

Aus der Klinik für Audiologie und Phoniatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
und
der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie Westend
der DRK Kliniken Berlin

DISSERTATION

Das Neuromonitoring in der komplexen Chirurgie benigner
Schilddrüsenerkrankungen: intermittierend versus kontinuierlich

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anke Sedlmaier
aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract in Deutsch	2
2. Abstract in Englisch.....	4
3. Manteltext	6
4. Literaturverzeichnis.....	22
5. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	29
6. Eidesstattliche Versicherung	32
7. Auszug Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)	33
8. Publikation	35
9. Lebenslauf	44
10. Publikationsliste	45
11. Danksagung	46

1. Abstract in Deutsch

Bei Schilddrüsenoperationen droht die Gefahr der intraoperativen Verletzung des Nervus laryngeus recurrens (RLN). In der komplexen benignen Schilddrüsenchirurgie ist dieses Risiko erhöht; der routinemäßige Einsatz des intermittierenden intraoperativen Neuomonitorings (I-IONM) wird empfohlen. Ein Hauptkritikpunkt am I-IONM ist, dass eine RLN-Läsion erst festgestellt werden kann, nachdem der Nerv bereits verletzt wurde. Außerdem kann das I-IONM nicht vor bevorstehenden und gerade noch reversiblen Schäden warnen, wie sie z.B. durch mechanischen Zug am RLN auftreten können. Zur Abhilfe dieser Probleme wurde das kontinuierliche intraoperative Neuromonitoring (C-IONM) entwickelt. Die Zielsetzung unserer Arbeit bestand in dem retrospektiven Vergleich von C-IONM versus I-IONM in der komplexen benignen Schilddrüsenchirurgie einschließlich phoniatriisch-prospektivem Follow-up von Patienten mit intraoperativem Signalverlust (LOS) oder einseitiger Stimmlippenlähmung (UVFP).

C-IONM- und I-IONM-assistierte Schilddrüsenoperationen wurden bei 357 Patienten durchgeführt, bei denen Rezidivstrumata, Morbus Basedow, komplexer Hyperparathyreoidismus, zervikale Voroperationen (anteriorer Zugang) und ein LOS bei der Primäroperation (2-zeitige Thyreoidektomie) vorlagen. Unsere Haupthypothese war: Es kommt zur Risikominimierung einer RLN-Verletzung bei C-IONM-Nutzung. Zwei weitere Fragestellungen sollten beantwortet werden: (1). Gibt es einen messbaren operativen und postoperativen Mehraufwand im Vergleich zum etablierten I-IONM? (2). Rechtfertigt der Nutzen des C-IONM einen derartigen (eventuellen) Mehraufwand? Hierzu sollten für beide Monitoringverfahren die Operationsdauer, die Einlage von Redondrainagen, die stationäre Verweildauer und das Auftreten von Komplikationen miteinander verglichen werden. Videolaryngostroboskopische Kontrollen der Stimmlippen fanden präoperativ, zwischen dem ersten und dritten postoperativen Tag, sowie in größeren Follow-up-Intervallen statt.

Als Hauptergebnis zeigte sich, dass von 346 eingeschlossenen Patienten, bei denen 613 gefährdete Nerven überwacht wurden (409 I-IONM vs. 204 C-IONM), frühpostoperative einseitige Stimmlippenpareesen bei 10,5% der I-IONM-Gruppe gegenüber 4,9% der C-IONM-Gruppe beobachtet wurden ($p < 0,05$), permanente Lähmungen dagegen bei 1,5% der I-IONM-Gruppe vs. 1,0% der C-IONM-Gruppe auftraten ($p = 0,619$). Demzufolge weist die C-IONM-Applikation im Vergleich zum I-IONM in der komplexen

benignen Schilddrüsenchirurgie eine signifikante Reduktion transienter UVFP und einen nicht signifikanten Trend zur Prävention permanenter UVFP auf. Gleichzeitig konnte für das C-IONM ein signifikanter Mehraufwand hinsichtlich Operationsdauer, Nachblutungsrisiko oder stationärer Verweildauer ausgeschlossen werden. Insgesamt traten unter dem intraoperativen Neuromonitoring bei 72 Patienten (21%) pathologische Ereignisse auf (19 LOS $<100\mu\text{V}$, 53 transiente oder permanente UVFP). Drei Patienten mit permanenter UVFP und persistierender Dysphonie im Follow-up erhielten eine phonochirurgische Therapie mit stabiler Verbesserung aller akustisch-aerodynamischen Parameter. Diese Ergebnisse bestätigen die klinische Erfahrung, dass sowohl die endolaryngeale Phonomikrochirurgie als auch transzervikale Kehlkopfoperationen langfristig wirksame Behandlungsansätze zur Verbesserung der Stimmfunktion bei persistierender UVFP mit Dysphonie darstellen. Eine weitere Schlussfolgerung ist die Empfehlung zur konsequenten C-IONM-Nutzung in der Schilddrüsenrevisions- und -rezidivchirurgie.

2. Abstract in English

Thyroid surgeries contain the risk of intraoperative injury to the recurrent laryngeal nerve (RLN). In complex benign thyroid surgery, this risk is increased; the routine use of intermittent intraoperative neuromonitoring (I-IONM) is recommended. The main criticism regarding I-IONM is that a RLN lesion cannot be detected before the nerve has been injured. In addition, I-IONM cannot alert to imminent and just reversible damage, as it may occur during RLN traction. To solve these problems, continuous intraoperative neuromonitoring (C-IONM) was developed. The objective of our work was the retrospective comparison of C-IONM versus I-IONM in complex benign thyroid surgery including phoniatric-prospective follow-up of patients with intraoperative loss of signal (LOS) or unilateral vocal fold paralysis (UVFP).

C-IONM- and I-IONM-assisted thyroid surgery was performed in 357 patients diagnosed with recurrent goiter, Graves' disease, complex hyperparathyroidism, previous cervical surgery (anterior approach), and LOS in primary operation (2-stage thyroidectomy). Our main hypothesis was: Risk minimization of RLN injury occurs in C-IONM-application. Two further questions were raised: (1). Are there additional, measurable surgical and postoperative efforts compared to the established I-IONM? (2). Do the C-IONM-benefits justify such (possibly) additional efforts? For this purpose, surgery duration, the number of surgical drains, hospitalization duration and the occurrence of complications were compared for both monitoring procedures. Videolaryngostroboscopic vocal fold examinations were performed preoperatively, between 1st-3rd postoperative day, and at larger follow-up intervals.

The main finding was that in 346 patients enrolled with 613 nerves at risk being monitored (409 I-IONM vs. 204 C-IONM), early postoperative UVFP was observed in 10.5% of I-IONM vs. 4.9% of C-IONM group ($p < 0.05$), permanent paralysis in 1.5% of I-IONM vs. 1.0% of C-IONM group ($p = 0.619$). Compared to I-IONM, C-IONM-application shows a significant reduction of transient UVFP and a non-significant trend in preventing permanent UVFP. Significant C-IONM-associated additional efforts regarding surgery duration, risk of secondary bleeding, or hospitalization duration can be excluded. Overall, intraoperative neuromonitoring revealed in 72 patients (21%) pathological events (19 LOS $< 100\mu\text{V}$, 53 transient or permanent UVFP). Three patients with permanent UVFP and persistent dysphonia at follow-up received phonosurgery

with stable improvements of all acoustic-aerodynamic parameters. These results confirm the clinical experience that endolaryngeal phonomicrosurgery and transcervical laryngeal framework surgery are long-term effective treatments to improve vocal function in persistent UVFP with dysphonia. Another conclusion is the recommendation for consequent C-IONM-application in thyroid revision procedures and surgical re-interventions in recurrent thyroid pathologies.

3. Manteltext

Einleitung und klinischer Hintergrund

Bei jeder Operation an der Schilddrüse droht die Gefahr der intraoperativen Verletzung des Nervus laryngeus recurrens. Abhängig von der Grunderkrankung, dem Resektionsausmaß und der individuellen Erfahrung des Chirurgen schwanken die Angaben zur Häufigkeit einer Nervenverletzung zwischen 0-20% (1-3). Bei Nervenverletzungen durch Zug, Hitze, Prellung, direktes Anfassen, Clippen, Quetschen, Ligaturen oder eingeschränkte Blutzufuhr ist, je nach Ausprägung des Traumas, eine transiente Parese mit Erholung der Nervenfunktion innerhalb von 6 Monaten möglich (1, 4-8). Eine Nervenverletzung mit Kontinuitätsunterbrechung ist irreversibel und führt zu einer permanenten Parese.

In der Chirurgie der benignen, euthyreoten Knotenstruma wird das Risiko einer permanenten Recurrensparese in großen Schilddrüsenzentren im Allgemeinen mit <1% angegeben (9-15). In der komplexen benignen Schilddrüsenchirurgie, wie bei Re-Operationen an Schilddrüse und Nebenschilddrüsen sowie bei Morbus Basedow, ist das Risiko einer Nervenverletzung deutlich höher (16-21), so wird in der Rezidivchirurgie das Risiko einer Verletzung des Nervus recurrens aufgrund von Verwachsungen 5-8x höher eingeschätzt (6, 22), es werden (0%-) bis zu 30% permanente Paresen angegeben (3, 6, 22-24). Auch die Chirurgie der Basedow-Struma ist anspruchsvoller, hier spielt vor allem die erhöhte Vulnerabilität mit gesteigerter Blutungsneigung des Gewebes eine Rolle (25). Der Einfluss auf die Pareserate wird in der Literatur unterschiedlich bewertet, aber es wird immer wieder von erhöhten Pareseraten berichtet (2, 26-28).

Eine einseitige Funktionsstörung des N. laryngeus recurrens hat klinisch eine Stimmchwäche und Heiserkeit aufgrund einseitiger Stimmlippenlähmung (*unilateral vocal fold paralysis*, UVFP) zur Folge. Bei einer beidseitigen Läsion des Nerven kommt es aufgrund der beidseitigen Stimmlippenlähmung zu Atemnot, die häufig eine Tracheotomie notwendig macht. Die klinische Erfahrung zeigt, dass auch nach einer Nervennaht die Nerven- und damit auch die Stimmfunktion in aller Regel nicht

vollständig wiedererlangt wird. Dabei ist die menschliche Stimme ein individuell charakteristisches Persönlichkeitsmerkmal und wichtig für die lautsprachliche Kommunikation. Schilddrüsenoperationen sind zumeist elektive Eingriffe bei sonst oft gesunden Patienten. Die intraoperative Verletzung des N. recurrens ist daher eine von Operateur und Patient gleichermaßen gefürchtete Komplikation.

