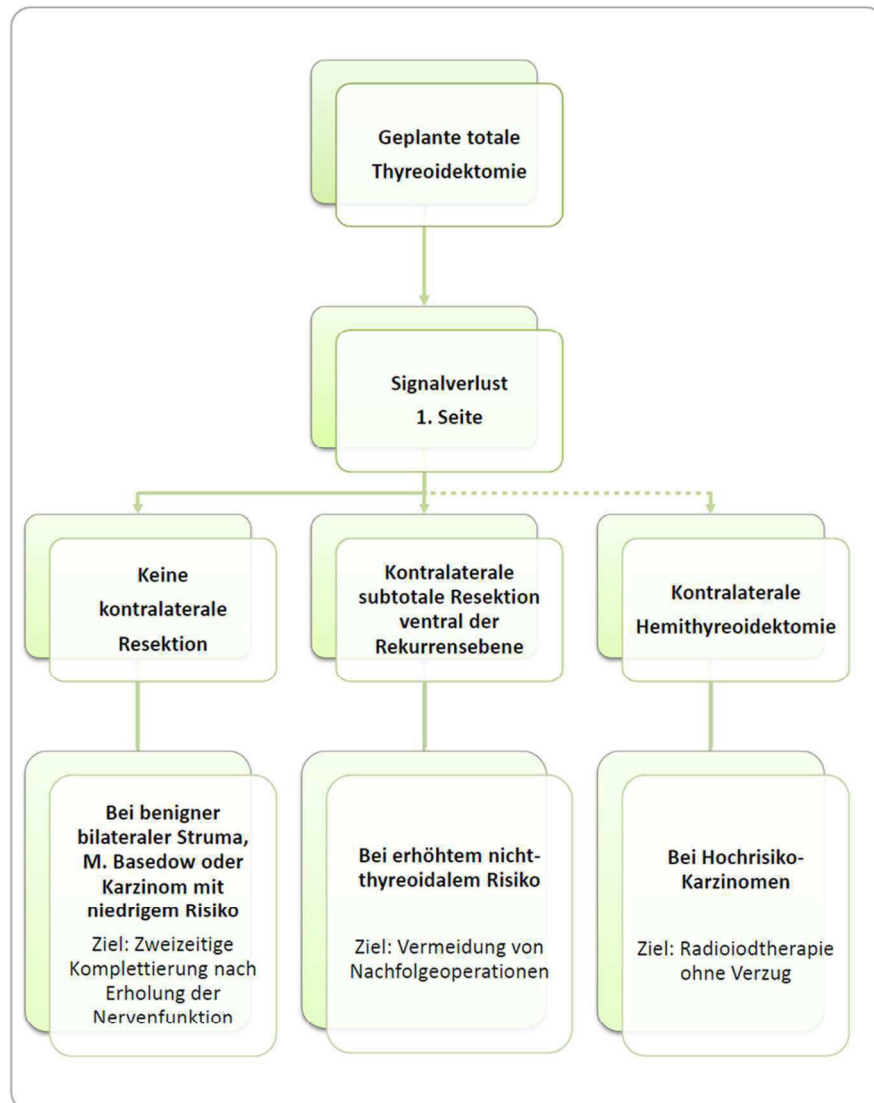


Abbildung 9: Chirurgische Optionen bei geplanter totaler Thyreoidektomie und intraoperativem Signalverlust auf der erstoperierten Seite.

Das IONM ist unverzichtbar für die Verhinderung einer beidseitigen SLP.^{40-46,80} Die Analyse der Daten lässt die beiden grundlegenden Dilemmata der intraoperativen Kontrolle der Nervenfunktion erkennen: 1. Falsch negative Befunde mit intaktem

IONM und postoperativer SLP. Wenngleich selten, können diese pathologischen Veränderungen der Stimmlippenfunktion nicht durch das IONM detektiert werden, wie insbesondere die Daten von Périé et al. mit einer passageren bilateralen SLP bei zwei Patienten zeigen.³⁶ Umso wichtiger ist daher der konsequente Abbruch der Resektion nach SV der erstoperierten Seite zur Risikominimierung der bilateralen SLP. 2. Falsch positive Befunde mit SV und regelrechter postoperativer Stimmlippenfunktion. Die kürzlich publizierte Alternativstrategie des Abwartens der intraoperativen Signalerholung und des kontralateralen Fortsetzens der geplanten Operation begründet sich auf einer Signalerholung in 90 % der Fälle innerhalb von 20 Minuten.⁴⁶ Jedoch wirft ein Anteil an falsch positiven Ergebnissen von 85 % zwangsläufig die Frage nach einer suffizienten Fehlerbehebung („Troubleshooting“) auf.

Solch hohe falsch positive Raten sollten Anlass dazu geben, die klinikinternen Standards kritisch zu überprüfen um unnötige zweizeitige Thyreoidektomien zu vermeiden. Entsprechend der Empfehlung der International Intraoperative Monitoring Study Group erfolgt die systematische Überprüfung des IONM-Systems bei SV anhand eines Fehlerbehebungsalgorithmus.¹² Wie eigene, bisher unveröffentlichte Ergebnisse von über 1000 kontinuierlich stimulierten Vagusnerven zeigen, muss nach intraoperativem SV in 80 % - 100 % der Fälle, abhängig vom Typ der intraoperativen Nervenläsion, von einer frühpostoperativen SLP ausgegangen werden. Eine mögliche intraoperative Erholung des EMG-Signals und dessen Bedeutung für den Fortgang der Operation sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen unter Anwendung des kontinuierlichen IONM sein.

Da über 80 % der Nervenfunktionsstörungen sich innerhalb von 3 Monaten vollständig zurückbilden, ist ein zweizeitiges Vorgehen unbedingt zu empfehlen. Vergleichbare Zahlen finden sich auch in der Literatur.^{40,41,45}

Wie diese Arbeit zeigt, ist eine vollständige kontralaterale Resektion und SV auf der erstoperierten Seite bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen durch einen erfahrenen Operateur technisch möglich. Allerdings sollte ein solches Procedere mit dem Patienten im Aufklärungsgespräch (ggf. erforderlich werdende Lateralfixation

nach Lichtenberger oder die Anlage eines temporären Tracheostomas als ultimo ratio im Falle eines bilateralen, symptomatischen SV) detailliert besprochen und gegenüber der Möglichkeit eines zweizeitigen Vorgehen abgewogen werden. In Übereinstimmung mit anderen Autoren,⁴¹⁻⁴⁵ besteht auch aus onkologischer Sicht bei den meisten Schilddrüsenkarzinomen bei zweizeitigem Vorgehen keine erhöhte Morbidität, so dass hierbei das Risiko einer bilateralen SLP praktisch ausgeschlossen werden kann.

5.5 Ausblick

In die kontinuierliche Nervenfunktionsüberwachung während der Schilddrüsenoperation werden große Erwartungen gesetzt. Während für das bisherige intermittierende IONM die Vorhersage der frühpostoperativen NLR-Funktion aufgrund eines positiven prädiktiver Wert von nur 35 - 40 % wenig zuverlässig ist, zeigen eigene, bisher unveröffentlichte Daten von über 1000 kontinuierlich stimulierten Nerven einen signifikant höheren positiven prädiktiven Wert von über 80 %. D.h. der favorisierte Strategiewechsel mit Beendigung der Operation auf der ersten Seite im Falle eines SV und geplantem bilateralen Vorgehen würde bei zwei von 10 Patienten zu einem unnötigen zweizeitigen Vorgehen mit allen damit verbundenen Unannehmlichkeiten einer zweiten Operation, erhöhter Morbidität und erhöhten Kosten führen. Hingegen würde die diagnostische Unsicherheit des intermittierenden IONM am Strategiewechsel zweifeln lassen, mit der Gefahr, eine bilaterale Parese bei Fortsetzen der Operation in Kauf zu nehmen, ebenfalls mit allen damit verbundenen Unannehmlichkeiten (Tracheostoma, ggf. Stimmlippenlaterofixation oder andere Korrekturingriffe, Logopädie, erhöhte Morbidität und erhöhte Kosten).

Systematische Daten zur Validität des kontinuierlichen IONM, insbesondere auch im Vergleich zum intermittierenden IOINM, liegen bisher noch nicht vor. Das seltene Ereignis der SLP und der sich daraus ergebenden Schwierigkeit, statistische Signifikanz zu erzielen erschweren es sehr, den Nachweis der Überlegenheit des kontinuierlichen IONM zur Senkung der postoperativen Pareserate zu erbringen. Im eigenen Patientenkollektiv traten bisher bei über 1000 kontinuierlich stimulierten Nerven keine permanenten SLP auf.

Vorrangiges Ziel des kontinuierlichen IONM sollte in der Verhinderung des SV und der damit verbundenen Beeinträchtigung der Nervenfunktion liegen. Eigene, bisher noch nicht publizierte Daten zu den beiden Schädigungstypen geben Hinweis auf die Richtigkeit der unterschiedlichen pathophysiologischen Genese. Der Einsatz des kontinuierlichen IONM ermöglicht die eindeutige Differenzierung beider Typen des SV als typische, voneinander klar zu trennende EMG-Verläufe. Außerdem zeigt ein Teil beider Schädigungstypen tendenziell eine intraoperative Signalerholung mit typenspezifischer Prädiktion der postoperativen Stimmlippenfunktion. Es deutet sich für den diffusen Typ 2-Schaden eine günstigere frühpostoperative Prognose an. Weitere unabhängige Untersuchungen zur Pathophysiologie der beiden Schädigungstypen sowie deren Prädiktion hinsichtlich der passageren und permanenten SLP sind dringend erforderlich. Erste Ergebnisse einer eigeninitiierten prospektiven internationalen multizentrischen Studie, die die Stimmlippenfunktion der ersten 6 Monate nach Schilddrüseneingriffen mit intraoperativem SV Typ 1 und Typ 2 evaluiert, werden in Bälde verfügbar sein. Eine weitere eigene prospektive internationale Multizenterstudie zur Evaluation der Prädiktion des SV und einer potentiellen intraoperativen Signalerholung mit der postoperativen SLP-Rate bei Schilddrüseneingriffen ist in Planung.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das intraoperative Neuromonitoring des N. vagus und N. laryngeus recurrens ermöglicht im Rahmen von Schilddrüsenoperationen eine anatomisch-funktionell zweifelsfreie Darstellung der Stimmlippenfunktion. Gegenüber der alleinigen visuellen Nervendarstellung besteht der wesentliche Vorteil dieser Technik in der intraoperativen Erkennung von funktionellen Nervenstörungen und der Vorhersage der postoperativen Stimmlippenfunktion.

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift gibt erstmals einen umfassenden Überblick über die neue Technik der kontinuierlichen Stimulation, basierend auf eigenen Untersuchungen.

In einem ersten tierexperimentellen Schritt wird die neue Elektrodentechnik im Schweinmodell getestet und die supramaximale Stimulationsstromstärke zur Erregung aller motorischen Nervenfasern als Grundvoraussetzung eines zuverlässig arbeitenden kontinuierlichen Neuromonitoring-System definiert. Amplitude und Latenz zeigen sich als zuverlässige EMG-Parameter zur Detektion von Schädigungen am Nerven und damit intraoperativen Beurteilung der Nervenfunktion.

In einer klinischen Machbarkeitsstudie erweist sich das kontinuierliche Neuromonitoring als sicher und zuverlässig in der Schilddrüsenchirurgie. Insbesondere bei Hochrisikoeingriffen profitiert der Operateur von der Echtzeit-Funktionsüberwachung des Nerven. Relevante vagale Nebenwirkungen können ausgeschlossen werden.

Die Definition eines kritischen kombinierten EMG-Ereignisses mit einem zeitgleichen Amplitudenabfall um mehr als 50 % sowie Latenzanstieg um mehr als 10 % der Ausgangswerte ist Resultat einer weiteren klinischen Machbarkeitsstudie zur Identifikation des drohenden Nervenschadens.

Dabei können verschiedene chirurgische Manöver zum Funktionsverlust des anatomisch intakten Nerven führen. Traktion, als die häufigste Ursache, wird exemplarisch im Falle einer geplanten onkologischen Nervenresektion am Rekurrensnerven manipuliert. Das sofortige Beenden des Manövers kann bereits intraoperativ zu einer Signalerholung führen.

Bei Signalverlust der erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie besteht bei Verlust des EMG-Signals ein fast 80 %-iges Risiko für eine frühpostoperative Stimmlippenparese. Der aufgezeigte Therapiealgorithmus eröffnet drei chirurgische Optionen nach Signalverlust auf der erstoperierten Seite. Da sich über 80 % der Nerven-funktionsstörungen vollständig zurückbilden, wird ein zweizeitiges Vorgehen empfohlen.

7. Literaturverzeichnis

1. Kaplan EL, Salti GI, Roncella M, Fulton N, Kadowaki M. History of the recurrent laryngeal nerve: from Galen to Lahey. *World J Surg* 2009;33:386-393
2. DuBose J, Barnett R, Ragsdale T. Honest and sensible surgeons: the history of thyroid surgery. *Curr Surg* 2004;61:213-219
3. Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *Int J Surg* 2006;4:187-191
4. Lahey FH, Hoover WB. Injuries to the recurrent laryngeal nerve in thyroid operations: Their Management and avoidance. *Ann Surg* 1938;108:545-562
5. Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk. *Ann Surg* 2002;235:261-268
6. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A and the German IONM Study Group. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 2008;32:1358-1366
7. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 2002;112:124-133
8. Higgins TS, Gupta R, Ketcham AS, Sataloff RT, Wadsworth JT, Sinacori JT. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2011;121:1009-1017
9. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:639-649

10. Loch-Wilkinson TJ, Stalberg PL, Sidhu SB, Sywak MS, Wilkinson JF, Delbridge LW. Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful? *ANZ J Surg* 2007;77:377-380
11. Flisberg K, Lindholm T. Electrical stimulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. *Acta Otolaryngol Suppl* 1969;263:63-67
12. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011;121:1-16
13. Eltzschig HK, Posner M, Moore FD. The Use of Readily Available Equipment in a Simple Method for Intraoperative Monitoring of Recurrent Laryngeal Nerve Function During Thyroid Surgery. *Arch Surg* 2002;137:452-457
14. Chiang FY, Lee KW, Chen HC, Chen HY, Lu IC, Kuo WR, et al. Standardization of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg* 2010;34:223-229
15. Chan WF, Lang BH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 2006;140:866-872
16. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg* 2004;28:589-591
17. Brennan J, Moore EJ, Shuler KJ. Prospective analysis of the efficacy of continuous intraoperative nerve monitoring during thyroidectomy, parathyroidectomy, and parotidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:537-543
18. Horne SK, Gal TJ, Brennan JA. Prevalence and patterns of intraoperative nerve monitoring for thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:952-956
19. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P. Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J Surg* 2009;33:417-425
20. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Schneider R, Machens A. Loss of the nerve monitoring signal during bilateral thyroid surgery. *Br J Surg* 2012;99:1089-1095

21. Randolph GW. Intraoperative recurrent laryngeal electromyographic nerve monitoring during thyroid surgery. The prediction of postoperative vocal cord function. In: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Saunders, Philadelphia, 2003,316-342
22. Shindo M, Chheda NN. Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:481-485
23. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1107-1115
24. Thomusch O, Sekulla C, Machens A, Neumann HJ, Timmermann W, Dralle H. Validity of intra-operative neuromonitoring signals in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:499-503
25. Timmermann W, Hamelmann WH, Thomusch O, Sekulla C, Grond S, Neumann HJ et al. [Effectiveness and results of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. Statement of the Interdisciplinary Study Group on Intraoperative Neuromonitoring of Thyroid Surgery.] *Chirurg* 2004;75:916-922
26. Lorenz K, Sekulla C, Schelle J, Schmeiss B, Brauckhoff M, Dralle H, et al. German Neuromonitoring Study Group. What are normal quantitative parameters of intraoperative neuromonitoring (IONM) in thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:901-909
27. Lamadé W, Meyding-Lamadé U, Buchhold C, Brauer M, Brandner R, Uttenweiler V et al. [First continuous nerve monitoring in thyroid gland surgery.] *Chirurg* 2000;71:551-557
28. Randolph GW, Kobler JB, Wilkins J. Recurrent laryngeal nerve identification and assessment during thyroid surgery: laryngeal palpation. *World J Surg* 2004;28:755-760
29. Lamade W, Fogel W, Rieke K, Senniger N, Herfarth C. [Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve. A new method]. *Chirurg* 1996;67:451-454
30. Lamadé W, Meyding-Lamadé U, Hund E, Senninger N, Herfarth C. [Transtracheal monitoring of the recurrent laryngeal nerve. Prototype of a new tube.] *Chirurg* 1997;68:193-195

31. Lamadé W, Ulmer C, Seimer A, Molnar V, Meyding-Lamadé U, Thon KP, et al. A new system for continuous recurrent laryngeal nerve monitoring. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16:149-154
32. Schneider R, Lamade W, Hermann M, Goretzki P, Timmermann W, Hauss J, et al. [Continuous Intraoperative Neuromonitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery (CIONM) - Where are we now?] *Zentralbl Chir* 2012;137:88-90
33. Ulmer C, Koch KP, Seimer A, Molnar V, Meyding-Lamadé U, Thon KP, et al. Real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve: an observational clinical trial. *Surgery* 2008;143:359-365
34. Jeannon, J.P., Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2009;63:624-629
35. Snyder SK, Lairmore TC, Hendricks JC, Roberts JW. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2008;206:123-130
36. Chiang FY, Lu IC, Kuo WR, Lee KW, Chang NC, Wu CW. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery-the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery* 2008;143:743-749
37. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg* 2009;96:240-246
38. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 2004;240:9-17
39. Tomoda C, Hirokawa Y, Uruno T, Takamura Y, Ito Y, Miya A, et al. Sensitivity and specificity of intraoperative recurrent laryngeal nerve stimulation test for predicting vocal cord palsy after thyroid surgery. *World J Surg* 2006;30:1230-1233
40. Dionigi G, Frattini F. Staged Thyroidectomy: Time to Consider Intraoperative Neuromonitoring a Standard of Care. *Thyroid* 2013 [Epub ahead of print].
41. Goretzki PE, Schwarz K, Brinkmann J, Wirowski D, Lammers BJ. The impact of intraoperative neuromonitoring (IONM) on surgical strategy in bilateral thyroid diseases: is it worth the effort? *World J Surg* 2010;34:1274-1284

42. Melin M, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE. IONM-guided goiter surgery leading to two-stage thyroidectomy-indication and results. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:411-418
43. Dionigi G, Barczynski M, Chiang FY, Dralle H, Duran-Poveda M, Iacobone M, et al., Why monitor the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery? *J Endocrinol Invest* 2010;33:819-822
44. Périé S, Aït-Mansour A, Devos M, Sonji G, Baujat B, St Guily JL. Value of recurrent laryngeal nerve monitoring in the operative strategy during total thyroidectomy and parathyroidectomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013;130:131-136
45. Sadowski SM, Soardo P, Leuchter I, Robert JH, Triponez F. Systematic use of recurrent laryngeal nerve neuromonitoring changes the operative strategy in planned bilateral thyroidectomy. *Thyroid* 2013;23:329-333
46. 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. *Br J Surg* 2013;100:662-666
47. Chan WF, Lo CY. Pitfalls of intraoperative neuromonitoring for predicting postoperative recurrent laryngeal nerve function during thyroidectomy. *World J Surg* 2001;30:806-812
48. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Rausei S, Castelnuovo P, Dionigi R. Postoperative laryngoscopy in thyroid surgery: proper timing to detect recurrent laryngeal nerve injury. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:327-331
49. Ho Y, Carr MM, Goldenberg D. Trends in intraoperative neural monitoring for thyroid and parathyroid surgery amongst otolaryngologists and general surgeons. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:2525-2530
50. Abadin SS, Kaplan EL, Angelos P. Malpractice litigation after thyroid surgery: the role of recurrent laryngeal nerve injuries, 1989-2009. *Surgery* 2010;148:718-722
51. Angelos P. Ethical and medicolegal issues in neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery: a review of the recent literature. *Curr Opin Oncol* 2012;24:16-21
52. Dralle H, Lorenz K, Machens A. Verdicts on malpractice claims after thyroid surgery: emerging trends and future directions. *Head Neck* 2012;34:1591-1596

53. Leinung S, Sevim M, Hergett L, El-Halabi H, Bayer S, Fickenwirth G, et al. [Thyroid Surgery using innovative Surgical Techniques]. *Chirurgische Praxis* 2010;72:427-436
54. Grunebaum LD, Rosen D, Krein HD, Keane WM, Curtis M, Tereschuk DA, et al. Nerve monitoring and stimulation during endoscopic neck surgery in the pig. *Laryngoscope* 2005;115:712-716
55. Knight MJ, McDonald SE, Birchall MA. Intrinsic muscles and distribution of the recurrent laryngeal nerve in the pig larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:281-285
56. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 1990;31:27-32
57. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493-500
58. Bernards CM. An unusual cause of airway obstruction during general anesthesia with a laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 2004;100:1017-1018
59. Hatton KW, McLarney JT, Pittman T, Fahy BG. Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2006;103:1241-1249
60. Frei MG, Osorio I. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia* 2001;42:1007-1016
61. Lewis ME, Al-Khalidi AH, Bonser RS, Clutton-Brock T, Morton D, Paterson D, et al. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *J Physiol* 2001;534:547-552
62. Friedrich C, Ulmer C, Rieber F, Kern E, Kohler A, Schymik K, et al. Safety analysis of vagal nerve stimulation for continuous nerve monitoring during thyroid surgery. *Laryngoscope* 2012;122:1979-1987
63. Van Slycke S, Gillardin JP, Brusselaers N, Vermeersch H. Initial experience with S-shaped electrode for continuous vagal nerve stimulation in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:717-722

64. Lamadé W, Ulmer C, Rieber F, Friedrich C, Koch KP, Thon KP. New backstrap vagus electrode for continuous intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. *Surg Innov* 2011;18:206-213
65. Jonas J. Continuous vagal nerve stimulation for recurrent laryngeal nerve protection in thyroid surgery. *Eur Surg Res* 2010; 44:185-191
66. 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;33:976-984
67. Lamadé W, Ulmer C, Friedrich C, Rieber F, Schymik K, Gemkow HM, et al. [Signal stability as key requirement for continuous intraoperative neuromonitoring]. *Chirurg* 2011;82:913-920
68. Phelan E, Schneider R, Lorenz K, Dralle H, Kamani D, Potenza A, et al. Continuous vagal IONM prevents RLN paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: A prospective, multicenter study. *Laryngoscope* 2013 [Epub ahead of print]
69. 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 J Surg* 2013 [Epub ahead of print]
70. Castaldo JE, Ochoa JL. Mechanical injury of peripheral nerves. Fine structure and dysfunction. *Clin Plast Surg* 1984;11: 9-16
71. Omura T, Sano M, Omura K, Hasegawa T, Nagano A. A mild acute compression induces neurapraxia in rat sciatic nerve. *Int J Neurosci* 2004;114:1561-1572
72. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma* 2004;21:1652-1670
73. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1951-1965
74. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann H J, Kruse E, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1310-1322
75. Seddon, H. A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J* 1942;2:237-239

76. Staal JA, Dickson TC, Gasperini R, Liu Y, Foa L, Vickers JC. Initial calcium release from intracellular stores followed by calcium dysregulation is linked to secondary axotomy following transient axonal stretch injury. *J Neurochem* 2010;112:1147-1155
77. Nave K. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature* 2010;468:244-252
78. Moskalenko V, Hüller M, Gasser M, Demidchik Y, Thiede A, Timm S, et al. Investigation of the regeneration potential of the recurrent laryngeal nerve (RLN) after compression injury, using neuromonitoring. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:469-474
79. Dionigi G, Bacuzzi A, Boni L, Rovera F, Dionigi R. What is the learning curve for intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery? *Int J Surg* 2008;6:7-12
80. Caragacianu D, Kamani D, Randolph GW. Intraoperative monitoring: Normative range associated with normal postoperative glottic function. *Laryngoscope* 2013 [Epub ahead of print]

8. Originalarbeiten

8.1. Originalarbeit 1

A new vagal anchor electrode for real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve.

***Am J Surg* 2010;199:507-514**

Scientific (Exp)/Research

A new vagal anchor electrode for real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve

Rick Schneider, M.D.^{a,*}, Joanna Przybyl, M.D.^a, Uwe Pliquett, Ph.D.^b, Michael Hermann, Ph.D.^c, Markus Wehner, M.D.^d, Uta-Carolin Pietsch, M.D.^d, Fritjoff König, Ph.D.^d, Johann Hauss, Ph.D.^d, Sven Jonas, Ph.D.^a, Steffen Leinung, Ph.D.^a

^aUniversity Hospital Leipzig, Department of Surgery, Liebigstr 20, Leipzig 04013, Germany; ^bInstitute for Bioprocessing and Analytical Measurement Techniques, Heiligenstadt, Germany; ^cKaiserin Elisabeth Spital, Department of Surgery, Vienna, Austria; ^dUniversity Hospital Leipzig, Department of Anesthesia and Intensive Care, Leipzig, Germany

KEYWORDS:

Vagal nerve stimulation;
Vagal nerve electrode;
Anchor electrode;
Continuous neuromonitoring;
RLN monitoring;
Real-time monitoring;
Thyroid surgery;
RLN injury;
RLN paralysis

Abstract

BACKGROUND: Despite conventional neuromonitoring, the recurrent laryngeal nerve (RLN) is still at risk for damage during thyroid surgery. The feasibility of continuous RLN monitoring by vagal nerve (VN) stimulation with a new anchor electrode should be shown, and electromyographic signal alterations of stressed RLN were analyzed to be alerted to imminent nerve failure whereby the nerve damage becomes reversible.

METHODS: VN stimulation was achieved in 23 pigs. Sensed signals were analyzed and stored as real-time audio/video feedback EMG system. RLN was stressed by mechanical and thermal injury; signal alterations were evaluated.

RESULTS: VNs were successfully real-time stimulated by using the anchor electrode. No complications or side effects during stimulation were detected. RLN injury led to an alteration of signal amplitude and latency period but signal restitution after injury.

CONCLUSIONS: Real-time monitoring of the RLN is technically feasible to perceive imminent nerve failure. The anchor electrode was safely and easy to handle. Its implementation is being tested in an ongoing clinical trial.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

The recurrent laryngeal nerve (RLN) is one of the most frequently injured nerves in thyroid and parathyroid surgery.^{1,2} Routine nerve identification during thyroid surgery has reduced the injury rate from 10% to less than 2%.^{3,4}

Supported by a grant from Dr Langer Medical, GmbH, Waldkirch, Germany.

* Corresponding author: Tel.: +49-341-971-78-74; fax: +49-341-971-7209.

E-mail address: rick.schneider@medizin.uni-leipzig.de

Manuscript received March 21, 2009; revised manuscript April 17, 2009.

