

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Chirurgische Klinik I

Direktor: Professor Dr. med. Prof. h. c. A. Thiede

**Untersuchungen zur Regeneration des Nervus laryngeus
recurrens nach Druckschädigung im Göttinger
Miniaturschwein**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Markus Hüller

aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2007

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. W. Hamelmann
Korreferentin: Prof. Dr. rer. nat. K. Ulrichs
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.03.2008

Der Promovend ist Arzt

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cm	Zentimeter
d. h.	das heißt
EMG	Elektromyographie, Elektromyogramm
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
ID	Identifikation
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
L	Liter
mA	Milliampère
mg	Milligramm
Minipig	Göttinger Miniaturschwein
mL	Milliliter
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
min	Minute(n)
N.	Nervus, Nervi
NAR	<i>nerves at risk</i>
OP	Operation, Operationssaal
p	Signifikanz
pRLNP	<i>permanent recurrent laryngeus nerve palsy</i>
RPR	Recurrenspareseeraterate
tRLNP	<i>temporary recurrent laryngeus nerve palsy</i>
Tab.	Tabelle

u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel
%	Prozent

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
Fragestellung	8
2. Material und Methoden	9
2.1. Versuchstiere	9
2.2. Sedierung und Narkose	9
2.3. Operation	10
2.4. Postoperative Nachsorge	11
2.5. Versuchsaufbau	11
2.6. Reizschwelle und Messparameter	13
2.7. Monitor und Elektroden	14
2.8. Dokumentation und Statistik	14
3. Ergebnisse	15
3.1. Halsanatomie des Minipigs im Vergleich zur menschlichen Halsanatomie	15
3.2. Neurophysiologie des Minipigs im Vergleich zur menschlichen Neurophysiologie	16
3.3. Einseitige Recurrensparese - eine Beeinträchtigung für das Versuchstier?	17
3.4. Neuromonitoring des intakten Nervus recurrens am Minipig	18
3.5. Folgen der Druckschädigung am Nervus recurrens und ihre Messbarkeit im Neuromonitoring	20
3.6. Spätfolgen der Druckschädigung am Nervus recurrens und ihre Messbarkeit im Neuromonitoring nach Ablauf von sechs Monaten	23
4. Diskussion	28
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	37
Danksagung	
Lebenslauf	

1. Einleitung

Jährlich werden in Deutschland mehr als 90.000 Patienten an der Schilddrüse operiert [1]. Die Schilddrüsenchirurgie birgt vielerlei Risiken, wobei die operativ bedingte Morbidität nicht das Zielorgan selbst, sondern die in enger Nachbarschaft liegenden Strukturen betrifft (Abb. 1). Neben der Verletzung der Nebenschilddrüsen sind besonders die Stimmlippennerven gefährdet [2], insbesondere der Ramus externus des Nervus laryngeus superior, der den Musculus cricothyreoideus innerviert und der Nervus recurrens, der für die Innervation des Stimmlippenspanners (Musculus vocalis) verantwortlich ist [3].

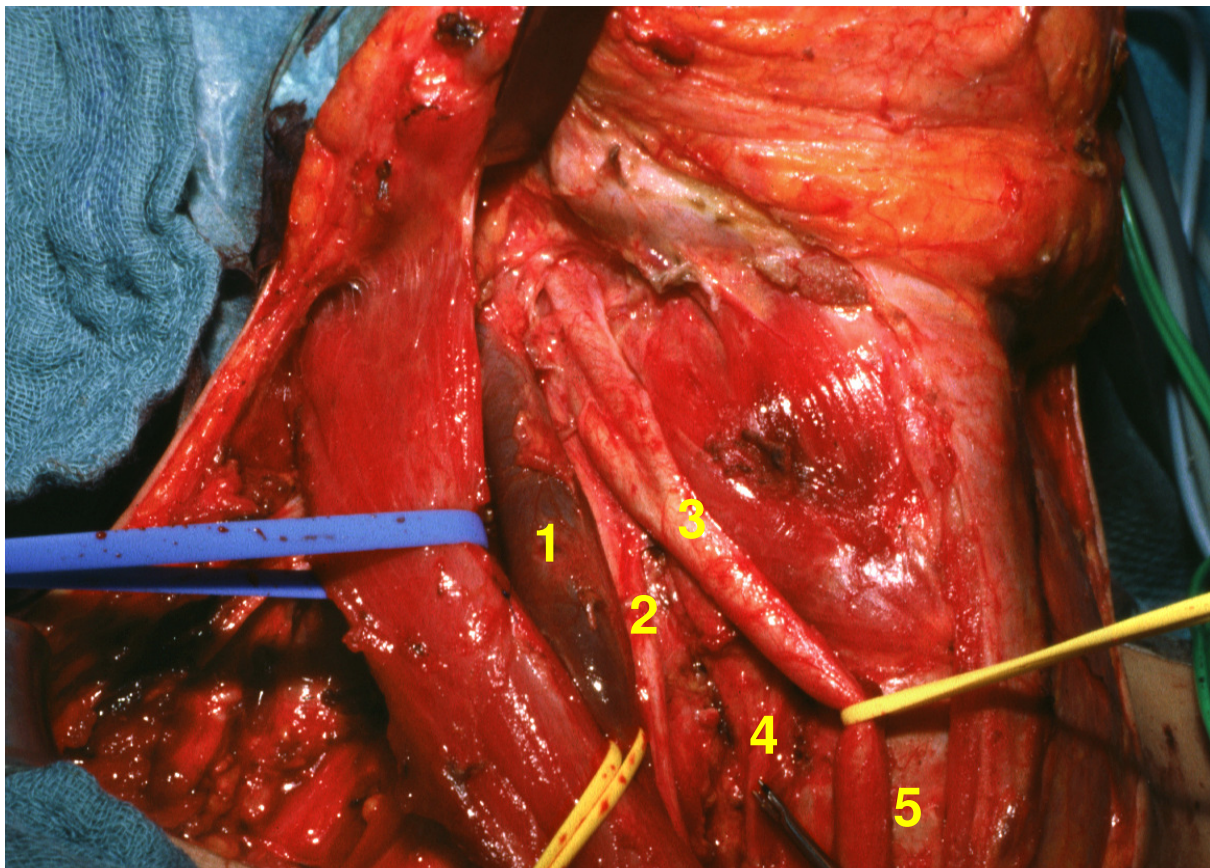


Abb. 1: Anatomie des menschlichen Halses; Operationssitus bei Thyreoidektomie mit lateraler *neck dissection* rechts (freundlicherweise überlassen von Priv.-Doz. Dr. M. Gasser). Nach Auseinanderdrängen der geraden Halsmuskulatur zeigt sich die angeschlungene Vena iugularis interna (1), medial davon liegt der Nervus vagus frei (2); ebenfalls angeschlungen ist die Arteria carotis communis (3), die, nach Luxation nach medial, den Blick auf den Nervus recurrens (4) freigibt. Caudal ist die Trachea dargestellt (5).

Nach einer Studie von Bergamaschi et al. mit 1.163 Patienten, die sich einer Schilddrüsenoperation unterzogen, kam es postoperativ in 1,6 % der Fälle zu Hämatomen, in 0,5 % zu Abszessen, in 4 % zum dauerhaften Hypoparathyreoidismus, sowie in 0,5 % (bezogen auf die Anzahl der Schilddrüseneingriffe) durch Verletzung des Nervus recurrens zur permanenten Recurrensparese [4]. Sie ist eine sehr häufige Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie [5] und Gegenstand der meisten medizinrechtlichen Klagen aus diesem Bereich [6, 7]. Die Inzidenz der permanenten Recurrenspareseraten variiert in der Literatur je nach Studie zwischen 0,5 % und 2,7 % [8]. Bergamaschi et al. beschreiben eine *permanent recurrent laryngeus nerve palsy* (pRLNP) von 0,3 % (Tab. 1), bezogen auf die Gesamtanzahl der bei Operation gefährdeten Nerven (*nerves at risk* (NAR) [4].

Tab. 1: Vergleich der Recurrenspareseraten nach Schilddrüsenoperationen ohne Neuromonitoring.

Literaturzitat	NAR	Temporäre Pareserate (%)	Permanente Pareserate (%)
Chiang FY et al. [9]	678	5,1	0,9
Bergamaschi R et al. [4]	2.010	1,7	0,3
Dralle H et al. [10]	29.998	Nicht bestimmt	0,93

Klinische Symptome der Recurrensparese

Bei Schädigung des Nervus recurrens kann es durch den inkompletten Glottisschluß zur leisen und heiseren Stimme, der Unfähigkeit zur Artikulation von Hauchtönen, sowie zum Fehlen des Hustenstoßes kommen [11, 12]. Dies kann bei Patienten mit Sing- oder Sprechberufen zu gravierenden beruflichen Einschränkungen führen [11]. Eine beidseitige Recurrensparese, die bei Rezidivstrumen in 5,9 % der Fälle beschrieben wird [13], kann sogar in hochgradiger Dyspnoe bei relativ guter Stimmleistung resultieren [2]. Im schlimmsten Fall muss eine Trachealkanüle eingesetzt werden, um die Atmung zu ermöglichen [13].

Risikofaktoren der Recurrensparese

Besondere Risikofaktoren für die Recurrensparese sind Rezidivstrumen, ausgedehnte Operationen, z. B. bei Morbus Basedow, bösartige Schilddrüsenerkrankungen

[14], sowie die operative Expertise des Schilddrüsenchirurgen [10]. Für Schilddrüsenkarzinome werden Recurrenspareseraten von 8,5 % beschrieben [15]. Auch ist eine höhere Verletzungsgefahr des Nervus recurrens auf der linken Seite gegenüber der rechten beschrieben, nämlich 3,3 % gegenüber 2,8 %. Das Geschlecht birgt ebenfalls einen Risikofaktor: Männer (2,9 %) haben ein signifikant geringeres Risiko für Recurrensparesen als Frauen (5,9 %) [16]. Die hohe anatomische Varianz des Nervenverlaufs gilt ebenfalls als Risikofaktor der Recurrensparese.

Anatomie des Nervus laryngeus recurrens

Der Nervus recurrens ist ein motorischer Ast des zehnten Hirnnerven, des Nervus vagus. Nach Abgang aus diesem schlingt sich der linke Nervus recurrens um den Aortenbogen, der rechte um den Truncus brachiocephalicus [17]. Auf der linken Seite steigt der Nervus recurrens in einer Rinne zwischen Trachea und Ösophagus, auf der rechten seitlich von der Trachea nach kranial zum Kehlkopf [18] (Abb. 2). In der Literatur findet man bezüglich der anatomischen Beziehung des Nervus recurrens zur benachbarten Arteria thyroidea inferior eine hohe Varianz [19]. Reed beschrieb 1943 insgesamt 28 verschiedene Lagevarianten [19, 20]. Der Nerv verläuft in 18-55 % aller Fälle dorsal, in 11-33 % ventral und in 33-50 % zwischen den Arterienästen der Arteria thyroidea inferior (Abb. 3), wobei man eine deutliche Seitendifferenz feststellte [16, 21]. Das Risiko einer intraoperativ verursachten Nervenläsion ist bei ventralem Verlauf oder Verlauf zwischen den Arterienästen deutlich größer als bei dorsalem Verlauf [16].

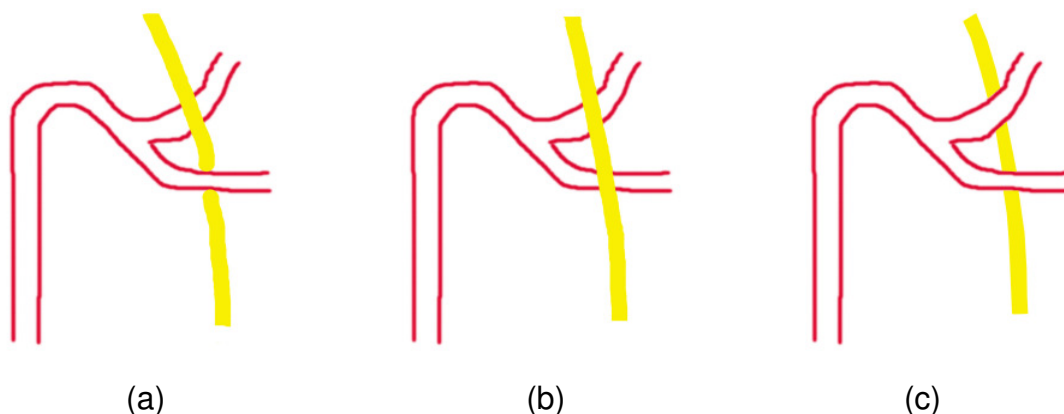


Abb. 2: Schematische Darstellung der drei häufigsten Lagevarianten des rechten Nervus recurrens (gelb) in seiner anatomischen Beziehung zur Arteria thyroidea inferior (rot), nämlich zwischen den Arterienästen (a), ventral (b) oder dorsal der Arterie (c), (nach Hermann et al. [16] und Hollinshead [21], mit Modifikationen). Die in (a) und (b) beschriebenen Lagevarianten bergen höhere Verletzungsrisiken als die in (c) beschriebene.