Entwicklung des Neuromonitorings und Stand der Wissenschaft

Das Wissen um das Risiko der Nervenverletzung und ihre Auswirkung ist so alt wie die Schilddrüsenchirurgie (29-31). Dennoch galt es auch nach Beginn der modernen Schilddrüsenchirurgie durch Kocher und Billroth in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts viele Jahrzehnte lang als sicherste Variante, den Nerven bei einer Schilddrüsenoperation nicht freizulegen. 1937 berichtete Lahey über mehr als 3000 Schilddrüsenoperationen innerhalb von drei Jahren, in denen die Nn. recurrentes ausnahmslos dargestellt wurden. Er konnte so die Parese rate von 1,6% auf 0,3% senken (31, 32). Diese Arbeit war richtungsweisend in der modernen Schilddrüsenchirurgie, aber es dauerte noch Jahrzehnte, bis sich das Verfahren durchsetzte (33, 34). Heute ist die intraoperative Darstellung des Nerven Goldstandard (35) bzw. *standard of care* (36); eine Nichtdarstellung sollte immer begründet werden (37).

Die „Stunde null“ des intraoperativen Monitorings in der Schilddrüsenchirurgie war 1970. Hier stellten Flisberg und Lindholm erstmals ein System zur (intermittierenden) intraoperativen Überwachung des N. recurrens vor (38). Die apparative Unterstützung hat sich seither geändert, das Prinzip bleibt das gleiche: Die Ergänzung der visuellen Darstellung durch eine Funktionsanalyse, die akustisch und visuell auf einem Monitor dargestellt wird. Hierdurch wird die Erkennung des N. recurrens verbessert und eine sichere Unterscheidung zwischen nervalen und nicht-nervalen Strukturen während der chirurgischen Präparation möglich. Die Technik erlaubt außerdem eine Vorhersage der postoperativ zu erwartenden Stimmlippenfunktion. Der wesentliche Vorteil des intraoperativen Neuromonitorings besteht in der Möglichkeit, eine visuell nicht feststellbare, aber funktionell wirksame Recurrensläsion zu erkennen. Dadurch hat sich das Konzept des Strategiewechsels entwickelt. Wenn es bei geplant bilateralem Vorgehen auf der

erstoperierten Seite zu einem Signalverlust als elektrophysiologischem Korrelat einer Recurrensschädigung kommt, wird die Operation nach der ersten Seite beendet, um das Risiko einer beidseitigen Parese auszuschließen. Die zweite Seite wird nach Ausschluss einer Stimmlippenlähmung bzw. Erholung derselben in einer zweiten, zeitversetzten Operation angegangen (39-41).

Der routinemäßige Einsatz des intermittierendem intraoperativen Neuomonitorings (I-IONM) unterlag lange (und unterliegt immer noch (42-44)) kontroversen Diskussionen (12, 17, 36, 45-52). Mittlerweile wird dessen Verwendung von nationalen und internationalen Gesellschaften in ihren Guidelines empfohlen (20, 37, 39, 53-55). In Deutschland wird das intraoperative Neuromonitoring in den meisten Kliniken in der Schilddrüsenchirurgie routinemäßig oder in schwierigen Situationen verwendet (56). Im Jahr 2010 waren 89% der chirurgischen Kliniken in Deutschland mit einem Neuromonitoring-System ausgestattet, 92% der chirurgischen Kliniken in Deutschland geben an, das intermittierende Neuromonitoring bei Thyreoidektomien standardmäßig zu nutzen (34). Umfragen unter US-amerikanischen Chirurgen vor einigen Jahren ergaben, dass etwa 65% der *Head-And-Neck-Surgeons* und bis zu 53% der jüngeren endokrinen Chirurgen zumindest gelegentlich das intraoperative Neuromonitoring nutzten (57, 58). Unter jungen US-amerikanischen Fachärzten wuchs die Zahl der Schilddrüsenchirurgen, die das intermittierende Neuromonitoring nutzen, auf bis zu 95% (59).

Einer der Hauptkritikpunkte am I-IONM ist, dass eine Nervenläsion erst festgestellt werden kann, nachdem der Nerv bereits verletzt wurde, da die chirurgische Präparation in der Zeit zwischen zwei Stimulationen stattfindet (21, 35, 60). Außerdem kann das I-IONM nicht vor bevorstehenden und gerade noch reversiblen Schäden warnen, wie sie zum Beispiel durch mechanischen Zug am Nerven auftreten können (61). Zur Abhilfe dieser Probleme stellten 1997 Lamadé et al. das erste kontinuierliche intraoperative Neuromonitoring (C-IONM) vor (62, 63). Das Prinzip beruhte auf einer transtrachealen Dauerstimulation des N. recurrens über einen Doppelballontubus. Seitdem wurde versucht, das kontinuierliche Neuromonitoring weiter zu optimieren und tauglich für den chirurgischen Alltag zu machen. 2007 und 2009 stellten verschiedene Arbeitsgruppen kontinuierliche Sonden zur Dauerstimulation des N. vagus vor (64, 65). Des weiteren erfolgten Untersuchungen, in denen sich kein reproduzierbarer hämodynamischer Effekt durch die Dauerstimulation (0,5-5mA) des N. vagus im Rahmen von Schild-

drüsenoperationen nachweisen ließ (66-68). Seit Anfang der 2010er Jahre haben unterschiedliche Systeme zunehmend den Zugang in den klinischen Alltag spezialisierter Zentren gefunden (61, 69, 70).

Schneider et al. stellten 2013 eine retrospektive Studie mit 52 C-IONM-gestützten Operationen vor, in der auch der Begriff der *combined events* (CE) geprägt wurde: EMG-Veränderungen mit gleichzeitiger Beeinträchtigung von Amplitude *und* Latenz (61). Während in der Serie weder isolierte Amplituden- noch isolierte Latenzzeitveränderungen mit postoperativen Stimmlippenpareesen assoziiert waren, konnte für CE ein direkter Zusammenhang mit einem drohenden Nervenschaden festgestellt werden. Erstmals wurden Schwellenwerte für EMG-Veränderungen mit assoziierter physiologischer Konsequenz definiert. So lag das Risiko einer postoperativen Stimmlippenparese nach Auftreten von multiplen CE mit einem Amplitudenabfall von >50% bei gleichzeitiger Latenzzeitverlängerung von >10% bei 50%. Es zeigte sich, dass 78% aller CE nach intraoperativem Zug am N. recurrens auftraten und allen Signalverlusten (*loss of signal*, LOS: Abfall der EMG-Amplitude auf <100µV) eine Serie von multiplen CE vorausging. Aus dieser Assoziation von multiplen CE mit LOS muss die wichtige Konsequenz gezogen werden, dass, während vereinzelte CE in aller Regel reversibel sind, ihr Auftreten den Chirurgen dazu anhalten sollte, das entsprechend vorangegangene chirurgische Manöver zu beenden, da im weiteren Verlauf von CE-Serien ein irreversibles LOS drohen könnte.

In einer 2014 veröffentlichten prospektiven Multicenterstudie wurden CE unterteilt in *mild* CE (mCE: Amplitudenabfall 50-70%, Latenzzeitverzögerung 5-10%) und *severe* CE (sCE: Amplitudenabfall >70%, Latenzzeitverzögerung >10%) (71). Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der sCE und dem Auftreten einer postoperativen Stimmlippenparese nachgewiesen werden. Phelan et al. stellten die Hypothese auf, dass mehr als zwei Drittel der durch die Konversion multipler sCE in LOS entstehenden Stimmlippenpareesen verhindert werden könnten, wenn der durch vereinzelte sCE vorgewarnte Chirurg seine Operationstaktik ändert und so die Entstehung multipler sCE verhindert. In den letzten Jahren folgten weitere Untersuchungen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Schneider et al untersuchten eine Serie von I-ONM- und C-IONM-gestützten Operationen an 1526 Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der perma-

zenten Pareserate zugunsten des C-IONM (0% Paresen C-IONM vs. 0,4% Paresen I-IONM; $p=0,019$) bei einer höheren Sensitivität des C-IONM für frühpostoperative Paresen (56). Lombardi et al. dagegen fanden in einer retrospektiven Untersuchung von 197 Patienten keine signifikanten Unterschiede im Outcome von Patienten, die mittels C-IONM oder mittels visueller Darstellung allein operiert wurden (72). Onoda et al. berichteten bei einer Serie von 43 Patienten mit C-IONM-Operationen, dass es fünf Mal zu einem LOS kam, ohne dass ein CE vorangegangen wäre (73). Bei Kandil et al. konnte in einer Serie von 455 „gefährdeten Nerven“ (*nerves at risk*, NAR) unter C-IONM-Bedingungen in 10% der Fälle ein drohender Nervenschaden verhindert werden (CE vollständig reversibel nach Änderung der chirurgischen Taktik), während bei 4,36% der Fälle die auftretenden CE auch nach Lösen des Zugs nicht reversibel waren und in ein LOS mündeten (60).

Aufgrund der heterogenen Inzidenz von Recurrensverletzungen in der benignen Schilddrüsenchirurgie mit deutlich höheren Pareseraten in der komplexen benignen Schilddrüsenchirurgie war es das Ziel unserer Studie, die Pareseraten bei I-IONM und C-IONM-gestützten Operationen verschiedener komplexer, gutartiger Pathologien miteinander zu vergleichen. Bei anhaltender Dysphonie sollte zudem exemplarisch das Outcome etablierter phonochirurgischer Interventionen im Hinblick auf die Verbesserung objektiver und subjektiver Stimmparameter evaluiert werden.

Material und Methodik

In den DRK-Kliniken Berlin Westend wurde in den Jahren 2012 bis 2015 zusätzlich zum I-IONM routinemäßig auch ein C-IONM-System verwendet. Bei letzterem wird der Recurrensnerv über eine Stimulationselektrode auf dem N. vagus und eine Ableitungselektrode an einem den Stimmlippen anliegenden Beatmungstubus kontinuierlich überwacht. So werden auch sich anbahnende Funktionseinschränkungen (z.B. dehnungsbedingt) erkennbar.