Difficulties in nerve identification contribute to the surgical morbidity, especially in difficult or hazardous dissection in malignant and recurrent disease.^{5,6} Devices previously used in intraoperative neuromonitoring have failed to achieve the simplicity and reliability necessary for clinical use. Because of the limitations of conventional handheld stimulation electrodes, the RLN is still at risk for damage between the 2 stimulations. To overcome this limitation, a real-time monitoring system to close the stimulation gap is desirable.

This animal study uses a new electrode design for vagal stimulation, which assists intraoperative continuous moni-

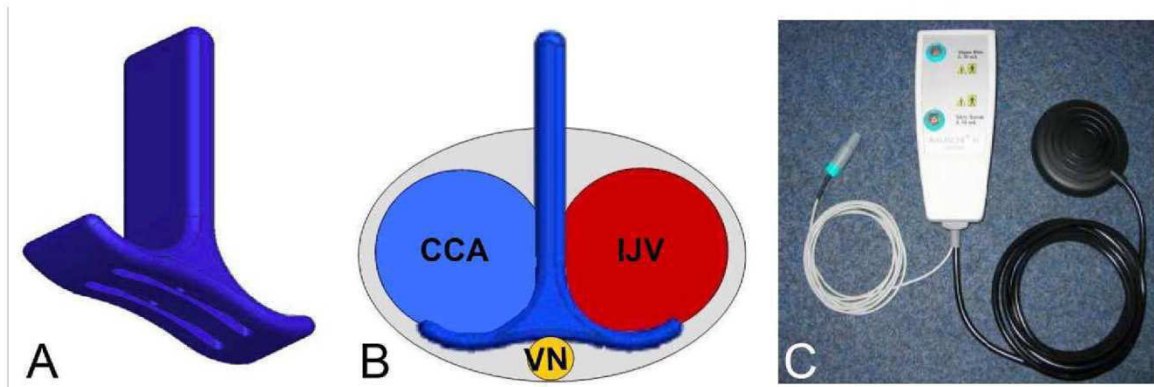


Figure 1 The real-time monitoring system of the RLN through direct stimulation of the vagal nerve. (A) The t-shaped bipolar hybrid anchor electrode consists of at least 2 medical-grade steel electrodes embedded in a medical-grade polymer anchor. (B) This fully implantable self-stabilizing electrode is placed between the vagal nerve (VN) and the cervical vessels (IJV = internal jugular vein; CCA = common carotid artery) within the carotid sheath. (C) VANESSA is a foot switch-system that allows for the combined use of the handheld stimulation probe and vagus electrode. It can be combined with the 8-channel neuromonitor AVALANCHE XT.

toring of the RLN with signal analysis and storage as real-time audio/video feedback by the use of a new multichannel electromyographic (EMG) system. Because RLN injury has been a result from traction, clamping, ligature entrapment, stretching, and elector-thermal injury,² we designed experimental model of traction, compression, and heat as possible mechanisms of nerve injury. The correlation of controlled and measured stress in neuromuscular signals was investigated to detect imminent nerve failure by EMG signal analysis. A feasibility study of the new anchor electrode design was performed in pigs because they proved to be an adequate model for laryngeal research.

Methods

This study was approved within an endoscopic urological operation course of the Department of Urology, University of Leipzig, Germany, and has been performed in accordance with local animal welfare legislation. Twenty-three male pigs (German Landrace) aged 3 to 4 months were used for this feasibility study.

Vagal anchor electrode and real-time neuromonitoring system

Based on the idea of a flexible bipolar vagal loop-shaped electrode, which is still under investigation (unpublished results), our intention was to develop a less invasive and atraumatic vagal electrode that does not require circular dissection of the vagal nerve to protect its microvasculature.

The new anchor electrode has been developed to directly stimulate the vagal nerve as part of a real-time monitoring system in cooperation with the Institute for Bioprocessing and Analytical Measurement Techniques, Heiligenstadt,

Germany, and Dr Langer Medical, GmbH, Waldkirch, Germany. The electrode was designed as a bipolar hybrid anchor electrode consisting of at least 2 medical-grade steel electrodes embedded in a medical-grade polymer anchor (Fig. 1). This t-shaped bipolar electrode is fully implantable during surgery. Because of its rigidity, the hybrid electrode is self-stabilizing between the vagal nerve and the cervical vessels to prevent incidental dislocation. We developed VANESSA (Vagal nerve stimulation system adapter) as a component of the AVALANCHE XT (Dr Langer Medical GmbH, Waldkirch, Germany), an 8-channel neuromonitor for intraoperative use to measure EMG signals equipped with specially developed software for signal analysis and storage. VANESSA is a foot switch system that allows for the combined use of the handheld stimulation probe and vagus electrode. Switching between the stimulation methods is achieved by activating the foot switch.

Anesthesia

The animals underwent balanced general anesthesia with induction using Trapanal (Altana Pharma GmbH, Konstanz, Germany) (5 mg/kg im) and endotracheal intubation with a sticky laryngeal surface electrode (LSE500M; Invotec International, Inc, Jacksonville, FL) that was applied and positioned in proximity to the vocal cords. This electrode was adherent to the concave surface of the endotracheal tube (Lo-Contour Murphy; Mallinckrodt, Athlone, Ireland) just proximal to the cuff. The correct position was confirmed by the anesthesiologist. Anesthesia was maintained with isoflurane (approximately 1.5%) and fentanyl. The pigs were ventilated with approximately 10 mL/kg/ breath at a rate of 10 breaths/min. Heart rate, oxygenation (SaO₂), and invasive blood pressure were monitored with Julian (Dräger, Julian, Germany) and Servo 170 (Siemens, Elema, Sweden). No neuromuscular blocking agents were used.

After adequate anesthesia was achieved, animals were placed in the supine position with the neck slightly extended.

Surgical procedure

After the neck was painted with povidine and draped in a semisterile fashion, a 50-mm incision on both sides was placed over the medial aspect of 1 side of the neck slightly lateral to the sternal notch. Blunt dissection with scissors in the subplatysmal plane was extended toward the deep cervical fascia. After incision of the fascia, the cervical vasovagal bundle was identified and the anterior aspect of the vagal nerve between the common carotid artery (CCA) and the internal jugular vein (IJV) was dissected for a length of 10 mm to 15 mm. The anchor electrode was atraumatically turned into the gap between the vessels and nerve. Circular dissection of the vagal nerve and application of sutures was not necessary for tension-free placement because of the self-stabilizing effect of the anchor electrode. Vagal and surface electrodes were connected to the AVALANCHE XT. Technical function of the equipment was controlled again. When a stable EMG signal was present, the wound was closed by sutures.

For 6 pigs, the amperage threshold and the latency period of the vagal nerve were determined. The intensity was set at .1 mA with a frequency of 3 Hz and a negative square impulse and increased in 0.1-mA intervals until the first stable EMG signal from the vocalis muscle was identified. The amperage was then gradually increased to the upper limit of 1 mA to evaluate the influence of signal amplitude alterations. For evaluation of cardiac and pulmonary side effects, heart rate, blood pressure, and SaO₂ were measured before, during (at .5 mA and 1 mA), and after stimulation. Stimulation pulses (amperage 1 mA, pulse width 200 μ s, frequency 3 Hz) were generated by the AVALANCHE XT.

After completing the experiment, a nerve biopsy of the vagal nerve was obtained to elucidate morphologic alterations of the vagal nerve caused by the anchor electrode. Therefore, a nerve segment under and 2 segments beside the electrode were histologically investigated. Deparaffinized sections were stained with hematoxylin-eosin and qualitatively analyzed by using light microscopy.

In the second part of our study, the same surgical procedure was performed in another 17 pigs. However, the RLN was intraoperatively identified and dissected for nerve injury. In addition to the vagal anchor electrode for real-time stimulation, we used a conventional handheld bipolar stimulation electrode (pulse amplitude 5 mA, pulse width 200 μ s, frequency 3 Hz) for RLN conduction control. After functional control of the equipment, the RLN injury experiments were performed, and the induced action potentials from the surface electrode were displayed and recorded with the AVALANCHE XT.

Controlled stress to the RLN was applied with traction, compression, and heat. First, traction of the RLN was performed in 6 pigs. The apparatus was placed on the operation

table, and a 2.0-mm stainless steel hook interconnected to a defined weight on a return pulley was applied orthogonally to the RLN. It was possible to gradually apply an experimental force up to 3,500 mN, which correlates with a mass up to 350 g. After the first experiment, the RLN compression was performed in another 6 pigs with a fixing cuff, which consists of a synthetic balloon connected to a flexible tube on the open side and a cord on the other end to entangle the nerve like a loop. With an adapted manometer from a blood pressure gauge, the balloon was gradually inflated to a defined pressure of up to 280 mm Hg (~37 kPa). As a third step, in another 5 pigs, thermal injury was caused to the RLN by application of heat. A clip with a platinum heater and an integrated temperature sensor on each arm was placed on the nerve to gradually apply heat up to 55°C.

Statistical analysis

The prospective data were saved in a Microsoft Excel database (Microsoft Corporation, Redmond, WA) and statistically analyzed with SPSS software (SPSS Inc, Chicago, IL). The significance was measured using the *t* test.

Results

Stimulation threshold and side effects of vagal nerve stimulation

Successful bilateral placement of the new anchor electrode on the vagal nerve was accomplished in each of the 6 pigs (12 nerves at risk). The anchor electrode was easily and atraumatically turned into the gap between the vessels and nerve without surgical problems and excessive time expenditure. After minor dissection of the anterior face of the vagus nerve within the carotid sheath between the CCA and IJV, the electrode application time was less than a minute because of the simple construction and self-stabilizing effect. Because of the geometry and stiffness, we have not seen any electrode dislocation. The evoked potentials were all recorded from the vocal muscle via surface electrodes. Difficulties during intubation were not observed, but misplacement of the recording surface electrode on the endotracheal tube was observed in 1 pig. In this case, analysis of the amperage threshold was not possible. However, cardiac and pulmonary parameters could be measured during vagal nerve stimulation.

The average stimulus threshold was established with a reliable EMG response at $.43 \pm .098$ mA, and the average latency period was 6.7 ± 1.39 ms for vagal nerve stimulation. Both sides of a pig have an almost identical stimulus threshold, but there are slight interindividual variances.

After identification of the nerve stimulus threshold, the amperage was gradually (by .1 mA) increased to the upper limit of 1.0 mA. Dependent on amperage, the signal amplitude increased quickly after first exceeding the threshold.

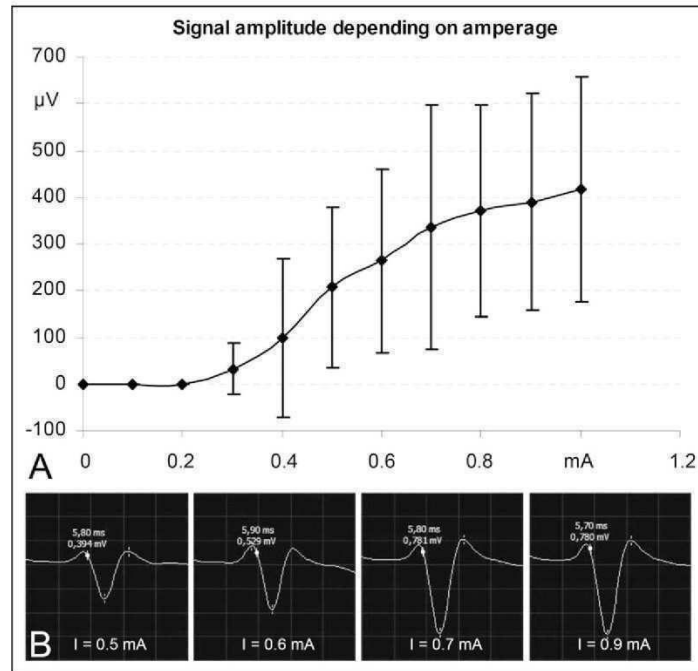


Figure 2 Signal amplitude is dependent on amperage (average value \pm standard deviation). (A) After identification of the average nerve stimulus threshold ($.43 \pm .098$ mA), amperage was gradually (by .1 mA) increased to the upper limit of 1.0 mA. After quickly increasing, the signal amplitude rises slowly up to a limited value of $400 \mu\text{V}$. (B) The EMG signal of AVALANCHE XT with the signal amplitude course for increasing amperage. There is no further increase in signal amplitude above .8 mA. The latency period stays at a constant level of 5.8 milliseconds.

After loading of a $\Delta I = .4$ mA above the threshold, the increase in signal amplitude leveled out and rose slowly up to a limited peak value of $400 \mu\text{V}$ (Fig. 2A). A stable EMG response could be elicited from 11 vagal nerves. Figure 2B shows an example of the course of the signal amplitude with increasing amperage. There is no further increase in signal amplitude above .8 mA. The latency period stays at a constant level of 5.8 ms.

The mean time of continuous vagal nerve stimulation was 280 ± 66 minutes. In all cases, the vagal nerve was stimulated with .5 mA and 1.0 mA. Heart rate, blood pres-

sure, and SaO_2 were measured before, during, and after stimulation. We did not see any vagal side effects during or after stimulation. The cardiac and pulmonary parameters have been registered without changes (Table 1).

Pathologic evaluation of the vagal nerve biopsy from the 12 nerves at risk was consistent with an intact large caliber nerve but without interruptions of nerve continuity, disturbances of microcirculation, or hemorrhage. Only slight epineurial edema and unspecific, diffuse epineurial accumulation of leukocytes were seen histologically.

Table 1 Cardiac and pulmonary parameters before, during, and after continuous stimulation of both the left and right vagal nerve using the anchor electrode with an average stimulation time of 280 ± 66 minutes (standard deviation)

Parameter	Before stimulation		During stimulation				After stimulation	
	0 mA		.5 mA		1.0 mA		0 mA	
	r	l	r	l	r	l	r	l
HR (bpm) \pm SD	59 \pm 8	60 \pm 8	56 \pm 7	59 \pm 9	59 \pm 7	60 \pm 8	58 \pm 9	59 \pm 9
MAP (mm Hg) \pm SD	97 \pm 12	96 \pm 10	92 \pm 14	98 \pm 20	104 \pm 18	98 \pm 26	102 \pm 15	96 \pm 10
S_aO_2 (%) \pm SD	98 \pm 2	97 \pm 1	98 \pm 1	98 \pm 2	97 \pm 3	98 \pm 2	98 \pm 1	97 \pm 2

Significant differences in parameters were not seen.

bpm = beats per min; MAP = mean arterial pressure; r = right; l = left.

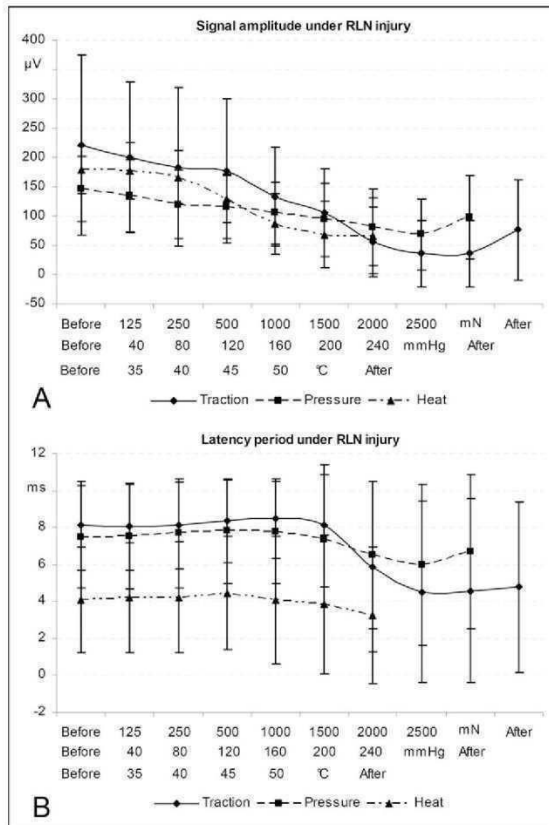


Figure 3 The EMG signal changes through direct RLN injury at a stimulus of 1.0 mA (average value \pm standard deviation). (A) An average decreases in signal amplitude of nearly 60% versus 40% versus 50% of the value before experimental stress have been seen under application of traction stress with increasing force up to 3,000 mN versus compression with defined pressure up to 280 mm Hg (\sim 7 kPa) versus heat up to 55°C. In all cases with a maintained EMG signal, the received signal amplitude after the experiment was weaker than before. (B) The average increases in the latency period of nearly 15% versus 15% versus 15% of the value before experimental stress have been seen under application of traction stress with increasing force up to 3,000 mN versus compression with defined pressure up to 280 mm Hg (\sim 37 kPa) versus heat up to 55°C. In all cases with a maintained EMG signal, the received latency period after the experiment was weaker than before.

Injury to the RLN

After successful placement of the anchor electrode on the vagal nerve, a reliable continuous EMG response signal was detected on AVALANCHE XT at a mean stimulus of 1.0 mA (Fig. 3). The RLN was identified with a sensitivity of 100%, which was additionally controlled with the conventional handheld bipolar stimulation electrode.

Traction stress to the RLN was performed in 6 pigs (12 nerves at risk). Signal amplitude ($220 \pm 153 \mu\text{V}$) was diminished by $59\% \pm 15.0\%$ while using increasing force

up to 3,000 mN in all nerves at risk. Six RLNs exhibited a complete loss of signal at a force of 1,500 mN and greater, and only 2 of these had signal re-entrance after completing the experiment. In all cases showing a maintained signal during traction, the received signal amplitude was weaker than before traction. The latency period ($8.1 \pm 2.41 \text{ ms}$) was extended by $15\% \pm 16.3\%$ in 8 nerves at risk, it was unchanged in 3 nerves at risk, and it diminished in 1 nerve at risk. A complete loss of signal at 1,500 mN and greater was seen in the same 6 RLNs as described previously, but only 2 nerves had a recurrent signal after the traction procedure.

RLN compression at the defined pressure up to 280 mm Hg (\sim 37 kPa) was applied in another 6 pigs (12 nerves at risk). Signal amplitude ($147 \pm 55.5 \mu\text{V}$) was diminished by $40\% \pm 23.8\%$ with increasing pressure in 10 nerves at risk. In 2 cases, we found unchanged signal amplitude. Three RLNs showed complete signal loss at 200 mm Hg and greater, but only 1 of them had signal re-entrance after completing the experiment. In 6 cases with maintained signal after pressure, the received signal amplitude was greater than before the application of pressure. In all other cases, the maintained signal amplitude was weaker than before the experiment. The latency period ($7.5 \pm 2.76 \text{ ms}$) was extended by $14\% \pm 21.0\%$ in 10 nerves at risk and unchanged in 2 nerves at risk. Complete signal loss at 200 mm Hg and greater was noted in the same 3 RLNs described earlier, but only 1 nerve had a return of signal after the pressure procedure.

Thermal injury to the RLN was caused by application of heat up to 55°C in another 5 pigs (10 nerves at risk). Signal amplitude ($177 \pm 47.3 \mu\text{V}$) was diminished by $48\% \pm 18\%$ with increasing heat in all nerves at risk. Three RLNs showed complete signal loss at 50°C and greater without signal recovery after finishing the experiment. In all cases with a maintained signal after thermal injury, received signal amplitude was weaker than before the experiment. The latency period ($4.5 \pm 3.0 \text{ ms}$) was extended by $15\% \pm 12.1\%$ in 6 nerves at risk and unchanged in 2 nerves at risk. A complete signal loss at 50°C and greater was seen in the same 3 RLNs described earlier but without signal recovery after completing the experiment. In 2 nerves at risk, we observed signal loss only through the application of the heating clip for inducing thermal injury, which was no longer used. There was no recovery of the RLN, even after removing the clip.

Out of all 32 nerves at risk, 12 nerves (38%) had a complete signal loss during application of stress. After completing the experimental-induced injury, acute restitution was measured in only 3 of the nerves (9%). In all cases of total signal loss, stimulation control of the RLN with a handheld electrode produced a positive EMG response distal to the injury. However, no EMG response was found when the RLN stimulation was performed proximal to the lesion.

Comments

Intraoperative neuromonitoring has become an area of keen interest in the field of thyroid surgery.^{7,8} Despite its current status as a controversial subject,^{9–11} there are 3 arguments in favor of neuromonitoring: reliable identification of the RLN, verification of the functional integrity, and guidance for the surgeon in difficult situations.¹² The problem is that intermittently working with conventional handheld stimulation electrodes is potentially limited because the nerve is still at risk for damage between the 2 RLN stimulations.⁹ RLN palsy undoubtedly still occurs, even when combined with intraoperative neuromonitoring.¹³ A continuous neuromonitoring system would be able to test the functional integrity of the RLN in real time and might prevent damage of the nerve.

To implement a continuous real-time neuromonitoring system, we developed the new bipolar vagal anchor electrode, the foot switch-system VANESSA, and special analysis software, which are all compatible with existing equipment. The real-time analysis system had the ability to give continuous auditory and visual feedback to the surgeon using AVALANCHE XT.

The purpose of our study was to show the feasibility of new continuous RLN monitoring by vagal nerve stimulation with the anchor electrode because the pig's neck anatomy is comparable to that of humans.^{4,14} Because of its rigidity, this fully implantable hybrid anchor could be easily and atraumatically turned into the gap between the vagal nerve and the cervical vessels after a small dissection and explanted after the procedure. The self-stabilizing effect of the anchor electrode caused no complications or incidental dislocation of the vagal electrode. In contrast to the recently published vagal cuff electrode,¹⁵ the implantation of the anchor electrode clearly requires less dissecting effort. Circular dissection of the vagal nerve and application of sutures is not necessary, and the implantation time is negligible. Furthermore, the dissection of only the anterior wall of the vagal nerve does not impair the microcirculation. The anchor did not cause any disturbances of nerve continuity as histologically investigated. An unspecific accumulation of leukocytes within the nerve sheath might be a result of a long duration of stimulation under semisterile conditions during the experiments.

Neurophysiologic investigations have shown that an average stimulus threshold was established at .43 mA, and the average latency period was 6.7 ms for vagal nerve stimulation. After a quick increase in signal amplitude, a stable amplitude at 400 μ V was seen at .8 mA without further signal increase after increasing amperage. The interindividual variances might be caused by anatomic differences of the nerves.¹⁶ With 1 exception, stable and reliable induced EMG signals from the larynx were recorded in all animals with a noninvasive surface electrode placed on the endotracheal tube, which does not impede the operative field. In the 1 case, dislocation of the surface electrodes was noticed. To avoid accidental electrode dislocation, transligamentary

needle electrodes might be an alternative,¹⁷ whereby electrodes and wires restrict the operative field.

Prolonged vagal nerve stimulation has become an important treatment modality for medically refractory epilepsy, depression, anxiety, and Alzheimer disease.^{18,19} Although cardiac and respiratory side effects were detected after long-term stimulation over weeks and months, no complications were seen in these patients after short-term stimulation.²⁰ Some authors^{21,22} reported negative inotropic and chronotropic effects of the left ventricular myocardium during vagal nerve stimulation, but in contrast to our study the stimulation parameters were at high intensities. As shown in the effects of a range of differing stimulation frequencies, stimulation frequencies of 50 Hz and above cause major irreversible damage to the vagal nerve.¹⁸ For clinical use of vagal stimulation, frequencies range from 20 Hz to 30 Hz,¹⁹ whereas we used 3 Hz for stimulation. Our continuous stimulation time of the vagal nerve, approximately 280 minutes, was much longer than necessary for thyroid operations. However, we did not see any side effects regarding heart frequency, blood pressure, and SaO₂, which were measured before, during, and after stimulation. We did not find differences between right or left vagal nerve stimulation, although the right vagus nerve has a greater number of cardiac efferent fibers, whose stimulation may result in more frequent adverse cardiac complications.²² Stimulation of the different vagal fibers may be discussed as a reason for side effects. Although in our study A- and B-fibers were stimulated at .8 mA, the cardiopulmonary functional C-fibers are recruited at a threshold of 2.0 mA and greater.¹⁹

The causes of RLN injury include stretching, compression, thermal injury, and others.² Nevertheless, RLN injury during preparation in the "danger area" is very difficult to predict using conventional neuromonitoring with interrupted nerve stimulation. However, correct interpretation of even small changes in the neuromonitoring signal would potentially help a surgeon to minimize the risk of RLN paralysis.⁴ Our results showed that acute local traction, compression, and thermal alterations lead to specific neuromonitoring changes. Increasing stress to the RLN results in both a decrease in signal amplitude and an increase in the latency period of the continuous EMG signal. These alterations in nerve conduction impair the conduction velocity and stimulus quality of the RLN. As discussed by others regarding nerve compression syndromes,^{23,24} the pathophysiological basis of this phenomenon is described as neurapraxia. Local functional changes in the myelin sheath results in a reversible alteration of nerve conduction, whereas the axons remain anatomically intact.²⁵ In nearly half of the total number of cases (49%), we noticed a complete loss of the continuous neuromonitoring signal. However, only 3% of these nerves had acute signal restitution after stress. The severity independent from the quality of local stress to the RLN must be discussed as 1 possible cause. Dependent on individual anatomy, the RLN is more or less sensitive to mechanical or thermal trauma. We be-

lieve that restitution is reversible in all cases because the nerve stimulation control of the RLN with a handheld electrode distal to the injury had a positive EMG response, which would be an argument against axonotmesis with severed axons but an intact neuronal sheath.²⁶ Furthermore, it is theorized that local manipulation of the RLN can also create a “stunned” nerve, which temporarily becomes non-responsive to nerve stimulation with a negative EMG response.²⁷ It seems most critical for potential nerve recovery that the RLN remain anatomically intact.² The signal loss of 2 nerves at risk before experimental application of heat may most likely result from irreversible mechanical nerve trauma by application of the heating clip and not because of thermal injury. Although no study has established sensitivity for neuromonitoring as a predictor of postoperative RLN function, misleading results occur because of neurotonic discharges, misinterpretation of background EMG activity, misplacement or dislodgement of electrodes, and inadequate intensity of stimulation,⁵ which may be avoided by continuous ipsilateral vagal nerve stimulation.

Conclusions

The presented continuous real-time monitoring of the RLN by vagal nerve stimulation appears technically feasible in the pig. The new anchor electrode and VANESSA are safe, easy to use, and compatible with existing equipment. Even slight mechanical or thermal trauma of the RLN was immediately and adequately detected by our real-time nerve monitoring, whereby more change in signal amplitude than the latency period was observed. Signal restitution was possible, even after complete signal loss. Because the pig proved to be an adequate model for human laryngeal research, this real-time monitoring system with constant audio and video feedback should be established in surgical routine to provide more security for the surgeon, especially during difficult preparation steps on the RLN to detect imminent nerve failure by EMG signal analysis. Its implementation is being tested in an ongoing clinical trial.