Der Nervus laryngeus non-recurrens (Abb. 3) ist eine seltene anatomische Anomalie, die das Risiko einer operationsbedingten Recurrensparese deutlich steigern kann [22]. Seine Häufigkeit wird in der Literatur mit 1 % angegeben [23].

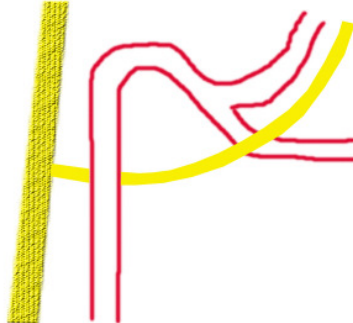


Abb. 3: Schematische Darstellung des Nervus laryngeus non-recurrens (gelb) nach seinem Abgang aus dem Nervus vagus (gelb geriffelt). Die Arteria thyroidea inferior ist rot dargestellt.

Schädigungsmechanismen

Die postoperative Stimmbandlähmung kann durch Zug am Nerven, mechanische Alteration, durch Läsion des Nerven außerhalb des dargestellten Areals, traumatische Präparation des Nerven, Schädigung durch Nähte oder Ligaturen und durch Traumatisierung des Nerven aufgrund einer Verwechslung mit anderen Strukturen verursacht werden [11, 24]. Auch Hakenzug oder thermische Schädigung des Nerven können eine Stimmbandlähmung zur Folge haben. Die intraoperative Druckschädigung, z. B. durch Fassen des Nerven mit Pinzetten oder Klemmen, ist für den Operateur von besonderer Relevanz.

Neuromonitoring des Nervus recurrens

Intraoperatives Monitoring des Nervus recurrens soll das Risiko einer Recurrensparese verringern und eine Aussage über die postoperative Stimmbandfunktion erlauben. Seine Anwendung hat sich in den letzten Jahren in Deutschland zunehmend etabliert [25]. Das erste Neuromonitoring am Menschen publizierte Flisberg 1970. Dabei platzierte er eine bipolare Nadelelektrode durch das Ligamentum cricothyroideum in das Stimmband und leitete so nach elektrischer Stimulation des Nervus recurrens elektromyographische Signale aus dem Kehlkopf ab [26]. Dieses Grundprinzip des Neuromonitorings ist auch heute noch dasselbe: Mit Hilfe der elektrischen Stimulation des Nervus vagus oder des Nervus recurrens werden Muskelaktionspo-

tentiale elektromyographisch an der Kehlkopfbinnenmuskulatur abgeleitet und in ein Signal transformiert [25] (Abb. 4). Die Interpretation des Signals erfolgt durch den Chirurgen [26].

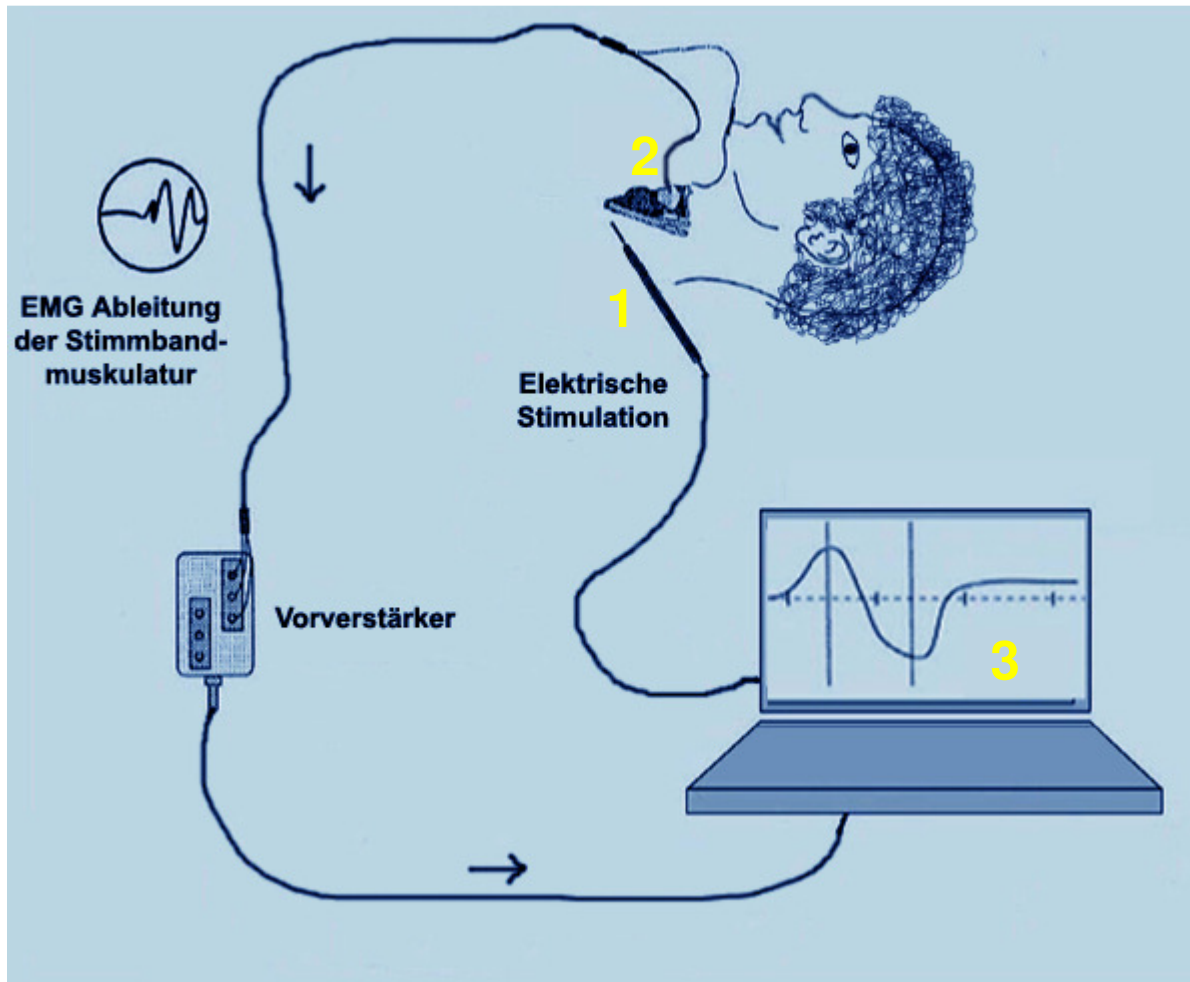


Abb. 4: Prinzip des Neuromonitorings (Schematische Darstellung): Die elektrische Stimulation des Nerven erfolgt mit einer Stimulationssonde (1). Muskelaktionspotentiale werden elektromyographisch über eine in den Musculus vocalis platzierte Nadelelektrode (2) abgeleitet und auf einem Monitor (3) graphisch dargestellt.

Mit der Methode des Neuromonitorings verfolgt der Operateur zwei Ziele: (1) die Identifizierung und (2) die intraoperative Funktionsüberwachung des Nerven, wobei das evozierte Elektromyographie(EMG)-Signal eine Prognose über die postoperative Stimmbandfunktion zulassen soll [27-29]. Der Ort der Stimulation des Nerven sollte möglichst das gesamte Gebiet erfassen, in der eine mögliche Nervenläsion verursacht werden kann. Daher ist es nützlich, dass die Stimulation für die Funktionskontrolle des Nerven am schilddrüsenentferntesten Teil des Operationsgebietes, bzw.

vom Nervus vagus aus erfolgt [30]. Die Ableitung kann entweder über auf dem Beatmungstubus applizierte Oberflächen Elektroden (Abb. 5a) [5, 25, 31-33] oder durch eine in den Musculus vocalis platzierte Nadelelektrode erfolgen (Abb. 5b) [25, 34-40]. Der Vorteil letztgenannter Methode liegt in der deutlich stärkeren Signalgebung, der Nachteil in einer nur punktuellen Ableitung des Zielmuskels im Gegensatz zur breiteren Auflagefläche der Tubuselektrode auf dem Muskel [26, 41].

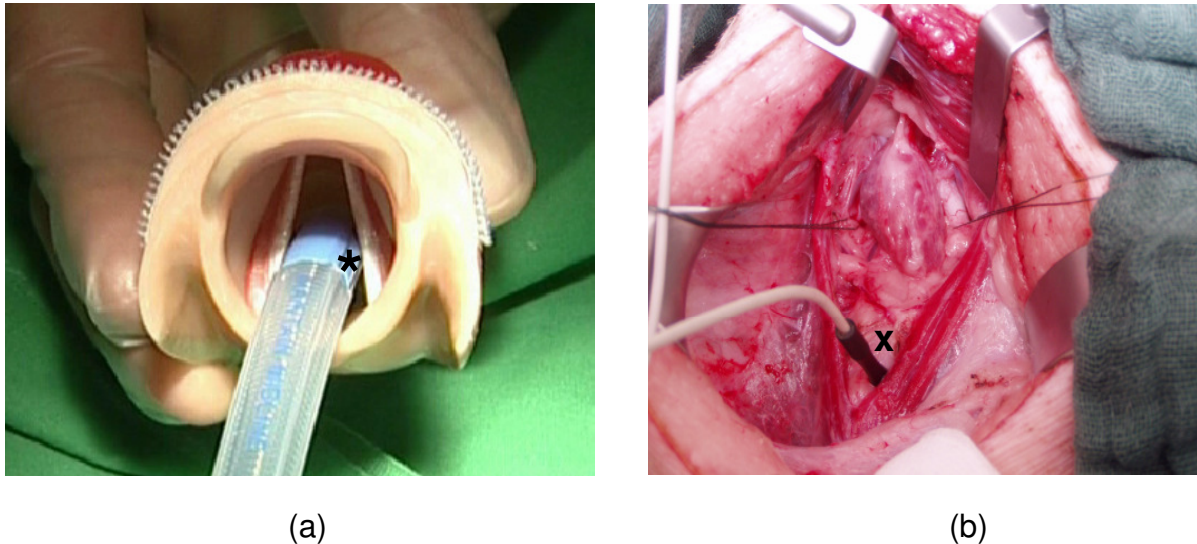


Abb. 5: (a) Kunststoffmodell des Kehlkopfes mit Aufsicht auf die Stimmlitze mit den Stimmbändern; die Oberflächen Elektroden (*) auf dem Beatmungstubus sind so platziert, dass sie Kontakt mit den lateral gelegenen Stimmbändern haben; (b) in den Musculus vocalis platzierte Nadelelektrode beim Minipig (x).

Die Entwicklung einer industriell hergestellten konzentrischen, bipolaren Nadelelektrode zur EMG-Ableitung aus dem Musculus vocalis durch Neumann, in Zusammenarbeit mit der Firma Inomed®, war im wesentlichen ursächlich dafür, dass sich das Neuromonitoring in Deutschland mittlerweile etabliert hat [30, 37]. Durch die neue Elektrode war es dann dem Chirurgen möglich, diese selbst zu platzieren und so das Neuromonitoring eigenständig durchzuführen [30, 42].

Zwischen der Stimulation des Nerven und einer elektromyographisch messbaren Muskelreaktion vergeht ein bestimmter Zeitraum. Diesen nennt man Latenzzeit (Abb. 6). Da der Nervus vagus, im Vergleich zum Nervus recurrens, die größere Distanz zum Zielmuskel hat, ist seine Latenzzeit deutlich länger. Hierdurch ist die Unterscheidung der beiden Nerven intraoperativ gut möglich.