Beim I-IONM kam das Neuromonitoring-System NIM-Response[®] 2.0 (Medtronic, Jacksonville, Florida, USA) zum Einsatz. Die Intubation erfolgte mittels eines NIM-Flex-Tubus, der vier an der Außenseite des Hauptschaftes angebrachte Elektroden aus

Leitsilber aufweist. Über 40mm liegen diese Elektroden etwas oberhalb des Cuffs frei. Dieser Bereich wurde durch den Anästhesisten in Höhe der Stimmlippen positioniert, die abgehenden Elektrodenkabel wurden an einen Mehrkanal-EMG-Monitor angeschlossen, so dass die Muskelaktionspotentiale des Stimmlippenmuskels (M. vocalis) aufgezeichnet werden konnten. Die Elektroden zur Erdung und zur Reizrückführung wurden thorakal in Schulterhöhe subcutan eingebracht und ebenfalls an den Monitor angeschlossen. In aller Regel erfolgte nach Eröffnung des OP-Situs mit Freilegung der ventralen Seite der Schilddrüse eine initiale Signalableitung über dem N. vagus der zunächst zu operierenden Seite. Zum Aufsuchen des Nervus recurrens sowie v.a. zur Verlaufskontrolle während der Präparation erfolgte die Stimulation desselben mit einer Standard-Monopolar-Sonde (4 pulse/s, 100µs, 1mA; Medtronic). Dargestellt wurde die elektrische Muskelaktivität der Stimmlippen auf dem EMG-Monitor visuell in Form einer Welle sowie akustisch in Form eines Audiosignals. Die auf dem Monitor dargestellte Welle hat eine charakteristische Form mit anfänglicher Latenzzeit und sogenannter Spitzen-Spitzen-Amplitude. Die Form der Kurve, in Zusammenschau mit der Latenzzeit, der Amplitudenhöhe und der Lautstärke des Audiosignals ermöglichte dem Chirurgen die Interpretation der EMG-Ereignisse.

Als Standard erfolgte die Überprüfung der Intaktheit des Nerven sowie in der Regel auch der Ausdruck der entsprechenden EMG-Welle zu vier Zeitpunkten intraoperativ (39):

1. am N. vagus vor Präparation an der Schilddrüse,
2. am N. recurrens nach erstmaliger Darstellung und vor weiterer Präparation bzw. Entfernung des jeweiligen Schilddrüsenlappens,
3. am N. recurrens nach totaler oder ggf. teilweiser Entfernung des jeweiligen Schilddrüsenlappens sowie ggf. abgeschlossener Blutstillung,
4. am N. vagus abschließend nach abgeschlossener Präparation und Blutstillung in der Schilddrüsenloge.

Beim C-IONM kam das Neuromonitoring-System NIM-Response® 3.0 (Medtronic, Jacksonville, Florida, USA) zum Einsatz. Das anästhesiologische und operativ-chirurgische Vorgehen entsprach im Wesentlichen dem Vorgehen bei dem intermittierenden Neuromonitoring. Der entscheidende Unterschied war das Anbringen einer kontinuierlichen Sonde auf dem N. vagus der zu operierenden Seite vor jeglicher

Präparation in der Schilddrüsenloge. Der Zugang zur Gefäß-Nerven-Scheide erfolgte dabei entweder vor der geraden Halsmuskulatur medial des M. sternocleidomastoideus oder über die jeweilige Schilddrüsenloge. Genutzt wurde hierfür eine manschettenförmige APS-Sonde (*automatic periodic stimulation*, APS) von 2 bzw. 3mm Durchmesser (Medtronic), an der im Innendurchmesser eine monopolare Elektrode freiliegt und die somit einen direktem Kontakt zum N. vagus hat. Nach Freipräparation des N. vagus über ca. 1cm wurde die APS-Sonde dort angebracht und über die Dauer der gleichseitigen Operation belassen. Mittels der APS-Sonde erfolgte die periodische, kontinuierliche Stimulation (1mA) des N. vagus über die Dauer der operativen Präparation. Die hierdurch initiierten Stimmlippenbewegungen wurden in Echtzeit in visuelle und akustische Signale umgewandelt. Die visuelle Darstellung erfolgte auf dem EMG-Monitor. Nach Einstellen der Ausgangswerte als Referenz wurden im Sekundenabstand Latenz- und Amplitudenwerte punktförmig dargestellt. Bei Abfall der Amplitude um mehr als 50% bzw. Verlängerung der Latenzzeit um mehr als 10% änderte sich die Farbe der Punkte von blau bzw. türkis in rot. Die akustische Kontrolle des permanenten Monitorings erfolgte mittels pulsähnlicher Töne in der Frequenz 1 Puls pro Sekunde. Bei Abfall bzw. Verlängerung der Grundwerte über die eingestellte Differenz hinaus war ein deutliches akustisches Warnsignal hörbar. Von dem Signalabfall bzw. der Latenzzeitverzögerung zu differenzieren war die Dislokation der APS-Sonde vom N. vagus. Hier erfolgte die visuelle Darstellung durch gelbe Punkte. Zusätzlich zu den üblichen o.g. Ausdrucken über den Nn. vagi und recurrentes konnte die kontinuierliche Stimulationskurve der APS-Sonde am Ende der Operation ausgedruckt werden.

Entsprechend gängiger Standards wurden folgende Definitionen intraoperativer Signalabfälle verwendet (56, 61, 71):

- ein *loss of signal* (LOS) wurde definiert als Signalabfall der EMG-Amplitude auf $<100\mu\text{V}$,
- ein *combined event* (CE) wurde definiert als Abfall der Amplitude auf $<50\%$ des Ausgangswertes kombiniert mit einer Latenzzeitverlängerung $>10\%$.

In die Ermittlung der Werte für die C-IONM-Vierfeldertafel gingen nur diejenigen „gefährdeten Nerven“ (*nerves at risk*, NAR) mit ein, deren C-IONM-Verlaufskurven vorliegend waren und bei denen die Baseline bei $>500\mu\text{V}$ lag, um ein stabiles Signal zu gewährleisten (56, 61).

Im ersten, retrospektiven Studienteil sollten die Pareseraten in der komplexen benignen Schilddrüsenchirurgie, v.a. bei voroperierten Patienten (inkl. Rezidivstrumen), Morbus Basedow und in der komplexen Chirurgie des Hyperparathyreoidismus, nach operativem Vorgehen mit I-IONM bzw. C-IONM miteinander verglichen werden. Unsere Haupthypothese war: Es kommt zu einer Risikominimierung einer Recurrensverletzung bei komplexen Operationen benigner Schilddrüsenveränderungen durch Nutzung des kontinuierlichen Neuromonitorings im Gegensatz zum bisher üblichen intermittierenden Neuromonitoring. Der mögliche Nutzen für die Allgemeinheit und damit der „publikationswürdige Aspekt“ bestünde in einer Verbesserung der Schädigungsraten in der komplexen Schilddrüsenchirurgie durch standardisierte Nutzung des kontinuierlichen, dauerhaften Neuromonitorings. In Bezug auf die Anwendung des C-IONM sollten zwei weitere Fragestellungen untersucht werden: 1. Gibt es einen messbaren operativen und postoperativen Mehraufwand im Vergleich zum etablierten I-IONM? 2. Rechtfertigt der Nutzen des C-IONM einen derartigen eventuellen Mehraufwand? Zur Beantwortung dieser Fragen sollten für beide Monitoringverfahren die Operationsdauer, die Einlage von Redondrainagen, die stationäre Verweildauer (Liegezeit) und das Auftreten von Komplikationen (Nachblutungen) miteinander verglichen und als objektive Kriterien zur Beurteilung des perioperativen Aufwands ausgewertet werden.

Methodisch handelt es sich im ersten Teil der Studie um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten. Die komplexe Chirurgie an Schild- und Nebenschilddrüse wurde definiert als Operationen bei folgenden Haupt- oder Nebendiagnosen: Immunthyreopathie Basedow (Basedow-Struma), Rezidiv einer Struma nodosa, persistierender oder rezidivierender Hyperparathyreoidismus (ggf. Erst- und Folgeeingriff), Pseudo-Rezidiv einer Struma nodosa, Struma nodosa oder Hyperparathyreoidismus bei Z.n. anderen Voroperationen am Hals mit einem ventralen Zugang, sowie Erst- und Komplettierungsoperation bei Patienten mit Signalverlust im Neuromonitoring auf der zuerst operierten Seite im Rahmen des Primäreingriffs. Die Untersuchung wurde wegen der erforderlichen Homogenität des Studienkollektivs auf komplexe, benigne Erkrankungen beschränkt. Maligne Erkrankungen, die Chirurgie der euthyreoten Knotenstruma und unkomplizierte Nebenschilddrüsenadenome waren nicht Bestandteil dieser Arbeit. Weitere Ausschlusskriterien waren Operationen an Schild- oder Nebenschilddrüse, die bei gleichen Indikationen ohne Neuromonitoring stattfanden, sowie eine präoperativ

vorbestehende Stimmlippenparese.

Die routinemäßige videolaryngostroboskopische Kontrolle der Stimmlippen fand präoperativ sowie zwischen dem ersten und dritten postoperativen Tag statt. Es wurden Daten erhoben über die intraoperative Dokumentation der Neuromonitoringparameter und die Pareserate, die OP-Dauer, die Notwendigkeit einer Redondrainageeinlage, das Auftreten einer Nachblutung, sowie die postoperative Liegedauer. Nach Abschluss der retrospektiven Datenerhebung erfolgte die Kontaktaufnahme mit den Patienten, bei denen es intraoperativ zu einem Signalabfall (LOS) über dem N. recurrens bzw. N. vagus gekommen war und/oder sich postoperativ eine pathologische Stimmlippenbeweglichkeit zeigte. Die Patienten wurden telefonisch zur subjektiven Einschätzung ihrer Stimmqualität befragt. Bei Interesse wurde eine phoniatische Nachuntersuchung in der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin vereinbart.

Das phoniatische prospektive Follow-up beinhaltete die allgemein etablierten 5 Säulen der Stimmdiagnostik (74, 75):

- Die erste Säule ist die auditiv-perzeptive Stimmbeurteilung, d.h. die Wahrnehmung der Stimme des Patienten durch den Phoniater. Ein wesentliches Merkmal kranker Stimmen ist die Heiserkeit. Allgemeine Akzeptanz in der Erfassung der Stimmqualität hat das RBH System gefunden, wobei R für Rauigkeit, B für Behauchtheit und H für den Gesamteindruck der Heiserkeit steht (76, 77). Physiologisch basiert die Rauigkeit auf der Irregularität der Stimmlippenschwingungen. Die Abweichungen von der mittleren Frequenz durch aperiodische Schwingungen und die Überlagerung verschiedener Schallquellen im Kehlkopf führen zum multiplikativen Rauschen. Behauchtheit entsteht dann, wenn bei unvollständigem Glottisschluss die unmodulierte Ausatemluft Wirbel bildet und den Stimmklang als additives Rauschen überlagert.
- Die zweite Säule der Stimmdiagnostik ist die Video-Laryngostroboskopie (78, 79). Über die Laryngoskopie erfolgte die anatomische Darstellung des Kehlkopfes, die Stroboskopie ermöglichte eine funktionelle Untersuchung der Stimmlippen während der Phonation. Bei der Stroboskopie werden durch grundfrequenzgekoppelte Momentaufnahmen aus aufeinander folgenden Schwingungen Stimmlippenbewegungen sichtbar gemacht. Die wichtigsten Parameter bezüglich ihrer Reliabilität und Validität sind die Randkantenverschiebung, der nicht vibrie-

rende Anteil der Stimmlippen, ihre Geradheit, die Regularität und die Form des Glottisschlusses.