Acknowledgments

We are very grateful to Dr Andreas Langer and Daniel Haberstroh from Dr Langer Medical, GmbH, Waldkirch, Germany, for administrative, technical, and material support. The authors wish to thank Prof. Jens-Uwe Stolzenburg, Head of the Department of Urology, University Hospital Leipzig, for providing the animals; Dr Petra Madaj-Sterba, Medizinisch-Experimentelles Zentrum (MEZ), University Leipzig, for her assistance with the animal experiments; Prof. Ralf Schober, Department of Neuropathology, Institute of Pathology, University Leipzig, for excellent histopathology work; and Lila Hunt for her kind support in proofreading this paper.

References

1. Shindo M, Chheda NN. Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:481–5.
2. Chiang FY, Lu IC, Kuo WR, et al. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery—the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery* 2008;143:743–9.
3. Hemmerling TM, Schurr C, Dern S, et al. Intraoperative electromyographic identification of recurrence as a routine procedure. *Chirurg* 2000;71:545–50.
4. Moskalenko V, Hüller M, Gasser M, et al. Investigation of the regeneration potential of the recurrent laryngeal nerve (RLN) after compression injury, using neuromonitoring. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:469–74.
5. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, et al. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1107–15.
6. Chan WF, Lang BH, Lo CY. The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 2006;140:866–72.
7. Eltzschig HK, Posner M, Moore FD. The use of readily available equipment in a simple method for intraoperative monitoring of recurrent laryngeal nerve function during thyroid surgery. *Arch Surg* 2002;137:452–7.
8. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg* 2004;28:589–91.
9. Robertson ML, Steward DL, Gluckman JL, et al. Continuous laryngeal nerve integrity monitoring during thyroidectomy: does it reduce risk of injury? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:596–600.
10. Timmermann W, Hamelmann WH, Thomusch O, et al. Effectiveness and results of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. Statement of the Interdisciplinary Study Group on intraoperative Neuro-monitoring of thyroid surgery. *Chirurg* 2004;75:916–22.
11. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P. Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J Surg* 2009;33:417–25.
12. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 2004;240:9–17.
13. Thomusch O, Sekulla C, Machens A, et al. Validity of intra-operative neuromonitoring signals in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:499–503.
14. Knight MJ, McDonald SE, Birchall MA. Intrinsic muscles and distribution of the recurrent laryngeal nerve in the pig larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:281–5.
15. Lamadé W, Ulmer C, Seimer A, et al. A new system for continuous recurrent laryngeal nerve monitoring. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16:149–54.
16. Grunebaum LD, Rosen D, Krein HD, et al. Nerve monitoring and stimulation during endoscopic neck surgery in the pig. *Laryngoscope* 2005;115:712–6.
17. Ulmer C, Koch KP, Seimer A, et al. Real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve: an observational clinical trial. *Surgery* 2008;143:359–65.
18. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 1990;31:27–32.
19. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493–500.
20. Bernards CM. An unusual cause of airway obstruction during general anesthesia with a laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 2004;100:1017–8.
21. Frei MG, Osorio I. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia* 2001;42:1007–16.

22. Lewis ME, Al-Khalidi AH, Bonser RS, et al. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *J Physiol* 2001;534:547–52.
23. Castaldo JE, Ochoa JL. Mechanical injury of peripheral nerves. Fine structure and dysfunction. *Clin Plast Surg* 1984;11:9–16.
24. Omura T, Sano M, Omura K, et al. A mild acute compression induces neurapraxia in rat sciatic nerve. *Int J Neurosci* 2004;114:1561–72.
25. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma* 2004;21:1652–70.
26. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1951–65.
27. Snyder SK, Hendricks JC. Intraoperative neurophysiology testing of the recurrent laryngeal nerve: plaudits and pitfalls. *Surgery* 2005;138:1183–91.

8.2 Originalarbeit 2

A new anchor electrode design for continuous neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve by vagal nerve stimulations.

***Langenbecks Arch Surg* 2009;394:903-910**

A new anchor electrode design for continuous neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve by vagal nerve stimulations

Rick Schneider · Joanna Przybyl · Michael Hermann · Johann Hauss · Sven Jonas · Steffen Leinung

Received: 7 April 2009 / Accepted: 27 April 2009 / Published online: 9 May 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract

Purpose Intraoperative neuromonitoring has the limitation that the recurrent laryngeal nerve (RLN) is still at risk for damage between two stimulations with a handheld bipolar stimulation electrode. The purpose of this study was to establish the vagal anchor electrode for real-time monitoring of the RLN in surgical routine and to be alerted to imminent nerve failure by electromyography (EMG) signal analysis whereby the nerve damage becomes reversible.

Patients and methods This fully implantable electrode has been used in addition to a conventional handheld bipolar stimulation electrode during thyroid surgery on 45 consecutive patients (78 nerves at risk) stratified to low- and high-risk groups. The signal analysis was performed as real-time audio/video feedback by the use of a new multichannel EMG system.

Results No complications were attributable to the use of the anchor electrode. The mean delay to place the anchor electrode was 1.45 min, whereas the mean stimulation time of the vagus nerve was 38 min. Stable and repeatable signals were evocable in all cases with one exception. No permanent RLN paralyses occurred in this study.

Conclusions The vagal anchor electrode is safe and easy to use. It allows continuous neuromonitoring without any threats. The new technique will provide more security, especially during preparation steps on the RLN that are difficult for the surgeon.

Keywords Vagal nerve stimulation · Vagal nerve electrode · Continuous neuromonitoring · Real-time monitoring · RLN monitoring · Thyroid surgery

Introduction

Since intraoperative identification of the recurrent laryngeal nerve (RLN) is an established technique, injury of the RLN is fortunately no longer a very common complication of thyroid surgeries [20, 25]. Permanent paralysis rates of <2% are commonly reported for first-time cervical explorations [10, 27]. Nevertheless, it can be quite troublesome for persons when it does occur. In case of total thyroidectomy, bilateral RLN paralysis is possible. This could manifest as acute postoperative stridor and present an airway emergency [26]. The paralysis rate in the reoperative setting or in thyroid cancer is typically higher, with a range from 2% to 20% [4, 6, 30].

Many techniques of nerve monitoring have been described, including intraoperative neuromonitoring [2, 10, 14, 17]. A potential problem with the use of the conventional handheld stimulation electrode is the limitation that the nerve is still at risk for damage between two RLN stimulations. Beside the precise identification, the functional integrity of RLN is limited to the short time interval of direct stimulation [22]. To overcome this limitation, a real-time monitoring system to close the stimulation gap is desirable. The double-balloon electromyography (EMG) tube by Lamadé et al. [16] as the first published continuous neuromonitoring system failed because of technical and economic reasons [29].

Following preliminary animal experiments that demonstrated the feasibility of the new anchor electrode, we performed this investigation to establish the new vagal

R. Schneider (✉) · J. Przybyl · J. Hauss · S. Jonas · S. Leinung
Department of Surgery, University Hospital Leipzig,
Leipzig, Germany
e-mail: rick.schneider@medizin.uni-leipzig.de

M. Hermann
Kaiserin Elisabeth Spital, Department of Surgery,
Vienna, Austria

anchor electrode for real-time monitoring of RLN function in surgical routine. The purpose of this study was to realize through permanent stimulation an imminent nerve failure and to react early to mechanical or thermal injury displayed by EMG signal depression that becomes reversible.

Patients and methods

In accordance to the local ethics committee's approval, the present study was performed as a nonrandomized prospective observational trial. Written informed consent was obtained from each patient. According to the trial criteria, patients with preexisting RLN paralysis, severe heart disease, pacemaker, and age under 18 years were excluded.

From November 2007 to February 2009, 45 patients (12 men and 33 women) underwent operations for various thyroid diseases, all performed by a single endocrine surgical team. All together, 12 total lobectomies and 33 total thyroidectomies were performed, accounting for 78 nerves at risk. Patients were also stratified to low-risk and high-risk groups according to the anticipated technical difficulty and inherent risk of morbidity due to the nature of the procedure. The low-risk group included patients undergoing primary surgery for benign pathology, and the high-risk group consisted of those undergoing secondary thyroidectomy for recurrent disease or malignancy. Information on the patient's presentation, indication for surgery, operative details on the neuromonitoring signals, pathology reports, and postoperative outcome were collected prospectively. All patients received preoperative and postoperative control of vocal cord movement with flexible laryngofibroscope.

The new vagal anchor electrode has been developed to directly stimulate the vagal nerve as a real-time monitoring system in cooperation with the Institute for Bioprocessing and Analytical Measurement Techniques (Heiligenstadt, Germany) and Dr. Langer Medical GmbH (Waldkirch, Germany). This t-shaped bipolar electrode is fully implantable during surgery (Fig.1). Because of its rigidity, the hybrid electrode is self-stabilizing between the vagal nerve and the cervical vessels to prevent an incidental dislocation. Technical details of the reusable electrode system together with the feasibility study of the animal experiment will be published at the same time elsewhere.

All patients were intubated for standard general anesthesia with standard Woodbridge endotracheal tube. No muscle relaxants were given to the patient during surgery. As a basic sensing electrode to monitor the muscle action potentials, a sticky laryngeal surface electrode was applied and positioned in proximity to the vocal cords. This electrode was adherent to the concave surface of the endotracheal tube just proximal to the cuff. The correct

position was checked by an anesthesiologist. Stimulation pulses (amplitude 0.5–2.0 mA, pulse width 200 μ s, frequency 3 Hz) were generated by the use of a commercial multichannel EMG system (AVALANCHE® XT, Dr. Langer Medical GmbH). Special software was developed for signal analysis and storage. An acoustic and optic system alerted the surgeon about any changes in signal amplitude as real-time feedback.

In addition to the vagal anchor electrode for real-time stimulation, we used a conventional handheld bipolar stimulation electrode (amplitude 5.0 mA, pulse width 200 μ s, frequency 3 Hz) for intermittent RLN localization and identification prior to dissection. The real-time monitoring signal was interrupted when the foot switch was activated, using the vagal nerve stimulation system adapter (VANESSA) system.

Surgical procedure of the vagal anchor electrode placement

After Kocher's skin incision, dissection of the upper thyroid vascular pedicle, and identification of the external branch of the superior laryngeal nerve, the ipsilateral cervical vasovagal bundle was identified. A 2-cm-long dissection of the ventral surface of the vagal nerve only between the common carotid artery (CCA) and the internal jugular vein (IJV) was performed and the vagal anchor electrode was atraumatically turned into the gap between vessels and nerve (Fig. 2). For tension-free placement, the circular dissection of the vagal nerve and application of sutures is not necessary because of the self-stabilizing effect of the anchor electrode. Afterwards, the system was calibrated to set the supramaximal stimulation current between 0.8 and 2.0 mA and impulses were recorded as reference signals.

Statistical analysis

The prospective data were saved in a Microsoft Excel database and statistically analyzed with SPSS software.

Results

The consecutive patients, 12 men and 33 women, were predominantly middle-aged (mean 55 years, range 20–81 years) and female. There were 34 patients (76%) in the low-risk group, with the final pathology showing nodular goiters in 22, benign adenomas in nine patients, Hashimoto thyroiditis in two patients and regressive cysts in one patient. Altogether, there were 11 patients (24%) in the high-risk group, including eight with thyroid carcinomas, two with recurrent Graves' disease, and one with recurrent nodular goiter. The surgical procedures according to the surgical risks are summarized in Table 1. Concomitant neck

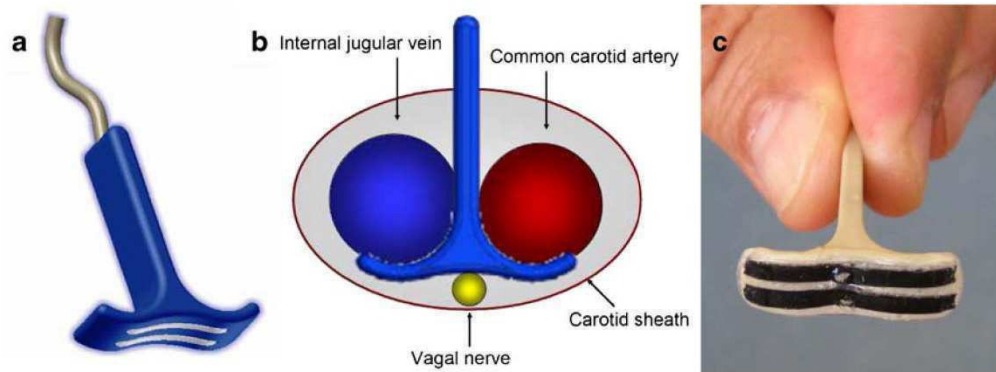


Fig. 1 The new vagal anchor electrode is a bipolar t-shape hybrid electrode to stimulate directly the vagal nerve (a). This fully implantable electrode is self-stabilizing between the vagal nerve and

the cervical vessels (internal jugular vein; common carotid artery; b). The prototype is ready for implantation (c)

dissection was performed in four patients (9%). Considering that bilateral thyroid surgery exposes the RLN on each side, 78 RLNs were put at risk during the series. The high-risk group accounted for 28% of the total number of nerves at risk.

Regarding continuous vagal nerve stimulation, the mean stimulation time was 38 min (range 24–79 min). With the exception of one case, a stable EMG response could be elicited from 77 vagal nerves with a mean supramaximal current of 1.5 mA (range 0.8–2.0 mA) during RLN dissection. The evoked potentials were all recorded from the vocal muscle via surface electrodes, whereas the

optional transligamentary needle electrodes were not used. Misplacement of the recording surface electrode on the endotracheal tube and difficulties during intubation were not seen. In one case, we lost the continuous vagal signal during surgery, although there were no obvious surgical or technical problems. The vocal cord movement was normal without clinical symptoms after surgery.

In this study, no permanent RLN paralysis was detected using the anchor electrode (Table 2). Two patients with a postoperative hemorrhage and one patient with a wound infection required wound revision without nerve monitoring. A fourth patient had an asymptomatic unilateral

Fig. 2 After a small dissection between the vagal nerve and the cervical vessels (a), the electrode could be easily and atraumatically turned into the gap between the vagal nerve and the cervical vessels (b, c). There is no need for circular dissection of the vagal nerve and application of sutures. The self-stabilizing electrode does not impede the operative field. In addition, the RLN is stimulated by handheld stimulation probe (d)

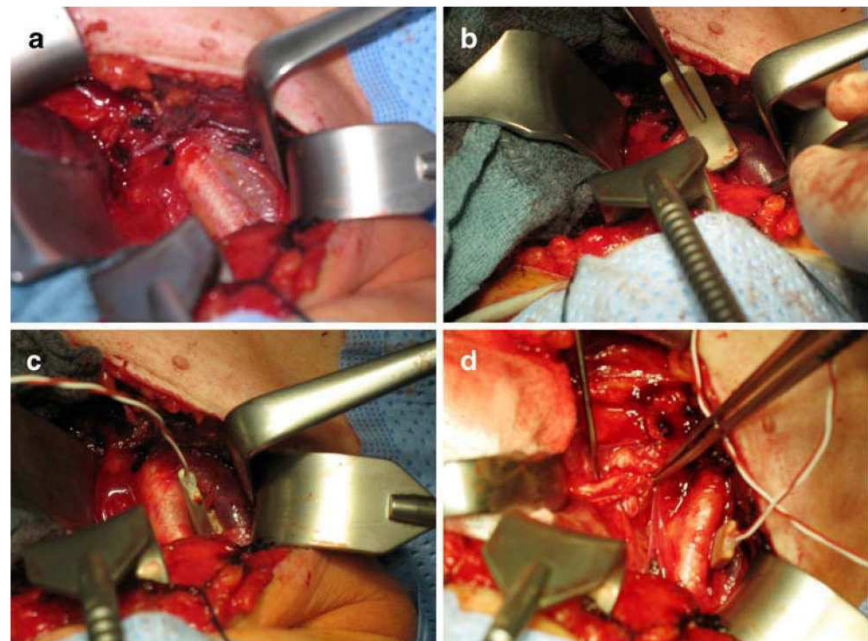


Table 1 Operative details of patients undergoing thyroidectomy

Figures in parentheses indicate the number of nerves at risk
n number of patients

Procedure	Low-risk group (<i>n</i> =34)	High-risk group (<i>n</i> =11)	Total (<i>n</i> =45)
Total lobectomy	12 (12)	0	12 (12)
Total thyroidectomy	22 (44)	5 (10)	27 (54)
Completion total thyroidectomy	0	6 (12)	6 (12)
Total	34 (56)	11 (22)	45 (78)

swelling of the vocal cord lasting for less than 2 weeks. Because of no alterations of signal amplitude during surgery, an intubation disturbance is most likely.

One patient in the low-risk group temporarily experienced a partial impairment of the vocal cord. Transient unilateral vocal cord palsy was confirmed. After mobilization of a large left thyroid gland, we observed a loss of the signal amplitude that did not return later during the operation. The traction on the thyroid may cause a direct stretch injury of the RLN during the surgical procedure. The hoarseness showed a complete regression in follow-up a few weeks after surgery.

In one patient belonging to the high-risk group, the observed reduction of signal amplitude caused by retraction of the thyroid gland was completely reconstituted after relief of traction by the surgeon. Even during central and lateral lymph node dissection, a stable and reproducible signal was detected. There were no patients with prolonged hypoparathyroidism, but we had two patients with immediate hypoparathyroidism. No vagal side effects were detected during or after surgery. Neither cardiac/pulmonary interaction nor motility disorders of the stomach or intestine were found. None of the patients has suffered from dyspepsia.

The new anchor electrode for real-time stimulation was safe in application to the vagal nerve and self-stabilizing between the nerve and the cervical vessels. We did not see any incidental dislocation during surgery. The preparation of the vagal electrode, meaning the time from identification of the ipsilateral cervical vasovagal bundle to implantation of the anchor electrode, required a medium time of 1.45 min (range 0.56–5.25 min) including the dissection of the ventral surface of the vagal nerve only between CCA and IJV and application of the anchor electrode with connection of VANESSA and AVA-

LANCHE® XT. In addition to the vagal anchor electrode, we used the conventional handheld bipolar stimulation electrode for intermittent RLN localization and identification prior to dissection without any problems of the electrode itself and VANESSA device. However, there were three instances of setup problems with the monitoring equipment. In one case, the endotracheal tube became dislodged and rotated so that the surface electrode was no longer properly positioned against the vocal cord. The thin and flexible wire of the anchor electrode was inadvertently cut up during preparation of the thyroid gland. Once, it was not evident what the exact setup problem was that interfered with the proper stimulation of vagal nerve and demonstration of an EMG response.

Discussion

To reduce the rate of RLN injury in patients undergoing thyroid surgery, several techniques to monitor RLN function have been described [2, 21, 26, 28]. The intermittently working conventional handheld stimulation electrode is potentially limited because the nerve is still at risk for damage between two RLN stimulations. A real-time monitoring system is able to test “online” the functional integrity of the RLN following the dissection. Therefore, when the neuromonitoring signal is absent, the surgeon can decide on the extent of dissection of the contralateral lobe to avoid the risk of inducing bilateral palsy with life-threatening consequences [5]. This fact might convince several authors who strongly questioned the value of conventional monitoring systems [20, 22, 23, 30].

To establish continuous real-time monitoring, we developed a new bipolar vagal anchor electrode. Vagal stimula-

Table 2 Complications of patients undergoing thyroidectomy

n nerves at risk

	Low-risk group (<i>n</i> =56)	High-risk group (<i>n</i> =22)	Total (<i>n</i> =78)
Postoperative bleeding	2 (3.6%)	0	2 (2.6%)
Postoperative wound infection	1 (1.8%)	0	1 (1.3%)
Immediate hypoparathyroidism	0	2 (3.6%)	2 (2.6%)
Prolonged hypoparathyroidism	0	0	0
Transient palsy	1 (1.8%)	0	1 (1.3%)
Permanent palsy	0	0	0
Total	4 (7.1%)	2 (9.1%)	6 (7.7%)

tion for intraoperative monitoring of the RLN function has been recommended by several authors [7, 15, 26, 29]. After the safety of the vagal stimulation has been shown [11, 19], Thomusch et al. [26] suggested that indirect neurostimulation of the RLN via the vagal nerve might be a better predictor of postoperative RLN dysfunction than direct RLN stimulation and should be always performed to monitor the axonal excitability and mechanical intactness of the RLN.

In this study, the electrode was placed after a small dissection between the vagal nerve and the cervical vessels. As discussed by others [29], the “anchor” was positioned below the superior laryngeal nerve to avoid a more traumatic dissection above. Because of its rigidity, this hybrid electrode could be easily and atraumatically turned into the gap between the vagal nerve and the cervical vessels and explanted without difficulty after the procedure. In contrast to the recently published vagal cuff electrode [18], the dissecting effort is clearly lower to implant the anchor electrode. The circular dissection of the vagal nerve and application of sutures is not necessary, so that the implantation time is negligible. Furthermore, the dissection of only the anterior wall of the vagal nerve does not impair the microcirculation. Because of the self-stabilizing effect of the anchor electrode, we had no complications or incidental dislocation of the vagal electrode, even in cases of cervical lymph node dissection with long-range dissection of the vagal nerve (Fig. 3). Different sizes of anchor electrodes will be needed in future to attend small skin incisions and other operating disciplines such as head and neck surgery or otorhinolaryngology.

In all patients, stable and reliable induced EMG signals from the larynx were recorded via a noninvasive surface

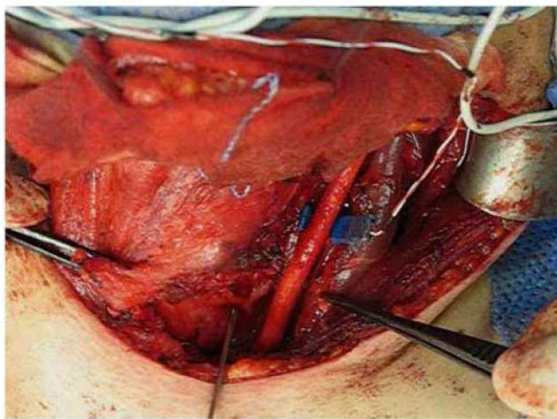


Fig. 3 Because of its rigidity, the hybrid electrode is self-stabilizing between the vagal nerve and the cervical vessels without incidental dislocation, even in this case of cervical lymph node dissection with long-range dissection of the vagal nerve. In addition, the RLN is stimulated by handheld stimulation probe

electrode, which does not require an experienced anesthesiologist to place the endotracheal tube and does not impede the operative field. The real-time analysis system had the ability to give continuous auditory and visual feedback to the surgeon by the use of special software via multichannel AVALANCHE® XT. We developed VANESSA, which exclusively allows using the conventional handheld bipolar stimulation electrode for direct anatomical detection of the RLN during dissection because of the increased false-positive neuromonitoring signal rate of direct RLN stimulation compared with the indirect neuromonitoring via the vagal nerve [26]. The real-time monitoring was interrupted by stepping on a foot switch connected with the electronic VANESSA box, the handheld stimulation electrode, and the AVALANCHE® XT. Recently, the TWISTER (Dr. Langer Medical GmbH) is at disposal as the derivative of VANESSA, which is easier to use and interrupt automatically the real-time monitoring when the handheld stimulation electrode got into contact with the tissue.

Chronic vagal nerve stimulation over several months may lead to mild side effects in the therapy of drug-resistant epilepsy and depression [1, 12]. Although various types of laryngopharyngeal dysfunction, including voice alteration, hoarseness, cough, pharyngitis, throat discomfort, frank laryngeal muscle spasm, and dyspnea, were detected after long-term stimulation over weeks and months, no complications were seen in these patients after a short-term stimulation [3]. In our study, vagal stimulation did not cause any central, cardiac, pulmonary, or gastrointestinal interactions: there was no headache, paresthesia, nausea, vomiting, bronchospasm, arrhythmia, postoperative gastrointestinal motility disorders, or dyspepsia [13].

Vocal cord paralysis caused by injury of the RLN can result from dissection, thermal injury, stretching, compression, pinching, or ischemia [7, 24]. Transient unilateral vocal cord palsy was confirmed in one case (2.2%) with a loss of the signal amplitude that did not return later in the operation as described by others ranging from 0% to 7.1% for temporary RLN palsy to 0% to 11% for permanent palsy rate [6, 9]. This injury was probably caused by traction on the large thyroid, which may lead to direct injury of the RLN by stretching the Berry's ligament during the surgery [7]. The RLN might lose nerve conduction temporarily by stretching, but it recovers fully later. It is theorized that surgical dissection can create “stunned” RLNs that temporarily become nonfunctional to nerve stimulation with a negative EMG response [24]. It seems most critical for potential nerve recovery that the RLN remain anatomically intact. An unchanged neuromonitoring signal suggests normal function of the vocal cord, but a weakened signal might reflect impaired cord movement [7]. Thomusch et al. [26] reported that 30–45% of patients with

an absent or abnormal intraoperative neuromonitoring signal will develop vocal cord dysfunction postoperatively. The authors conclude that a one-stage extensive bilateral exploration should not be attempted if the surgeon is not absolutely convinced of the integrity of the first RLN. However, loss of signal after dissection of the RLN did not necessarily indicate a vocal palsy, which could explain the low positive predictive values of intraoperative neuromonitoring [6, 9, 14, 26, 30].

In one patient, a complete loss of the continuous vagal signal during surgery was observed in this study. Although a recognizable injury of the RLN or technical problems during the surgical procedure were not evident, we registered a signal loss after normal function of real-time monitoring. However, this monitoring dysfunction did not result in any nerve damage routinely controlled by flexible laryngoscopy. The dislocation of the surface tube electrode is quite unlikely to be a reason for the loss of signal, although Ulmer et al. [29] described an unreliable function of the surface sensing electrodes because of their frequent dislocation. Transligamentary needle electrodes, which are placed into the ipsilateral vocal muscle via the cricothyroid ligament should be used for real-time monitoring to exclude further technical problems. Regarding the complete signal loss a fatigue effect of the vagal nerve must be discussed, although the lower frequency limit of fatigue in vegetative nerves is more than 10 Hz [12], whereas we used 3 Hz for stimulation. Agnew and McCreedy [1] investigated the effects of a range of differing stimulation frequencies and showed that stimulation frequencies of 50 Hz and above caused major irreversible damage to the vagal nerve. For clinical use of vagal stimulation, frequencies range from 20 to 30 Hz [12].