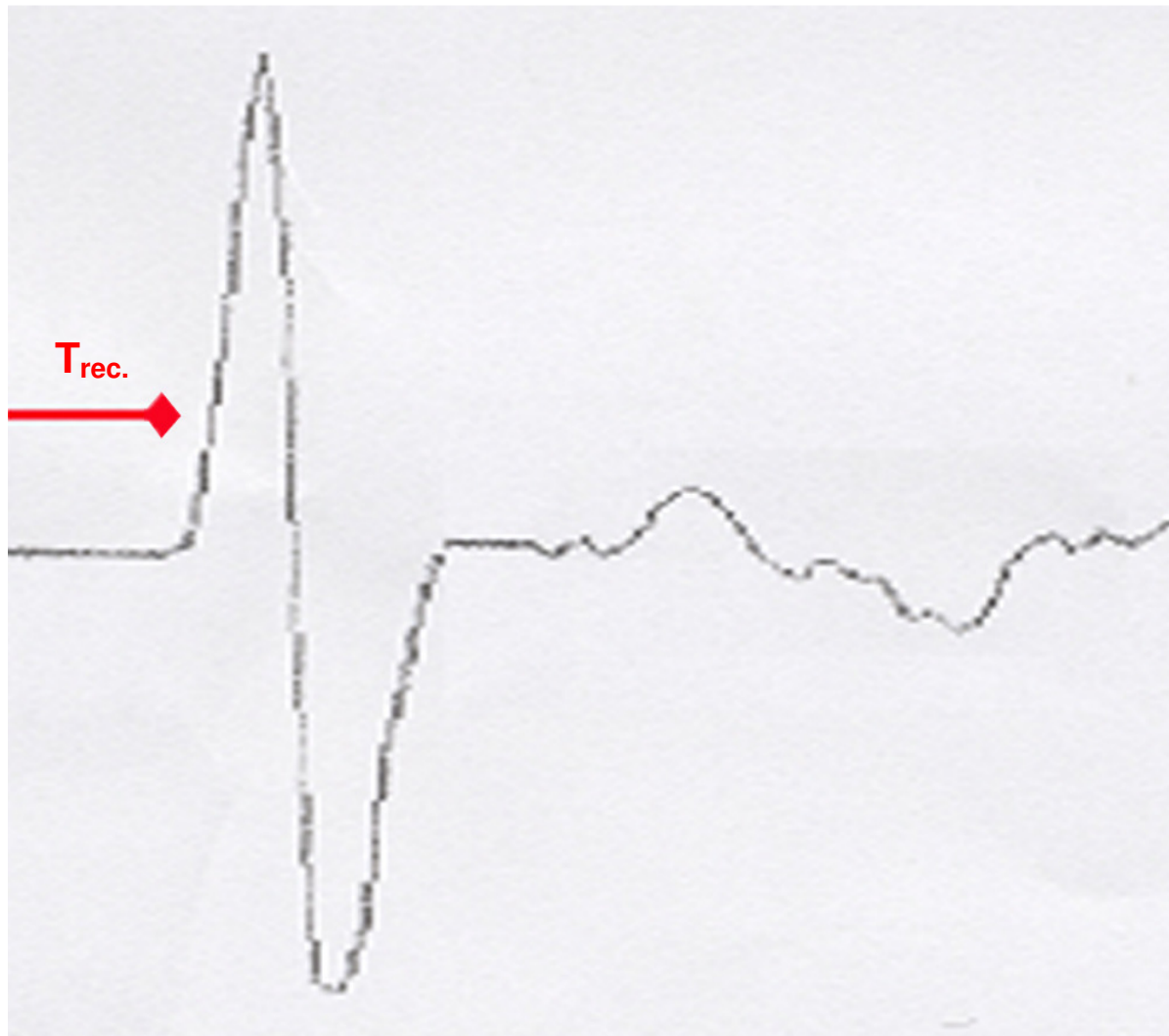


Abb. 6: Aktionspotential des Nervus recurrens beim Menschen, die Latenzzeit ($T_{rec.}$) ist rot markiert.

Das Neuromonitoring ist mit einer geringen Komplikationsrate verbunden. Selten kommt es postoperativ zu Hämatomen im Bereich des Musculus vocalis. Gravierende Komplikationen wie z. B. Beatmungsprobleme oder Wundinfekte wurden nicht berichtet [43]. Die unbeabsichtigte Manipulation am Nervus recurrens wird für den Schilddrüsenoperateur unvermeidbar bleiben. Intraoperative Veränderungen des Neuromonitoringsignals zeigen zwar eine Schädigung des Nerven mit der möglichen Folge einer permanenten Recurrensparese an, die spezifischen Signalveränderungen während der Schädigung wurden bisher jedoch nicht differenziert. Die richtige Interpretation bereits geringgradiger Änderungen des Neuromonitoringsignals und das daraus resultierende Erkennen und Beseitigen des vorliegenden Schädigungsmechanismus können dem Operateur helfen, eine Recurrensparese zu verhindern. Eine gezielte Untersuchung der Schädigungsmechanismen und deren Signalverän-

derungen im Neuromonitoring ist am Menschen aus ethischen Gründen nicht möglich. Daher benötigt man ein entsprechendes Großtiermodell.

Fragestellung

Unser Versuchsvorhaben diene dem Zweck, den Einfluss verschiedener Noxen auf die nachträgliche Funktion des Nervus recurrens exakt zu beurteilen, insbesondere im Hinblick auf ihre intraoperative Identifizierung und postoperative Reversibilität. Aus der Kenntnis, ob eine Nervenschädigung in Relation zum intraoperativen Erscheinungsbild reversibel ist, können Rückschlüsse für eine weitere Operationsstrategie gezogen werden. In vielen chirurgischen Kliniken wird bei nicht sicher auszuschließender Schädigung des Nervus recurrens zur Vermeidung einer möglichen beidseitigen Recurrensparese auf die Exploration und operative Behandlung der Gegenseite verzichtet [44]. Diese kann dann ggf. in einer Zweitoperation nachgeholt werden. Um dem Patienten die psychische und physische Belastung einer solchen aber zu ersparen, bzw. das Risiko einer beidseitigen Recurrensparese zu verringern, müsste eine Methode zur zuverlässigen Erkennung von Nervenschäden bzw. zu ihrem sicheren Ausschluss gefunden werden. An der Universitätsklinik Würzburg ist seit der Einführung eines intraoperativ anwendbaren Neuromonitors (Firma Inomed®) zur Darstellung und Funktionskontrolle des Nervus recurrens die Rate permanenter Recurrensparesen von 4 % auf unter 0,24 % gesunken [45]. Auch in anderen Kliniken, die dieses Gerät benutzten, konnte eine derartige Verbesserung der Pareserate beobachtet werden [46]. Mit Hilfe dieses Gerätes können schwerwiegende Schäden am Nerven bereits intraoperativ festgestellt werden. Dennoch wäre es durchaus wichtig, auch geringgradige, jedoch klinisch relevante Nervenschäden, frühzeitig zu erkennen und auch graduelle und qualitative Unterschiede einer Nervenschädigung zu dokumentieren. Hierüber gibt es jedoch keine Erfahrungen oder experimentelle Daten, so dass hier unser Versuchsvorhaben im Großtiermodell, dem Göttinger Miniaturschwein, ansetzt.

2. Material und Methoden

2.1. Versuchstiere

Wir verwendeten Göttinger Miniaturschweine (Minipigs) aus der Zucht von A. Reichert, Eußenheim, im Alter zwischen 11 und 17 Monaten, da sie sowohl aus neurophysiologischer, als auch anatomischer Sicht dem Menschen sehr ähnlich sind. Es handelte sich um eigens für experimentelle Versuche gezüchtete Tiere. Ihr Körpergewicht betrug 20-35 kg. Die Tiere wurden unter kontrollierten Bedingungen in Einzelgehegen gehalten. Die Innentemperatur schwankte zwischen 19 und 23 °C, die relative Luftfeuchtigkeit betrug 40-70 %. Vier Wochen vor Versuchsbeginn wurden die Tiere unter Quarantäne gestellt und unterlagen einem 24 h-Rhythmus. Davon verbrachten sie je 12 h bei Tageslicht bzw. bei Nacht. Die Schweine wurden 1x täglich mit einer standardisierten Minipig-Nahrung gefüttert und hatten Trinkwasser *ad libitum*. Die Minipig-Haltung stand im Einklang mit den *good laboratory practice regulations for nonclinical laboratory studies*. Das Experiment und die Durchführung desselben an der Universitätsklinik Würzburg hatte die volle Akkreditierung der Regierung von Unterfranken.

2.2. Sedierung und Narkose

Die Minipigs wurden für den Transport vom Großtierhaus zum Großtier-Operationssaal mit Azaperon (Stresnil[®], 3 mL/25 kg Körpergewicht i. m.) sediert. Das jeweilige Tier wurde dann in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert. Nach Platzierung einer intravenösen Kanüle erfolgte die Narkose-Einleitung mit Thiopental-Natrium i. v. (Trapanal[®], 300 mg), die endotracheale Intubation und die kontrollierte Beatmung unter Aufrechterhaltung der Narkose mit einem Luft/Sauerstoff-Gemisch und Isofluran. Wir benutzten intraoperativ Fentanyl als Analgetikum (0,1-0,3 mg i. v.). Als Dauerinfusion wurden 1-2 L Ringer-Lactat Lösung infundiert. Die pulsoximetrische Sättigung und die endexpiratorische Kohlendioxid-Messung wurden in einem Narkoseprotokoll dokumentiert.

2.3. Operation

Nach desinfizierendem Abwaschen und sterilem Abdecken erfolgte die 15 cm lange Hautinzision medial am Hals. Anschließend präparierten wir die Unterhautfetttschicht bis auf das Platysma unter Blutstillung mit der Diathermie. Nach Einsetzen von zwei Haken erfolgte die weitere Präparation bis auf die Muskelfaszie. Diese eröffneten wir längs, drängten die gerade Halsmuskulatur auseinander und stellten die Schilddrüse sowie den Nervus vagus und den Nervus recurrens auf der linken Seite dar. Anschließend wurde die Ableitelektrode transligamentär durch das Ligamentum cricothyroideum in den Musculus vocalis platziert (Abb. 7).

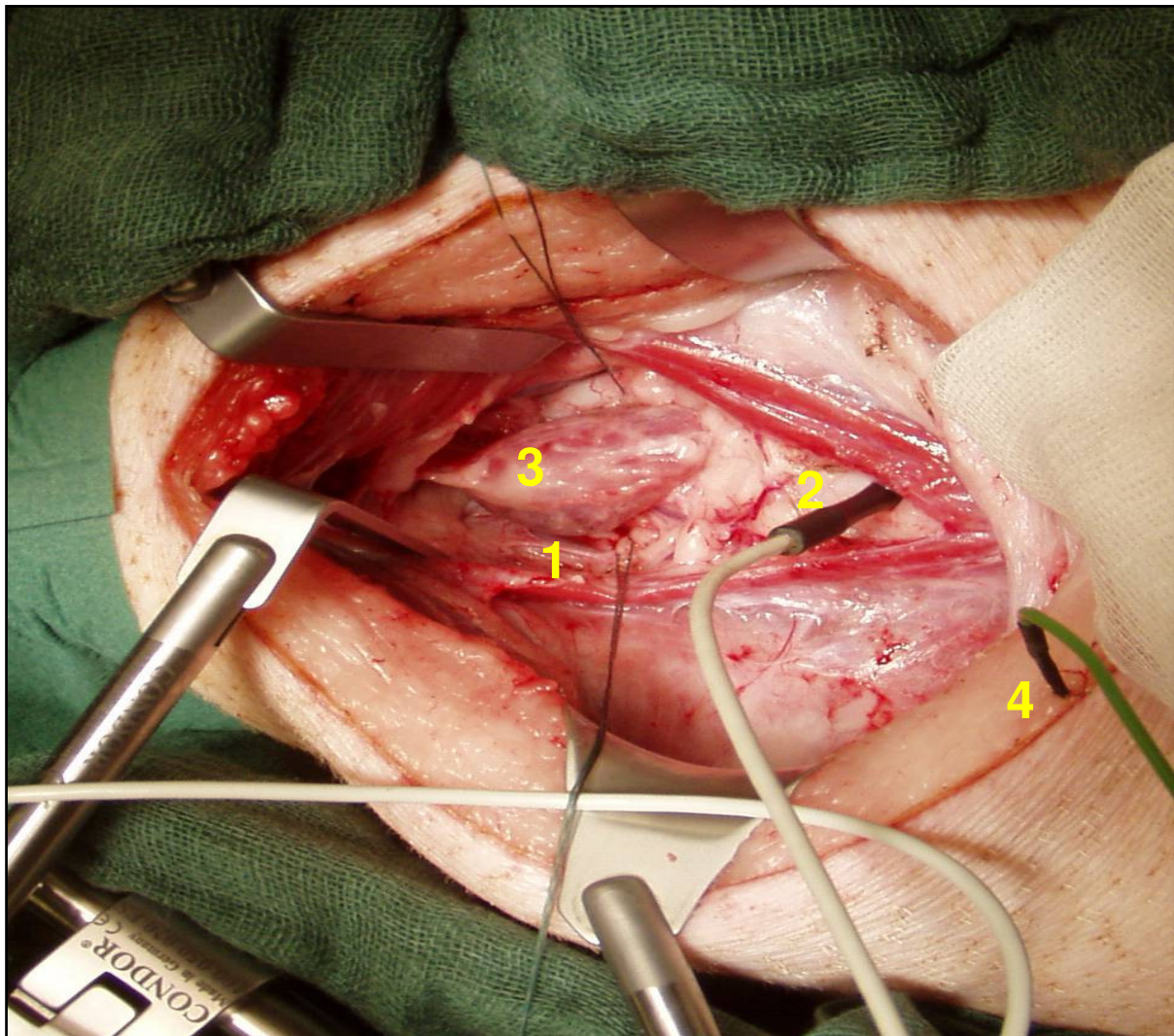


Abb. 7: Halssitus des Minipigs; die Arteria carotis communis (1) ist angeschlossen, die Ableitelektrode ist im Musculus vocalis platziert (2), caudal davon ist die Schilddrüse (3) dargestellt, die Neutralelektrode (4) ist in der Halsschwarte platziert.