- Die dritte Säule der Stimmdiagnostik ist die Stimmumfangsprofilmessung (80, 81). Es handelt sich im Wesentlichen um die Bestimmung des Tonhöhen- und Lautstärkeumfangs. Zunächst wurde die Singstimme (erst leises Singen, dann lautes Singen), anschließend die Sprechstimme mit unterschiedlichen, ansteigenden Sprechlautstärken erfasst (leise, Umgangs-, Vortrags-, Ruflautstärke). Zudem wurde aus dem Stimmumfangsprofil das Stimmumfangsmaß (SUM) berechnet, ein positiv orientiertes Maß zur Darstellung der stimmlichen Leistungsfähigkeit (82, 83).
- Die vierte Säule der Stimmdiagnostik ist die die akustisch-aerodynamische Analyse (84, 85). Es geht dabei um die apparative Stimmdiagnostik zur Analyse des Stimmschalls und aerodynamischer Parameter während der Stimmgebung. Ziel war die Gewinnung weiterer objektiver Kriterien zur Beurteilung der Stimmleistung. Von besonderer Wichtigkeit sind hierbei die Parameter minimaler Stimmschallpegel, höchster Ton, maximale Phonationsdauer, Jitter (Maß für die Störung der Periodik der Schwingungen in Prozent), sowie der aus diesen vier gemessenen Größen berechnete Dysphonie Schweregrad Index (DSI). Der DSI dient als objektives Maß zur Quantifizierung und Klassifizierung bei der Bewertung von Stimmfunktionsstörungen (86, 87).
- Die fünfte Säule der Stimmdiagnostik ist die Selbsteinschätzung der Stimmfunktion. Dabei legte der Patient selbst das Ausmaß seines Leidens fest. Mit dem Voice Handicap Index (VHI) ist eine systematische Befragung der Patienten erstellt worden, die auch quantifiziert werden kann (88). Sie basiert auf Aussagen zur Stimme, die auf einer 5-stufigen Skala bewertet werden sollen (0-nie, 1-fast nie, 2-manchmal, 3-fast immer, 4-immer). In den VHI-Lang- und Kurzfassungen werden relevante physische, emotionale und funktionelle Beeinträchtigungen abgefragt (89, 90).

Bei Persistenz der Stimmlippenparese im Verlauf mit relevanter stimmlicher Beeinträchtigung und operativem Behandlungswunsch erfolgte eine phonochirurgische Intervention mit dem Ziel der Verbesserung der Stimmqualität. Bei Glottisschlussinsuffizienz mit Dysphonie, phonatorischer Dyspnoe (Luftverlust beim Sprechen) und Sprechanstrengung wurden folgende 2 Verfahren durchgeführt:

1. bei kleinem Glottisspalt: eine mikrolaryngoskopisch gestützte Stimmlippenaugmentation der paretischen Seite mit Radiesse-Voice® (Calciumhydroxylapatit Mikrosphären) oder autologem paraumbilicalem Fettgewebe,
2. bei größerem Glottisspalt: eine transzervikale Laryngoplastik (Thyroplastik mit Arytenoid-Adduktion) zur permanenten Medialisierung der paretischen Stimmlippe.

Beide Verfahren können neben der Stimmfunktion auch die Atemfunktion durch Minderung der phonatorischen Dyspnoe verbessern (91, 92).

Die statistische Auswertung der Daten sowie die Grafikerstellung erfolgte mittels Excel 2013 Professional Plus und SPSS Version 23. Zum Vergleich der Ergebnisse des I-IONM- mit dem C-IONM-Kollektiv wurden Kreuztabellen erstellt, für die Ermittlung eventueller Signifikanzen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die OP-Zeit und die Liegedauer der Kollektive wurden mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität sowie die positiven und negativen prädiktiven Werte erfolgte die Anlage einer klassischen Vierfeldertafel.

Darstellung und kritische Diskussion wesentlicher Ergebnisse

Als wesentliches Hauptergebnis zeigte sich, dass von 346 eingeschlossenen Patienten, bei denen 613 NAR überwacht wurden (409 I-IONM vs. 204 C-IONM), frühpostoperative einseitige Stimmlippenpareesen (UVFP) bei 10,5% der I-IONM-Gruppe gegenüber 4,9% der C-IONM-Gruppe beobachtet wurden ($p < 0,05$), permanente Lähmungen dagegen bei 1,5% der I-IONM-Gruppe vs. 1,0% der C-IONM-Gruppe auftraten ($p = 0,619$). Demzufolge weist die C-IONM-Applikation im Vergleich zum I-IONM in der komplexen benignen Schilddrüsenchirurgie offenbar eine signifikante Reduktion transienter UVFP und einen nicht signifikanten Trend zur Prävention permanenter UVFP auf. Bei genauer Betrachtung der Einzelkollektive zeigte sich eine Bestätigung der Signifikanz im Bereich der Revisionschirurgie ($p = 0,030$), vor allem bei Operationen von „wahren“ Strumarezidiven ($p = 0,023$). Gleichzeitig konnte für das C-IONM ein signifikanter systembedingter Mehraufwand (OP-Dauer, Nachblutungsrisiko, Liegedauer) ausgeschlossen werden. Die detaillierte Diagnosen-spezifische Aufschlüsselung der frühpostoperativen und permanenten Pareseraten ist folgender tabellarischer Aufstellung zu entnehmen:

Tabelle 1: Retrospektive Ergebnisse im Vergleich I-IONM vs. C-IONM.

Diagnose	<i>Nerves at risk</i> (NAR)	Postoperativ gute SL-Beweglichkeit	Frühpostoperative Recurrensparese	Persistierende Recurrensparese
Gesamtkollektiv	613 (100%)	560/613 (91,4%)	53/613 (8,6%)	8/613 (1,3%)
- IONM	409 (66,7%)	366/409 (89,5%)	43/409 (10,5%)	6/409 (1,5%)
- CIONM	204 (33,3%)	194/204 (95,1%)	10/204 (4,9%)	2/204 (1,0%)
- <i>Signifikanz</i>			$p=0,020^*$	$p=0,619$
Basedow-Struma	358/613 (58,4%)	339/358 (94,7%)	19/358 (5,3%)	3/358 (0,8%)
- IONM	231/409 (56,5%)	219/231 (94,8%)	12/231 (5,2%)	2/231 (0,9%)
- CIONM	127/204 (62,3%)	120/127 (94,5%)	7/127 (5,5%)	1/127 (0,8%)
- <i>Signifikanz</i>			$p=0,898$	$p=0,938$
Z.n. zervikalen Vor-Operationen	233/613 (38,0%)	208/233 (89,3%)	25/233 (10,7%)	5/233 (2,1%)
- IONM	161/409 (39,4%)	139/161 (86,3%)	22/161 (13,7%)	4/161 (2,5%)
- CIONM	72/204 (35,3%)	69/72 (95,8%)	3/72 (4,2%)	1/72 (1,4%)
- <i>Signifikanz</i>			$p=0,030^*$	$p=0,594$
Rezidivstruma (Vor-OP-Subgruppe)	103/613 (16,8%)	89/103 (86,4%)	14/103 (13,6%)	4/103 (3,9%)
- IONM	68/409 (16,6%)	55/68 (80,9%)	13/68 (19,1%)	4/68 (5,9%)
- CIONM	35/204 (17,2%)	34/35 (97,1%)	1/35 (2,9%)	0/35 (0,0%)
- <i>Signifikanz</i>			$p=0,023^*$	$p=0,128$
Komplexer Hyperparathyreoidismus	52/613 (8,5%)	46/52 (88,5%)	6/52 (11,5%)	1/52 (1,9%)
- IONM	43/409 (10,5%)	38/43 (88,4%)	5/43 (11,6%)	0/43 (0,0%)
- CIONM	9/204 (4,4%)	8/9 (88,9%)	1/9 (11,1%)	1/9 (11,1%)
- <i>Signifikanz</i>			$p=0,965$	$p=0,027^*$
Zweizeitige Thyreoidektomie	44/613 (7,2%)	31/44 (70,5%)	13/44 (29,5%)	0/44 (0,0%)
- IONM	25/409 (6,1%)	14/25 (56,0%)	11/25 (44,0%)	0/25 (0,0%)
- CIONM	19/204 (9,3%)	17/19 (89,5%)	2/19 (10,5%)	0/19 (0,0%)
- <i>Signifikanz</i>			$p=0,016^*$	<i>entfällt</i>

Legende: SL = Stimmlippen, * = *Signifikanz-Level* 5% ($p<0,05$)

Bei der Auswertung zu beachten war, dass in alle jeweiligen Kollektive auch Patienten mit Doppeldiagnosen aufgenommen wurden. So ist die Summe der Einzelkollektive (n=687) höher als die tatsächliche Anzahl der NAR (n=613). Für 74 NAR lagen bei den betroffenen Patienten demnach Doppeldiagnosen vor. In Analogie zu den Publikationen der aktuellen Fachliteratur wurden in Anbetracht dieser beträchtlichen Anzahl von Doppeldiagnosen ganz bewusst und fokussiert nur die jeweils im Rahmen der Operationen relevanten NAR ausgewertet, ohne diesen Ergebnissen eine gesonderte Aufschlüsselung der exakten Patientenzahlen gegenüberzustellen. Diese zusätzlichen Angaben wären in unserem Kontext eher verwirrend als förderlich, zumal bei Mehrfachdiagnosen weder klinisch allgemein akzeptierte, noch wissenschaftlich etablierte Strategien existieren, die im Vordergrund stehenden, quasi „führenden“ Diagnosen zweifelsfrei anzugeben, sodass eine sinnvolle Zuordnung zu nur einer spezifischen Diagnosegruppe nicht möglich bzw. eindeutig gewesen wäre.