Difficult or hazardous dissection in malignant and recurrent thyroid disease with a higher rate of RLN complications benefits especially from real-time monitoring [6] since the recurrent thyroid disease has emerged as the strongest risk factor of RLN paralysis by univariate and multivariate analyses [8]. We saw no complications, especially no vocal cord palsy or paralysis, in our high-risk group. Even slight mechanical trauma of the RLN was immediately detected by our real-time nerve monitoring with a decrease in signal amplitude, and the operating surgeon was able to correct the problem. By implication, the risk of RLN dysfunction is substantial with a loss of the neuromonitoring signal. In the case of a changed neuromonitoring signal, a less extensive resection or a second-stage procedure after evaluation of the vocal cord function is recommended to avoid bilateral RLN palsy because of the low sensitivity and positive predictive value as discussed in literature [9, 14, 26, 28]. In contrast, when the neuromonitoring signal is unchanged, the surgeon can be reassured, even in critical situations of nerve dissection,

that postoperative vocal cord function is normal [14, 26]. Actually, we do not know exactly the behavior of the nerve conduction during surgery. Intraoperative electrophysiological alterations of RLN might be present much more than we believe. Only the vagal stimulation and electromyographic registration of signals, which easily uncovers all kinds of artifacts, might help to avoid spurious findings [9]. Dralle et al. [9] hypothesized from analyses in nearly 30,000 RLNs at risk of injury that less-experienced surgeons benefit from neuromonitoring as a helpful teaching aid to enhance their own experience of anatomy and cautious handling of the RLN, whereas the experienced surgeon may benefit in difficult situations. In this respect, it does not seem prudent to restrict the use of neuromonitoring to difficult cases only because surgeons need to gain knowledge and experience with this new technology to make optimal surgical decisions. Our continuous intraoperative feedback may also help to elucidate the possible pathophysiological mechanisms of the RLN injury that would be instructive for future procedures and give a new approach for research. New knowledge about the intraoperative behavior of conduction velocity of the RLN under mechanical or thermal impact and the analysis of saved EMG signal changes of postoperative proven vocal cord paralysis should be the subject of further investigations. Taken together, the continuous neuromonitoring is a very useful feature but its importance must not be overstated. We assume that the intraoperative neuromonitoring may result in a routine adjunct to the gold standard of visual nerve identification.

Conclusion

The presented new anchor electrode allows continuous real-time monitoring via stimulation of the vagal nerve, which is safe and easy for the surgical team to use and not harmful for the patients. We think that this constant audio and video feedback system could provide more security for the surgeons. To overcome the limitations of conventional handheld stimulation electrodes, we recommend the use of indirect real-time monitoring of the RLN via vagal nerve stimulation, which might be a better predictor of postoperative RLN dysfunction than direct RLN stimulation, to close the stimulation gap in every thyroid operation. In our opinion, the main benefit of the neuromonitoring is its ability to guide the surgeons in difficult preparation steps where the anatomic aspect diverges from the normal situs, but, as with new technology, with intraoperative neuromonitoring "practice makes perfect." The direct RLN stimulation via conventional handheld stimulation electrode is exclusively recommended to detect the nerve anatomy. Unchanged signals and weakened signals with intraoper-

ative regeneration suggest normal function of the vocal cord in this study, but a lost signal might reflect impairment of the RLN. The correlation between the weakened signal and the function of the vocal cords needs further investigation. The required number of patients to be recruited is probably too large to be attainable in a single institution. Because of the low incidence of vocal cord paralysis, we hold the opinion that a meaningful conclusion can only be drawn based on a prospective randomized controlled multicenter trial.

Acknowledgements This work was supported by a grant from Dr. Langer Medical GmbH, Waldkirch, Germany. We are very grateful to Dr. Andreas Langer and Daniel Haberstroh from Dr. Langer Medical GmbH, Waldkirch, Germany, for administrative, technical, and material support. The authors wish to thank Dr. Uwe Pliquett, Institute for Bioprocessing and Analytical Measurement Techniques, Heiligenstadt, Germany, for technical support, Dr. Uta-Carolin Pietsch and Dr. Markus Wehner, University Hospital Leipzig, Department of Anesthesia and Intensive Care, Leipzig, Germany, for their excellent assistance and Lila Hunt for her kind support in proofreading this paper.

References

1. Agnew WF, McCreery DB (1990) Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 31:27–32. doi:10.1111/j.1528-1157.1990.tb05845.x
2. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R (2004) Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg* 28:589–591. doi:10.1007/s00268-004-7226-6
3. Bernards CM (2004) An unusual cause of airway obstruction during general anesthesia with a laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 100:1017–1018. doi:10.1097/00000542-200404000-00037
4. Brennan J, Moore EJ, Shuler KJ (2001) Prospective analysis of the efficacy of continuous intraoperative nerve monitoring during thyroidectomy, parathyroidectomy, and parotidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124:537–543. doi:10.1067/mhn.2001.115402
5. Chan WF, Lo CY (2006) Pitfalls of intraoperative neuromonitoring for predicting postoperative recurrent laryngeal nerve function during thyroidectomy. *World J Surg* 30:806–812. doi:10.1007/s00268-005-0355-8
6. Chan WF, Lang BH, Lo CY (2006) The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery* 140:866–872. doi:10.1016/j.surg.2006.07.017
7. Chiang FY, Lu IC, Kuo WR, Lee KW, Chang NC, Wu CW (2008) The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery—the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery* 143:743–749. doi:10.1016/j.surg.2008.02.006
8. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E et al (2004) Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136:1310–1322. doi:10.1016/j.surg.2004.07.018
9. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A (2008) Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 32:1358–1366. doi:10.1007/s00268-008-9483-2
10. Eltzschig HK, Posner M, Moore FD (2002) The use of readily available equipment in a simple method for intraoperative monitoring of recurrent laryngeal nerve function during thyroid surgery. *Arch Surg* 137:452–457. doi:10.1001/archsurg.137.4.452
11. Friedman M, Toriumi DM, Grybauskas VT, Applebaum EL (1989) Implantation of a recurrent laryngeal nerve stimulator for the treatment of spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98:130–134
12. Groves DA, Brown VJ (2005) Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 29:493–500. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.01.004
13. Hatton KW, McLamey JT, Pittman T, Fahy BG (2006) Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 103:1241–1249. doi:10.1213/01.ane.0000244532.71743.c6
14. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M (2004) Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 240:9–17. doi:10.1097/01.sla.0000132260.34503.02
15. Jonas J (2002) Reliability of intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Zentralbl Chir* 127:404–408. doi:10.1055/s-2002-31981
16. Lamadé W, Meyding-Lamadé U, Hund E, Senninger N, Herfarth C (1997) Transtracheal monitoring of the recurrent laryngeal nerve. Prototype of a new tube. *Chirurg* 68:193–195. doi:10.1007/s001040050173
17. Lamadé W, Meyding-Lamadé U, Buchhold C, Brauer M, Brandner R, Uttenweiler V et al (2000) First continuous nerve monitoring in thyroid gland surgery. *Chirurg* 71:551–557. doi:10.1007/s001040051186
18. Lamadé W, Ulmer C, Seimer A, Molnar V, Meyding-Lamadé U, Thon KP et al (2007) A new system for continuous recurrent laryngeal nerve monitoring. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 16:149–154. doi:10.1080/13645700701383241
19. Leonetti JP, Mokarry VP, Fan Z, Warf P, Hudson E (1994) Vagal nerve monitoring during parapharyngeal space tumor removal. *Skull Base Surg* 4:213–218. doi:10.1055/s-2008-1058957
20. Loch-Wilkinson TJ, Stalberg PL, Sidhu SB, Sywak MS, Wilkinson JF, Delbridge LW (2007) Nerve stimulation in thyroid surgery: is it really useful? *ANZ J Surg* 77:377–380. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04065.x
21. Pott L, Swick JT, Stack BC Jr (2007) Assessment of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery with laryngeal mask airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:266–269. doi:10.1001/archotol.133.3.266
22. Robertson ML, Steward DL, Gluckman JL, Welge J (2004) Continuous laryngeal nerve integrity monitoring during thyroidectomy: does it reduce risk of injury? *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:596–600. doi:10.1016/j.otohns.2004.05.030
23. Shindo M, Chheda NN (2007) Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:481–485. doi:10.1001/archotol.133.5.481
24. Snyder SK, Hendricks JC (2005) Intraoperative neurophysiology testing of the recurrent laryngeal nerve: plaudits and pitfalls. *Surgery* 138:1183–1191. doi:10.1016/j.surg.2005.08.027
25. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P (2009) Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J Surg* 33:417–425. doi:10.1007/s00268-008-9724-4
26. Thomusch O, Sekulla C, Machens A, Neumann HJ, Timmermann W, Dralle H (2004) Validity of intra-operative neuromonitoring

- signals in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 389:499–503. doi:10.1007/s00423-003-0444-9
27. Timmermann W, Hamelmann WH, Thomusch O, Sekulla C, Grond S, Neumann HJ et al (2004) Effectiveness and results of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. Statement of the Interdisciplinary Study Group on Intraoperative Neuromonitoring of Thyroid Surgery. *Chirurg* 75:916–922. doi:10.1007/s00104-004-0858-0
28. Tomoda C, Hirokawa Y, Uruno T, Takamura Y, Ito Y, Miya A et al (2006) Sensitivity and specificity of intraoperative recurrent laryngeal nerve stimulation test for predicting vocal cord palsy after thyroid surgery. *World J Surg* 30:1230–1233. doi:10.1007/s00268-005-0351-z
29. Ulmer C, Koch KP, Seimer A, Molnar V, Meyding-Lamadé U, Thon KP et al (2008) Real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve: an observational clinical trial. *Surgery* 143:359–365. doi:10.1016/j.surg.2007.10.007
30. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS (2004) Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery* 136:1107–1115. doi:10.1016/j.surg.2004.06.040

8.3 Originalarbeit 3

Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury.

***Head Neck* 2013;35:1591-1598**

Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury

Rick Schneider, MD,^{1***} Gregory W. Randolph, MD,^{2**} Carsten Sekulla, PhD,¹ Eimear Phelan, MD,² Phuong Nguyen Thanh, MD,¹ Michael Bucher, MD,³ Andreas Machens, MD,¹ Henning Dralle, MD,¹ Kerstin Lorenz, MD¹

¹Department of General, Visceral, and Vascular Surgery, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany, ²Department of Otolaryngology, Division of Thyroid and Parathyroid Surgery, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, ³Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany.

Accepted 12 September 2012

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/hed.23187

ABSTRACT: *Background.* Conventional intraoperative nerve monitoring, predicated on intermittent stimulation, can predict recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy only after the damage has been done.

Methods. Fifty-two patients (52 nerves at risk) who underwent continuous intraoperative nerve monitoring (CIONM) for thyroid surgery via vagus nerve stimulation had their electromyographic (EMG) tracings recorded and correlated with surgical maneuvers and postoperative RLN function.

Results. There was 1 imminent loss of signal (LOS) with intraoperative signal recovery and there were 4 losses of signal with corresponding unilateral transient RLN palsy. When EMG amplitude decreased >50% and EMG latency increased >10%, LOS and postoperative RLN palsy

were noted in 4 of 8 patients (50%) who had multiple combined events. In 9 of 13 patients (70%) who developed adverse EMG changes, modification of the causative surgical maneuver resulted in recovery of those EMG changes and aversion of impending RLN palsy.

Conclusion. CIONM reliably signaled impending nerve injury, enabling immediate corrective action. © 2012 Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* 00: 000–000, 2012

KEY WORDS: vagus nerve stimulation, vagal electrode, APS electrode, Continuous intraoperative nerve monitoring, loss of signal, recurrent laryngeal nerve injury, vocal cord palsy

INTRODUCTION

Intraoperative nerve monitoring (IONM), affording assessment of the recurrent laryngeal nerve (RLN)'s functional integrity during the operation, is widely used for risk minimization in thyroid surgery as a valuable adjunct to visual nerve identification, intraoperative management, and prognostication of postoperative nerve function. Conventional IONM, predicated on intermittent stimulation, cannot prevent RLN injury.^{1–8} The superiority of IONM over visual nerve identification alone is obvious during reoperations in a scarred neck and in the presence of large goiters or locally advanced thyroid cancers. Standards for IONM and the normal limits of electromyographic (EMG) signals recorded during IONM (notably amplitude and latency) have recently been published.^{9,10}

Continuous IONM (CIONM) via stimulation of the vagus nerve (VN) should permit more seamless monitoring of the nerve's functional integrity along its entire course during surgery, virtually in real time.^{11,12} IONM for thy-

roid surgery has not reproducibly been associated with adverse side effects.¹³ To be effective, CIONM must provide accurate and dependable feedback timely enough to enable the surgeon to act before damage has been inflicted on the nerve. Such feedback hinges on a clear definition of, and distinction between, quantitative EMG changes that are artifactual (representing endotracheal tube positional or other equipment problems) and those that are within normal limits. Unfavorable EMG changes that are clearly abnormal indicate impending nerve injury. CIONM requires standardization of VN stimulation and recording of the evoked motor potentials of the vocal cords.¹⁴

Previous animal experiments reported changes of EMG signals when the RLN was subjected to controlled stress.¹⁵ CIONM may thus be able to identify EMG changes heralding imminent RLN injury early on, empowering the surgeon to promptly initiate corrective action to preserve the nerve's functional integrity by reversing the surgical maneuver associated with adverse EMG activity. This investigation aimed at evaluating the suitability of CIONM via VN stimulation using the automated periodic stimulation (APS) electrode, at clarifying the relationship between various surgical maneuvers and EMG signals, and how well these changes predict postoperative RLN dysfunction.

PATIENTS AND METHODS

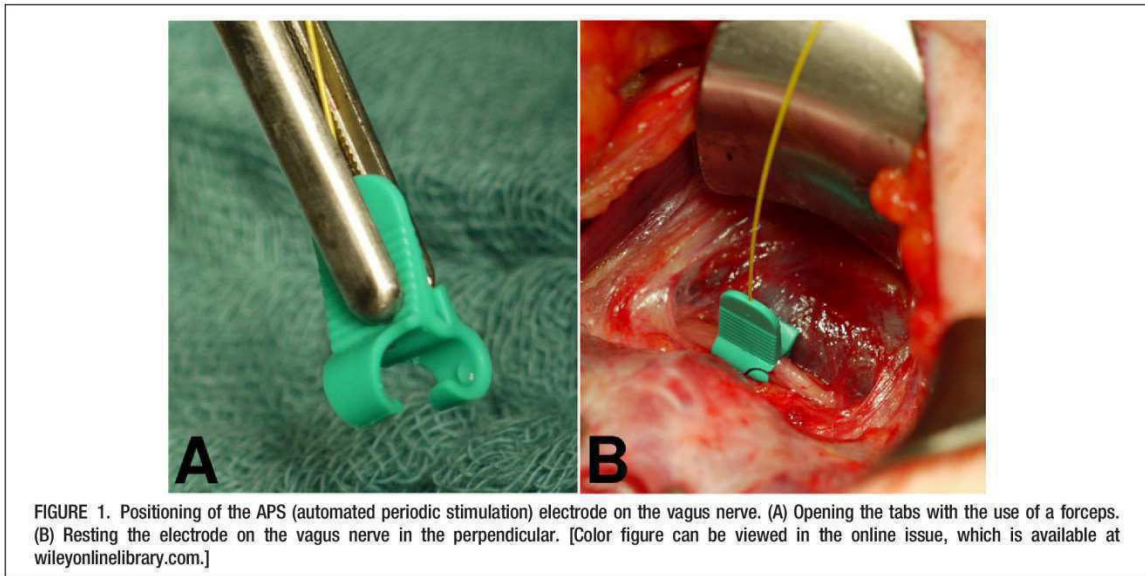
Study design

This retrospective analysis of electrophysiological and clinical data from routine patient care was approved by

*Corresponding author: R. Schneider, Department of General, Visceral, and Vascular Surgery, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany. E-mail: rick.schneider@uk-halle.de

**The first 2 authors contributed equally to this work.

Disclosure statement: H. Dralle was remunerated for giving lectures on intraoperative nerve monitoring and G.W. Randolph received financial compensation for providing legal expert testimony. All other authors have nothing to declare.



the institutional ethics committee. Before any data were examined, an analysis plan was developed in close cooperation between the Department of Otolaryngology, Division of Thyroid and Parathyroid Surgery, Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, and the Department of General, Visceral, and Vascular Surgery, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany.

Patient demographics, clinical findings, and EMG signals were tabulated using descriptive statistics of absolute and relative frequencies.

Inclusion and exclusion criteria

Eligible for inclusion in this retrospective investigation were all patients who had standard thyroid operations under CIONM for thyroid conditions for which they had provided written informed consent. Excluded from analysis were patients with preexisting ipsilateral RLN palsy confirmed on preoperative laryngoscopy; patients found to have a nonrecurrent RLN on the side of resection; patients with initial EMG amplitudes ≤ 500 μV despite attempts to adjust the position of the endotracheal tube; patients with reoperation for postoperative hemorrhage; and patients < 18 years of age. All patients had preoperative laryngeal exams typically within several weeks of surgery as well as postoperative laryngeal exams 2 days after surgery and repeated serially if abnormal.

CIONM equipment

CIONM had been carried out with the following commercially available equipment: APS Electrode Stimulator probe (2.0 or 3.0 mm; Medtronic, Jacksonville, FL; Figure 1A), noninvasive endotracheal tube surface electrodes (NIM Standard Reinforced EMG Endotracheal Tube and NIM Contact Reinforced EMG Endotracheal Tube and NIM 3.0 Nerve Monitoring Systems; Medtronic) with a pulse generator for continuous stimulation

(10/min, 100 μs , 1 mA) and an EMG amplifier. For identification and intermittent stimulation of the RLN, a conventional handheld monopolar stimulation probe (4 pulse/s, 100 μs , 1 mA; Medtronic) was used. After determining the APS baseline for amplitude and latency of the evoked response, continuous and intermittent stimulated EMG signals were registered. Amplitude and latency waveforms were displayed separately, and an upper limit threshold for latency and a lower limit threshold for amplitude were depicted as separate alarm lines. In addition, acoustic and optic signals alerted the surgeon that a preset threshold had been crossed or that the electrode had dislocated.

Thyroid surgery, APS electrode placement, and CIONM

Before thyroid surgery, all patients provided written informed consent. Thyroid surgery was performed under general anesthesia using 0.6 mg per kg body weight of the short-acting rocuronium (Esmeron; MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Germany) to facilitate intubation. The endotracheal tube was inserted under visual control to ensure proper placement of the recording surface electrode at the level of the vocal cords. Maintenance of electrode impedance at < 5 $\text{k}\Omega$ with an imbalance of < 1 $\text{k}\Omega$ indicated optimal electrode–mucosa contact in accord with recently published neural monitoring standards guidelines.^{9,10} After careful dissection of the carotid sheath, the VN was identified using a handheld stimulation probe.⁹ To facilitate placement of the APS electrode, the VN was dissected over a distance of < 1 cm. The APS electrode, keeping the enclosure tabs open with a forceps, was carefully positioned on the nerve from a 45° angle, resting it on the nerve in the perpendicular (Figure 1B). After connecting the APS electrode with the NIM 3.0 system, baselines for latency and amplitude were automatically calibrated. If the baseline amplitude was ≤ 500 μV , the anesthesiologist repositioned the

TABLE 1. Demographic and clinical–pathologic characteristics.

Variable	Clinical descriptor	Value
Male/female, patients, <i>n</i>		15/37
Age, mean \pm SD, y (range)		53.0 \pm 15.9 (18–82)
Thyroid disease, patients, <i>n</i> (%)		
Benign nodular goiter	Initial operation	21 (40)
Graves' disease	Initial operation	7 (14)
Other benign goiter	Initial operation	2 (4)
Benign nodular goiter	Reoperation	7 (14)
Graves' disease	Reoperation	1 (2)
Other benign goiter	Reoperation	1 (2)
Thyroid cancer	Initial operation	9 (17)
Thyroid cancer	Reoperation	4 (8)
Surgical procedure, patients, <i>n</i>		
Lobectomy		30
Subtotal resection		1
Central lymph node dissection		12
Lateral lymph node dissection		9
Completion thyroidectomy		10
Operating time, min; mean \pm SD (range)		103.0 \pm 78.8 (51–370)
CIONM time, min; mean \pm SD (range)		78.0 \pm 61.7 (16–340)
CIONM side	Left/right	25/27
APS details, patients, <i>n</i> (%)		
Electrode displacement		15 (29)
Electrode size	2.0 mm	22 (42)
	3.0 mm	30 (58)

Abbreviations: CIONM, continuous intraoperative nerve monitoring; SD, standard deviation; APS, automated periodic stimulation.

endotracheal tube such that a waveform $>500 \mu\text{V}$ was achieved. In addition to CIONM with the APS electrode, the handheld probe was used for intermittent surgeon-guided direct nerve stimulation to support identification of the RLN and conduct of the operation. The dissection of the thyroid lobes proceeded in a caudal-to-cranial direction, keeping a watchful eye on the course of the RLN. For larger retrosternal goiters, the upper pole was mobilized first to yield exposure of the retrosternal portion of the goiter. At the end of surgery, the APS electrode was removed and the VN nerve was stimulated proximal and distal to the electrode contact site to exclude electrode-induced VN segmental injury.

Definition of EMG events

To facilitate the interpretation of clinically relevant quantitative EMG signals, adverse EMG events were categorized based on changes of evoked signal amplitude and latency. Single events were defined as EMG changes affecting either amplitude or latency. Combined events (CEs), encompassing specific changes in both signal amplitude and latency, were classed into 3 categories: (1) Mild combined events required a 50% to 70% decrease in amplitude with a 5% to 10% increase in latency. (2) Intermediate combined events indicated a $>50\%$ decrease in amplitude with a $>10\%$ increase in latency. (3) Severe combined events denoted a $>70\%$ decrease in amplitude with a $>10\%$ increase in latency.

CE in a given patient occurred either not at all, singly or multiply, which were, or were not, accompanied or

followed by a loss of the EMG signal. The diagnosis of loss of signal (LOS) signaled the complete loss of neural stimulation response, as defined in recent nerve monitoring guidelines.⁹ The degradation of CE to LOS implied durable adverse intraoperative EMG changes.

Definition of postoperative RLN palsy

Direct videolaryngoscopy was performed on all patients before surgery and on postoperative day 2 to determine vocal cord function. Patients found to have a postoperative RLN palsy underwent serial follow-up videolaryngoscopy. RLN palsy persisting for more than 6 months postoperatively was considered as permanent.

RESULTS

Demographic and clinical–pathologic characteristics

The 52 patients (52 nerves at risk) who fulfilled all inclusion and exclusion criteria had undergone unilateral and bilateral lobectomies, subtotal resection, completion thyroidectomy, central and lateral lymph node dissections, and thyroid reoperations, as detailed in Table 1. Inadvertent dislocation of the APS electrode occurred in 15 patients, did not produce measurable untoward clinical effects, and was corrected without difficulty. The APS electrode was easy to remove at the end of the operation. Stimulation proximal and distal to the segment of the VN to which the electrode had been attached resulted in normal waveforms.

CIONM and EMG analysis

All 52 patients yielded stable evoked potentials from the vocal muscles. Repositioning of the endotracheal tube to increase the baseline EMG amplitude beyond the minimum threshold of $500 \mu\text{V}$ at times proved to be time-consuming but was always feasible. There were no cases of stimulation-evoked nerve palsy.

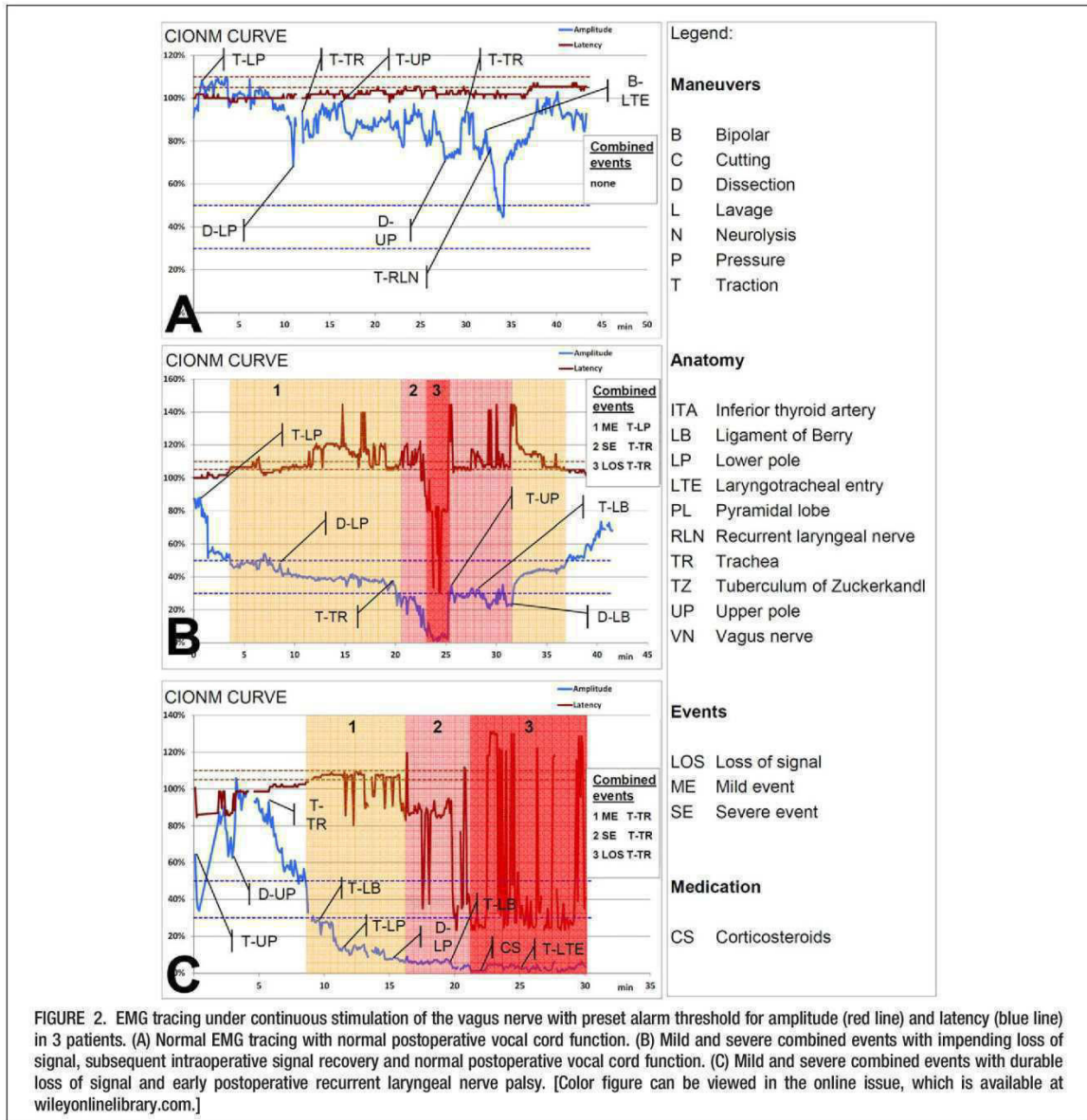
Among the 52 patients, 39 patients had no CE, whereas 13 patients had single or multiple CEs. Of the 13 patients with CE, there were 4 instances of definitive LOS and 1 instance of imminent LOS with spontaneous recovery during the operation. All patients with definitive LOS had early unilateral RLN palsy that was always transient (Table 2).