2.4. Postoperative Nachsorge

Die Tiere erholten sich von der Operation nach Ausleitung unter einer Rotlichtlampe. Dabei wurde die postoperative Phase überwacht. Nach dieser Beobachtungsphase wurden die Tiere in den Grosstierstall überführt und ihr Allgemeinzustand (Wundheilung, Gewicht, Appetit, Mobilität) engmaschig überprüft. Die postoperative Analgesie erfolgte durch die i. m. Gabe von Metamizol (Novalgin[®], 1,0 g) alle acht Stunden. Die Versuchsplanung beinhaltete die sofortige Tötung der Tiere in Narkose bei operationsbedingten Komplikationen. Diese traten jedoch nicht auf, so dass kein Tier vor der Beendigung des eigentlichen Versuchs getötet werden musste.

2.5. Versuchsaufbau

Zunächst sollte an zwei Tieren gezeigt werden, dass eine einseitige Schädigung des Nervus recurrens mit nachfolgender Parese nicht zu Einschränkungen führt, die das Befinden des Tieres nachhaltig beeinträchtigen. Hierfür wurden bei zwei Minipigs einseitig die Nervi recurrentes durchtrennt und die Tiere anschließend überwacht. Der postoperative Allgemeinzustand dieser Tiere und ihr Verhalten waren unauffällig, so dass die Versuche bedenkenlos begonnen werden konnten.

Wir führten bei jedem Tier zwei Operationen im Abstand von je 6 Monaten durch. Die Eingriffe wurden einseitig, nämlich auf der linken Halsseite, vorgenommen, um eine beidseitige Recurrensparese zu vermeiden. Der operative Zugang und die Darstellung der Nerven erfolgten jeweils nach oben beschriebener Art und Weise. Bei der ersten Operation führten wir zunächst das Neuromonitoring vom intakten Nerven durch und wiesen seine Unversehrtheit graphisch nach. Anschließend fügten wir dem Nervus recurrens einen akuten Druckschaden durch eine Bulldog-Klemme zu (Abb. 8).

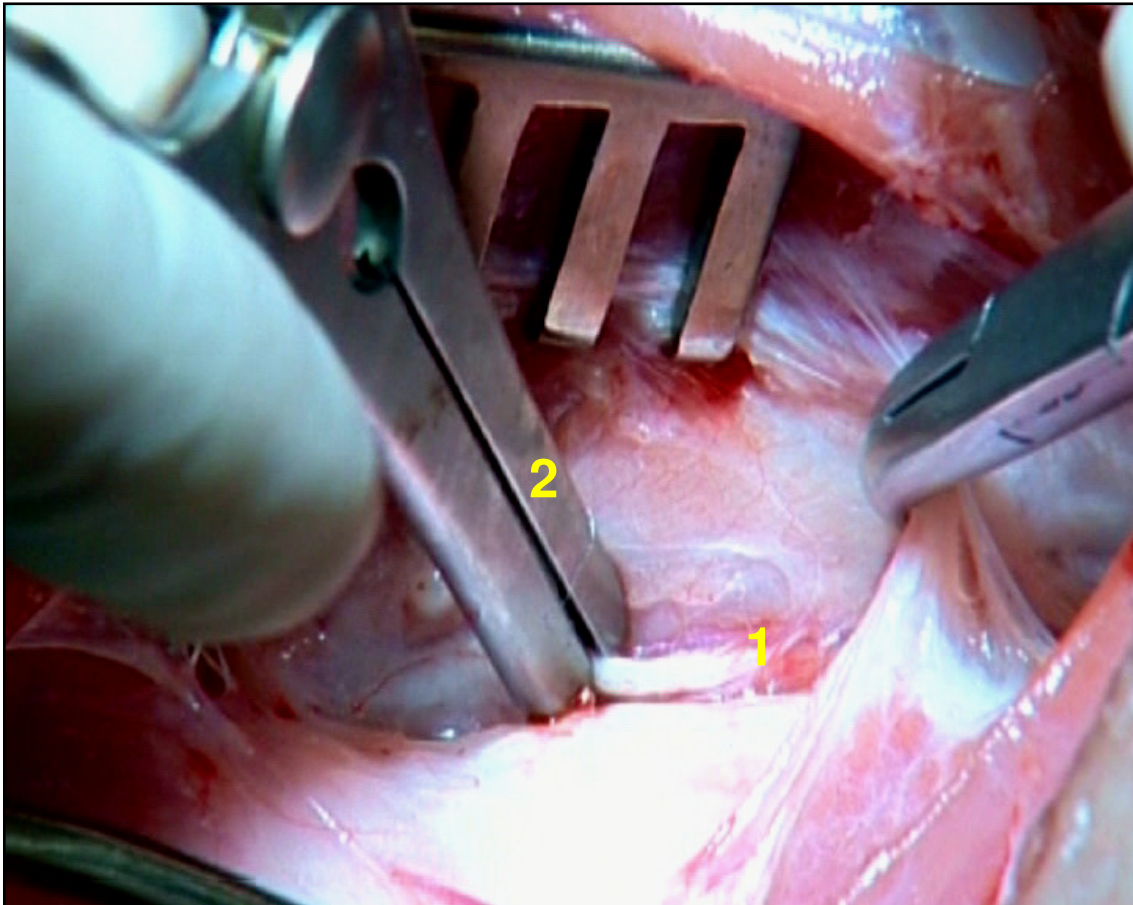


Abb. 8.: Halssitus des Minipigs; Druckschädigung des Nervus recurrens (1) durch eine Bulldog-Klemme (2).

Die Dauer der kontinuierlichen Schädigung betrug 2 Minuten, nach denen ein Neuromonitoring durchgeführt wurde. Im Anschluss folgte eine 3-minütige Erholungsphase, an die sich wiederum ein Neuromonitoring anschloß. Dieser Ablauf wurde solange durchgeführt, bis ein vollständiger Signalverlust nachweisbar war. Nach einer 15-minütigen Erholungsphase wurde der Signalverlust 1x bestätigt und der Situs verschlossen (Abb. 9). Die elektrische Stimulation erfolgte in sämtlichen Messungen über den Nervus recurrens und den Nervus vagus. Die Traumatisierung des Nerven geschah bei allen Versuchstieren an der gleichen Stelle, nämlich 3 cm caudal des Ringknorpels.

Bei der zweiten Operation wurde nach Wiedereröffnen des Situs ein einmaliges Neuromonitoring des Nervus vagus und des Nervus recurrens durchgeführt. Anschließend wurden die Versuchstiere noch in Narkose mit T61 getötet.

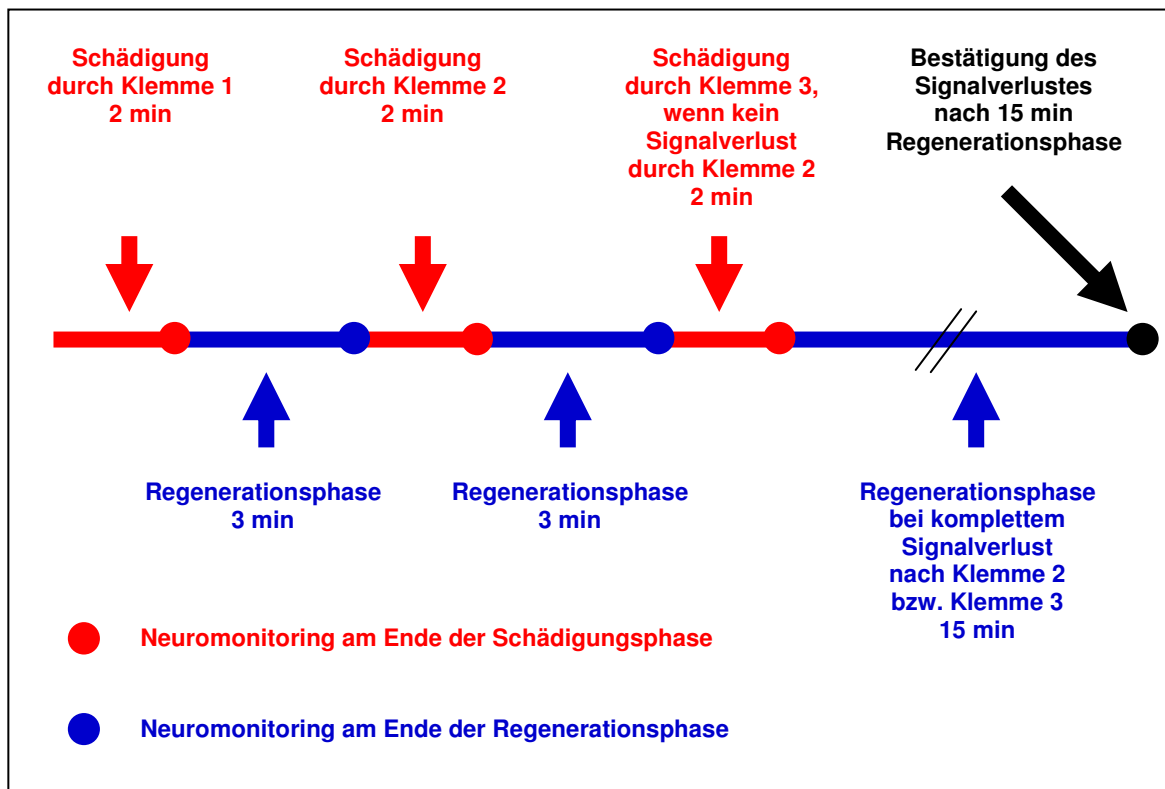


Abb. 9: Schematische Versuchsdarstellung: Die Dauer der kontinuierlichen Druckschädigung durch eine spezielle Klemme betrug je 2 Minuten (min; rot). Im Anschluß folgte eine 3-minütige Erholungsphase (blau). Wiederholung der Druckschädigung (durch Klemme 2). Falls nach 3-minütiger Erholungsphase noch kein Signalverlust nachweisbar war, erneute Druckschädigung (durch Klemme 3). Nach einer 15-minütigen Erholungsphase wurde der Signalverlust einmalig bestätigt.

2.6. Reizschwelle und Messparameter

Zunächst wurde am Monitor die Reizschwelle eingestellt. Die Reizschwelle ist der Stimulus, der gerade ausreicht, um eine Erregung auszulösen. Die „Reizantwort“ (Erregung) ist neurophysiologisch gleichbedeutend mit dem Aktionspotential. Vor dem ersten praktischen Versuch wurde die Stromstärke der Stimulationselektrode soweit reduziert, dass keine Signalantwort mehr auslösbar war. Dann steigerten wir den Stimulus in kleinsten Schritten bis er gerade groß genug war, um ein Aktionspotential auszulösen. Diesen Wert definierten wir als Reizschwelle. Die Parameter, die im Versuch gemessen und dokumentiert wurden, waren Amplitude und Latenzzeit (Abb. 6).