Insgesamt kam es unter dem intraoperativen Neuromonitoring bei 72 Patienten (21%) zu pathologischen Ereignissen (19 LOS $<100\mu\text{V}$, 53 transiente oder permanente UVFP), wobei keine beidseitigen Stimmlippenparesen resultierten. Von 346 eingeschlossenen Patienten mit 613 NAR zeigte sich in 8 Fällen eine persistierende Parese, oder es ist bei bekannter Nervendurchtrennung von einer solchen auszugehen. Das entspricht 1,3% des Gesamtkollektivs. Einschränkend ist jedoch die Berücksichtigung des *loss of Follow-up* von n=15 Patienten zu berücksichtigen, wobei

- 9 Patienten, deren letzter uns bekannter frühpostoperativer Stimmlippenbefund pathologisch war, sich subjektiv unsicher waren, ob die Stimmfunktion vollständig wiederhergestellt sei, (wobei sie keine videolaryngostroboskopische Verlaufskontrolle zur Stimmlippenbeweglichkeit durchführen lassen wollten),
- ein Patient das Gefühl hatte, die Stimme sei nicht wieder ganz hergestellt, ohne dass dieser subjektive Befund beim HNO-Arzt kontrolliert wurde,
- 2 Patienten inzwischen verstorben waren, und
- 3 Patienten nicht angeschrieben werden konnten oder telefonisch nicht erreicht wurden.

Wie sich im prospektiven Follow-up zeigte, erhielten drei Patienten mit hohem Leidensdruck aufgrund permanenter UVFP und persistierender Dysphonie eine phonochirurgische Therapie mit stabiler Verbesserung aller akustisch-aerodynamischen

Parameter. Beispielhaft seien nachfolgend die wesentlichen prä- und postoperativen phoniatischen Befunde einer 52-jährigen Patientin dargestellt, die nach I-IONM-gestützter Thyreoidektomie bei Basedow-Struma eine permanente UVFP links erlitten hatte und als phonochirurgische stimmverbessernde Intervention eine linksseitige transzervikale Thyroplastik Typ I mit Arytenoid-Adduktion erhielt.

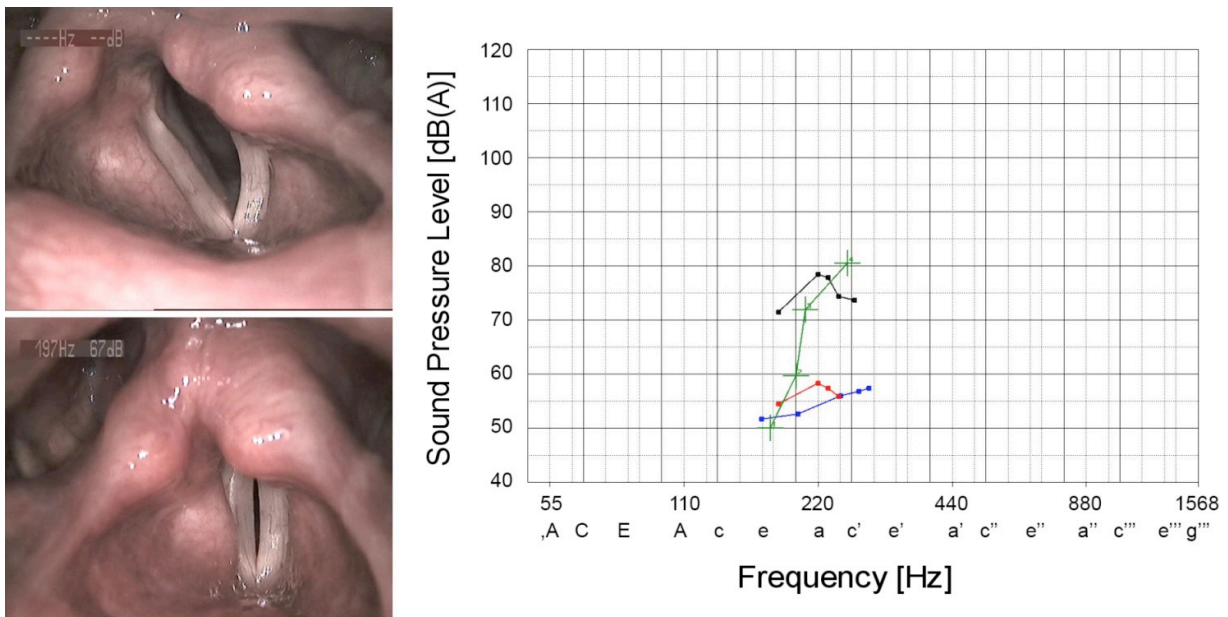


Abbildung 1: Befund vor phonochirurgischer Therapie (links Videolaryngostroboskopie, rechts Stimmumfangsprofilmessung).

Präoperativ zeigte sich videolaryngoskopisch die Glottisebene in Respiration- (Bild oben) und Phonationsposition (Bild unten) mit linksseitig paretischer, unterspannter und excaviertem Stimmlippe in Paramedianstellung, bei rechtsseitig regelrechtem Normalbefund. Die Stroboskopie offenbarte eine spaltförmige Glottisschlussinsuffizienz während der Phonation, mit asynchronen Stimmlippenschwingungen und beeinträchtigter Randkantenverschiebung der Schleimhaut, sowie kompensatorisch supraglottischer Konstriktion im Taschenfaltenbereich. Die Stimmumfangsprofilmessung zeigte für die Hüllkurven der lauten (schwarze Linie) und leisen (blaue Linie) Singstimme, aber auch für die Sprechstimme (grüne Linie) starke Einschränkungen im Dynamik- und Tonumfang. Der Bereich des Sängerformant-Clusters (rote Linie) war ebenso stark beeinträchtigt, bedingt durch die verminderte Konzentration akustischer Energie (mangelnde resonatorische Verstärkung bestimmter Frequenzbereiche im Vokaltrakt).

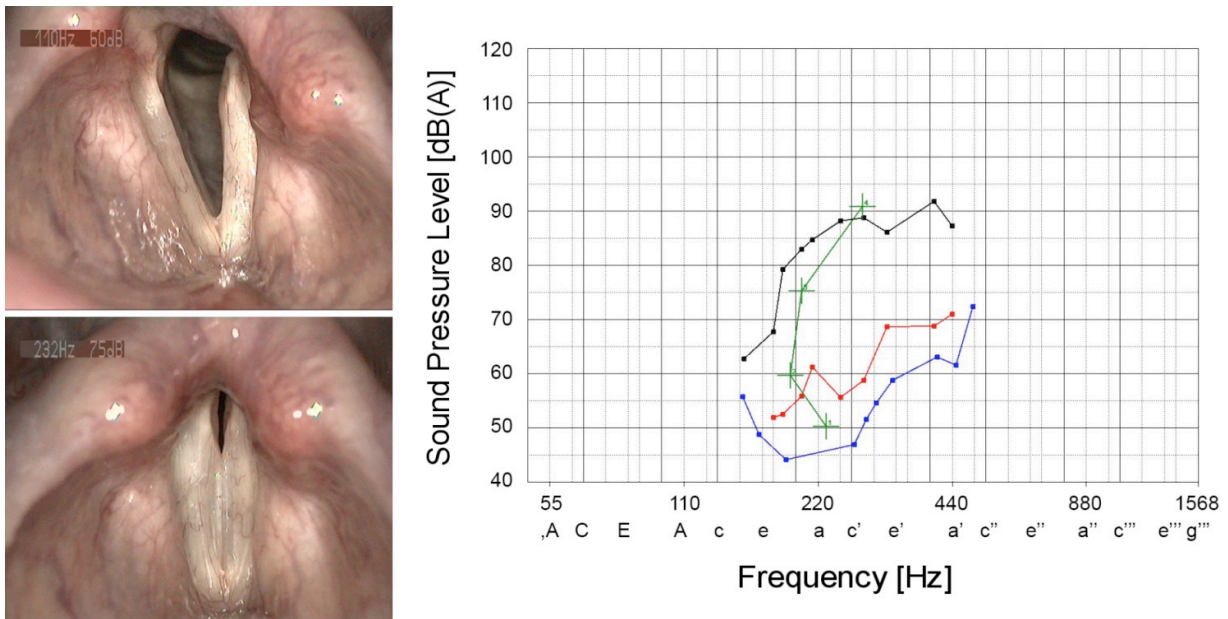


Abbildung 2: Befund nach phonochirurgischer Therapie (links Videolaryngostroboskopie, rechts Stimmumfangsprofilmessung).

Drei Monate nach der Thyroplastik zeigte sich die linke Stimmlippe medialisiert, gestrafft und mit glattem Rand in Medianstellung. Der Glottisschluss war nun komplett und entspannt möglich, die supraglottische Kompensation nicht mehr notwendig. Die Stimmlippenschwingungen während der Phonation zeigten sich normalisiert, mit regulärer und symmetrischer Randkantenverschieblichkeit beidseits. Das Stimmumfangsprofil offenbarte einen wesentlich breiteren Dynamikbereich sowie eine deutliche Erweiterung des Tonumfangs für die Sprech- und Singstimme. Die verbesserten resonatorischen Eigenschaften des Vokaltraktes führten auch subjektiv zu einer hoch zufriedenstellenden Stimmfunktion mit deutlicher Zunahme der stimmlichen Trag- und Klangfähigkeit.

Unsere prospektiven Ergebnisse bestätigen für alle operierten Patienten die klinische Erfahrung, dass sowohl die endolaryngeale Phonomikrochirurgie als auch transzervikale Kehlkopfoperationen langfristig wirksame Behandlungsansätze zur Verbesserung der Stimmfunktion bei persistierender UVFP mit Dysphonie darstellen. Die ausführliche Präsentation weiterer Ergebnisse, anknüpfende Fragestellungen, sowie Stärken und Schwächen dieser Arbeit sind der Originalpublikation zu entnehmen.