To accommodate the low number of CEs and allow for a meaningful interpretation of the data, the definition of CE had to be simplified, limiting EMG analysis to intermediate CE (Table 2). Herein, 13 patients developed

TABLE 2. Correlation of electrophysiologic events with postoperative recurrent laryngeal nerve function.

Variable	All patients	Patients with LOS (% of total)	Patients with RLN palsy (% of total)
CE absent	39	0	0
CE present	13		
Single	5	0	0
Multiple	8	4 (50)	4 (50)

Abbreviations: LOS, loss of signal; RLN, recurrent laryngeal nerve; CE, combined event.



single combined events (SCEs) or multiple combined events (MCEs) during CIONM, whereas the remaining 39 patients revealed only isolated decreases in amplitude or increases in latency without compromise of RLN function (see Figure 2). Five of the 13 patients with CE had mere SCE. The remaining 8 patients with CE displayed MCE. Four of the 8 patients with MCE had LOS, for which intravenous single injections of 1000 mg of methylprednisolone were administered, with postoperative unilateral RLN palsy (Table 3). Intriguingly, MCE always preceded LOS. Figure 3 depicts the EMG tracing of a patient with normal postoperative vocal cord function who developed MCE that resolved during the operation. Among the 4

patients who developed MCE followed by LOS, 3 patients had been slated for bilateral thyroid resection completion of the other side, which was postponed until the RLN had fully recovered. This was not necessary in the fourth patient with LOS who required no more than unilateral lobectomy.

Root cause analysis of EMG signal changes

Surgical maneuvers correlated well with EMG signal changes. The majority (78%) of all CEs were caused by traction, particularly on the trachea (33%), the lower thyroid pole (15%), and on the intersection of the RLN with

TABLE 3. Correlation of LOS with preceding surgical maneuver, electrophysiologic events, and postoperative recurrent laryngeal nerve function.

Patient no.	Combined events				Loss of signal		Lesion type	Intraoperative signal recovery	Postoperative outcome
	Mild		Severe		Anatomical landmark	Surgical action			
	Anatomical landmark	Surgical action	Anatomical landmark	Surgical action					
1	ITA	Traction	LB	Traction	LTE	Bipolar	1	No	Transient RLN palsy
2	Lower pole	Traction	Lower pole	Traction	Lower pole	Traction	2	No	Transient RLN palsy
3	ITA	Traction	LB	Bipolar	LB	Bipolar	2	No	Transient RLN palsy
4	Trachea	Traction	Trachea	Traction	Trachea	Traction	2	No	Transient RLN palsy
Imminent LOS									
5	Lower pole	Traction	Trachea	Traction	Trachea	Traction	N/A	Yes	No RLN palsy

Abbreviations: LOS, loss of signal; ITA, inferior thyroid artery; LB, ligament of Berry; LTE, laryngotracheal entry of the RLN; RLN, recurrent laryngeal nerve; Lesion type 1, segmental nerve lesion; Lesion type 2, diffuse/global nerve lesion; N/A, not applicable.

the inferior thyroid artery (11%). The risk of LOS and postoperative RLN palsy was 50% with the advent of MCE (implying a decrease in amplitude >50% with an increase in latency period >10% relative to baseline), whereas MCE unaccompanied by LOS (ie, those resolving during the operation) did not lead to postoperative RLN palsy (Table 2).

Surgical morbidity

Four patients each experienced postoperative unilateral RLN palsy and postoperative hypoparathyroidism, all of which resolved spontaneously. There was no permanent RLN palsy or permanent hypoparathyroidism. Two patients who underwent central and lateral lymph node dissections for medullary thyroid cancer developed

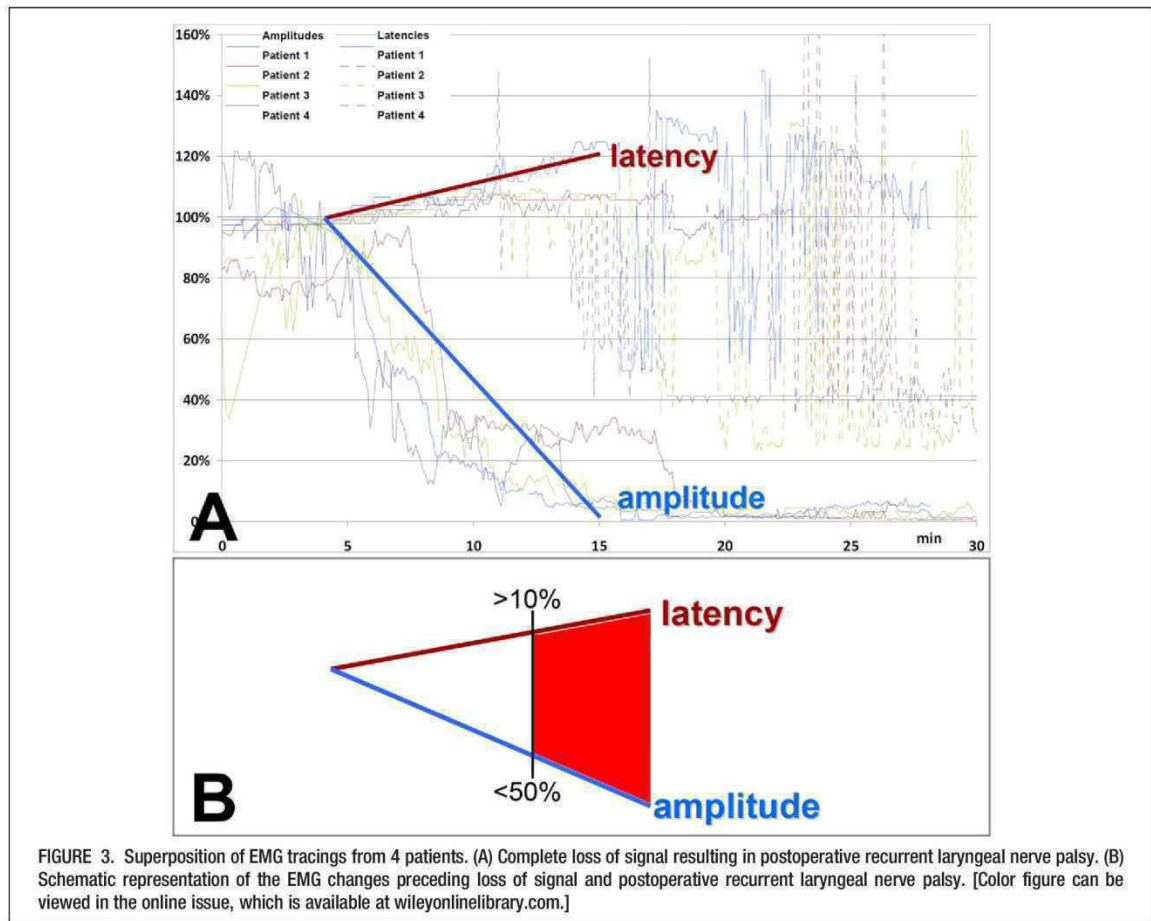


FIGURE 3. Superposition of EMG tracings from 4 patients. (A) Complete loss of signal resulting in postoperative recurrent laryngeal nerve palsy. (B) Schematic representation of the EMG changes preceding loss of signal and postoperative recurrent laryngeal nerve palsy. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

postoperative wound seroma that necessitated conservative treatment only. One patient developed pneumonia that resolved on systemic antibiotics. There were no postoperative hemorrhages or wound infections.

DISCUSSION

The conventional standard of intermittent IONM has several limitations. Although it is useful to identify RLN injury after it has occurred, this pattern of nerve stimulation has limited utility in preventing that injury. Impending injury to the facial nerve during skull base neuro-otologic surgery can result in trauma-induced EMG changes, warning the surgeon of imminent nerve injury. Such passive, surgical maneuver-associated early EMG changes are not reliably present during RLN dissection in thyroid surgery.¹⁶ This inherent disadvantage of intermittent IONM is believed to account for the inability of conventional IONM to protect the RLN more efficiently and the failure to diminish RLN palsy rates.^{9,17,18} This shortcoming has driven current efforts to develop CIONM into a clinical risk minimization tool capable of filling this void. Conceivably, CIONM may allow the surgeon to detect premonitory EMG changes heralding impending nerve injury, which can be precluded with modification of the underlying surgical maneuver.¹¹ Although animal and early human studies are promising^{12,15} and various electrodes have been made available for use in thyroid surgery,^{11,12,14,19,20} there is still uncertainty regarding the electrophysiologic thresholds indicative of imminent RLN injury. In as many as 70% (9 of 13) of patients who developed adverse EMG changes based on our electrophysiologic criteria, modification of the respective surgical maneuver resulted in recovery of those EMG changes and aversion of impending RLN palsy. Specifically, 50% (4 of 8) of patients who developed MCE had resolution of these EMG changes with reversal of the causative surgical maneuver.

Reliability, pitfalls, and limitations of CIONM

Implicit with the application of CIONM is the correct position of the endotracheal tube. Issues of tube dislocation, tube rotation, and the choice of a too large or too small tube are to be avoided.²¹ During CIONM, the surgeon has ongoing verification of adequate EMG response throughout the operation. Unlike other electrodes designed for CIONM, the APS electrode does not need to be fixed separately to hold it in place.^{11,19} At variance with other CIONM studies, setting the current at the APS electrode at 1 mA yielded supramaximal stimulation in all patients. These findings are in good keeping with animal data, demonstrating that the amplitude of the elicited EMG signal cannot be augmented by increasing the current above a threshold of 0.8 mA.¹² Groves and Brown²² showed that it takes 2.0 mA or more to elicit a cardiopulmonary response from the C-fibers of the VN. The current of 1 mA used for CIONM is believed to account for the absence of concomitant or subsequent adverse VN effects such as central (headache, numbness), cardiac (arrhythmias, bradycardia), pulmonary (bronchospasm), or gastrointestinal side effects (nausea and vomiting). Lamade et al,¹¹ applying currents of up to 5.0 mA for

CIONM, observed an increased variability in heart rate, implying autonomic nervous system imbalance. The elicited parasympathetic activation was not associated with a compensatory increase in sympathetic activity and is of unclear significance. In the present study, no major alterations in heart rate, heart rhythm, or hemodynamic parameters were noted.

Although the APS electrode meets many user requirements as to electrode geometry, applicability and ease of removal, low stimulation currents, and signal stability, rendering it a potentially useful instrument for CIONM,¹⁴ a number of issues remain to be addressed: (1) "latency jumping," a systematic measurement error of latency caused by the succession of triphasic waveforms, which are a normal variant of the usual biphasic waveforms, or when the amplitude diminishes below 350 μ V; (2) a temporary loss of EMG recording caused by bipolar forceps coagulation; (3) synchronic decreases and increases of amplitude and latency relative to baseline alone or in conjunction, believed to arise from a loosening of the contact between the recording endotracheal tube surface electrodes and the vocal cords as a result of thyroid manipulation and traction.⁹ Because traction and endotracheal tube position change cannot be completely avoided during neck surgery, the focus of the present investigation was on evaluating combinations of EMG changes involving both amplitude (decreases) and latency (increases), which physiologically makes more sense; (4) irrigation of the surgical field with a cold sodium chloride solution prompting a rapid decrease of amplitude followed by a gradual increase of latency. These temperature-related EMG changes have an unclear relationship to nerve function and require further study.

The APS electrode is easy to put in place, but necessitates meticulous dissection of the VN. Consistent with the safety of the technique, proximal VN stimulation before and after the vagal electrode was applied revealed no dissection- or electrode placement-induced injury. Dislocation of the APS electrode may occur after inadvertent pulling on the conduction wire. Likewise, a mismatch between the size of the VN and the electrode may result in poor stimulation characteristics or prompt the electrode to detach.¹¹ The key to success is a close collaboration between the operating surgeon and the anesthesiologist who needs to position, and reposition, the endotracheal tube such that maximum EMG amplitudes are acquired.⁹

Practical considerations

The skillful use of CIONM requires experience and observation of the EMG screen to quickly respond to abnormal EMG signals and alarms. To relieve the operating surgeon, the frequency of stimulation in this study was set to 10 per minute initially, resulting in automated periodic (rather than continuous) stimulation as the acronym APS implies. Indeed, no definition of continuous IONM has been forthcoming. CIONM in the proper sense of the term appears unrealistic and suggests excessive nonphysiologic nerve stimulation. It may be more accurately described as repeated pulsed stimulation that is ongoing during surgery and contemporaneous with ongoing surgical maneuvers. Clearly, to optimize CIONM, meaningful warning thresholds need to be defined and implemented

such that automated alarms are sounded and visually displayed once a critical EMG threshold is being exceeded. This was a principal goal of the present investigation. A central and emerging strength of CIONM is its ability to spot adverse EMG changes indicative of impending nerve injury.

EMG changes as a result of surgical maneuvers

No comparable CIONM studies have yet appeared with which to contrast the present findings. Although amplitude and latency frequently vary in CIONM,⁹ physiologically relevant EMG changes were not seen in 39 of our 52 patients (75%). Periods of minor decrease or increase of amplitude or latency alone may occur more than once during CIONM. These isolated events, unrelated to surgical manipulation, can be interpreted as artifacts and are probably related to endotracheal tube positional changes or other equipment issues rather than RLN dysfunction. Based on animal studies dealing with experimental RLN injury,¹² direct traction and heat but also exertion of pressure on the RLN change the EMG signal in a reproducible characteristic manner. Remarkably, only 2 surgical maneuvers in this study, traction and bipolar forceps coagulation, gave rise to all combined EMG events. Although compression is expected to cause similar adverse EMG changes, no compression-induced EMG changes were found in this limited study. Medial retraction of the thyroid lobe has been shown to reduce the amplitude by more than 60%, which was restored after the surgical maneuver was reversed.²³ Nerve traction was the main cause of abnormal EMG changes induced by a surgical maneuver, representing the mechanism of injury in 80% of patients. Traction on the laryngotracheal angle, compromising the RLN at its laryngeal entry site, can trigger mild CE. Lobar retraction distant from the immediate vicinity of the RLN may cause single or multiple CEs. Bipolar coagulation near the RLN can produce similar effects. Traction and thermal injuries were associated with nerve palsy of up to 6 weeks' duration in 3 patients, whereas another thermal nerve injury was connected to nerve palsy for 12 weeks in a single patient.

In adverse EMG changes, the percentage change in amplitude and latency differed quantitatively. In agreement with previous data,¹² changes in amplitude (decreases by 40% to 60%) were more marked than changes in latency (increases by 15%), the extent of which depended on the kind of injury. Amplitude represents the magnitude of fibers participating in a given neural event, whereas latency relates to the speed of conduction.⁹ This investigation focused on the evaluation of combined EMG changes. Durable decreases in EMG amplitude paralleled by increases in latency were found only when MCE degraded to definitive LOS with postoperative RLN palsy.

Postoperative RLN palsy as a result of surgical maneuvers

Inappropriate traction on the thyroid can produce stretch injury of the RLN, where it courses through the ligament of Berry.⁴ At a particular risk of traction injury is the anterior motor branch of the RLN at the ligament

of Berry should motor fibers branch outside the larynx.²⁴ This study confirmed that thyroid lobe and airway retraction was the most common precipitant of EMG changes associated with impending nerve injury. Eighty percent of surgically induced adverse EMG changes arose from traction on the RLN at the nerve's intersection with the inferior thyroid artery, at its entry through the ligament of Berry, and indirectly when traction on the superior thyroid pole had an impact on the thyroid lobe overlying the RLN (Table 3).

Pathophysiology of segmental "type 1" and diffuse "type 2" lesions

The international Nerve Monitoring Study Group subdivides injuries to the VN-RLN system into "type I" segmental injury and "type II" diffuse VN-RLN injury.⁹ There is evidence to suggest that most segmental type 1 lesions are caused by direct trauma to the nerve such as nerve transection, clamping, ligation, pinching, or bipolar coagulation. Certain anatomic conditions, thin nerves, extralaryngeal branching, and nerves running anterior to the inferior thyroid artery may predispose to type 1 injury. Advanced training and careful microdissection are instrumental in minimizing these injuries.^{2,4,7,9} Some but not all type 1 lesions may be avoidable through CIONM. Traction injury may be prevented, in that traction results in adverse EMG changes, prompting modification of the underlying surgical maneuver. In contrast, thermal injury is less likely to result in graded partial EMG changes that can be identified before definitive injury has occurred.

Diffuse type 2 lesions are less well understood. These lesions, being the result of more indirect global forces due to traction on the airway or tissues adjacent to the nerve, may originate from within the larynx. Such type 2 injuries may be avoidable if traction on the intralaryngeal segment of the RLN is discontinued by reversing the respective surgical maneuver.

CIONM cannot differentiate between these 2 types of RLN injury. A handheld stimulation probe can pinpoint segmental (type 1) injuries, which by implication are absent in global (type 2) injury.

CONCLUSIONS

CIONM with the APS electrode reliably signaled imminent nerve injury, enabling immediate corrective action to reduce the risk of untoward clinical effects attendant to specific surgical maneuvers. Based on our preliminary findings, the following conclusions can be drawn. First, CIONM, electrode application to the VN and VN stimulation, was well tolerated and unassociated with VN or RLN injury, bradycardia, or bronchospasm. Second, isolated EMG changes in either amplitude or latency did not predict vocal cord palsy. Third, 80% of adverse EMG changes related to traction on the RLN, with common levels of injury being the nerve's intersection with the inferior thyroid artery and its entry into the ligament of Berry. Fourth, we introduced and investigated in real-time physiologically relevant adverse EMG changes (combined events [CEs] consisting in a >50% decrease in amplitude paralleled by a >10% increase in latency). All postoperative vocal cord palsies were preceded by durable multiple

combined events (MCEs) degrading to complete LOS. Fifth, unlike isolated amplitude or latency changes that derive from endotracheal tube positional and equipment-related issues, MCE heralded impending LOS, and postoperative RLN palsy. Finally, CE represented important premonitory EMG changes, which were frequently caused by traction on the RLN. If CEs were durable and degraded to complete LOS, patients were invariably found to have postoperative vocal cord palsy. If CEs recovered without LOS, postoperative vocal cord function was within normal limits.

This proof-of-concept study demonstrated the feasibility of CIONM to reliably identify adverse EMG changes (CEs) indicative of impending nerve injury, enabling modification of the causative surgical maneuver before these EMG changes degrade to LOS with postoperative RLN palsy.

More research is needed to validate the present findings in independent series across different CIONM systems and larger surgical populations and to further refine critical EMG boundaries.

Acknowledgments

The authors thank David Hacker (Medtronic USA, Jacksonville, FL) for technical support.

REFERENCES

1. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1310–1322.
2. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 2004;240:9–17.
3. Randolph GW, Kobler JB, Wilkins J. Recurrent laryngeal nerve identification and assessment during thyroid surgery: laryngeal palpation. *World J Surg* 2004;28:755–760.
4. Chiang FY, Lu IC, Kuo WR, et al. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery—the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery* 2008;143:743–749.
5. Dionigi G, Barczynski M, Chiang FY, et al. Why monitor the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery? *J Endocrinol Invest* 2010;33:819–822.
6. Higgins TS, Gupta R, Ketcham AS, et al. Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2011;121:1009–1017.
7. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:639–649.
8. Angelos P. Ethical and medicolegal issues in neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery: a review of the recent literature. *Curr Opin Oncol* 2012;24:16–21.
9. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011;121:S1–S16.
10. Lorenz K, Sekulla C, Schelle J, et al. What are normal quantitative parameters of intraoperative neuromonitoring (IONM) in thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:901–909.
11. Lamadé W, Ulmer C, Seimer A, et al. A new system for continuous recurrent laryngeal nerve monitoring. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007;16:149–154.
12. Schneider R, Przybyl J, Pliquet U, et al. A new vagal anchor electrode for real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Am J Surg* 2010;199:507–514.
13. Ulmer C, Friedrich C, Kohler A, et al. Impact of continuous intraoperative neuromonitoring on autonomic nervous system during thyroid surgery. *Head Neck* 2011;33:976–984.
14. Lamadé W, Ulmer C, Rieber F, et al. New backstrap vagus electrode for continuous intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. *Surg Innov* 2011;18:206–213.
15. Schneider R, Przybyl J, Hermann M, et al. A new anchor electrode design for continuous neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve by vagal nerve stimulations. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:903–910.
16. Randolph GW. Intraoperative recurrent laryngeal electromyographic nerve monitoring during thyroid surgery. The prediction of postoperative vocal cord function. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders; 2003. pp 316–342.
17. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg* 2008;32:1358–1366.
18. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg* 2009;96:240–246.
19. Jonas J. Continuous vagal nerve stimulation for recurrent laryngeal nerve protection in thyroid surgery. *Eur Surg Res* 2010;44:185–191.
20. Schneider R, Lamadé W, Hermann M, et al. [Continuous intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery (CIONM): where are we now? An update to the European Symposium of Continuous Neuromonitoring in Thyroid Surgery.] *Zentralbl Chir* 2012;137:88–90.
21. Dionigi G, Bacuzzi A, Boni L, et al. What is the learning curve for intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery? *Int J Surg* 2008;6:S7–S12.
22. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:493–500.
23. Ulmer C, Koch KP, Seimer A, et al. Real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve: an observational clinical trial. *Surgery* 2008;143:359–365.
24. Snyder SK, Lairmore TC, Hendricks JC, et al. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2008;206:123–130.

8.4 Originalarbeit 4 (Short original report)

Evolution of Nerve Injury with Unexpected EMG Signal Recovery in Thyroid Surgery Using Continuous Intraoperative Neuromonitoring.

***World J Surg* 2013;37:364-368**

Evolution of Nerve Injury with Unexpected EMG Signal Recovery in Thyroid Surgery Using Continuous Intraoperative Neuromonitoring

Rick Schneider · Claudia Bures · Kerstin Lorenz ·
Henning Dralle · Michael Freissmuth ·
Michael Hermann

© Société Internationale de Chirurgie 2012

Abstract

Background Intermittent intraoperative neuromonitoring cannot prevent preparative surgical damage or predict imminent recurrent laryngeal nerve (RLN) damage with subsequent development of loss of electromyogram (EMG) signal during thyroid surgery. In case the nerve is stressed, i.e., from traction near the ligament of Berry, the nerve injury is only detected after it has occurred, not allowing the surgeon to correct the mechanical maneuver and salvage nerve function intraoperatively.

Methods The unusual clinical scenario of sacrifice of a tumor-infiltrated RLN was used to study real-time evolution of RLN injury caused by mechanical distention. The ipsilateral vagus nerve (VN) was continuously stimulated with a new stimulation probe, and changes in EMG response were correlated with the varying levels of stretch and traction.

Results Mechanical traction induced an intermittent depression of EMG amplitudes as a sign of impaired propagation of axon potentials or synaptic transmission. Prolonged

mechanical stress caused a long-lasting depression of EMG response. When the mechanical distention was relieved, neurotransmission was gradually restored, with reappearance of singular muscle depolarization of full magnitude interspersed between the barely detectable deflections in the EMG recording. These responses of full amplitude appeared with increasing frequency, until the regular continuous EMG pattern was completely restored.

Conclusions Only continuous VN stimulation serves to detect early changes in EMG response that indicate imminent danger to RLN functional integrity and alerts the surgeon to immediately correctable surgical actions, thus possibly preventing nerve damage or transforming damage into a reversible event.

Introduction

Several techniques for intraoperative recurrent laryngeal nerve (RLN) monitoring in thyroid surgery have been described recently [1, 2]. With intermittent intraoperative neuromonitoring (IONM), however, the RLN is still at risk for damage any time between two stimulations, and, IONM does not provide information regarding imminent and incipient nerve damage that might alert the surgeon to avoid harmful preparative procedures.

Continuous vagus nerve (VN) stimulation, the new generation of nerve monitoring, potentially overcomes these drawbacks of intermittent neurostimulation [3–5].

It is hypothesized that loss of electromyogram (EMG) signal (LOS) is preceded by specific alterations of waveforms (e.g., amplitude [AMP], latency [LAT]) that indicate imminent RLN injury.

The present unusual clinical scenario of intentional sacrifice of a tumor infiltrated RLN by locally advanced

R. Schneider · K. Lorenz · H. Dralle
Department of General, Visceral, and Vascular Surgery,
Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany

R. Schneider (✉)
Department of General, Visceral, and Vascular Surgery, Medical
Faculty, University of Halle-Wittenberg, University Hospital,
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle, Germany
e-mail: rick.schneider@uk-halle.de

C. Bures · M. Hermann
Department of Surgery, Kaiserin Elisabeth Spital,
Vienna, Austria

M. Freissmuth
Centre for Biomolecular Medicine and Pharmacology, Institute
of Pharmacology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Hürthle cell carcinoma of the thyroid is used to study in real time the evolution of RLN injury caused by mechanical distention.

Methods

In a 74-year-old man with an invasive oxyphilic thyroid carcinoma and normal preoperative vocal cord function a completion thyroidectomy including ipsilateral RLN resection and dissection of locoregional lymph nodes was performed in the Department of Surgery, Kaiserin Elisabeth Spital of Vienna. Intraoperative electrophysiological changes preceding nerve resection were recorded with a flexible vagal loop-electrode, which allowed for continuous neuromonitoring.