2.7. Monitor und Elektroden

Wir verwendeten für das intraoperative Neuromonitoring den Avalanche®XT Thyroid der Firma Dr. Langer Medical (Waldkirch). Der Avalanche®XT Thyroid ist ein 2-Kanal-System für den Einsatz bei Schilddrüsenoperationen. Er präsentiert die Muskelantwortsignale nicht nur akustisch, sondern auch graphisch, was die Sicherheit der Signalinterpretation wesentlich erhöht. So ermöglicht er die Schonung des Nerven, indem er hilft, diesen im Operationsfeld frühzeitig zu lokalisieren und zu identifizieren. Auch die Dokumentation und Archivierung der erhobenen Patientendaten sind mit diesem Gerät jederzeit möglich [47]. Als Ableitelektrode benutzten wir eine konzentrische Nadelelektrode, da diese beim Minipig nach Eröffnen des Situs leichter platzierbar und besser fixierbar ist, als eine Tubuselektrode. Zur Stimulation des Nerven verwendeten wir eine bipolare Stimulationssonde (Abb. 10). Beide Sonden waren ebenfalls Produkte der Firma Dr. Langer Medical.



Abb. 10: Bipolare Stimulationssonde

2.8. Dokumentation und Statistik

Die Dokumentation und Statistik (Mittelwert, Standardabweichung) wurden mit Hilfe des Computerprogramms Excel (Microsoft® office) erstellt. Die statistische Signifikanz wurde mittels eines gepaarten Tests (t-Test) bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1. Halsanatomie des Minipigs im Vergleich zur menschlichen Halsanatomie

Die Halsanatomie des Minipigs ist jener des Menschen sehr ähnlich. Der wesentliche Unterschied liegt darin, dass die Schilddrüse des Minipigs nur einen Schilddrüsenlappen aufweist (Abb. 11), während die menschliche zwei besitzt, die über einen Isthmus miteinander in Verbindung stehen.

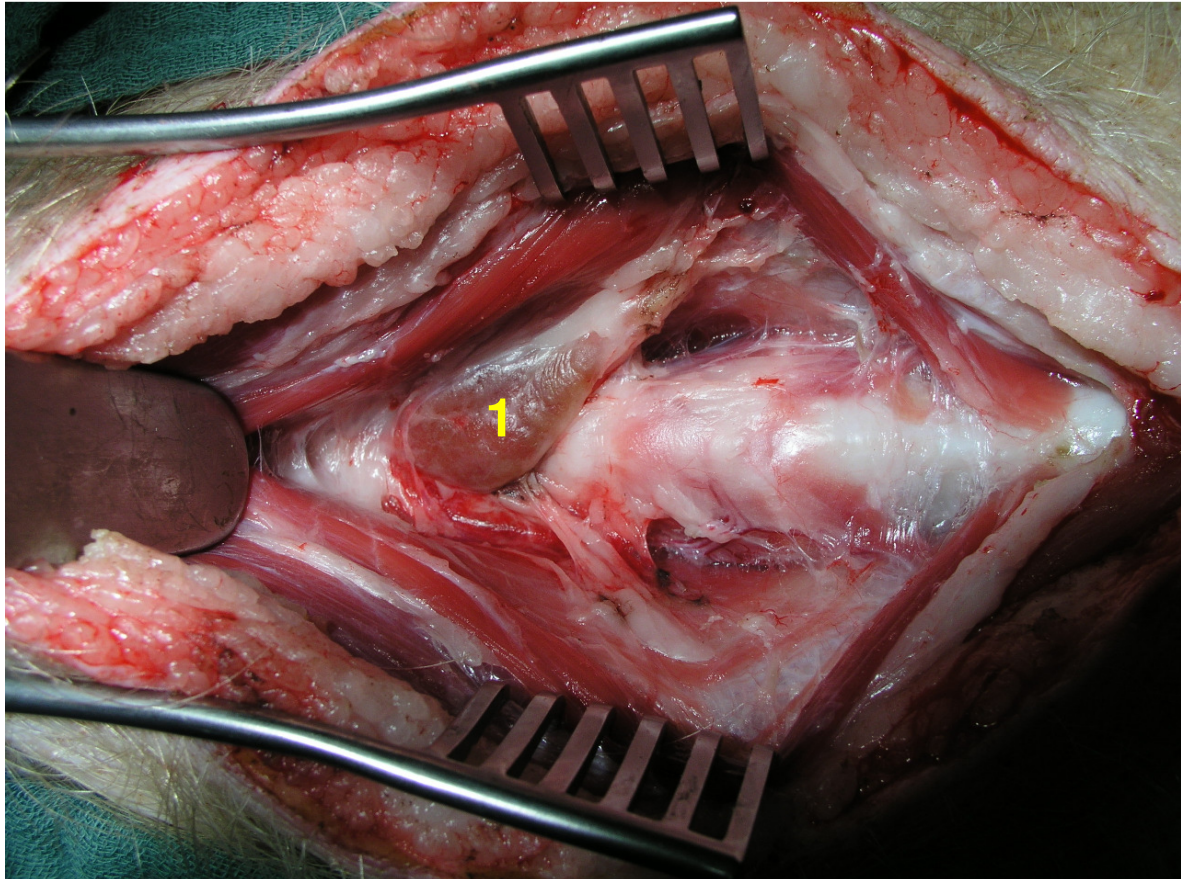


Abb. 11: Halssitus des Minipigs, median längs eröffnet; dargestellt ist der singuläre Schilddrüsenlappen (1) nach Auseinanderdrängen der geraden Halsmuskulatur.

Bei jedem operierten Minipig unserer Versuchsreihe verlief, wie beim Menschen, der Nervus recurrens auf der linken Seite in einer Rinne zwischen Trachea und Ösophagus in enger Nachbarschaft zu den großen Halsgefäßen (Abb. 12).

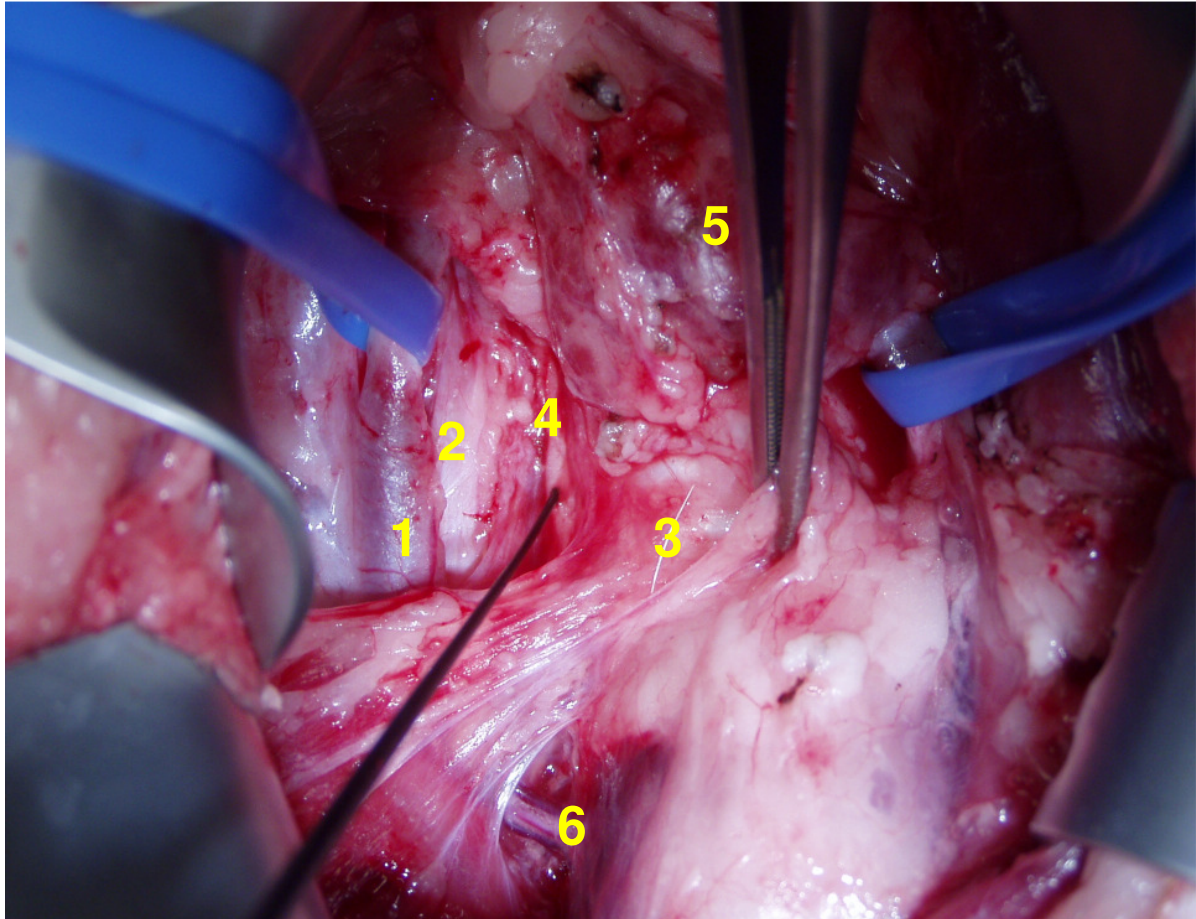


Abb. 12: Halssitus des Minipigs, linke Seite, Blick von cranial (unterer Bildrand) nach caudal (oberer Bildrand), angeschlossen ist die Arteria communis links (1), medial davon ist der Nervus vagus präpariert (2), zwischen Nervus vagus und Trachea (3) ist der Nervus recurrens (4) dargestellt, der mit einer Sonde stimuliert wird; die Schilddrüse (5) ist am oberen Bildrand dargestellt, am unteren Bildrand ist, von einem Bindegewebssegel halb verdeckt, der Nervus laryngeus superior (6) zu erkennen.

3.2. Neurophysiologie des Minipigs im Vergleich zur menschlichen Neurophysiologie

Auch im neurophysiologischen Bereich wurden deutliche Parallelen zwischen Mensch und Minipig festgestellt. Nach Stimulation des Nerven kam es auch beim Minipig nach einer kurzen Verzögerung, der Latenzzeit, zum Aktionspotential. Die Latenzzeit war bei der Stimulation des Nervus recurrens deutlich kürzer (Abb. 13) als bei Stimulation des Nervus vagus (Abb. 14). Die Reizschwelle lag beim Minipig und beim Menschen in einem ähnlichen Bereich.

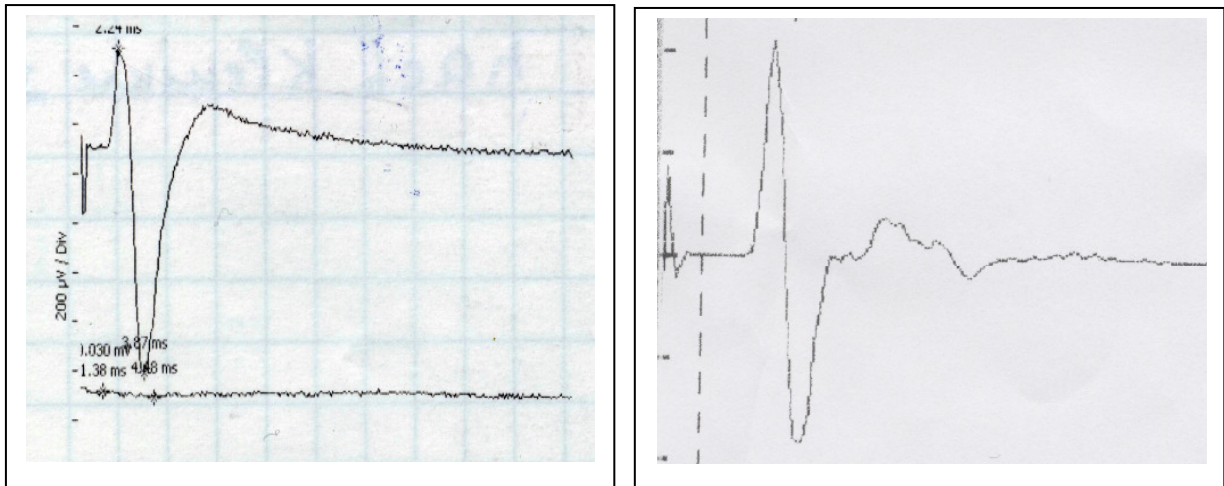


Abb. 13: Darstellung des Aktionspotentials des Nervus recurrens, beim Minipig (links) und beim Menschen (rechts); nach einer kurzen Latenzzeit kommt es in beiden Darstellungen zum Aktionspotential.