Ausblick

Inwieweit sich aus unseren Ergebnissen die Frage nach grundsätzlicher Empfehlung zur klinischen Anwendungen des C-IONM in der komplexen benignen Schilddrüsenchirurgie ergibt, muss eingehend diskutiert werden. Eine denkbare Empfehlung könnte zumindest die konsequente Nutzung des kontinuierlichen Neuromonitorings in der Revisions- und Rezidivchirurgie sein. Um jedoch ein solches Vorgehen in der klinischen Praxis umsetzbar zu machen und gleichzeitig den vollen Benefit der C-IONM-Methode ausschöpfen zu können, müssten die Schilddrüsenoperateure auch im Bereich der „einfachen“ Strumachirurgie ausreichend Routine mit dem C-IONM-System gesammelt haben. Nur so würde sichergestellt werden, dass der Operateur und sein Team Artefakte oder eventuelle Störfaktoren richtig einzuordnen vermögen und die Vorteile des Systems genutzt werden können. Eine weitere denkbare Konsequenz aus den Ergebnissen könnte sein, das C-IONM routinemäßig in der Ausbildung von Schilddrüsenchirurgen einzusetzen, wie es immer wieder von verschiedenen Experten-Gruppen weltweit angeregt wird (73, 93, 94). Ein relevanter, statistisch schwer zu erfassender Fakt dürfte hierbei der Gewinn an Erfahrung für den Operateur sein, den die regelmäßige Nutzung des Systems und das Real-Time-Feedback über den Zustand des Nervens mit sich bringt. Die Anwendung des C-IONM bietet dem Operateur den wertvollen und einmaligen Vorteil, die Prinzipien der Neurophysiologie in der praktischen Umsetzung zu erleben und damit einen erheblichen Zuwachs an Kenntnissen zu erlangen, die auch ohne C-IONM in der Praxis anwendbar sind.

4. Literaturverzeichnis

1. Calo PG, Pisano G, Medas F, Tatti A, Pittau MR, Demontis R, Favoriti P, Nicolosi A. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it really useful? *Clin Ter.* 2013;164(3):e193-8.
2. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg.* 2000;24(11):1335-41.
3. Dralle H, Sekulla C, Lorenz K, Brauckhoff M, Machens A. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J Surg.* 2008;32(7):1358-66.
4. Enomoto K, Uchino S, Watanabe S, Enomoto Y, Noguchi S. Recurrent laryngeal nerve palsy during surgery for benign thyroid diseases: risk factors and outcome analysis. *Surgery.* 2014;155(3):522-8.
5. Koch B, Boettcher M, Huschitt N, Hulsewede R. [Must the recurrent nerve in thyroid gland resection always be exposed? A prospective randomized study]. *Chirurg.* 1996;67(9):927-32; discussion 32.
6. Muller PE, Jakoby R, Heinert G, Spelsberg F. Surgery for recurrent goitre: its complications and their risk factors. *Eur J Surg.* 2001;167(11):816-21.
7. Pimpl W, Gruber W, Steiner H. [Course of recurrent nerve paralysis after thyroid operation]. *Chirurg.* 1982;53(8):505-7.
8. Rosenthal LH, Benninger MS, Deeb RH. Vocal fold immobility: a longitudinal analysis of etiology over 20 years. *Laryngoscope.* 2007;117(10):1864-70.
9. Randolph GW, Shin JJ, Grillo HC, Mathisen D, Katlic MR, Kamani D, Zurakowski D. The surgical management of goiter: Part II. Surgical treatment and results. *Laryngoscope.* 2011;121(1):68-76.
10. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, Timmermann W, Neumann HJ, Kruse E, Grond S, Mühlig HP, Richter C, Voss J, Thomusch O, Lippert H, Gastinger I, Brauckhoff M, Gimm O. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery.* 2004;136(6):1310-22.
11. 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(1):124-33.
12. Thomusch O, Sekulla C, Walls G, Machens A, Dralle H. Intraoperative neuromonitoring of surgery for benign goiter. *Am J Surg.* 2002;183(6):673-8.
13. Dralle H, Stang A, Sekulla C, Rusner C, Lorenz K, Machens A. [Surgery for benign goiter in Germany: fewer operations, changed resectional strategy, fewer complications]. *Chirurg.* 2014;85(3):236-45.
14. 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(2):261-8.
15. Barczynski M, Konturek A, Cichon S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br J Surg.* 2009;96(3):240-6.

16. Chao TC, Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Reoperative thyroid surgery. *World J Surg.* 1997;21(6):644-7.
17. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res.* 2014;188(1):152-61.
18. Runkel N, Riede E, Mann B, Buhr HJ. Surgical training and vocal-cord paralysis in benign thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg.* 1998;383(3-4):240-2.
19. Martensson H, Terins J. Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg.* 1985;120(4):475-7.
20. Fundakowski CE, Hales NW, Agrawal N, Barczynski M, Camacho PM, Hartl DM, Kandil E, Liddy WE, McKenzie TJ, Morris JC, Ridge JA, Schneider R, Serpell J, Sinclair CF, Snyder SK, Terris DJ, Tuttle RM, Wu CW, Wong RJ, Zafereo M, Randolph GW. Surgical management of the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy: American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head Neck.* 2018;40(4):663-75.
21. Lin HS, Terris DJ. An update on the status of nerve monitoring for thyroid/parathyroid surgery. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(1):14-9.
22. Calo PG, Pisano G, Medas F, Tatti A, Tuveri M, Nicolosi A. Risk factors in reoperative thyroid surgery for recurrent goitre: our experience. *G Chir.* 2012;33(10):335-8.
23. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch Surg.* 2000;135(2):204-7.
24. van Heerden JA, Groh MA, Grant CS. Early postoperative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. *Surgery.* 1987;101(2):224-7.
25. Stathopoulos P, Gangidi S, Kotrotsos G, Cunliffe D. Graves' disease: a review of surgical indications, management, and complications in a cohort of 59 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(6):713-7.
26. Chiang FY, Lin JC, Wu CW, Lee KW, Lu SP, Kuo WR, Wang LF. Morbidity after total thyroidectomy for benign thyroid disease: comparison of Graves' disease and non-Graves' disease. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006;22(11):554-9.
27. Razack MS, Lore JM, Jr., Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total thyroidectomy for Graves' disease. *Head Neck.* 1997;19(5):378-83.
28. Wagner HE, Seiler C. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid gland surgery. *Br J Surg.* 1994;81(2):226-8.
29. DuBose J, Barnett R, Ragsdale T. Honest and sensible surgeons: the history of thyroid surgery. *Curr Surg.* 2004;61(2):213-9.
30. Giddings AE. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med.* 1998;91 Suppl 33:3-6.
31. 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(3):386-93.
32. Lahey FH, Hoover WB. INJURIES TO THE RECURRENT LARYNGEAL NERVE IN THYROID OPERATIONS: THEIR MANAGEMENT AND AVOIDANCE. *Ann Surg.* 1938;108(4):545-62.
33. Riddell VH. Injury to recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy; a comparison between the results of identification and non-identification in 1022 nerves exposed to risk. *Lancet.* 1956;271(6944):638-41.
34. 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(8):1089-95.

35. Schneider R, Randolph GW, Barczynski M, Dionigi G, Wu CW, Chiang FY, Machens A, Kamani D, Dralle H. Continuous intraoperative neural monitoring of the recurrent nerves in thyroid surgery: a quantum leap in technology. *Gland Surg.* 2016;5(6):607-16.
36. Moris D, Vernadakis S, Felekouras E. The role of intraoperative nerve monitoring (IONM) in thyroidectomy: where do we stand today? *Surg Innov.* 2014;21(1):98-105.
37. Musholt TJ, Clerici T, Dralle H, Frilling A, Goretzki PE, Hermann MM, Kussmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram J, Schabram P, Scheuba C, Simon D, Steinmüller T, Trupka AW, Wahl RA, Zielke A, Bockisch A, Karges W, Luster M, Schmid KW; Interdisciplinary Task Force Guidelines of the German Association of Endocrine Surgeons. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(5):639-49.
38. Flisberg K, Lindholm T. Electrical stimulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1969;263:63-7.
39. Randolph GW, Dralle H; International Intraoperative Monitoring Study Group, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, Carnaille B, Cherenko S, Chiang FY, Dionigi G, Finck C, Hartl D, Kamani D, Lorenz K, Miccolli P, Mihai R, Miyauchi A, Orloff L, Perrier N, Poveda MD, Romanchishen A, Serpell J, Sitges-Serra A, Sloan T, Van Slycke S, Snyder S, Takami H, Volpi E, Woodson G. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope.* 2011;121 Suppl 1:S1-16.
40. 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(6):1274-84.
41. 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(3):411-8.
42. Lombardi CP, Carnassale G, Damiani G, Acampora A, Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. "The final countdown": Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis. *Surgery.* 2016;160(6):1693-706.
43. Vasileiadis I, Karatzas T. Comment on: "The final countdown": Is intraoperative intermittent neuromonitoring (IONM) really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis. *Surgery.* 2017;161(6):1744-5.
44. Yang S, Zhou L, Lu Z, Ma B, Ji Q, Wang Y. Systematic review with meta-analysis of intraoperative neuromonitoring during thyroidectomy. *Int J Surg.* 2017;39:104-13.
45. Chan WF, Lo CY. Pitfalls of intraoperative neuromonitoring for predicting postoperative recurrent laryngeal nerve function during thyroidectomy. *World J Surg.* 2006;30(5):806-12.
46. 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(1):9-17.
47. Jonas J, Bahr R. [Intraoperative electromyographic identification of the recurrent laryngeal nerve]. *Chirurg.* 2000;71(5):534-8.

48. Kienast A, Richter C, Neumann HJ. [Intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve--routine use in thyroid gland surgery]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998;115:1058-60.
49. Kunath M, Hussock J, Marusch F, Horschig P, Gastinger I. [Identifying the recurrent laryngeal nerve by intraoperative neuromonitoring]. *Zentralbl Chir.* 1999;124(7):641-5.
50. Otto RA, Cochran CS. Sensitivity and specificity of intraoperative recurrent laryngeal nerve stimulation in predicting postoperative nerve paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(11):1005-7.
51. Timmermann W, Dralle H, Hamelmann W, Thomusch O, Sekulla C, Meyer T, Timm S, Thiede A. [Does intraoperative nerve monitoring reduce the rate of recurrent nerve palsies during thyroid surgery?]. *Zentralbl Chir.* 2002;127(5):395-9.
52. Calo PG, Pisano G, Medas F, Pittau MR, Gordini L, Demontis R, Nicolosi A. Identification alone versus intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: experience of 2034 consecutive patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;43:16.
53. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, Rosenfeld RM, Angelos P, Barkmeier-Kraemer J, Benninger MS, Blumin JH, Dennis G, Hanks J, Haymart MR, Kloos RT, Seals B, Schreibstein JM, Thomas MA, Waddington C, Warren B, Robertson PJ; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(6 Suppl):S1-37.
54. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmuller T, Frilling A, Simon D, Goretzki PE, Niederle B, Scheuba C, Clerici T, Hermann M, Kußmann J, Lorenz K, Nies C, Schabram P, Trupka A, Zielke A, Karges W, Luster M, Schmid KW, Vordermark D, Schmoll HJ, Mühlenberg R, Schober O, Rimmele H, Machens A; German Societies of General and Visceral Surgery; Endocrinology; Nuclear Medicine; Pathology; Radiooncology; Oncological Hematology; and the German Thyroid Cancer Patient Support Organization Ohne Schilddrüse leben e.V. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(3):347-75.
55. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
56. Schneider R, Sekulla C, Machens A, Lorenz K, Nguyen Thanh P, Dralle H. Postoperative vocal fold palsy in patients undergoing thyroid surgery with continuous or intermittent nerve monitoring. *Br J Surg.* 2015;102(11):1380-7.
57. Singer MC, Rosenfeld RM, Sundaram K. Laryngeal nerve monitoring: current utilization among head and neck surgeons. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(6):895-9.
58. 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(3):417-25.