Vagus loop electrode details and setup

Intraoperative electrophysiological changes preceding nerve resection were recorded with a highly flexible vagus

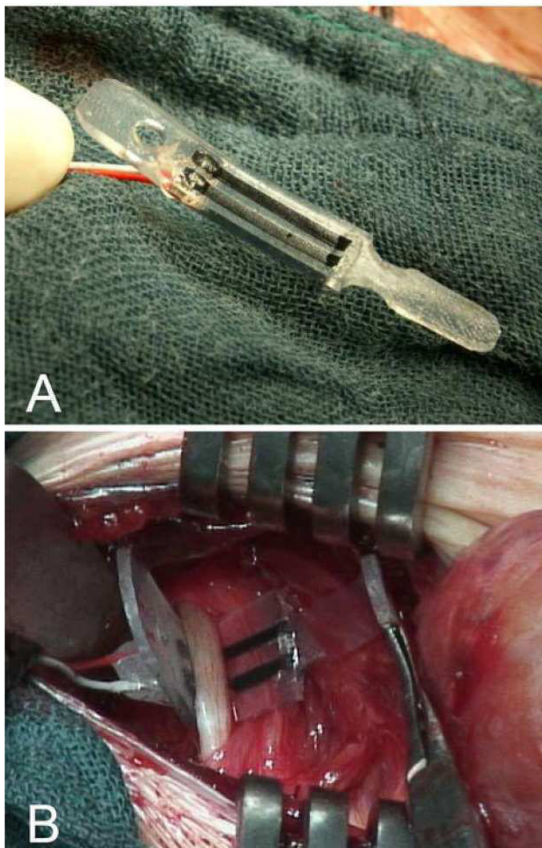


Fig. 1 Flexible loop-electrode for intraoperative continuous vagus nerve stimulation (a) and surgical implantation to the vagus nerve by pulling the open end with a clamp through the hole (b)

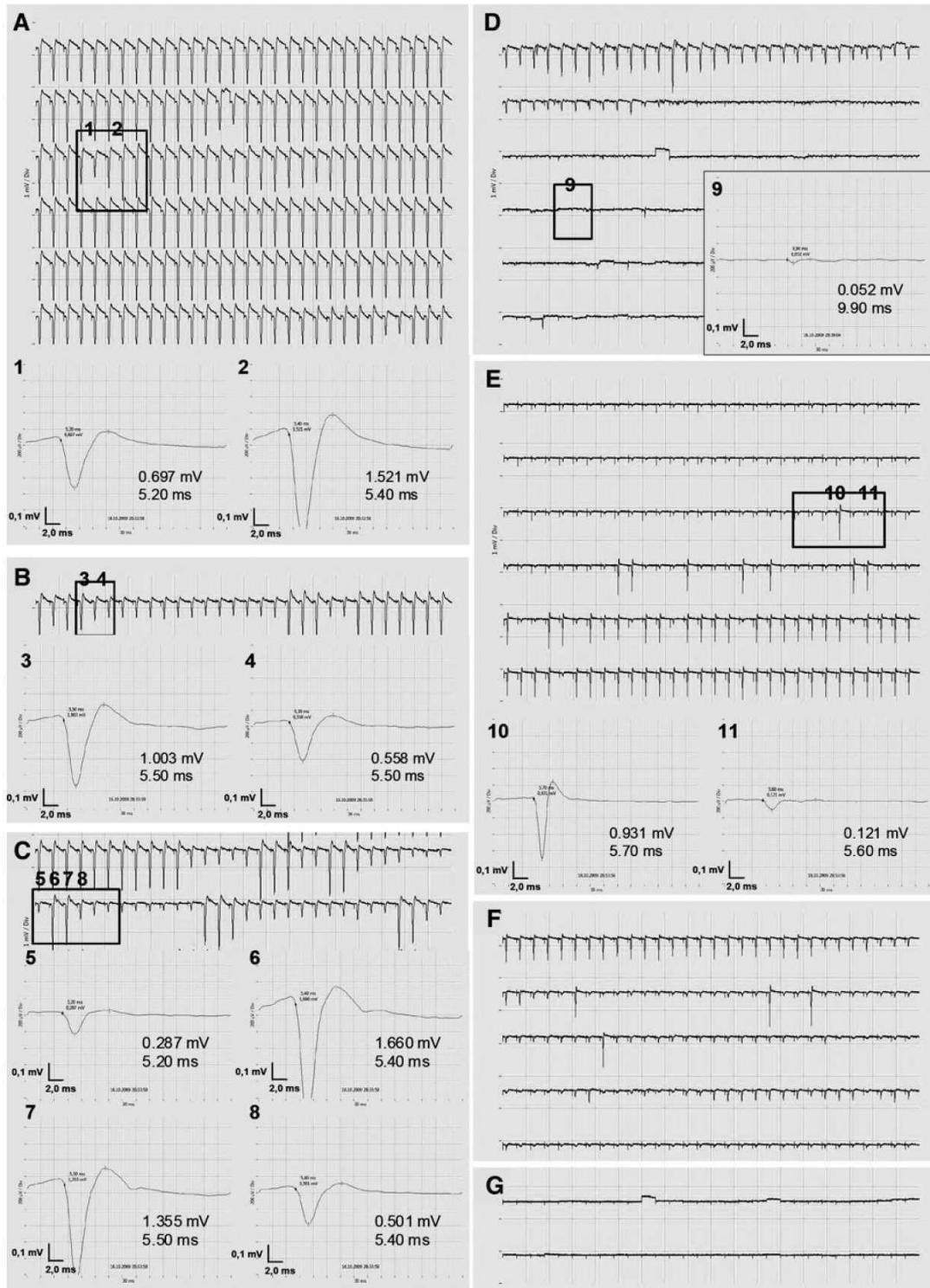
Fig. 2 Electromyographic (EMG) responses during real-time monitoring. **a–g** Original traces from different periods. **a–e** EMG responses from boxed areas are displayed a higher resolution in the bottom row of panels **a–c** and **e**, and a *inset* in panel **d** (numbers 1–11 in panels correspond to the higher resolution EMGs). **a** EMG before mechanical traction on the RLN (1, 2). **b** EMG after forced traction of RLN: rundown of signal amplitude and modest increase in latency (3, 4). **c** Subsequent episodes with low (5, 8) and high amplitude (6, 7) with stable latency (5–8) as signs of impaired nerve conduction. **d** Loss of EMG signals induced by prolonged mechanical nerve distension; *inset* (9) with magnified EMG trace to illustrate reduced amplitude and increased latency. **e** Recovery of EMG responses upon release of mechanical stress with fluctuation in amplitude and persistent increase in latency (10, 11). **f** Rundown of EMG signal in thyroidectomy after occasional recovery of EMG response, presumably coincided with periods imposing low/no mechanical stress on RLN. **g** Complete loss of signal after nerve transection

loop-shaped electrode (Fig. 1a) that allowed for continuous neuromonitoring. In cooperation with Dr. Langer Medical GmbH (Waldkirch, Germany), the electrode was designed as a hybrid bipolar electrode consisting of at least two medical-grade electrically conductive silicone rubber electrodes embedded in a medical-grade elastomer with connecting wire. The footswitch-system VANESSA (Dr. Langer Medical) allows for combined use of a conventional handheld stimulation probe (AMP 5.0 mA, pulse width 200 μ s, frequency 3 Hz) and vagus electrode as a component of a real-time monitoring system AVALANCHE XT (Dr. Langer Medical) [4], using transligamentary bipolar needle electrodes for registration of EMG signals from the vocal cords.

Surgically, the VN was dissected over a distance of about 1.5 cm. The loop-electrode was threaded in atraumatic and tension-free fashion around the VN by pulling the open end through the small hole of the loop (Fig. 1b). Stimulation pulses (rectangular 1 mA current, pulse width 200 μ s, frequency 3 Hz) were generated by AVALANCHE XT.

Results

Homogeneous and stable EMG signals were recorded with AMP (median 1.306 mV [range 0.697–1.521]) and LAT (median 5.36 ms [range 5.10–5.40]) (Fig. 2a) [6]. Forced traction on the thyroid resulted in mechanically induced distention of the RLN. Concomitantly, variations in EMG recordings were observed with a gradual decrease in AMP (1.003–0.558 mV) and a modest increase in LAT (5.50 ms) (Fig. 2b). This was followed by episodes with low (0.287 mV) and high AMP (1.660 mV). Latency (5.40–5.50 ms) remained stable (Fig. 2c). Intermittent depression of AMP suggested that mechanical distention of the RLN impaired propagation of axon potentials or synaptic transmission in a reversible manner. The effect of



prolonged mechanical distention was tested by subjecting the RLN to continuous mechanical distention over a period of about 5 min. This led to a rapid decrease of muscle response (Fig. 2d): within 18 s, EMG signals declined to barely detectable levels (AMP 0.052 mV, LAT 9.90 ms). This indicated that conduction by RLN and/or synaptic transmission had been disrupted. Mechanical nerve distention was stopped 20 s after LOS, and recovery of muscle contractions was monitored over the next 15 min. A pertinent trace is shown in Fig. 2e: for the first 10 min, signals of very low AMP could be observed. Thereafter, occasional signals of normal AMP (0.931 mV, Fig. 2e, bottom panel) reappeared, but alternated with responses of low AMP (0.121 mV, Fig. 2e, bottom panel). Of interest, during the recovery period there was an increase in LAT (5.60–5.70 ms, Fig. 2e, bottom panel). Eventually, after 4 min, the AMP of EMG response completely recovered, but LAT remained prolonged (Fig. 2e, bottom row).

Subsequently, EMG during repeated mechanical distention of RLN was monitored. As expected, these manipulations produced signal decrease interspersed by occasional transient recoveries. These presumably reflected transient release of traction forces during surgical manipulations of the thyroid (Fig. 2f). Finally, the RLN was transected and this eliminated EMG signals (Fig. 2g). This LOS incidentally documents that the current delivered by electrode is confined to the nerve and rules out the possibility that current spreads through the adjacent tissues and evokes an electrical field potential that depolarizes the muscle.

Accordingly, postoperative laryngoscopy revealed paralysis of the ipsilateral right vocal cord, but the patient did not experience discomfort in breathing or airway insufficiency. Logopedic therapy and voice training were initiated, and hoarseness disappeared within a few weeks after surgery. The patient remains tumor-free to the last follow-up, i.e., 36 months after operation.

Discussion

In thyroid surgery there are two types of surgical RLN injuries: First are direct lesions by clamping, ligature entrapment, or electrothermal injury. These can be minimized by refined surgical technique. Second, nerve injury can result from traction forces imposed by stretching or distortion. These kinds of injuries cannot be eliminated, because thyroid tissue must be mobilized in an appropriate way prior to resection [7, 8]. In addition, the latter type of nerve injury is very difficult to predict by conventional intermittent IONM. As previously shown, continuous vagus monitoring is technically feasible: stable and reliable EMG signals are recorded and anatomical variations in nerve branching do not confound measurements [3–5].

In one of our patients, an unavoidable unilateral oncological nerve resection provided a rare opportunity to study mechanical RLN injury and the extent to which neural transmission—and hence EMG responses—recovered. To the best of our knowledge, this issue has not been addressed in a human individual before. While studies in experimental animals provide a proof-of-principle—i.e., they show that traction and other forms of mechanical stress impair signal transmission from RLN to vocal cord muscles with characteristic electrophysiological alterations of EMG signals [5]—it is difficult to transfer these findings to surgery in humans. If traction was applied to the thyroid, tension imposed on the RLN resulted first in alternating episodes of EMG responses with low and high amplitudes. Persistent mechanical distention resulted in progressive loss of EMG signals, which eventually were so low in amplitude that they were barely detectable. In agreement with previous results of changes in amplitude (diminished by 40–60 %), these were more pronounced than those in the latency period (extended by 15 %) [5].

When mechanical distention was relieved, neurotransmission was gradually restored with reappearance of singular muscle depolarizations of full magnitude interspersed between barely detectable deflections in EMG recording. These responses of full amplitude appeared with increasing frequency, until the regular continuous EMG pattern was completely restored. As described in the literature, exposure of the lateral part of the thyroid lobe by retraction resulted in reduction of amplitude by more than 60 %, which was completely reversible by relieving strain on the nerve [3].

This RLN injury was caused by traction on the thyroid, which may lead to indirect injury by stretching Berry's ligament at the entrance to the larynx during operation [8]. The anterior motor branch of an RLN bifurcating near the ligament of Berry is particularly at risk of traction injury. The mechanistic basis for stretch-induced axonal trauma is thus far poorly understood. Tissue composition, in particular the collagen fibers in the perineurium, is expected to modify the impact of mechanical stress on the RLN. Mechanical trauma can cause ruptures of the cell membrane or damage to the myelin sheath. In vitro, calcium entry in mechanical stretched axons initiates changes that lead to long-lasting axonal damage [9, 10]. These experimental studies indicate that there are early potentially reversible alterations in the axons and delayed changes that result in axotomy. Recovery from axotomy is expected to be slow, because it requires sprouting of a new neurite extension. This process may underlie recovery from transient vocal cord palsy. In contrast, short-term changes are predicted to block nerve conduction by shifting membrane potential to more positive values leading to “stunned” RLN, which are temporarily nonresponsive to nerve

stimulation [5, 8]. The shifting of Na⁺-channels from inactive to resting state allows for reappearance of nerve conduction and thus of an electrically triggered EMG response. In this hypothetical scenario, prolonged stretching aggravates the accumulation of intracellular Na⁺ and thus delays recovery. Because the Na⁺/K⁺-pump is not fully active because of the decline in ATP-production, an EMG response of normal magnitude may be followed by a period in which conduction is blocked. This may account for the intermittent responses seen in our recordings (see Fig. 2d). We stress that this hypothetical explanation is simplistic because it does not take into account possible changes at the neuromuscular junction. If the accumulation of intra-axonal Na⁺ spreads into the presynaptic specialization, it dissipates the driving force for choline reuptake and thus slows re-synthesis of acetylcholine. The resulting depletion of vesicular acetylcholine stores can be envisaged to contribute to nerve fatigue, and thus to intermittent EMG responses.

Conclusions

The clinical scenario presented here demonstrates that continuous intraoperative neuromonitoring can detect an imminent failure of the RLN by providing the pertinent EMG signal. The initial depression of the EMG response ought to trigger prompt removal of the underlying cause (i.e., mechanical distention of the thyroid tissue, and hence of the affected RLN). The imminent mechanical (or other) injury is initially reversible. Therefore, real-time continuous intraoperative vagus monitoring is likely to increase the safety margin, particularly in technically demanding surgical procedures.

Acknowledgments The authors are grateful to Andreas Langer and Daniel Haberstroh from Dr. Langer Medical GmbH, Waldkirch, Germany, for technical and material support.

References

1. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M (2004) Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 240:9–17
2. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H et al (2011) Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 121:1–16
3. Ulmer C, Koch KP, Seimer A et al (2008) Real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve: an observational clinical trial. *Surgery* 143:359–365
4. Schneider R, Przybyl J, Hermann M et al (2009) A new anchor electrode design for continuous neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve by vagal nerve stimulations. *Langenbecks Arch Surg* 394:903–910
5. Schneider R, Przybyl J, Pliquett U et al (2010) A new vagal anchor electrode for real-time monitoring of the recurrent laryngeal nerve. *Am J Surg* 199:507–514
6. Lorenz K, Sekulla C, Schelle J et al (2010) What are normal quantitative parameters of intraoperative neuromonitoring (IONM) in thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 395:901–909
7. Dralle H, Sekulla C, Haerting J et al (2004) Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 136:1310–1322
8. Chiang FY, Lu IC, Kuo WR et al (2008) The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery—the application of intraoperative neuromonitoring. *Surgery* 143:743–749
9. Staal JA, Dickson TC, Gasperini R et al (2010) Initial calcium release from intracellular stores followed by calcium dysregulation is linked to secondary axotomy following transient axonal stretch injury. *J. Neurochem* 112:1147–1155
10. Nave K (2010) Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature* 468:244–252

8.5 Originalarbeit 5

Operative Strategie bei geplanter bilateraler Thyreoidektomie und Verlust des Neuromonitoring-Signals auf der erstoperierten Seite

Der Chirurg [zur Publikation angenommen]

1 **Operative Strategie bei geplanter totaler Thyreoidektomie und Verlust des Neuromonitoring-**

2 **Signals auf der erstoperierten Seite**

3 **Surgical strategy during intended total thyroidectomy after loss of the EMG signal on the first side**

4 **of resection**

5 R. Schneider, K. Lorenz, C. Sekulla, A. Machens, P. Nguyen-Thanh, H. Dralle

6 Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Martin-Luther-

7 Universität, Halle/Saale

8

9

10

11 Wörter: 3093

Tabellen: 4

Abbildungen: 1

12

13 Korrespondenzadresse

14 Dr. med. Rick Schneider

15 Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-,

16 Viszeral- und Gefäßchirurgie,

17 Martin-Luther-Universität,

18 Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle/Saale

19 Email: Rick.Schneider@uk-halle.de

20

21

22

23 **Zusammenfassung**

(Wörter 292)

24 **Hintergrund:** Ziele des intraoperativen Neuromonitoring (IONM) in der Schilddrüsenchirurgie sind die
25 zweifelsfreie Identifikation des Rekurrensnervens und die Erkennung von Nervenfunktionsstörungen, die
26 zu einer postoperativen Stimmlippenparese (SLP) führen, jedoch allein auf Grundlage der visuellen
27 Beurteilung eines strukturell intakten Nervens nicht vorhersehbar sind. Da zirka ein Drittel des
28 Signalverlustes (SV) nicht mit einer postoperativen SLP einhergehen, wird die Frage des Strategiewechsels
29 bei geplant totaler Thyreoidektomie und SV auf der ersten Seite kontrovers diskutiert.

30 **Patienten und Methoden:** In diese unizentrische retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlos-
31 sen, die in der Zeit vom 01.04.2010 bis 31.07.2012 mit der Intension einer bilateralen Thyreoidektomie
32 unter routinemäßigem Einsatz des IONM operiert wurden. Die Rate passagerer und permanenter SLP pro
33 Patient wurde hinsichtlich des in Abhängigkeit vom Neuromonitoring-Ergebnis der ersten Seite gewählten
34 operativen Vorgehens analysiert: Gruppe 1 (G1): Operationen ohne SV; Gruppe 2 (G2): Operationen mit
35 SV und kontralateraler Hemithyreoidektomie; Gruppe 3 (G3): Operationen mit SV und kontralateral
36 subtotaler Resektion; Gruppe 4 (G4): Operationen mit SV ohne kontralaterale Resektion.

37 **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 1049 konsekutive Patienten (2086 Risikonerven) in die Analyse
38 eingeschlossen. Bei 27 Patienten (2,6 %) trat ein intraoperativer SV auf der erstoperierten Seite ein.
39 Bilaterale Paresen traten nicht auf. Passagere bzw. permanente unilaterale SLP fanden sich in 2,5 % bzw.
40 0,4 % und verteilten sich wie folgt: G1: 0,5 % bzw. 0; G2: 64 % bzw. 9,1 %; G3: 100 % bzw. 50 %; G4: 83 %
41 bzw. 8,3 %.

42 **Schlussfolgerungen:** Bei pathologischem Elektromyogramm besteht ein fast 80 %-iges Risiko für eine
43 frühpostoperative Rekurrensparese. Daher muss bei Signalverlust auf der ersten Seite das geplante
44 bilaterale Vorgehen sehr genau in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankung des
45 Patienten und der Expertise des Operateurs abgewogen werden. Da sich über 80 % dieser Nerven-
46 funktionsstörungen vollständig zurückbilden ist ein zweizeitiges Vorgehen unbedingt zu empfehlen.

47

48 **Schlüsselwörter**

49 Intraoperatives Neuromonitoring; Stimmlippenparese; Rekurrensparese; Signalverlust; Schilddrüse

50

51 **Abstract** (Words 298)

52 **Background:** Unambiguous identification of the recurrent laryngeal nerve and detection of neural
53 dysfunction giving rise to postoperative vocal cord palsy (VCP) is the principal objective of intraoperative
54 neuromonitoring (IONM) in thyroid surgery. Because intraoperative loss of the EMG signal (LOS) does not
55 result in VCP in one third of patients, controversy surrounds the issue of whether a change in strategy is
56 needed in planned total thyroidectomy after LOS on the first side of resection.

57 **Patients and Methods:** This was a retrospective institutional study of 1049 consecutive patients (2086
58 nerves at risk) with intended bilateral thyroid surgery operated on between April 2010 and July 2012 with
59 the use of IONM. Analyzed were the rates of temporary and permanent VCP based on IONM results of the
60 first side of resection and the extent of contralateral resection for completion: group 1 (G1) resection
61 without LOS; group 2 (G2) resection with LOS and contralateral thyroidectomy; group 3 (G3) resection
62 with LOS and contralateral subtotal resection; group 4 (G4) resection with LOS without any contralateral
63 resection.

64 **Results:** LOS on the first side of resection was noted in 27 patients (2.6 %). All VCPs were unilateral. The
65 rates of temporary and permanent VCP were 2.5 % and 0.4 % overall, specifically: G1: 0.5 % and 0; G2: 64
66 % and 9.1 %; G3: 100 % and 50 %; G4: 83 % and 8.3 %, respectively.

67 **Conclusions:** Because an abnormal intraoperative electromyogram carries an 80 % risk for early
68 postoperative RLN palsy the initial plan of bilateral surgery needs to be critically reviewed after LOS has
69 occurred on the first side of resection, taking into account the underlying thyroid disease of the patient
70 and surgeon expertise. Because more than 80 % of affected nerves will fully recover after the operation,
71 staged completion thyroidectomy is recommended.

72

73 **Keywords**

74 Intraoperative neuromonitoring; vocal cord palsy; RLN palsy; loss of signal, thyroid

75

76

77

78

79 EINLEITUNG

80 Die Tracheotomie infolge bilateraler Stimmlippenparese (SLP) ist eine der meistgefürchtetsten
81 Komplikationen in der Schilddrüsenchirurgie. Obwohl sich das intraoperative Neuromonitoring
82 (IONM) zur Funktionskontrolle des N. laryngeus recurrens (NLR) als Goldstandard durchgesetzt hat,
83 lassen sich dennoch unerwartete intraoperative Ausfälle des EMG-Signals (Signalverlust, SV) nicht
84 vermeiden [5, 17, 20].

85 Allerdings ist die Vorhersage der frühpostoperativen Stimmlippenfunktion aufgrund eines
86 überwiegend niedrigen und sehr variablen positiven prädiktiven Wertes von 10 - 90 % für das IONM
87 ungenau [9, 12]. Dieser Mangel an diagnostischer Präzision sowie die prinzipielle Möglichkeit der
88 intraoperativen Normalisierung des EMG-Signals als Ausdruck einer sich erholenden NLR-Funktion
89 lässt Zweifel laut werden an dem weithin favorisierten Strategiewechsel mit Beendigung der
90 Operation auf der betroffenen Seite bei SV und intendiertem bilateralem Vorgehen.

91 Basierend auf den Erfahrungen eines Zentrums für endokrine Chirurgie soll in der vorliegenden
92 Arbeit die intraoperative Resektionsstrategie bei geplanter totaler Thyreoidektomie und SV auf der
93 erstoperierten Seite einer kritischen Analyse unterzogen werden mit dem Ziel, in Abhängigkeit von
94 der zu erwartenden frühpostoperativen Stimmlippenfunktion einen Therapiealgorithmus zu
95 entwickeln.

96

97 PATIENTEN UND METHODEN

98 In die vorliegende unizentrische retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die in
99 der Zeit vom 01.04.2010 bis 31.07.2012 mit der Intension einer bilateralen Thyreoidektomie unter
100 routinemäßigem Einsatz des IONM operiert wurden. Ausgehend von einer prospektiv erhobenen
101 IONM-Datenbank erfolgte die Analyse der intraoperativen, elektrophysiologischen und klinischen
102 Daten. Alle operativen Eingriffe erfüllten den Therapiestandard mit Beginn der Resektion auf der
103 befunddominanten Seite sowie routinemäßigem IONM (NIM 3.0, Medtronic, Jacksonville, FL, USA)
104 mit standardisierter Stimulation des Vagus- und Rekurrensnerven vor (V1 und R1) und nach

105 Resektion (R2 und V2) unter ausschließlicher Anwendung von Tubusklebeelektroden. Ein
106 pathologisches EMG-Signal wurde als SV mit einer Amplitude $< 100 \mu\text{V}$ definiert [17].
107 Hinsichtlich des in Abhängigkeit vom Neuromonitoring-Ergebnis der ersten Seite gewählten
108 operativen Vorgehens wurden 4 Gruppen definiert:

- 109 Gruppe 1 (G1), Operationen ohne SV;
- 110 Gruppe 2 (G2), Operationen mit SV und kontralateraler Hemithyreoidektomie;
- 111 Gruppe 3 (G3), Operationen mit SV und kontralateral subtotaler Resektion;
- 112 Gruppe 4 (G4), Operationen mit SV und keiner kontralateralen Resektion.

113 Im Falle eines SV und erfolgtem Ausschluss eines gerätetechnischen Defektes wurden nach
114 klinikinternem Schema Kortikoide (1000 mg Methylprednisolon) als Einmalgabe intravenös appliziert.
115 Bei allen Patienten wurde am zweiten postoperativen Tag die Stimmlippenfunktion
116 videolaryngoskopisch kontrolliert [6]. Im Falle einer frühpostoperativen SLP (Minderbeweglichkeit
117 oder Stillstand) erfolgten weitere Kontroll-Laryngoskopien 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach
118 der Operation. Bestanden SLP länger als sechs Monate wurden diese als permanent bezeichnet.
119 Die Rate der passageren und permanenten SLP pro operierten Patienten wurde analysiert und ein
120 Therapiealgorithmus erstellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Stimmlippenpareesen in den
121 Untergruppen (G1-4) wurden ausschließlich Einzelfallanalysen durchgeführt.

122

123 **ERGEBNISSE**

124 *Demographie, Histopathologie, Morbidität*

125 Es wurden insgesamt 1049 Patienten (2086 Risikonerven) mit geplanter totaler Thyreoidektomie und
126 intakter präoperativer Stimmlippenfunktion in diese Untersuchung eingeschlossen.
127 In Gruppe 1 mit regelrechtem intraoperativen EMG-Signal war der Anteil der Frauen 2,4-fach erhöht.
128 Das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren. Das Verhältnis der Primäreingriffe gegenüber
129 Rezidiveingriffen war 6:1. Histopathologisch dominierten benigne Strumen (645, 63 %), gefolgt von
130 M. Basedow / Autoimmunthyreoiditiden (188, 18 %) und Schilddrüsenkarzinomen (189, 19 %). Trotz

131 intaktem IONM wurden 5 (0,5%) frühpostoperative SLP der erstoperierten Seite, jedoch keine
132 permanente SLP diagnostiziert.

133 Ein SV auf der erstoperierten Seite der Gruppen 2-4 trat bei 27 Patienten (2,6 %) auf. Dabei war der
134 Anteil der Frauen 4,4-fach erhöht. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren. Das Verhältnis der
135 Primäreingriffe gegenüber Rezidiveingriffen betrug 6:1. Das Spektrum der Schilddrüsenerkrankungen
136 war wie folgt: 18 (67 %) benigne Strumen, 3 (11 %) M. Basedow / Autoimmunthyreoiditiden (AIT), 5
137 (18 %) Schilddrüsenkarzinome und 1 (4 %) Plattenepithelkarzinom der Trachea. Es wurden in den
138 Gruppen 2-4 mit SV auf der erstoperierten Seite 21 ipsilaterale frühpostoperative (78 %) SLP
139 diagnostiziert, von denen sich 4 (15 %) nicht zurückbildeten.

140 Insgesamt lag die Pareserate der passageren SLP der erstoperierten Seite bei 2,5 %, wovon 0,4 %
141 persistierten.

142 Eine detaillierte Darstellung der Daten findet sich in den Tabellen 1 und 2.

143

144 *Intraoperative Signalverlust-spezifische Befunde*

145 Bei 16 (60%) von 27 Patienten (Tab. 1) mit SV auf der ersten Seite (Gruppen 2-4) lag bei anatomisch
146 intaktem Nerven keine segmentale Beeinträchtigung der Nervenleitfähigkeit vor. Daher wurden
147 diese Nervenfunktionsstörungen als globale Typ 2-Läsionen eingeordnet. Ein Stimulationssignal war
148 weder über dem ipsilateralen N. vagus (V2) noch über dem NLR (R2) auslösbar.