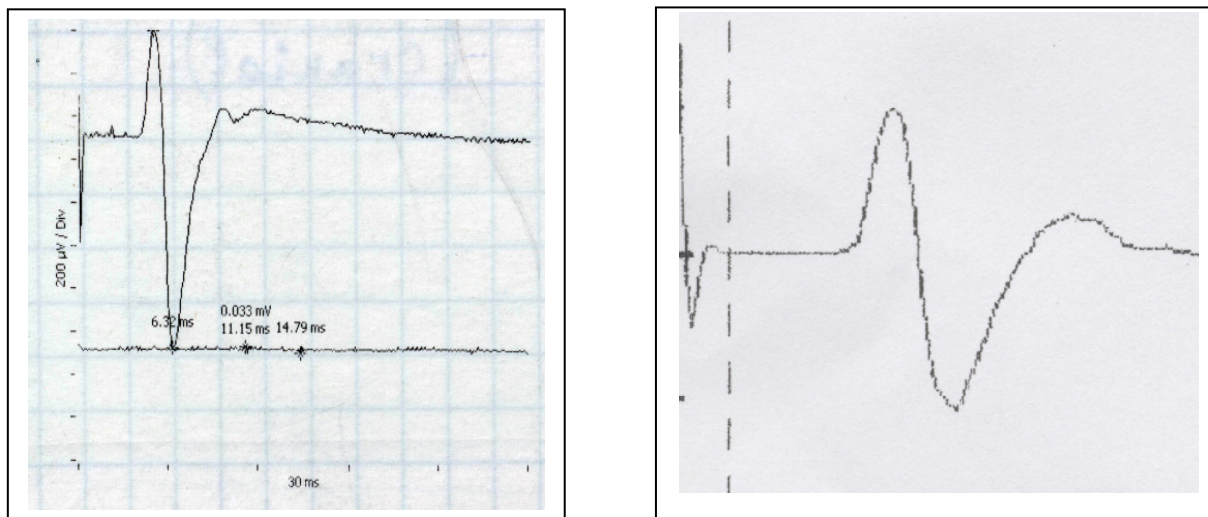


Abb. 14: Darstellung des Aktionspotentials des Nervus vagus, beim Minipig (links) und beim Menschen (rechts); nach einer, im Vergleich zu Abb. 13, deutlich verlängerten Latenzzeit kommt es in beiden Darstellungen zum Aktionspotential.

3.3. Einseitige Recurrensparese – eine Beeinträchtigung für das Versuchstier?

Vor Beginn der Versuche war zu zeigen, dass eine einseitige Schädigung des Nervus recurrens mit nachfolgender Parese nicht zu Einschränkungen führte, die das Befinden des Tieres postoperativ dahingehend beeinträchtigte, dass es offensichtlichen Leiden unterlag. Um dies zu dokumentieren, wurde bei zwei Minipigs einseitig

der Nervus recurrens durchtrennt und die Tiere anschließend überwacht. Respiratorische Auffälligkeiten, Appetitlosigkeit oder Dysphagie wurden nicht beobachtet. Nachdem die ersten beiden Versuchstiere einer sicher irreversiblen Schädigung des Nervus recurrens unterzogen waren, und bei Ausbleiben wesentlicher Leiden oder Schäden somit die Vertretbarkeit des Versuchsvorhabens ethisch gesichert war, konnten die weiteren Versuche durchgeführt werden.

3.4. Neuromonitoring des intakten Nervus recurrens am Minipig

Zunächst wurde bei jedem Tier das Neuromonitoring des intakten Nervus recurrens, d. h. vor Zufügen einer spezifischen Noxe, durchgeführt. Die Stimulation erfolgte jeweils über den Nervus recurrens (Abb. 13 links) und den Nervus vagus (Abb. 14 links). Die Amplitude des Aktionspotentials betrug im abgeleiteten EMG vor der Schädigung bei Stimulation des Nervus vagus sinistra im Mittel 0,80 mV bei einer Standardabweichung von 0,44 (Tab. 2). Die bei Stimulation des Nervus recurrens links evozierte Amplitude wurde im Mittel mit 0,94 mV bei einer Standardabweichung von 0,41 gemessen (Tab. 2). Die Latenzzeit, also die Zeitspanne zwischen der Stimulation des Nerven und einer elektromyographisch messbaren Muskelreaktion, betrug bei Stimulation des Nervus vagus sinistra im Mittel 4,15 ms bei einer Standardabweichung von 0,23 (Tab. 2), die bei Stimulation des Nervus recurrens links gemessene Latenzzeit 1,78 ms bei einer Standardabweichung von 0,37 (Tab. 2).

Tab. 2: Neuromonitoring des intakten Nervus vagus sinistra und Nervus recurrens sinistra im Minipig in einer ersten Operation (Operation 1); auf den ersten Blick erkennbar ist die im Mittel vergleichbare Amplitudenhöhe von Nervus recurrens und Nervus vagus (blau markiert), sowie die im Mittel mehr als zweifache Latenzzeit des Nervus vagus im Vergleich zum Nervus recurrens (rot markiert).

Operation 1

	Tier ID	N. vagus sinistra		N. recurrens sinistra	
		Amplitude (mV)	Latenzzeit (ms)	Amplitude (mV)	Latenzzeit (ms)
1	107	0,366	4,300	0,551	2,550
2	106	0,236	4,000	0,529	1,540
3	109	0,500	4,270	0,713	1,700
4	388	1,270	3,800	1,600	1,260
5	52	1,000	4,200	1,000	1,800
6	65	1,125	4,200	1,250	2,200
7	70	0,442	4,200	0,519	1,600
8	58	1,500	4,100	1,300	1,490
9	56	0,298	4,550	0,450	1,780
10	60	1,380	4,000	1,680	1,780
11	61	0,470	4,100	0,635	1,470
12	57	1,380	4,100	1,400	1,900
13	54	0,750	4,200	0,800	2,160
14	55	0,870	4,550	0,950	2,250
15	66	0,430	3,700	0,677	1,280
Mittelwert		0,800	4,150	0,940	1,780
Standardabweichung		0,440	0,230	0,410	0,370

3.5. Folgen der Druckschädigung am Nervus recurrens und ihre Messbarkeit im Neuromonitoring

Im nächsten Versuchsschritt wurde dem Nervus recurrens eine akute Schädigung durch eine spezielle Operationsklemme zugefügt. Die Dauer der Druckschädigung betrug 2 Minuten. Bei allen untersuchten Nerven wurde währenddessen eine Abnahme der Amplitudenhöhe beobachtet (Abb. 15c und 15d), die sich jedoch in der 3-minütigen Erholungsphase vollständig erholte. Bei Wiederholung (Klemme 2) wiesen die Nervi recurrentes bei 8 Tieren nach Ablauf der 3-minütigen Erholungsphase einen vollständigen Signalverlust auf (Abb. 15e und 15f). Bei einem Tier wurde eine geringe Regeneration des Nervus recurrens nach 15-minütiger Erholungsphase beobachtet. Der Signalverlust betrug hierbei 83,5 %. Bei erneuter Wiederholung der Druckschädigung (Klemme 3) zeigten 5 Nervi recurrentes einen vollständigen Signalverlust nach Ablauf der 3-minütigen Erholungsphase. Lediglich bei einem einzelnen Tier wurde eine geringe Regeneration des Nervus recurrens nach 15-minütiger Erholungsphase beobachtet. Der Signalverlust betrug hierbei 84 %. Die beiden Nervi recurrentes, die einen 83,5 prozentigen bzw. einen 84 prozentigen Signalverlust aufwiesen, hatten demnach nach Druckschädigung durch die jeweilige Klemme ein 16,5 prozentiges bzw. 16 prozentiges Restsignal. Sie wurden aber wegen kaum mehr messbarer Restsignale und wegen des Ablaufs der 15-minütigen Regenerationsphase von weiteren Druckschädigungen ausgenommen. Bei beiden Tieren war nach Ablauf der 15-minütigen Erholungsphase kein Vagussignal ableitbar (Tab. 3).

Während die Amplituden durch die Wiederholung der Druckschädigung bis zum Auftreten der Nulllinie abnahmen, blieben die Latenzzeiten unverändert (Abb. 15a-d). Ebenfalls unverändert blieben die Reizschwelle und die Breite der Komplexe. Abschließend bestätigten wir die Intaktheit des Nervus recurrens distal der Schädigungsstelle (also Kehlkopfnahe) im Neuromonitoring. Bei allen Nerven war in unmittelbarer Nähe zum Musculus vocalis ein positives Neuromonitoringsignal ableitbar.

Tab. 3: Vollständiger Signalverlust im Neuromonitoring (Minipig) nach wiederholter Druckschädigung des Nervus recurrens durch eine Klemme.

	Tier ID	% der Schädigung nach Abklemmen
1	107	100% Signalverlust nach Klemme 3
2	106	100% Signalverlust nach Klemme 3
3	109	100% Signalverlust nach Klemme 2
4	388	100% Signalverlust nach Klemme 3
5	52	100% Signalverlust nach Klemme 3
6	65	100% Signalverlust nach Klemme 2
7	70	100% Signalverlust nach Klemme 3
8	58	100% Signalverlust nach Klemme 2
9	56	100% Signalverlust nach Klemme 2
10	60	84% Signalverlust nach Klemme 3
11	61	83,5% Signalverlust nach Klemme 2
12	57	100% Signalverlust nach Klemme 2
13	54	100% Signalverlust nach Klemme 2
14	55	100% Signalverlust nach Klemme 2
15	66	100% Signalverlust nach Klemme 2