59. Marti JL, Holm T, Randolph G. Universal Use of Intraoperative Nerve Monitoring by Recently Fellowship-Trained Thyroid Surgeons is Common, Associated with Higher Surgical Volume, and Impacts Intraoperative Decision-Making. *World J Surg.* 2016;40(2):337-43.
60. Kandil E, Mohsin K, Murcy MA, Randolph GW. Continuous vagal monitoring value in prevention of vocal cord paralysis following thyroid surgery. *Laryngoscope.* 2018;128(10):2429-32.
61. Schneider R, Randolph GW, Sekulla C, Phelan E, Thanh PN, Bucher M, Machens A, Dralle H, Lorenz K. Continuous intraoperative vagus nerve stimulation for identification of imminent recurrent laryngeal nerve injury. *Head Neck.* 2013;35(11):1591-8.
62. Lamade W, Brandner R, Brauer M, Hund E, Klar E, Herfarth C. [Continuous monitoring of the recurrent laryngeal nerve]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998;115:1055-7.
63. Lamade W, Meyding-Lamade U, Buchhold C, Brauer M, Brandner R, Uttenweiler V, Motsch J, Klar E, Herfarth C. [First continuous nerve monitoring in thyroid gland surgery]. *Chirurg.* 2000;71(5):551-7.
64. Lamade W, Ulmer C, Seimer A, Molnar V, Meyding-Lamade U, Thon KP, Koch KP. A new system for continuous recurrent laryngeal nerve monitoring. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2007;16(3):149-54.
65. Schneider R, Przybyl J, Hermann M, Hauss J, Jonas S, Leinung S. A new anchor electrode design for continuous neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve by vagal nerve stimulations. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(5):903-10.
66. Ulmer C, Friedrich C, Kohler A, Rieber F, Basar T, Deuschle M, Thon KP, Lamade W. Impact of continuous intraoperative neuromonitoring on autonomic nervous system during thyroid surgery. *Head Neck.* 2011;33(7):976-84.
67. Friedrich C, Ulmer C, Rieber F, Kern E, Kohler A, Schymik K, Thon KP, Lamade W. Safety analysis of vagal nerve stimulation for continuous nerve monitoring during thyroid surgery. *Laryngoscope.* 2012;122(9):1979-87.
68. Schneider R, Machens A, Bucher M, Raspe C, Heinroth K, Dralle H. Continuous intraoperative monitoring of vagus and recurrent laryngeal nerve function in patients with advanced atrioventricular block. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(4):551-6.
69. Schneider R, Lamade W, Hermann M, Goretzki P, Timmermann W, Hauss J, Leinung S. [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(1):88-90.
70. Lamade W, Ulmer C, Friedrich C, Rieber F, Schymik K, Gemkow HM, Koch KP, Götsche T, Thon KP. [Signal stability as key requirement for continuous intraoperative neuromonitoring]. *Chirurg.* 2011;82(10):913-20.
71. Phelan E, Schneider R, Lorenz K, Dralle H, Kamani D, Potenza A, Sritharan N, Shin J, W Randolph G. Continuous vagal IONM prevents recurrent laryngeal nerve paralysis by revealing initial EMG changes of impending neuropraxic injury: a prospective, multicenter study. *Laryngoscope.* 2014;124(6):1498-505.
72. Lombardi CP, De Waure C, Mariani M, Carnassale G, D'Amore A, Traini E, De Crea C, Raffaelli M, Damiani G. Efficacy of continuous neuromonitoring in thyroid surgery: preliminary report of a single-center experience. *Gland Surg.* 2019;8(4):336-42.

73. Onoda N, Noda S, Tauchi Y, Asano Y, Kusunoki Y, Ishihara S, Morisaki T, Kashiwagi S, Takashima T, Ohira M. Continuous intraoperative neuromonitoring for thyroid cancer surgery: A prospective study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4(4):455-9.
74. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, Van De Heyning P, Remacle M, Woisard V; Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(2):77-82.
75. Roy N, Barkmeier-Kraemer J, Eadie T, Sivasankar MP, Mehta D, Paul D, Hillman R. Evidence-based clinical voice assessment: a systematic review. *Am J Speech Lang Pathol.* 2013;22(2):212-26.
76. Ptok M, Schwemmle C, Iven C, Jessen M, Nawka T. [On the auditory evaluation of voice quality]. *Hno.* 2006;54(10):793-802.
77. Hanschmann H, Berger R. [Perceptual and acoustic evaluation of hoarseness]. *Laryngorhinootologie.* 2011;90(2):68-70.
78. Caffier PP, Schmidt B, Gross M, Karnetzky K, Nawka T, Rotter A, Seipelt M, Sedlmaier B. A comparison of white light laryngostroboscopy versus autofluorescence endoscopy in the evaluation of vocal fold pathology. *Laryngoscope.* 2013;123(7):1729-34.
79. Caffier PP, Nawka T, Ibrahim-Nasr A, Thomas B, Muller H, Ko SR, Song W, Gross M, Weikert S. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy. *Laryngoscope.* 2018;128(12):2823-31.
80. Sanchez K, Oates J, Dacakis G, Holmberg EB. Speech and voice range profiles of adults with untrained normal voices: methodological implications. *Logoped Phoniatr Vocol.* 2014;39(2):62-71.
81. Tuomi L, Johansson M, Lindell E, Folkestad L, Malmerfors M, Finizia C. Voice Range Profile and Health-related Quality of Life Measurements Following Voice Rehabilitation After Radiotherapy; a Randomized Controlled Study. *J Voice.* 2017;31(1):115.e9-.e16.
82. Caffier PP, Moller A, Forbes E, Muller C, Freymann ML, Nawka T. The Vocal Extent Measure: Development of a Novel Parameter in Voice Diagnostics and Initial Clinical Experience. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3836714.
83. Salmen T, Ermakova T, Moller A, Seipelt M, Weikert S, Rummich J, Gross M, Nawka T, Caffier PP. The Value of Vocal Extent Measure (VEM) Assessing Phonomicrosurgical Outcomes in Vocal Fold Polyps. *J Voice.* 2017;31(1):114.e7-.e15.
84. Rosenthal AL, Lowell SY, Colton RH. Aerodynamic and acoustic features of vocal effort. *J Voice.* 2014;28(2):144-53.
85. Kang J, Xue C, Chou A, Scholp A, Gong T, Zhang Y, Chen Z, Jiang JJ. Comparing the Exposure-Response Relationships of Physiological and Traditional Vocal Warm-ups on Aerodynamic and Acoustic Parameters in Untrained Singers. *J Voice.* 2019;33(4):420-8.
86. Wuyts FL, De Bodt MS, Molenberghs G, Remacle M, Heylen L, Millet B, Van Lierde K, Raes J, Van de Heyning PH. The dysphonia severity index: an objective measure of vocal quality based on a multiparameter approach. *J Speech Lang Hear Res.* 2000;43(3):796-809.

87. Barsties VLB, Ulozaite-Staniene N, Petrauskas T, Uloza V, Maryn Y. Diagnostic Accuracy of Dysphonia Classification of DSI and AVQI. *Laryngoscope*. 2019;129(3):692-8.
88. Nawka T, Wiesmann U, Gonnermann U. [Validation of the German version of the Voice Handicap Index]. *Hno*. 2003;51(11):921-30.
89. Rosen CA, Lee AS, Osborne J, Zullo T, Murry T. Development and validation of the voice handicap index-10. *Laryngoscope*. 2004;114(9):1549-56.
90. Nawka T, Verdonck-de Leeuw IM, De Bodt M, Guimaraes I, Holmberg EB, Rosen CA, Schindler A, Woisard V, Whurr R, Konerding U. Item reduction of the voice handicap index based on the original version and on European translations. *Folia Phoniatr Logop*. 2009;61(1):37-48.
91. Courey MS. Injection laryngoplasty. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(1):121-38.
92. Chang J, Schneider SL, Curtis J, Langenstein J, Courey MS, Yung KC. Outcomes of medialization laryngoplasty with and without arytenoid adduction. *Laryngoscope*. 2017;127(11):2591-5.
93. Dionigi G, Donatini G, Boni L, Rausei S, Rovera F, Tanda ML, Kim HY, Chiang FY, Wu CW, Mangano A, Rulli F, Alesina PF, Dionigi R. Continuous monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery: a critical appraisal. *Int J Surg*. 2013;11 Suppl 1:S44-6.
94. Pardal-Refoyo JL, Parente-Arias P, Arroyo-Domingo MM, Maza-Solano JM, Granell-Navarro J, Martinez-Salazar JM, Moreno-Luna R, Vargas-Yglesias E. Recommendations on the use of neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2018;69(4):231-42.

5. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Sedlmaier A, Steinmüller T, Hermanns M, Nawka T, Weikert S, Sedlmaier B, Caffier PP. Continuous versus intermittent intraoperative neuromonitoring in complex benign thyroid surgery: A retrospective analysis and prospective follow-up. Clin Otolaryngol. 2019 Sep 29. doi: 10.1111/coa.13446. [Epub ahead of print].

eingereicht am 25.03.2019, angenommen zur Publikation am 23.09.2019.

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption der Studie: Die Kooperation der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie Westend der DRK Kliniken Berlin mit der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Rahmen des Forschungsprojektes Neuromonitoring wurde von der Promovendin initiiert. An der konzeptionellen Planung und inhaltlichen Ausarbeitung des Projektes haben federführend Thomas Steinmüller, Anke Sedlmaier und Philipp P. Caffier mitgewirkt. Die konkrete Fragestellung wurde von der Promovendin in enger Zusammenarbeit mit den Koautoren entwickelt. Den Ethikantrag (EA1/037/15) haben Anke Sedlmaier, Benedikt Sedlmaier und Philipp P. Caffier gemeinsam ausformuliert.