149 Bei den verbleibenden 11 Patienten (40%) wurde bei ebenfalls anatomisch intaktem NLR eine
150 segmentale elektrophysiopathologische Nervenschädigung festgestellt. In absteigender Häufigkeit
151 waren der Bereich der Kreuzungsstelle mit der A. thyroidea inferior (P2: 55 %), zwischen der
152 Kreuzungsstelle und der laryngeotrachealen Eintrittsstelle (P1: 27 %) oder proximal der
153 Kreuzungsstelle und des Abgangs aus dem N. vagus (P3: 18 %) betroffen. Distal der segmentalen
154 Schädigung konnte ein regelrechtes EMG-Signal (R2) mit der handgeführten Sonde stimuliert
155 werden. Proximal der Läsion als auch am N. vagus (V2) war hingegen kein EMG-Signal auslösbar.

156 In 85 % der Fälle konnte eine chirurgische Ursache für den SV identifiziert werden: in 74 %
157 Traktionsschaden, in 7 % bipolare Koagulation in Nervennähe, und in 4 % eine langstreckige
158 Neurolyse. In den übrigen Fällen (15 %) war keine Ursache zu eruieren (Tabelle 1).
159
160 *Intraoperatives Vorgehen nach Signalverlust der 1. Seite*
161 Die initiale Vagusamplitude (V1) lag im Mittelwert bei $782 \pm 600 \mu\text{V}$. Die abschließende ipsilaterale
162 Vagusamplitude (V2) nach Signalverlust auf der 1. Seite betrug im Mittelwert $23 \pm 40 \mu\text{V}$. Ein
163 gerätetechnischer Defekt bzw. eine Dislokation der Tubus-Klebelektroden wurde durch Stimulation
164 des kontralateralen N. vagus ($V1_{\text{kontralateral}}$) mit einer mittleren Amplitude von $689 \pm 532 \mu\text{V}$
165 ausgeschlossen.
166 Bei 16 von 27 Patienten wurde keine oder nur eine eingeschränkte Resektion auf der Gegenseite
167 durchgeführt mit 14 frühpostoperativen ipsilateralen SLP, wovon 3 permanent waren (Tab. 2 und 3).
168 Neun von 12 Patienten mit einseitiger Beendigung der Resektion wurden erfolgreich und
169 komplikationslos zweizeitig komplettiert. Bei den verbleibenden 11 Patienten wurde die Gegenseite
170 wie geplant reseziert und 7 frühpostoperative bzw. 1 permanente ipsilaterale SLP diagnostiziert.
171 Bilaterale Paresen traten nicht auf (Tab. 2).
172 Die gruppenspezifischen Details sind in Tabelle 3 dargestellt:
173 G1 Bei 5 Patienten wurde die Resektion wie geplant als bilaterale Thyreoidektomie durchgeführt.
174 Intraoperativ ergab sich kein Hinweis auf eine Funktionsbeeinträchtigung des NLR bei einer
175 mittleren initialen Vagusamplitude (V1) von $900 \pm 452 \mu\text{V}$ und mittleren finalen ipsilateralen
176 Vagusamplitude (V2) der 1. Seite von $380 \pm 152 \mu\text{V}$. Indikationen für die Operation waren mit
177 Ausnahme eines feinnadelpunktionszytologisch gesicherten PTC in allen Fällen benigne
178 Knotenstrumen, darunter eine Rezidivstruma. Histopathologisch wurde das papilläre
179 Schilddrüsenkarzinom (PTC) bestätigt und 4 benigne Knotenstrumen diagnostiziert.
180 Überraschend zeigten diese 5 Patienten eine passagere SLP mit einer mittleren Erholungszeit
181 der Stimmlippenfunktion von 145 ± 52 Tagen.

- 182 G2 Bei 11 Patienten (41 %) wurde die geplante Resektionstrategie beibehalten und trotz SV der
183 erstoperierten Seite eine totale Thyreoidektomie aufgrund malignitätssuspekter Befunde oder
184 des ausdrücklichen Patientenwunsches nach einseitiger Resektion durchgeführt. Hierbei
185 handelte es sich um 8 Primäreingriffe mit 5 sehr großen bilateralen Knotenstrumen, 2
186 hochfloriden M. Basedow mit endokriner Orbitopathie und 1 tracheainfiltrierenden
187 Schilddrüsenkarzinome sowie 3 Rezidiveingriffe mit 2 großen bilateralen Rezidivstrumen und 1
188 bilateralen Tumor- und Weichgewebsrezidiv eines follikulären Schilddrüsenkarzinoms (FTC).
189 Histopathologisch wurden 2 inzidentelle Schilddrüsenkarzinome (1 PTC und 1 gering
190 differenziertes Schilddrüsenkarzinom), 1 FTC-Rezidiv, 2 M. Basedow sowie 6 benigne
191 Knotenstrumen diagnostiziert. Bei dem Patienten mit Verdacht auf ein tracheainfiltrierendes
192 Schilddrüsenkarzinom erfolgte bei bilateralem Signalverlust die prophylaktische Anlage eines
193 passageren plastischen Tracheostomas. Histopathologisch wurde ein primäres
194 Plattenepithelkarzinom (PEC) der Trachea diagnostiziert. Postoperativ zeigten sich 6 passagere
195 und 1 permanente SLP sowie 4 regelrechte Stimmlippenfunktionen (darunter der Patient mit
196 dem PEC der Trachea). Die passageren Paresen erholten sich im Mittel nach 92 ± 33 Tagen.
- 197 G3 Bei 4 Patienten (15 %) wurden nach SV der erstoperierten Seite bei ausnahmslos benignen
198 Knotenstrumen bzw. einer Hyperkalzitoninämie und Ersteingriffen die knotigen
199 Veränderungen der Gegenseite parenchymsparend als subtotale Resektion entfernt.
200 Histopathologisch wurden benigne Knotenstrumen bzw. eine C-Zell-Hyperplasie bestätigt. Zwei
201 Patienten zeigten eine passagere SLP mit einer mittleren Erholungszeit von 75 ± 8 Tagen. In
202 den beiden anderen Fällen war die SLP permanent.
- 203 G4 Bei 12 Patienten (44 %) wurde die geplante Resektionsstrategie aufgegeben, so dass die
204 Operation als ipsilaterale Hemithyreoidektomie beendet wurde. Hierbei lagen mit Ausnahme
205 eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in allen Fällen benigne
206 Schilddrüsenerkrankungen vor, davon 2 Patienten mit M. Basedow sowie ein weiterer Patient
207 mit Rezidivstruma. Histopathologisch wurden in 2 Fällen (darunter ein M. Basedow)

208 intrathyreoidal gelegene PTC, ein weiterer M. Basedow und 9 benigne Knotenstrumen
209 diagnostiziert. Ein MTC konnte histopathologisch nicht bestätigt werden. Frühpostoperativ
210 wurde bei 2 Patienten mit benigner Knotenstruma eine regelrechte Stimmlippenfunktion
211 nachgewiesen, so dass beide am 2. bzw. 3. postoperativen Tag komplikationslos zweizeitig
212 komplettiert werden konnten. Die restlichen 10 Patienten wiesen eine SLP der erstoperierten
213 Seite auf. Mit Ausnahme einer permanenten Parese normalisierte sich die
214 Stimmlippenfunktion nach einer mittleren Erholungszeit von 64 ± 29 Tagen. Nach 218 ± 187
215 Tagen wurde in 7 Fällen, darunter ein Patient mit Mikro-PTC, eine zweizeitige
216 Komplettierungsoperation komplikationslos durchgeführt. Im Rahmen der Komplettierung
217 konnte auch das MTC bestätigt werden. Die Patientin mit der permanenten SLP wünschte
218 aufgrund des weiterhin hochfloriden M. Basedows mit progredienter endokriner Orbitopathie
219 explizit und unter Inkaufnahme des Risikos der bilateralen Parese die
220 Komplettierungsoperation, die 131 Tage nach initialer OP komplikationslos durchgeführt
221 wurde. Die anderen Patienten haben sich bisher gegen eine Komplettierungsoperation
222 entschieden.

223

224 DISKUSSION

225 Die seltene, wenngleich gefürchtete Komplikation der postoperativen NLR-Parese im Allgemeinen
226 und die sich daraus ergebene Schwierigkeit, statistische Signifikanz zu erzielen erschweren es sehr,
227 den Nachweis der Überlegenheit des IONM zur Senkung der postoperativen Pareserate zu erbringen
228 [4, 23]. Barczynski et al. [2] zeigten in einer prospektiven randomisierten Studie an jeweils 1000
229 Risikonerven eine signifikante Überlegenheit des IONM in der Senkung der frühpostoperativen SLP-
230 Rate im Vergleich zur alleinigen optischen Nervendarstellung. Dabei war die Vagusstimulation (V1
231 und V2) der alleinigen NLR-Stimulation (R1 und R2) in Hinblick auf die Vorhersage der
232 postoperativen NLR-Funktion überlegen [2, 9].

233 Eine aktuelle deutschlandweite Umfrage unter 1119 chirurgischen Kliniken belegt eine Anwendung
234 des IONM in über 90 % aller Thyreoidektomien [10]. Eine routinemäßige Stimulation des N. vagus
235 kommt vor Resektion (V1) in 50 % und nach Resektion (V2) in 70 % der Fälle zur Anwendung. Auch
236 aktuell publizierte Zahlen aus den USA bestätigen die mittlerweile breite Akzeptanz des IONM in der
237 Schilddrüsenchirurgie [13]. In über 80 % aller befragten HNO- Kliniken sowie fast 50 % aller
238 chirurgischen Abteilungen kommt das IONM regelmäßig zum Einsatz.
239 Neben der Erhöhung der intraoperativen Sicherheit und Erleichterung des operativen Procedere
240 insbesondere bei Hochrisikoeingriffen, kommen in Deutschland immer mehr medizinrechtliche
241 Aspekte zum Tragen, insbesondere in Hinblick auf die Vermeidung von Befunderhebungsfehlern, die
242 argumentativ für den Entscheid des Einsatzes des IONM sprechen [1, 8].
243 Daraus ergeben sich zwei wesentliche Anforderungen an den Operateur: 1. Einen versierten Umgang
244 mit der Neuromonitoring-Technologie, und 2. die intraoperative Anpassung der Resektionsstrategie
245 im Falle eines SV auf der erstoperierten Seite.

246

247 *Intraoperativer Signalverlust und Fehlersuche*

248 Wenngleich pathophysiologisch noch nicht hinreichend verstanden, werden in der aktuellen Literatur
249 zwei verschiedene, elektrophysiologisch eindeutig voneinander zu unterscheidende „Läsionen“ am
250 anatomisch unversehrten NLR diskutiert [17, 20]. Im Gegensatz zur globalen Nervenschädigung (Typ
251 2), kann bei der segmentalen Verletzung (Typ 1) ein elektrophysiologisch verändertes Segment mit
252 regelrechter Stimulierbarkeit distal der Läsion lokalisiert werden. Es gibt Hinweise auf einen direkten,
253 segmentalen Schädigungsmechanismus bei Typ 1-Verletzungen, verursacht durch mechanische
254 (instrumentell verursachte Zug- und Kompressionskräfte, Scherbewegungen sowie Ligaturen) oder
255 thermische Noxen (bipolare Koagulation) am oder in unmittelbarer Nähe des NLR. Indirekte
256 Traktionskräfte werden als wahrscheinliche Ursache für einen globalen Stimulationsausfall diskutiert
257 [19]. In dieser Arbeit lag der Anteil segmentaler Schädigungen bei 40 % und der globalen Ausfälle bei
258 60 %. Die wenigen Literaturangaben zur Häufigkeit von Typ 1- bzw. 2- Verletzungen schwanken

259 zwischen 25 - 69 % bzw. 31 - 75 % [20, 21]. Als Ursachen konnten bei fast 80 % der Fälle
260 mechanische Faktoren (Traktion und Neurolyse) aufgedeckt werden, während nur 7 % der Fälle
261 durch bipolare Koagulation verursacht wurden. In 15 % der Fälle blieb die Ursache unklar. Eigene
262 Untersuchungen unter Anwendung des kontinuierlichen Neuromonitoring zeigen ebenfalls in 80 %
263 der Fälle unter Echtzeit-EMG-Analyse Traktion als auslösenden Faktor eines drohenden SV [20].
264 Nahezu alle Typ 2-Schädigungen waren in dieser Studie traktionsbedingt, nur in Ausnahmefällen ließ
265 sich keine Ursache eruieren. Bei den segmentalen Nervenläsionen wurden Schädigungen neben
266 Traktion auch durch bipolare Koagulation verursacht, zu mehr als 80 % im Bereich der
267 Kreuzungsstelle des Nervens mit der A. thyroidea inferior oder distal davon bis nahe des
268 laryngotrachealen Nerveneintritts. Dabei erscheint die anatomische Region des Ligamentum
269 thyrohyoideum laterale (Berry-Ligament) eine Prädilektionsstelle für eine Funktionsstörung des NLR
270 zu sein, insbesondere bei früher extralaryngealer Teilung mit deutlich erhöhter Vulnerabilität der im
271 anterioren Ast verlaufenden Motoneurone [5, 19, 22].
272
273 Bei einem ipsilateral regelrecht ableitbaren Stimulationssignal und -EMG des N. vagus nach Resektion
274 des Schilddrüsenlappens ist die Vorhersage einer intakten postoperativen NLR-Funktion mit 92 - 100
275 % sehr hoch. Im Gegensatz dazu ist der positive prädiktive Wert niedrig und rangiert zwischen 10 -
276 90 % [9]. Dieser hohe Anteil an falsch positiven Befunden – SV und regelrechte frühpostoperative
277 NLR-Funktion – kann durch eine umfassende intraoperative Fehlersuche günstig beeinflusst werden.
278 Wie von der International Intraoperative Monitoring Study Group empfohlen, wird die systematische
279 Überprüfung des IONM-Systems bei SV anhand eines Fehlerbehebungsalgorithmus vorgenommen
280 [17]. Bei auslösbarem Zucken der ipsilateralen Kehlkopfmuskulatur durch Nervenstimulation
281 („laryngeal twitch“) und bei ebenfalls nicht stimulierbarem kontralateralen N. vagus muss eine
282 technische, im Bereich des Messvorganges zu suchende Störung vorliegen. Bei Fehlen des
283 ipsilateralen „laryngeal twitch“ sollte eine technische Störung im Bereich des Stimulationsvorganges
284 ausgeschlossen werden. Das Ausbleiben des ipsilateralen „laryngeal twitch“ trotz regelrecht

285 stimulierbaren kontralateralen N. vagus zeigt eine echte Funktionsstörung des ipsilateralen NLR an.
286 Voraussetzung für diese Feststellung ist ein initial intaktes EMG mit einer Amplitude (V_1) über 100
287 μV , die in dieser Studie mit 782 μV sogar oberhalb der quantitativen IONM-Werte der Literatur liegt
288 [14]. Der Nachweis eines kontralateral intakten EMG mit einer Amplitude ($V_{1\text{kontralateral}}$) von 689 μV
289 sowie der hohe Anteil 80 % richtig positiver Ergebnisse – SV und frühpostoperative SLP – in dieser
290 Arbeit bestätigt die Funktionsfähigkeit des IONM-Equipments sowie dessen korrekte Anwendung.

291

292 *Intraoperativer Strategiewechsel nach Signalverlust der erstoperierten Seite*

293 Ein SV bei anatomisch intaktem NLR wirkt sich bei geplantem einseitigen Vorgehen bzw. bei
294 Auftreten auf der zweiten Seite bei bilateralem Vorgehen letztlich nicht auf die operative
295 Resektionsstrategie aus. Ganz anders ist die Lage bei SV der erstoperierten Seite bei geplanter
296 bilateraler Thyreoidektomie. Unverzichtbar ist das IONM für die weitgehende Ausschaltung des
297 Risikos einer beidseitigen SLP [3, 7]. Wie kürzlich gezeigt, konnte der Anteil der bilateralen SLP bei SV
298 der erstoperierten Seite und Beendigung der OP ohne kontralaterale Resektion signifikant ($p=0,017$)
299 reduziert werden [15]. So würden 94 % der Chirurgen von 1119 deutschlandweit befragten Kliniken
300 ihre Resektionsstrategie bzgl. der zweiten Seite nach SV auf der erstoperierten Seite ändern: 85 %
301 würden die Resektion definitiv mit der ersten Seite beenden bzw. 9 % ein vermindertes
302 Resektionsausmaß der kontralateralen Seite anstreben, während nur 6 % wie geplant beidseits
303 resezierten würden [10].

304 Wie diese Arbeit belegt, erscheint unter Beachtung der gruppenspezifischen frühpostoperativen SLP-
305 Raten eine Anpassung der Resektionsstrategie geboten. Bei intraoperativ fortbestehendem SV der
306 erstoperierten Seite bei geplanter totaler Thyreoidektomie bestehen für die kontralaterale Seite mit
307 intakter NLR-Funktion aus chirurgischer Sicht prinzipiell drei Optionen, die als Therapiealgorithmus in
308 Abbildung 1 zusammengefasst sind: 1. Keine kontralaterale Resektion bei bilateraler Knotenstruma,
309 M. Basedow oder Schilddrüsenkarzinomen mit niedrigem Risiko (differenzierte und medulläre
310 Schilddrüsenkarzinome) mit dem Ziel der zweizeitigen Komplettierungsoperation nach Erholung der

311 Nervenfunktion; 2. Kontralaterale subtotale Resektion ventral der Rekurrensebene bei benigner
312 Knotenstruma mit einem Sicherheitsabstand zum Nerven mit dem Ziel der Vermeidung eines
313 weiteren operativen Eingriffs; 3. Totale Thyreoidektomie wie geplant bei fortgeschrittenen
314 Schilddrüsenkarzinomen (einschließlich der undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome) mit dem Ziel
315 der unmittelbaren postoperativen Radioiodtherapie.

316 Eine Literaturübersicht zum operativen Strategiewechsel bei geplanter totaler Schilddrüsenresektion
317 und SV der ersten Seite bietet Tabelle 4. Die Analyse der Daten lässt die beiden grundlegenden
318 Dilemmata der intraoperativen Kontrolle der Nervenfunktion erkennen: 1. Falsch negative Befunde
319 mit intaktem IONM und postoperativer SLP. Wenngleich selten, können diese pathologischen
320 Veränderungen der Stimm lippenfunktion nicht durch das IONM detektiert werden, wie insbesondere
321 die Daten von Périé et al. mit einer passageren bilateralen SLP bei zwei Patienten zeigen [16]. Umso
322 wichtiger ist daher der konsequente Abbruch der Resektion nach SV der erstoperierten Seite zur
323 Risikominimierung der bilateralen SLP. 2. Falsch positive Befunde mit SV und regelrechter
324 postoperativer Stimm lippenfunktion. Die kürzlich publizierte Alternativstrategie des Abwartens der
325 intraoperativen Signalerholung und des kontralateralen Fortsetzens der geplanten Operation
326 begründet sich auf einer Signalerholung in 90 % der Fälle innerhalb von 20 Minuten [21]. Jedoch wirft
327 ein Anteil an falsch positiven Ergebnissen von 85 % zwangsläufig die Frage nach einer suffizienten
328 Fehlerbehebung („Troubleshooting“) auf. Ein Operationsabbruch nach Beendigung der Resektion auf
329 der erstoperierten Seite wäre dann in der Tat mit einem zu hohen Anteil unnötiger zweizeitiger
330 Thyreoidektomien verbunden. Es ist außerdem fraglich, inwieweit der Zeitpunkt des SV und die Zeit
331 bis zur Signalerholung mit dem intermittierenden Neuromonitoring vorhergesagt werden können.
332 Die Klärung dieser beiden Gesichtspunkte und die Definition der Signalerholung bleiben dem
333 kontinuierlichen Neuromonitoring vorbehalten [20].

334 In dieser Arbeit zeigen über 80 % der funktionsbeeinträchtigten NLR im Mittel eine vollständige
335 Funktionserholung innerhalb der ersten 75 Tage nach Schädigung, so dass nach 3 Monaten die
336 zweizeitige Komplettierungsoperation ohne Risiko einer bilateralen SLP erfolgen kann. Eine

337 vergleichbar vollständige Erholung der Nervenfunktion nach 3 bis 12 Monaten wird in der Literatur
338 beschrieben [7, 11, 18].

339 Wie diese Studie zeigt, ist eine vollständige kontralaterale Resektion und SV auf der erstoperierten
340 Seite bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen durch einen erfahrenen Operateur technisch
341 möglich. Allerdings sollte ein solches Procedere mit dem Patienten im Aufklärungsgespräch (ggf.
342 erforderlich werdende Lateralfixation nach Lichtenberger oder die Anlage eines temporären
343 Tracheostomas als ultimo ratio im Falle eines bilateralen, symptomatischen SV) detailliert
344 besprochen und gegenüber der Möglichkeit eines zweizeitigen Vorgehen abgewogen werden. In
345 Übereinstimmung mit anderen Autoren [11, 15, 16, 18], besteht auch aus onkologischer Sicht bei den
346 meisten Schilddrüsenkarzinomen bei zweizeitigem Vorgehens keine erhöhte Morbidität, so dass
347 hierbei das Risiko einer bilateralen SLP praktisch ausgeschlossen werden kann.

348

349 *Fazit für die Praxis*

350 Das intraoperative Neuromonitoring ist in der Schilddrüsenchirurgie ein wesentlicher Bestandteil des
351 Goldstandards der Darstellung und Funktionsprüfung des Rekurrensnervens während der Operation.
352 Unter zunehmender Berücksichtigung medizinrechtlicher Aspekte erfordert dieses „Hilfsmittel“
353 einen versierten Umgang mit der Technologie sowie eine intraoperative Anpassung der
354 Resektionsstrategie bei Verlust des EMG-Signals auf der erstoperierten Seite bei geplanter bilateraler
355 Thyreoidektomie. Bei auffälligem Elektromyogramm besteht ein fast 80 %-iges Risiko für eine
356 frühpostoperative Stimmlippenparese. In diesem Falle ist das weitere Vorgehen sehr genau in
357 Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankung des Patienten und der Expertise des
358 Operateurs abzuwägen. Der hier entwickelte Therapiealgorithmus eröffnet drei chirurgische
359 Optionen nach Signalverlust auf der erstoperierten Seite. Da über 80 % der
360 Nervenfunktionsstörungen sich vollständig zurückbilden, ist ein zweizeitiges Vorgehen unbedingt zu
361 empfehlen. Hohe falsch positive Raten sollten Anlass dazu geben, die klinikinternen Standards
362 kritisch zu überprüfen um unnötige zweizeitige Thyreoidektomien zu vermeiden. Eine mögliche

363 intraoperative Erholung des EMG-Signals und dessen Bedeutung für den Fortgang der Operation
364 sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen unter Anwendung des kontinuierlichen
365 Neuromonitoring sein.
366 Ausnahmesituationen bei fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen müssen ausführlich mit dem
367 Patienten präoperativ besprochen werden, dass im Falle eines bilateralen Verlusts des EMG-Signals
368 eine Lateralfixation nach Lichtenberger oder die Anlage eines temporären Tracheostomas als ultimo
369 ratio erforderlich werden könnte.

370

371 **Interessenskonflikt**

372 Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

373

374 **Literatur**

- 375 1. Abadin SS, Kaplan EL, Angelos P (2010) Malpractice litigation after thyroid surgery: the role of
376 recurrent laryngeal nerve injuries, 1989-2009. *Surgery* 148:718-722
- 377 2. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S (2009) Randomized clinical trial of visualization versus
378 neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg* 96:240-246
- 379 3. Caragacianu D, Kamani D, Randolph GW (2013) Intraoperative monitoring: Normative range
380 associated with normal postoperative glottic function. *Laryngoscope* [Epub ahead of print]
- 381 4. Chan WF, Lang BH, Lo CY (2006) The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent
382 laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk. *Surgery*
383 140:866-872
- 384 5. Chiang FY, Lee KW, Chen HC, Chen HY, Lu IC, Kuo WR, et al. (2010) Standardization of
385 intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid operation. *World J Surg*
386 34:223-229

- 387 6. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Rausei S, Castelnuovo P, Dionigi R (2010) Postoperative
388 laryngoscopy in thyroid surgery: proper timing to detect recurrent laryngeal nerve injury.
389 *Langenbecks Arch Surg* 395:327-331
- 390 7. Dionigi G, Frattini F (2013) Staged thyroidectomy: Time to consider intraoperative
391 neuromonitoring as standard of care. *Thyroid* 23:906-908
- 392 8. Dralle H, Lorenz K, Machens A (2012) Verdicts on malpractice claims after thyroid surgery:
393 emerging trends and future directions. *Head Neck* 34:1591-1596
- 394 9. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A and the German IONM Study Group
395 (2008) Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J*
396 *Surg* 32:1358-1366
- 397 10. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Schneider R, Machens A (2012) Loss of the nerve
398 monitoring signal during bilateral thyroid surgery. *Br J Surg* 99:1089-1095
- 399 11. Goretzki PE, Schwarz K, Brinkmann J, Wirowski D, Lammers BJ (2010) The impact of
400 intraoperative neuromonitoring (IONM) on surgical strategy in bilateral thyroid diseases: is it
401 worth the effort? *World J Surg* 34:1274-1284
- 402 12. Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M (2004) Neuromonitoring in thyroid surgery:
403 prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of
404 recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 240:9-17
- 405 13. Ho Y, Carr MM, Goldenberg D (2013) Trends in intraoperative neural monitoring for thyroid
406 and parathyroid surgery amongst otolaryngologists and general surgeons. *Eur Arch*
407 *Otorhinolaryngol* 270:2525-2530
- 408 14. Lorenz K, Sekulla C, Schelle J, Schmeiss B, Brauckhoff M, Dralle H, et al. (2010) German
409 Neuromonitoring Study Group. What are normal quantitative parameters of intraoperative
410 neuromonitoring (IONM) in thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 395:901-909
- 411 15. Melin M, Schwarz K, Lammers BJ, Goretzki PE (2013) IONM-guided goiter surgery leading to
412 two-stage thyroidectomy-indication and results. *Langenbecks Arch Surg* 398:411-418

- 413 16. Périé S, Aït-Mansour A, Devos M, Sonji G, Baujat B, St Guily JL (2013) Value of recurrent
414 laryngeal nerve monitoring in the operative strategy during total thyroidectomy and
415 parathyroidectomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 130:131-136
- 416 17. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, et al. (2011)
417 Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid
418 surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 121:S1-S16
- 419 18. Sadowski SM, Soardo P, Leuchter I, Robert JH, Triponez F (2013) Systematic use of recurrent
420 laryngeal nerve neuromonitoring changes the operative strategy in planned bilateral
421 thyroidectomy. *Thyroid* 23:329-333
- 422 19. Schneider R, Bures C, Lorenz K, Dralle H, Freissmuth M, Hermann M (2013) Evolution of Nerve
423 Injury with Unexpected EMG Signal Recovery in Thyroid Surgery Using Continuous
424 Intraoperative Neuromonitoring. *World J Surg* 37:364-368
- 425 20. Schneider R, Randolph GW, Sekulla C, Phelan E, Thanh PN, Bucher M, et al. (2013) Continuous
426 intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve
427 injury. *Head Neck* 35:1591-1598
- 428 21. Sitges-Serra A, Fontané J, Dueñas JP, Duque CS, Lorente L, Trillo L, et al. (2013) Prospective
429 study on loss of signal on the first side during neuromonitoring of the recurrent laryngeal
430 nerve in total thyroidectomy. *Br J Surg* 100:662-666
- 431 22. Snyder SK, Lairmore TC, Hendricks JC, Roberts JW (2008) Elucidating mechanisms of recurrent
432 laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 206:123-
433 130
- 434 23. Sturgeon C, Sturgeon T, Angelos P (2009) Neuromonitoring in thyroid surgery: attitudes, usage
435 patterns, and predictors of use among endocrine surgeons. *World J Surg* 33:417-425
436
437
438

439 **Tabellen**

440

441 Tabelle 1 Demographie, Histopathologie und intraoperative Befunde bei geplanter totaler
442 Thyreoidektomie und intaktem Signal (G1) oder Signalverlust auf der erstoperierten
443 Seite (G2-4).