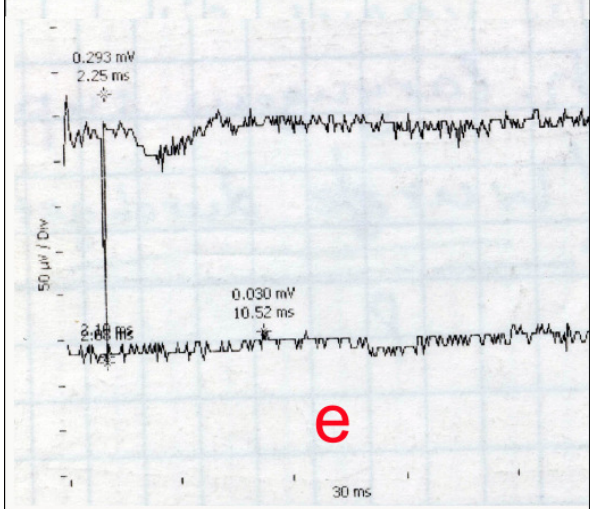
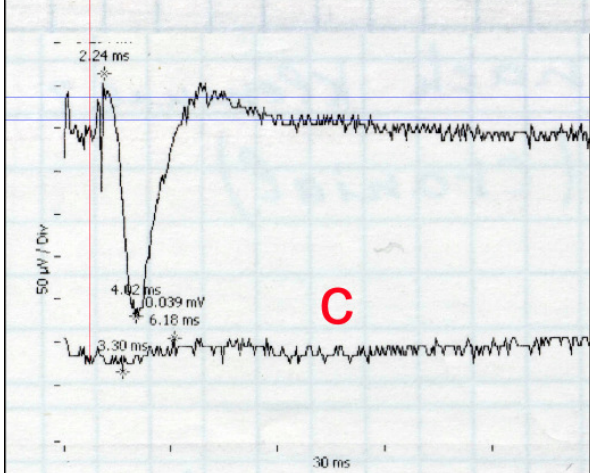
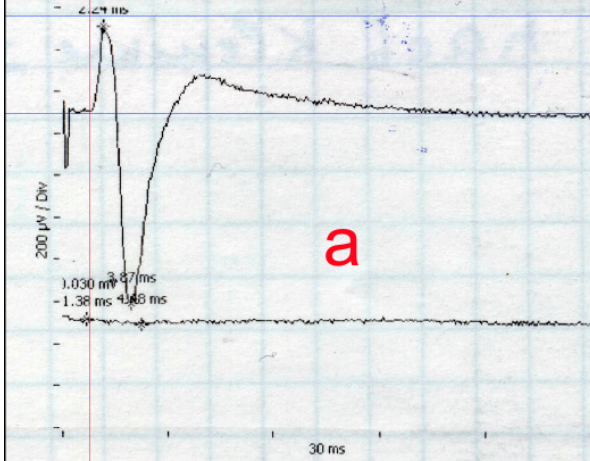
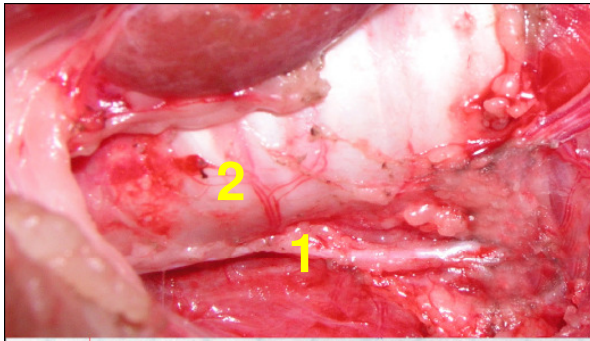
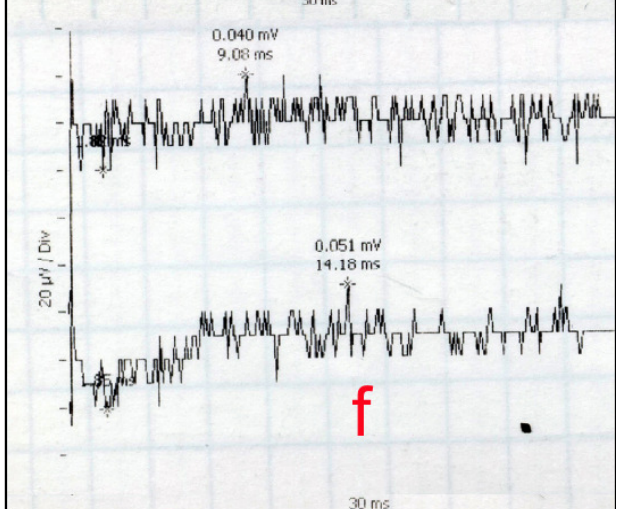
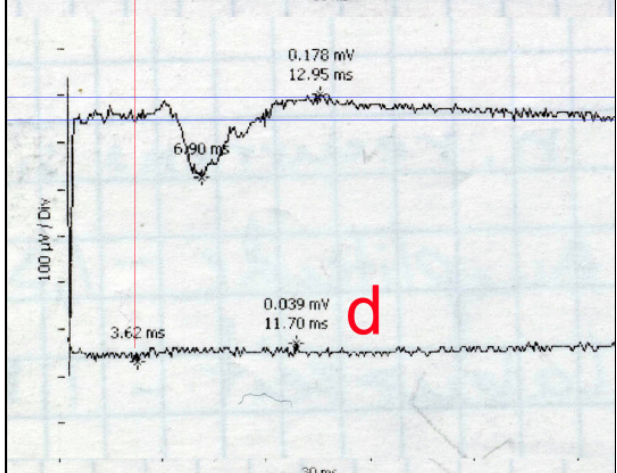
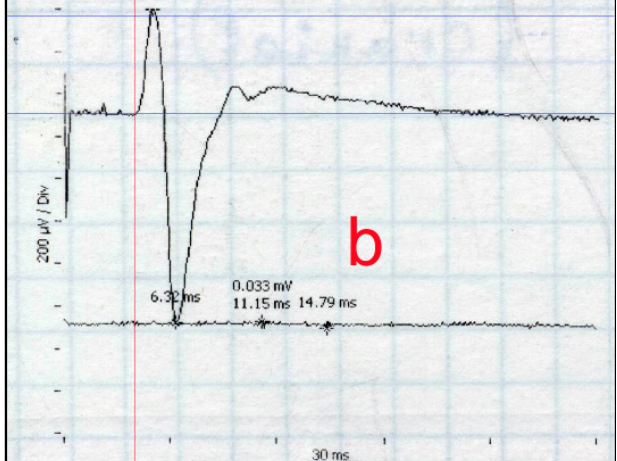
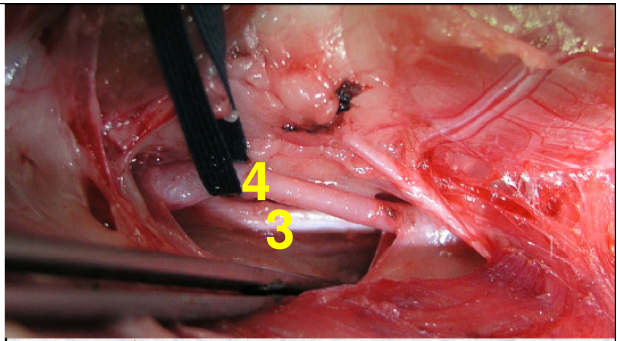
A**B**

Abb. 15: Spalte A, Nervus recurrens; Spalte B, Nervus vagus. Halssitus des Minipigs; Darstellung des Nervus recurrens (1) in seinem Verlauf lateral der Trachea (2) bis zur Einmündung in den Kehlkopf und des Nervus vagus (3), dorsal der Arteria carotis communis (4). In a und b sind die Aktionspotentiale beider Nerven vor Druckschädigung dargestellt, c und d zeigen jeweils eine Abnahme der Amplituden des Aktionspotentials (blaue Linien) bei gleichbleibender Latenzzeit (rote Linien) nach Druckschädigung durch Klemme 1; e und f zeigen den Signalverlust nach Druckschädigung durch Klemme 2 bzw. Klemme 3, der nach 15-minütiger Erholungsphase als Nulllinie bestätigt wurde.

3.6. Spätfolgen der Druckschädigung am Nervus recurrens und ihre Messbarkeit im Neuromonitoring nach Ablauf von sechs Monaten

In der zweiten Operation nach 6 Monaten wurde der Situs wieder eröffnet und ein einmaliges Neuromonitoring über die Stimulation des Nervus recurrens und des Nervus vagus durchgeführt. Bei allen Versuchstieren zeigte sich ein positives Signal, lediglich bei einem Versuchstier war kein Signal über den Nervus vagus ableitbar. Dies entspricht einer positiven Signalantwort von 93 % (Tab. 4).

Die Amplituden der Aktionspotentiale des Nervus recurrens waren in Operation 2 im Mittel (Abb. 16a und 18) nicht signifikant kleiner als vor der Schädigung ($p=0,17$). Sie betrug bei Stimulation des Nervus recurrens sinistra im Mittel 0,78 mV bei einer Standardabweichung von 0,49 (Tab. 4, blau markiert). Die Amplituden der Aktionspotentiale des Nervus vagus waren in Operation 2 im Mittel signifikant kleiner als vor der Schädigung ($p=0,02$) (Abb. 16b und 19). Sie betrug bei Stimulation des Nervus vagus sinistra im Mittel 0,53 mV bei einer Standardabweichung von 0,33 (Tab. 4, blau markiert).

Die Latenzzeiten beider Nerven waren in Operation 2 im Mittel (Abb. 17a und 17b) hoch signifikant länger als vor der Schädigung (Abb. 18 und 19); für den Nervus vagus wurde eine Signifikanz von $p=0,0005$ und für den Nervus recurrens eine Signifikanz von $p=0,0001$ errechnet. Sie betrug bei der Stimulation des Nervus vagus sinistra im Mittel 6,16 ms bei einer Standardabweichung von 1,64 (Tab. 4, rot markiert) und bei Stimulation des Nervus recurrens sinistra 3,49 ms bei einer Standardabweichung von 1,30 (Tab. 4, rot markiert).

Tab. 4: Einmaliges Neuromonitoring des Nervus vagus sinistra und Nervus recurrens sinistra in einer zweiten Operation (Operation 2) im Minipig. Im Vergleich zu Operation 1 (vergleiche dazu Tab. 2) sind die Amplitudenhöhen des Nervus recurrens nicht signifikant verändert, die des Nervus vagus hingegen sind signifikant verändert (blau markiert). Die Latenzzeiten beider Nerven sind hoch signifikant verlängert (rot markiert).

Operation 2

	Tier ID	N. vagus sinistra		N. recurrens sinistra	
		Amplitude (mV)	Latenzzeit (ms)	Amplitude (mV)	Latenzzeit (ms)
1	107	kein Signal		0,087	6,750
2	106	0,437	7,940	1,120	4,700
3	109	0,182	6,470	0,466	4,500
4	388	1,530	5,150	2,100	4,410
5	52	0,222	8,970	1,400	5,580
6	65	0,500	8,200	0,350	4,000
7	70	0,500	8,970	0,835	5,290
8	58	0,800	5,100	0,820	2,300
9	56	0,570	5,200	0,390	3,100
10	60	0,438	4,600	0,320	2,000
11	61	0,420	4,650	0,850	1,800
12	57	0,580	4,800	0,650	2,270
13	54	0,310	5,060	0,540	4,000
14	55	0,480	5,700	0,540	2,700
15	66	0,400	5,400	0,520	2,200
Mittelwert		0,530	6,160	0,780	3,490
Standardabweichung		0,330	1,640	0,490	1,300

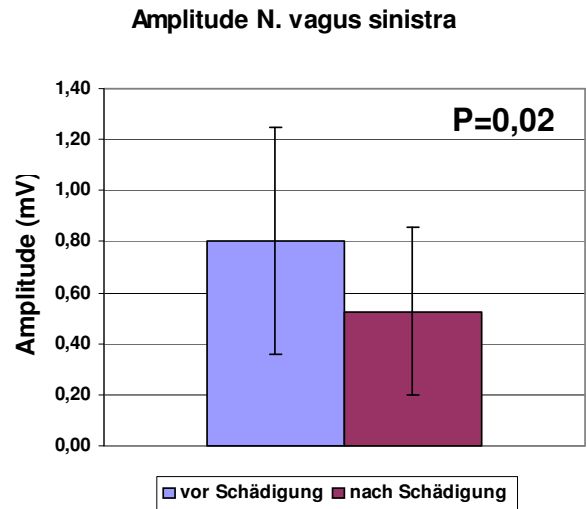
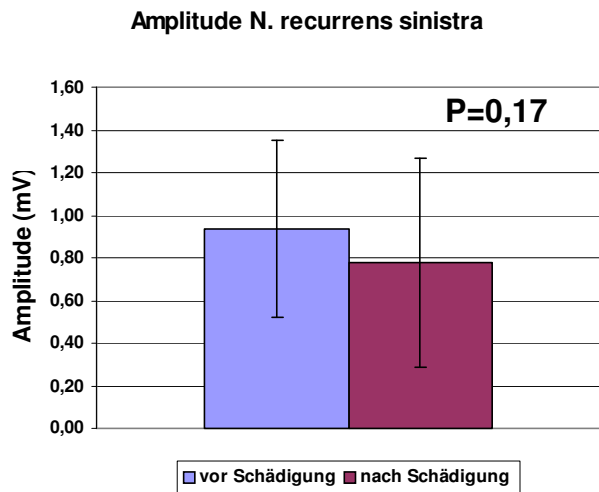


Abb. 16: Neuromonitoring im Minipig. Die Amplituden der Aktionspotentiale im Säulendiagramm, vor Schädigung (blau) und sechs Monate nach Schädigung des Nervus recurrens (lila), Nervus recurrens sinistra (a) und Nervus vagus sinistra (b), die Amplitudenhöhen in Abb. 16a sind nach Schädigung im Mittel nicht signifikant kleiner als vor Schädigung. In Abb. 16b hingegen sind sie signifikant kleiner als vor Schädigung.