Literaturrecherche: Die Promovendin hat eine ausführliche Literaturrecherche in den etablierten Datenbanken (Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, SocIndex, PsyIndex und PsycINFO) selbstständig durchgeführt und alle thematisch relevanten Publikationen identifiziert.

Methodik: Die Promovendin erarbeitete die kombinierte Methodik aus retrospektiver Datenerfassung und anschließendem prospektivem Follow-up eigenständig. Sie erstellte hierzu einen strukturierten, 17 Seiten umfassenden Erhebungsbogen, der für jeden der insgesamt 357 operierten Schilddrüsenpatienten sämtliche anamnestischen, diagnostischen und therapeutischen Charakteristika detailliert erfasste (prä-, intra- und postoperativ). Die Promovendin entwarf zudem einen zweiten Dokumentationsbogen für

den phoniatischen Langzeitbefund, der vor Beginn der Follow-up Analysen mit den Koautoren Philipp P. Caffier, Sebastian Weikert und Tadeus Nawka kritisch diskutiert und nach Einarbeitung von Vorschlägen hinsichtlich der Auswahl relevanter Stimm- und Atemfunktionsparameter erfolgreich angewendet wurde.

Datenerfassung und -analyse: Die Operationen haben Thomas Steinmüller, Mechthild Hermanns, Anke Sedlmaier und 6 weitere Operateure durchgeführt. Die retrospektive Erfassung der prä-, intra- und postoperativen Daten aller operierten Schilddrüsenpatienten wurde von der Doktorandin realisiert. Die persönliche Kontaktaufnahme und die Organisation der Patienteneinbestellung zu den phoniatischen Nachuntersuchungen wurden ebenfalls von der Promovendin durchgeführt. Die phonomikrochirurgischen stimmverbessernden Operationen bei persistierender Heiserkeit wurden von Philipp P. Caffier und Tadeus Nawka vorgenommen. Das postoperative prospektive Follow-Up haben Anke Sedlmaier und Philipp P. Caffier durchgeführt. Die prä- und postoperativen Messungen zur Stimmdiagnostik erfolgten durch Sebastian Weikert, Tadeus Nawka und Philipp P. Caffier. Die Vorverarbeitung der Daten, die Auswertung im Rahmen der sich anschließenden statistischen Analyse sowie die grafische Darstellung der Daten wurden von der Promovendin mit den Programmen Excel 2013 Professional Plus und SPSS Version 23 selbständig durchgeführt. Die Ergebnisse wurden von einer erfahrenen Statistikerin kontrolliert und verifiziert, und anschließend ausführlich in mehreren Schritten mit den Koautoren diskutiert.

Ergebnisdarstellung: Die Auswahl der Visualisierung und die Auswahl der Daten für tabellarische Präsentation erfolgte in Zusammenarbeit mit den Koautoren. Die Tabellen 1 bis 3 wurden von der Promovendin eigenhändig erstellt, Tabelle 4 federführend von Sebastian Weikert und Philipp P. Caffier. Die Abbildungen 1A bis 1C wurden von Philipp P. Caffier und Tadeus Nawka erstellt.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Ergebnisse wurden von der Promovendin in ihrer Gesamtheit erfasst und kritisch beurteilt, mögliche Schlussfolgerungen wurden den Koautoren vorgestellt und mit ihnen ausführlich diskutiert. Erste Resultate des Forschungsprojektes wurden klinikintern von der Promovendin präsentiert und zur Diskussion gestellt. Die Ergebnisse wurden von der Doktorandin in den aktuellen wissenschaftlichen und medizinhistorischen Kontext eingeordnet. Limitationen der

Methodik wurden dabei selbstkritisch angesprochen und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Erstellen des Manuskriptes: Ein erster vollständiger Entwurf des Manuskripts wurde von der Promovendin eigenständig verfasst. Sie erfragte zu den einzelnen Abschnitten Verbesserungsvorschläge von den Koautoren und arbeitete sie nach gründlicher Prüfung und Zustimmung ein. Die finale Veröffentlichung haben Anke Sedlmaier und Philipp P. Caffier gemeinsam verfasst. Alle Autoren haben das ausformulierte Manuskript geprüft und relevante Aspekte zur Verbesserung implementiert. Das finale Manuskript wurde von Anke Sedlmaier und Philipp P. Caffier am 25.03.2019 bei dem wissenschaftlichen Peer-reviewed Journal "Clinical Otolaryngology" eingereicht.

Überarbeitung des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Prozesses: Die Promovendin erstellte federführend zusammen mit Philipp P. Caffier (corresponding author) ein ausführliches Antwortschreiben an die Reviewer, nahm Stellung zu Kritik und Verbesserungsvorschlägen und überarbeitete das Manuskript nach Rücksprache mit den Koautoren entsprechend. Zur überarbeiteten, am 29.05.2019 erneut zusammen mit Philipp P. Caffier eingereichten Version des final publizierten Manuskripts holte sie die Zustimmung der Koautoren ein.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anke Sedlmaier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das Neuromonitoring in der komplexen Chirurgie benigner Schilddrüsenerkrankungen: intermittierend versus kontinuierlich“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7. Auszug Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

InCites Journal Citation Reports



**Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2017 Selected Editions:
SCIE,SSCI Selected Categories: 'OTORHINOLARYNGOLOGY' Selected
Category Scheme: WoS**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	2,235	3.295	0.010190
2	EAR AND HEARING	5,715	3.120	0.007360
3	RHINOLOGY	2,304	2.931	0.003660
4	JOURNAL OF VESTIBULAR RESEARCH-EQUILIBRIUM & ORIENTATION	1,107	2.865	0.001190
5	HEARING RESEARCH	9,161	2.824	0.009570
6	JARO-JOURNAL OF THE ASSOCIATION FOR RESEARCH IN OTOLARYNGOLOGY	2,155	2.716	0.003460
7	CLINICAL OTOLARYNGOLOGY	3,142	2.696	0.003010
8	DYSPHAGIA	3,153	2.531	0.003230
9	HEAD AND NECK-JOURNAL FOR THE SCIENCES AND SPECIALTIES OF THE HEAD AND NECK	10,852	2.471	0.017890
10	International Forum of Allergy & Rhinology	2,370	2.454	0.007420
11	OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY	13,273	2.444	0.018030
12	LARYNGOSCOPE	22,562	2.442	0.027720
13	OTOLOGY & NEUROTOLOGY	7,427	2.182	0.011600
14	AUDIOLOGY AND NEURO-OTOLOGY	1,792	2.078	0.002440
15	American Journal of Rhinology & Allergy	3,570	1.944	0.004280
16	Trends in Hearing	229	1.808	0.000980
17	INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY	3,310	1.759	0.004550
18	Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery	1,979	1.704	0.002060
19	Journal of the American Academy of Audiology	2,125	1.593	0.002620
20	EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY	7,449	1.546	0.013840

21	OTOLARYNGOLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA	2,564	1.514	0.003100
22	ANNALS OF OTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY	6,589	1.513	0.004120
23	Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery	2,021	1.465	0.002960
24	Clinical and Experimental Otorhinolaryngology	636	1.442	0.001420
25	Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	1,302	1.412	0.001900
26	AURIS NASUS LARYNX	1,928	1.387	0.002750
27	INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY	7,240	1.305	0.011610
28	Acta Otorhinolaryngologica Italica	1,327	1.196	0.001790
29	ACTA OTO-LARYNGOLOGICA	6,739	1.161	0.005220
30	American Journal of Audiology	721	1.118	0.001410
31	AMERICAN JOURNAL OF OTOLARYNGOLOGY	2,660	1.046	0.003790
32	Logopedics Phoniatrics Vocology	525	1.045	0.000290
33	European Annals of Otorhinolaryngology-Head and Neck Diseases	629	1.036	0.001680
34	ORL-Journal for Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery	269	1.012	0.000930
35	ENT-EAR NOSE & THROAT JOURNAL	1,503	1.010	0.001150
36	JOURNAL OF LARYNGOLOGY AND OTOLOGY	5,447	0.967	0.004470
37	LARYNGO-RHINO-OTOLOGIE	789	0.922	0.000510
38	HNO	1,295	0.893	0.000930
39	Journal of International Advanced Otology	187	0.758	0.000460
40	FOLIA PHONIATRICA ET LOGOPAEDICA	1,139	0.545	0.000620
41	B-ENT	328	0.354	0.000520

Copyright © 2019 Clarivate Analytics

8. Publikation

Sedlmaier A, Steinmüller T, Hermanns M, Nawka, Weikert S, Sedlmaier B, Caffier PP.
Continuous versus intermittend intraoperative neuromonitoring in complex benign
thyroid surgery: a retrospective anaylis and prospective follow-up.
Clinical Otolaryngology 2019 Nov; 44(6)1071-1079. doi:10.1111/coa.13446.
<https://doi.org/10.1111/coa.13446>

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

Publikationen

Sedlmaier A, Steinmüller T, Hermanns M, Nawka T, Weikert S, Sedlmaier B, Caffier PP. Continuous versus intermittent intraoperative neuromonitoring in complex benign thyroid surgery: A retrospective analysis and prospective follow-up. Clin Otolaryngol. 2019; 44(6):1071-1079. doi: 10.1111/coa.13446. Epub 2019 Oct 8.

Abstracts/ Vorträge

Syverson D, **Sedlmaier A**, Hermanns M, Nawka T, Weikert S, Caffier PP, Steinmüller T. Intermittent versus continuous neuromonitoring in complex non-malignant thyroid surgery: A retrospective study. 38. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) in Hamburg, 06.12.2019; <https://www.caek2019.de/programm>.

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Philipp Caffier bedanken. Er hat mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit und der Erstellung dieser Dissertation über die Jahre geduldig begleitet und viel freie Zeit geopfert. Er war immer ansprechbar, überaus engagiert und hilfsbereit, in Gedanken oftmals einen Schritt voraus und hat mich fortwährend motiviert und tatkräftig unterstützt.

Meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. Thomas Steinmüller danke ich für sein Vertrauen in mich als Doktorandin und als Ärztin in seiner Abteilung. Ich bedanke mich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, die intensive Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit sowie für seine überaus wertvollen Anregungen und Hinweise im Verlauf des Schreibprozesses.

Ein großer Dank gilt auch den Patienten, ohne deren Einwilligung zur Studienteilnahme die Erhebung der Daten nicht realisierbar gewesen wäre. Zudem danke ich dem Team der Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, sowie dem Team der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie Westend der DRK Kliniken Berlin für ihre Unterstützung.

Meiner Familie sowie meinen engen Freunden danke ich aus tiefstem Herzen für ihre Liebe und ihr Vertrauen in meinen Weg.