444

445 Tabelle 2 Unilaterale Stimmlippenparese (SLP) bei Patienten mit geplanter totaler
446 Thyreoidektomie und intaktem Signal (G1) oder Signalverlust auf der erstoperierten
447 Seite (G2-4).

448

449 Tabelle 3 Charakteristika und intraoperatives Management bei geplanter totaler
450 Thyreoidektomie und intaktem Signal (G1) oder Signalverlust auf der erstoperierten
451 Seite (G2-4).

452

453 Tabelle 4 Literaturübersicht der intraoperativen Resektionsstrategie und der postoperativen
454 Stimmlippenfunktion bei geplanter totaler Thyreoidektomie und Signalverlust auf der
455 erstoperierten Seite (G2-4).

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465 **Abbildungen**

466

467 Abbildung 1: Chirurgische Optionen bei geplanter totaler Thyreoidektomie und intraoperativem
468 Signalverlust auf der erstoperierten Seite.

469

Tabelle 1 Demographie, Histopathologie und intraoperative Befunde bei geplanter totaler Thyreoidektomie und intaktem Signal (G1) oder Signalverlust auf der erstoperierten Seite (G2-4).

Parameter	G1 Kein Signalverlust, n=1022	G2 Signalverlust und kontralaterale Hemithyreoid- ektomie, n=11	G3 Signalverlust und kontralaterale subtotale Resektion, n=4	G4 Signalverlust und keine kontralaterale Resektion, n=12
Geschlecht, m/w, n	298/724	2 / 9	1 / 3	2 / 10
Alter, Jahre, Mittelwert \pm SD	51 \pm 16	57 \pm 14	57 \pm 10	53 \pm 11
Histopathologie, Patienten, n				
Knotenstruma	645	5	4	9
Morbus Basedow/ Autoimmunthyreoiditis	188	2	0	1
Schilddrüsenkarzinome	189	3	0	2*
Plattenepithelkarzinom Trachea		1	0	0
Art des Eingriffs, n				
Primäreingriffe	869	8	4	11
Rezidiveingriffe	153	3	0	1
Intraoperativer Signalverlust				
Lokalisiert, Typ 1	-	5	2	4
Global, Typ 2	-	6	2	8
Lokalisation des Signalverlustes Typ 1				
P1	-	1	0	2
P2	-	3	2	1
P3	-	1	0	1
Ursache des Signalverlustes				
Traktion	-	7	3	10
Bipolare Koagulation	-	2	0	0
Neurolyse	-	0	0	1
Keine erkennbare Ursache	-	2	1	1

* 1 Patient mit PTC bei Autoimmunthyreoiditis Typ M. Basedow, P1, Rekurrensnerv zwischen Kreuzungsstelle mit der Arteria thyroidea inferior und laryngotrachealer Eintrittsstelle; P2, Kreuzungsstelle des Rekurrensnerven mit der Arteria thyroidea inferior; P3, Rekurrensnerv zwischen Kreuzungsstelle mit der Arteria thyroidea inferior und Abgang vom Nervus vagus; SD, Standardabweichung

Tabelle 2 Unilaterale Stimmlippenparese (SLP) bei Patienten mit geplanter totaler Thyreoidektomie und intaktem Signal (G1) oder Signalverlust auf der erstoperierten Seite (G2-4).

Gruppe	SLP nach Initial-OP*, n (%)	SLP vor Komplettierung*, n (%)	SLP nach Komplettierung*, n (%)	Permanente SLP*, n (%)
G1 Kein Signalverlust, n=1022	5 (0,5)	-	-	0
G2 Signalverlust und kontralaterale Hemithyreoidektomie, n=11	7 (64)	-	-	1 (9,1)
G3 Signalverlust und kontralaterale subtotale Resektion, n=4	4 (100)	-	-	2 (50)
G4 Signalverlust und keine kontralaterale Resektion, n=12	10 (83)	1 (n=9) (8,3)	1	1 (8,3)
gesamt n=1049	26 (2,5)	1 (0,001)	1 (0,001)	4 (0,4)

* Keine bilaterale Stimmlippenparese

Tabelle 3 Charakteristika und intraoperatives Management bei geplanter totaler Thyreoidektomie und intaktem Signal (G1) oder Signalverlust auf der erstoperierten Seite (G2-4).

Fall	Alter / Geschlecht	Präoperative Diagnose	Seite mit Signalverlust	LOS-Typ	Lokalisation	Ursache für Signalverlust	Resektionsausmaß	Histopathologie der 1. Seite	Laryngoskopie postop Tag	Normalisierung der Rekurrensfunktion, Tage	Zeit bis zur Re-Operation, Tage	Resektionsausmaß bei Re-Operation	Histopathologie der 2. Seite
G1 – Kein Signalverlust, n=1045													
1	57 / w	PTC	-	-	-	-	TT, K1, K2	PTC	SLP	-	-	-	SCN
2	15 / w	Rezidiv-SMN	-	-	-	-	Rest-TT	SCN	SLP	-	-	-	SCN
3	38 / w	SMN	-	-	-	-	TT	SCN	SLP	-	-	-	SCN
4	68 / w	SMN	-	-	-	-	TT	SCN	SLP	-	-	-	SCN
5	64 / w	SMN	-	-	-	-	TT	SCN	SLP	-	-	-	SCN
G2 – Signalverlust und kontralaterale Hemithyreoidektomie, n=11													
6	34 / w	AIT	rechts	2	-	Traktion	TT	AIT	keine SLP	-	-	-	AIT
7	75 / w	SMN	rechts	1	P2	Traktion	TT	SCN	SLP	110	-	-	SCN
8	64 / w	SMN	links	2	-	unbekannt	TT	SCN	keine SLP	-	-	-	SCN
9	56 / w	Weichgewebsinfiltrate bei FTC-Rezidiv	rechts	1	P3	Bipolar	Rezidiv, Re-K1, -K2, -K3	FTC-Rezidiv	SLP	78	-	-	FTC-Rezidiv
10	57 / w	Rezidiv-SMN	links	2	-	Traktion	Rest-TT, K1a, K1b, K3	PDTc	SLP	159	-	-	SCN
11	55 / m	Tracheainfiltrierendes Schilddrüsenkarzinom	beid-seits	2	-	unbekannt	Trachea-segment, plastisches Tracheostoma (passager)	PEC Tracheaseitenwand; SCN	keine SLP	-	-	-	SCN
12	79 / m	SMN	links	2	-	Traktion	TT	SCN	SLP	64	-	-	SCN
13	47 / w	SMN	rechts	1	P2	Traktion	TT, K1a, K1b	PTC	keine SLP	-	-	-	SCN
14	68 / w	SMN	rechts	2	-	Traktion	transsternale TT	SCN	SLP	-	-	-	SCN
15	49 / w	Rezidiv-SMN	rechts	1	P2	Traktion	Rest-TT	SCN	SLP	88	-	-	SCN

16	42 / w	AIT	rechts	1	P1	Bipolar	TT	AIT	SLP	78	-	-	AIT
17	56 / w	SMN	rechts	2	-	Traktion	HT, nt	SCN	SLP	68	-	-	SCN
18	70 / m	CCH	links	2	-	unbekannt	HT, subtotal	CCH	SLP	72	-	-	CCH
19	46 / w	SMN	links	1	P2	Traktion	HT, subtotal	SCN	SLP	-	-	-	SCN
20	55 / w	SMN	rechts	1	P2	Traktion	HT, subtotal	SCN	SLP	-	-	-	SCN
G3 – Signalverlust und kontralaterale subtotale Resektion, n=4													
21	54 / w	SMN	rechts	1	P3	unbekannt	HT	SCN	keine SLP	-	1	nt	SCN
22	66 / w	Rezidiv-SMN	links	1	P1	Neurolyse	Rest-HT	SCN	SLP	126	847	Rest-HT	SCN
23	67 / w	SMN	links	2	-	Traktion	HT	Mikro-PTC	SLP	70	71	HT	SCN
24	64 / m	MTC	rechts	2	-	Traktion	HT, K1a, K2, K3	SCN	SLP	26	44	HT, K1b	MTC
25	51 / w	AIT	rechts	2	-	Traktion	HT	AIT	SLP	-	131	HT	AIT
26	39 / w	SMN	links	1	P2	Traktion	HT	SCN	SLP	58	112	HT	SCN
27	31 / w	SMN	rechts	2	-	Traktion	HT	SCN	SLP	44	-	-	-
28	47 / w	SMN	links	2	-	Traktion	HT	SCN	keine SLP	-	3	HT	SCN
29	47 / w	SMN	links	1	P1	Traktion	HT	SCN	SLP	86	-	-	-
30	59 / w	SMN	rechts	2	-	Traktion	HT	SCN	SLP	48	95	HT	SCN
31	54 / m	SMN	rechts	2	-	Traktion	HT	SCN	SLP	85	414	HT	SCN
32	58 / w	AIT	links	2	-	Traktion	HT	Mikro-PTC in AIT	SLP	47	-	-	-

AIT, Autoimmunthyreoiditis vom Typ Basedow; CCH, C-Zell-Hyperplasie; FTC, follikuläres Schilddrüsenkarzinom; HT, Hemithyreoidektomie; K1a, zervikozentrales Lymphknotenkompartiment rechts; K1b, zervikozentrales Lymphknotenkompartiment links; K2, zervikolaterales Lymphknotenkompartiment rechts; K3, zervikolaterales Lymphknotenkompartiment links; MTC, medulläres Schilddrüsenkarzinom; nt, near-totale Lappenresektion; P1, Rekurrenznerv zwischen Kreuzungsstelle mit der Arteria thyroidea inferior und laryngotrachealer Eintrittsstelle; P2, Kreuzungsstelle des Rekurrenznerven mit der Arteria thyroidea inferior; P3, Rekurrenznerv zwischen Kreuzungsstelle mit der Arteria thyroidea inferior und Abgang vom Nervus vagus; PEC, Plattenepithelkarzinom; PDTc, schlecht differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC, papilläres Schilddrüsenkarzinom; SCN, Struma colloidosa; SMN, Struma multinodosa; SLP, Stimmlippenparese; TT, totale Thyreoidektomie

Tabelle 4 Literaturübersicht der intraoperativen Resektionsstrategie und der postoperativen Stimmrippenfunktion bei geplanter totaler Thyreoidektomie und Signalverlust auf der erstoperierten Seite (G2-4).

Autor, Jahr, Literatur	Geplante bilaterale Thyreoid-ektomie, Pat.	Signalverlust auf der ersten Seite, Pat. (%)	Strategie nach Signalverlust auf der ersten Seite, Pat.	G2	G3	G4	Frühpostoperative SLP auf der ersten Seite*, Pat. (%)	Frühpostoperative bilaterale SLP, Pat. (%)	Kompletierung der 2. Seite	Permanente SLP auf der ersten Seite, Pat. (%)	Permanente bilaterale SLP, Pat.
			Kontralaterale Hemithyreoid-ektomie	Kontralaterale subtotale Resektion	Kontralaterale Resektion	Keine kontralaterale Resektion	Pat. (%), davon falsch negativ				
Goretzki et al. 2010 [11]	1321	36 (2,7)	16	5	15		32 (2,4) 2	3 (0,2)	9	4**(0,3)	0**
Périé et al. 2013 [16]	100	4 (4,0)	0	0	4		6 (6,0) 2	2 (2,0)	3	0***	0***
Sadowski et al. 2013 [18]	220	9 (4,1)	0	0	9		7 (3,2) 0	-	8	0	0
Sitges-Serra et al. 2013 [21]	290	16 (5,5)	14	2	0		10 (3,4) 6	0	-	0	0
Halle 2013	1049	27 (2,6)	11	4	12		26 (2,5) 5	0	9	4 (0,4)	0

* einschließlich falsch negativer Befunde mit intaktem IONM und frühpostoperativer SLP; ** Rekurrensparese > 18 Monate; *** Rekurrensparese > 12 Monate; NLR, N. laryngeus recurrens; Pat., Patienten; SLP, Stimmrippenparese

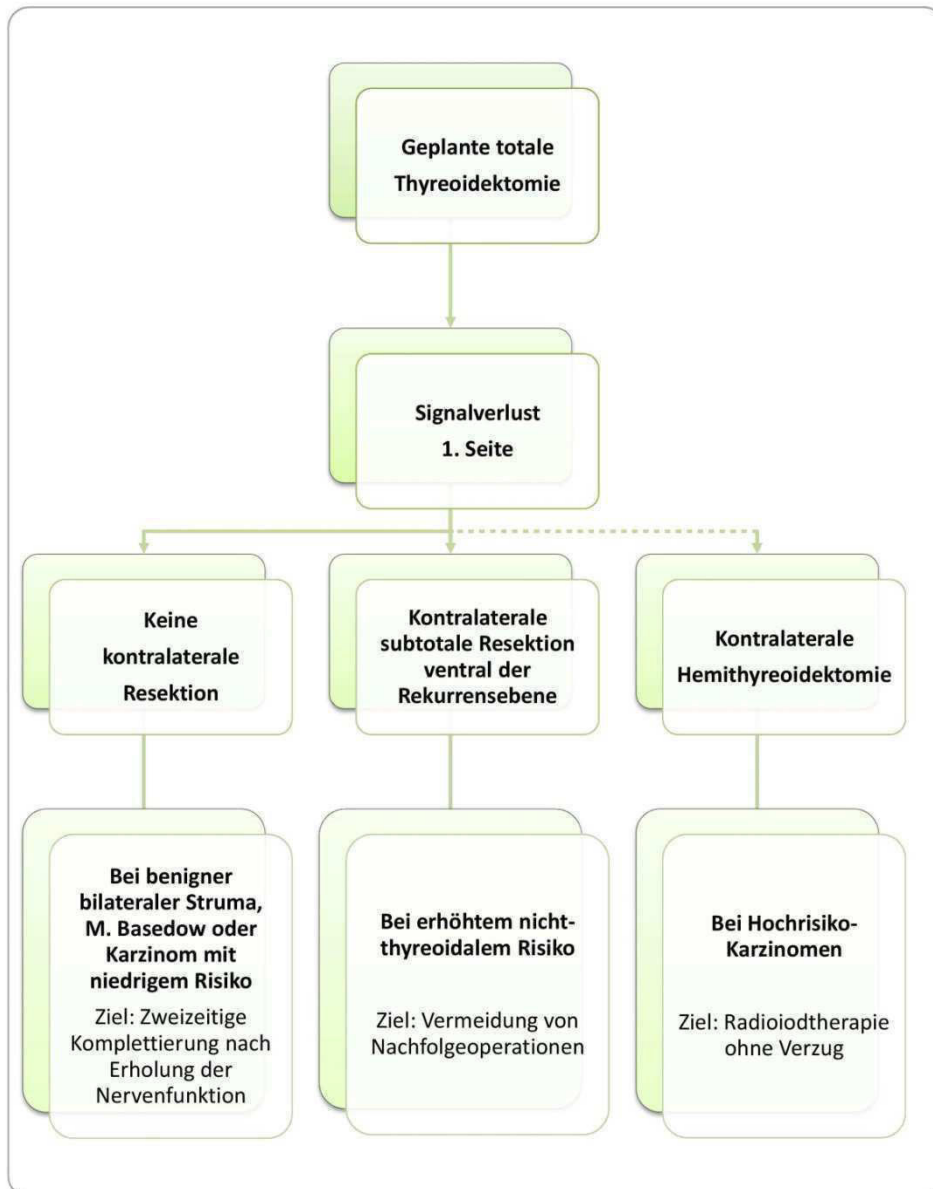


Abbildung 1

Thesen der Habilitationsschrift

1. Die kontinuierliche Vagusstimulation ermöglicht erstmals eine visuelle und akustische Rückmeldung der aktuellen Nervenleitfähigkeit an den Operateur in Echtzeit.
2. Eine Stimulationsstromstärke knapp oberhalb der definierten supramaximalen Stimulationsstromstärke zur Erregung aller motorischen Nervenfasern des Rekurrensnerven von 0,8 mA ermöglicht ein verlässlich arbeitendes kontinuierliches Neuromonitoring-System.
3. Die beiden EMG-Parameter Amplitude und Latenz erweisen sich als stabile Messgrößen des Neuromonitoring zur Detektion von Schädigungen am Nerven und damit zur Kontrolle der Nervenfunktion.
4. Die kontinuierliche Vagusstimulation zeigt sich in der Schilddrüsenchirurgie sicher und zuverlässig. Insbesondere bei Hochrisikoeingriffen bietet die Echtzeit-Funktionsüberwachung ein Höchstmaß an Sicherheit für die Funktion des Nerven.
5. Klinisch relevante Nebenwirkungen der kontinuierlichen Neurostimulation des N. vagus und N. recurrens, die einer routinemäßigen Anwendung des Verfahrens entgegenstehen könnten, können nicht nachgewiesen werden.
6. Ein zeitgleicher Amplitudenabfall unter 50 % und ein Latenzanstieg über 10 % der Ausgangswerte ist als kritisches kombiniertes EMG-Ereignis eines drohenden Nervenschadens zu werten. 50 % dieser Ereignisse bleiben bei sofortigem Nachlassen des chirurgischen Manövers ohne Auftreten eines Signalverlustes reversibel mit regelrechter postoperativer Stimmlippenfunktion.
7. Ein Signalverlust infolge eines kritischen kombinierten EMG-Ereignisses führt in allen Fällen zu einer frühpostoperativen, jedoch passageren Stimmlippenparese.
8. Traktion ist mit 80 % die häufigste chirurgische Ursache für die Entstehung eines Signalverlustes des anatomisch intakten Rekurrensnerven. Das sofortige Beenden des Manövers kann bereits intraoperativ zu einer Signalerholung führen.
10. Bei Verlust des EMG-Signals besteht ein fast 80 %-iges Risiko für eine frühpostoperative Stimmlippenparese. Der Therapiealgorithmus eröffnet drei chirurgische Optionen nach Signalverlust auf der erstoperierten Seite. Da über 80 % der Nervenfunktionsstörungen sich vollständig zurückbilden, ist ein zweizeitiges Vorgehen unbedingt zu empfehlen.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geburtstag: 05. September 1976
Geburtsort: Schlema
Wohnort: Leipzig
Familienstand: verheiratet, 3 Kinder

Schulbildung

09/1983 – 08/1991 Polytechnische Oberschule Bernsbach
09/1991 – 07/1995 Clemens-Winkler-Gymnasium Aue (Abitur, Note: 1,5)

Zivildienst

11/1995 – 09/1996 Unfallchirurgie, Klinikum Aue, Lehr-KH der Universität Dresden

Studium

10/1996 – 04/2003 Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig mit Auslandsaufenthalt im Praktischen Jahr:
Division of Head and Neck Surgical Oncology (Prof. Dr. Mark L. Urken); Division of Colon and Rectal Surgery (Prof. Dr. Randolph Steinhagen), Mount Sinai School of Medicine, New York, USA;
Division of General Surgery (Prof. Dr. Paul E. Bernick), East General Hospital, University of Toronto, Canada;
Department für Radiologie und Nuklearmedizin (Prof. Dr. B. Allgayer), Kantonspital Luzern, Schweiz
30.04.2003 Ärztliche Prüfung, Note: 1,83

Beruflicher Werdegang

09.05.2003 Teilapprobation als Arzt im Praktikum, Sächsische Ärztekammer
05/2003 – 03/2004 AiP, Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Handchirurgie, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg (Prof. Dr. W. Schneider)
04/2004 – 09/2004 AiP, Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig (Prof. Dr. J. Hauss)
01.10.2004 Vollapprobation als Arzt, Sächsische Ärztekammer
10/2004 – 12/2010 Assistenzarzt, Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig (Prof. Dr. J. Hauss)
02.12.2008 Facharzt für Chirurgie, Sächsische Landesärztekammer
01/2011 – 08/2013 Assistenzarzt, Klinik für Allgemein, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Halle/Saale (Prof. Dr. Dr. h.c. H. Dralle)
seit 01.04.2012 Funktionsoberarzt der Klinik,
seit 09/2013 Oberarzt, Klinik für Allgemein, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Halle/Saale (Prof. Dr. Dr. h.c. H. Dralle)

Wissenschaftliche Arbeit

- 10.02.2004 Dissertation: Morphologische und immunhistochemische Untersuchungen am Herzen diabetischer BB/OK-Ratten. Institut für Anatomie (Prof. Dr. G. Fitzl), Universität Leipzig. (Note: magna cum laude)
- 09/2009 – 12/2010 Teilprojektleiter „Leistungsstellenmanagement“ des Strategischen Projektmanagements des UK Leipzig (Prof. Dr. W. Fleig, Dr. M. Wokittel)
- 04/2007 – 12/2010 Entwicklung einer Vagusstimulationselektrode zum kontinuierlichen Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie, Studienverantwortlicher der tierexperimentellen und klinischen Machbarkeitsstudie
- 08.05.2010 Sekretär des 1. Europäischen Symposiums zum Kontinuierlichen Neuromonitoring in der Schilddrüsenchirurgie, Leipzig (Prof. Dr. S. Leinung)
- 02/2011 – 08/2011 Studienverantwortlicher der klinischen Studie „Continuous Intraoperative Vagus Nerve Monitoring in Thyroid Surgery“ mit der Harvard Medical School, Division of Thyroid and Parathyroid Surgery, Boston, Massachusetts (Prof. Dr. G.W. Randolph)
- seit 10/2012 Studienverantwortlicher der klinischen Multicenterstudie „Prospective Evaluation Study Outcome of LOS Type 1 and 2 in Thyroid Surgery (POLT)“ mit der International IONM Study Group
- seit 03/2013 Organisator nationaler und internationaler OP-Kurse zur intraoperativen Anwendung des intermittierenden und kontinuierlichen Neuromonitorings

Preise

- 17.11.2012 CAEK-Präsentationspreis für die beste Videopräsentation: Trachea Resection in Thyroid Carcinoma. 31. Jahrestreffen der CAEK, Regensburg
- 16.04.2013 AAES Top 5 scoring posters „Continuous Compared to Intermittent Nerve Monitoring in Thyroid Surgery: Improving Prediction of Vocal Cord Protection from RLN Palsy“ AAES 2013 Annual Meeting, Chicago, USA

Zusatzqualifikationen

- 06.10.2008 – 10.10.2008 Hochschullehrertraining, Munich Medical (Prof. Dr. F. Christ) in Kooperation mit der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig (Prof. Dr. J. Thiery)
- 05.03.2010 Fachkunde im Strahlenschutz der Sächsischen Landesärztekammer, Notfalldiagnostik

Selbständigkeitserklärung

Die vorliegende Habilitationsschrift „Kontinuierliches Neuromonitoring“ wurde selbständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die wörtlich und inhaltlich übernommenen Stellen als solche gekennzeichnet. Bei den eigenen Arbeiten handelt es sich ausschließlich um originale Publikationen.

Erklärung über frühere Habilitationsversuche

Ich erkläre, dass keine früheren Habilitationsverfahren beantragt wurden oder keine abgelehnten Habilitationsversuche an anderen Universitäten vorliegen.

Ferner war bzw. ist an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren anhängig.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Dr. med. Dr. h.c. Henning Dralle, Ordinarius der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für die Möglichkeit, einen großen Teil dieser Arbeit hier erstellen zu können sowie für seine fachlich kompetente und menschlich angenehme Unterstützung meiner Arbeiten. Professor Dralle hat mein Interesse auch an weiteren klinisch-wissenschaftlichen Fragestellungen geweckt und eine Diskussion der Ergebnisse auf zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen und Gesellschaften ermöglicht.

Ebenso möchte ich mich bei meinen Kollegen der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Halle (Saale), bedanken, die durch ihre klinische und operative Tätigkeit die Erhebung eines großen Teils der Daten ermöglicht haben und mich damit direkt und indirekt unterstützt haben. In alphabetischer Reihenfolge gilt mein ausdrücklichster Dank Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Lorenz, Dr. med. Phuong Nguyen-Thanh, Dr. rer. Nat. Carsten Sekulla und Dr. med. Jörg Ukkat.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Steffen Leinung, Chefarzt der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Viszeralchirurgie am Park-Krankenhaus Leipzig, unter dessen Anregung meine experimentelle Zuwendung zum kontinuierlichen Neuromonitoring während der engen freundschaftlichen Zusammenarbeit der gemeinsamen Zeit an der Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Leipzig als Basis dieser Arbeit begann.

Außerdem gilt mein ausdrücklichster Dank, in alphabetischer Reihenfolge, Prof. Dr. rer. nat. Gabriela Aust, Leiterin der Forschungslaboratorien der Chirurgischen Kliniken der Universität Leipzig, Prof. Dr. rer. nat. habil. Günther Fitzl des Instituts für Anatomie der Universität Leipzig, Prof. Dr. med. Johann Hauss, emeritierter Ordinarius der Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Leipzig, und Univ. Prof. Dr. med. Michael Hermann der Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien für die zahlreichen freundschaftlichen Anregungen und konstruktiven Diskussionen sowie das fortwährende Interesse an meinen Arbeiten.

Mein Dank gilt ferner den nationalen und internationalen Kollegen, die durch ihre Expertise, durch Studienkooperationen und zahlreichen konstruktiven Diskussionen zur Weiterentwicklung dieser Arbeit beigetragen haben.