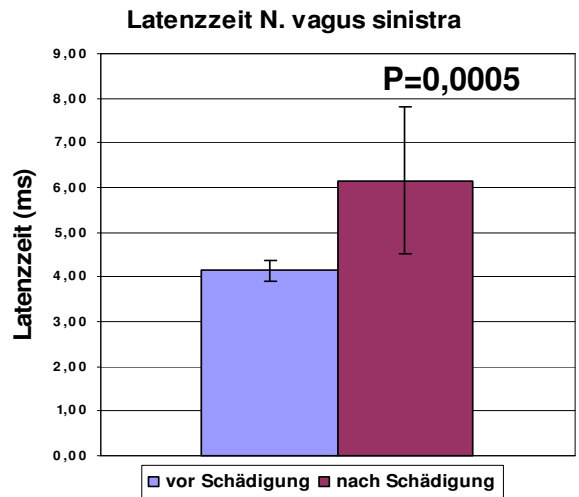
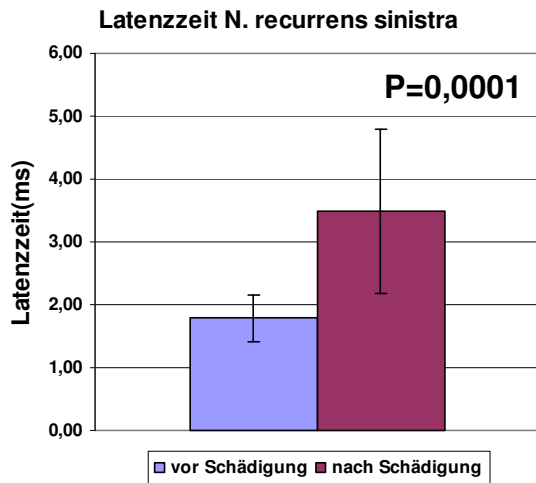


Abb. 17: Neuromonitoring im Minipig. Die Latenzzeiten im Säulendiagramm, vor Schädigung (blau) und sechs Monate nach Schädigung des Nervus recurrens (lila), Nervus recurrens sinistra (a) und Nervus vagus sinistra (b), die Latenzzeiten sind nach Schädigung im Mittel hoch signifikant länger als vor Schädigung.

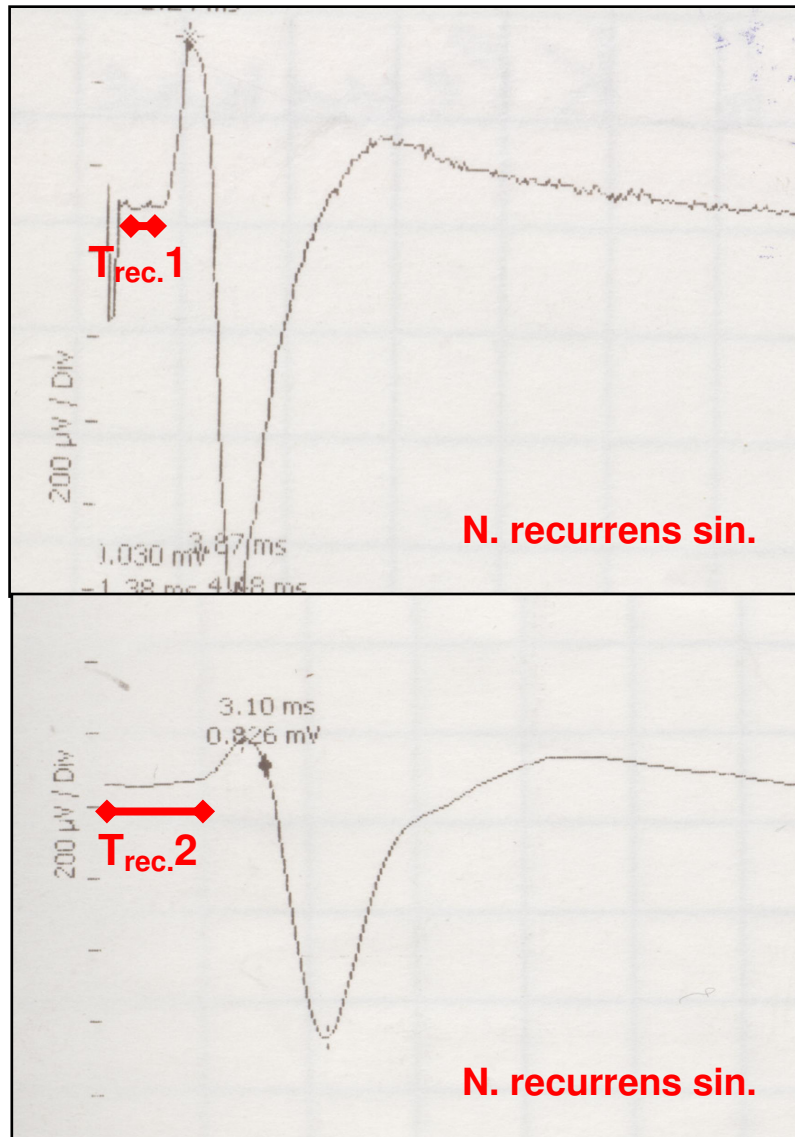


Abb. 18: Neuromonitoring im Minipig. Nervus recurrens vor Schädigung (oben) und nach Ablauf von 6 Monaten (unten). Die Latenzzeit ($T_{rec.2}$) nach 6 Monaten ist im Vergleich zu der Latenzzeit vor Schädigung ($T_{rec.1}$) deutlich verlängert ($p=0,0001$).

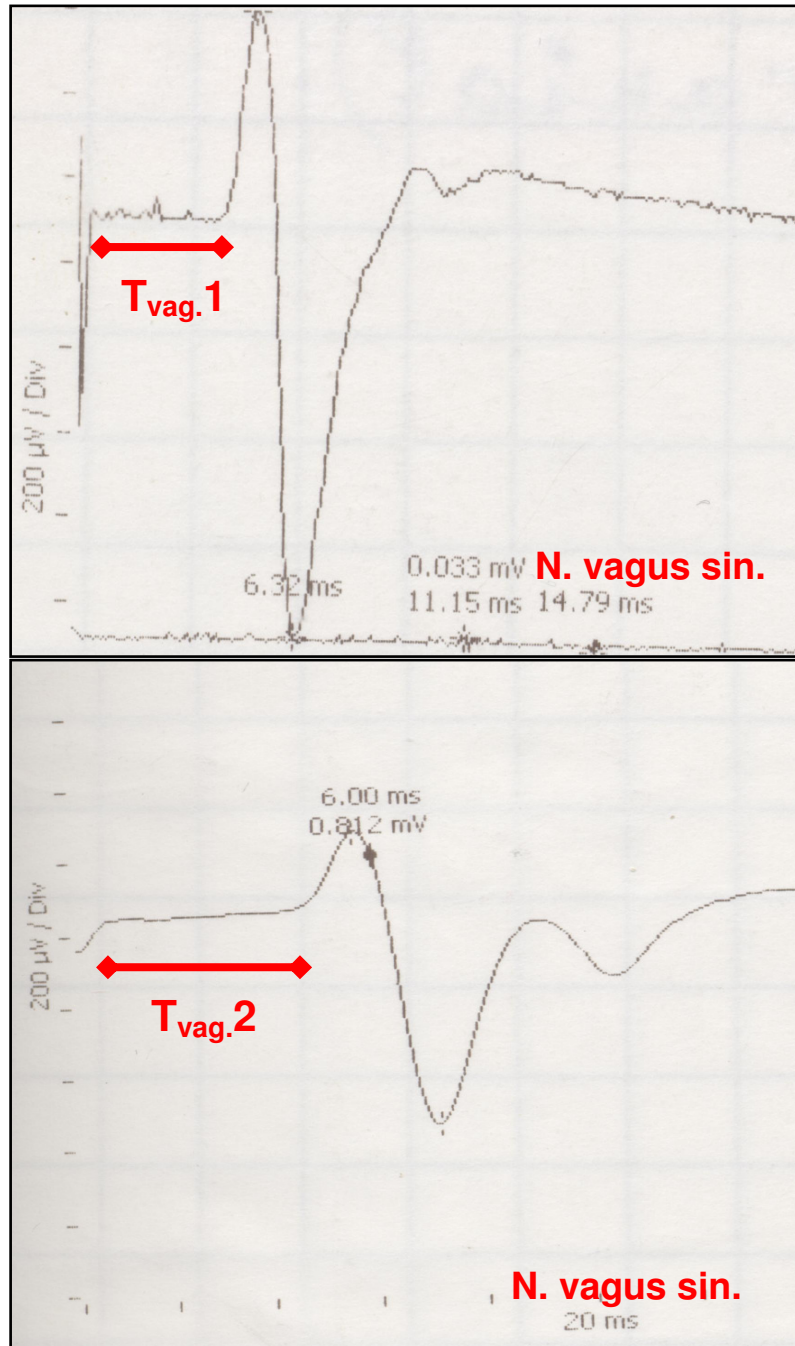


Abb. 19: Neuromonitoring im Minipig. Nervus vagus vor Schädigung (oben) und nach Ablauf von sechs Monaten (unten). Die Latenzzeit ($T_{\text{vag.2}}$) nach 6 Monaten ist im Vergleich zu der Latenzzeit vor Schädigung ($T_{\text{vag.1}}$) deutlich verlängert ($p=0,0005$).

4. Diskussion

Historische Patientendaten zeigen, dass die elektrophysiologische Identifikation des Nervus recurrens im Vergleich zur alleinigen optischen Identifikation konstant niedrigere Raten der Recurrensparese zur Folge hat [30]. Dies ist am Ehesten durch die erleichterte Identifizierbarkeit des Nerven zu erklären (bis zu 99,3 %) [45], wobei die rein visuelle Identifizierung des Nerven in der Literatur mit durchschnittlich 90 % angegeben wird [37, 48, 49]. Die Identifizierung des Nerven ist mit Hilfe des Neuromonitorings für den Operateur deutlich leichter, da das zusätzliche akustische Signal der elektrophysiologischen Muskelstimulation eine optische Fehlinterpretierung vermeidet [30].

Dennoch gibt es keine prospektiven-randomisierten Studien, die die optische Identifikation des Nerven mit der elektrophysiologischen vergleichen [30]. Ursächlich hierfür ist der Umstand, dass die Teilnehmer der deutschen Neuromonitoringstudie, die mit ca. 8.000 konsekutiv dokumentierten Patienten abgeschlossen wurde, nach Einführung des intraoperativen Neuromonitorings in den jeweiligen Kliniken nicht bereit waren, randomisiert darauf zu verzichten [43].

In einer großangelegten, nicht randomisierten Studie wurden 16.448 Patienten aus 63 verschiedenen deutschen Kliniken, die sich zwischen 01/1998 und 01/2001 einer Schilddrüsenoperation unterziehen mussten, evaluiert (insgesamt 29.998 NAR). Hierbei wurde demonstriert, dass unabhängig von der jeweiligen Operationsart die visuelle Identifikation des Nerven der derzeitige Goldstandard zur Vermeidung von Recurrensparesen ist. Des Weiteren konnte nicht gezeigt werden, dass intraoperatives Neuromonitoring der alleinigen visuellen Identifizierung des Nervus recurrens signifikant überlegen wäre. In einigen Spezialfällen stellt das Neuromonitoring, wie es z. B. die Neurochirurgie zur Detektion und Prävention des Nervus facialis anwendet [50], jedoch ein nützliches Hilfsinstrument zur Nervenschonung dar [10]; hier können v. a. das Schilddrüsenkarzinom und die Rezidivstruma genannt werden [8].

Intraoperatives Neuromonitoring, wie es derzeit in der Schilddrüsenchirurgie angewendet wird, kann drohende Nervenschädigungen nicht anzeigen und somit eine postoperative Recurrensparese, die aus klinischer Sicht nach Persistenz von 12 Mo-

naten als permanent gilt [27], nicht sicher vermeiden. Ursächlich dafür könnte die nicht kontinuierliche Messung des Nervenpotentials sein, welche die Schädigungen des Nerven zwischen den Messintervallen nicht erfasst bzw. dem Auge des Operateurs vorenthält.

Das Ziel dieser Arbeit war, in einem Großtiermodell den Einfluss einer Druckschädigung auf die Funktion des Nervus recurrens abzuschätzen, insbesondere ihre frühzeitige Erkennbarkeit im Neuromonitoringsignal sowie ihre Spätfolgen.

Da die Untersuchung des Nervus recurrens am Menschen ethisch nicht vertretbar ist, benötigt man ein entsprechendes Tiermodell. Es konnte bereits vielfach demonstriert werden, dass Großtiermodelle zur Untersuchung des Nervus recurrens geeignet sind. So wurde z. B. erst kürzlich an Katzen die Spontanheilung des Nervus recurrens und Nervus vagus nach vorheriger Durchtrennung untersucht [51]. Die axonale Remyelinisierung des Nervus recurrens nach Injektion neurotropher Substanzen erforschten japanische Wissenschaftler im Rattenmodell [52]. An Hunden wurde 1982 die Regeneration des Nervus recurrens nach vorausgegangener Segmententfernung und Ligatur beider Nervenenden untersucht und ein gewisses nervales Regenerationspotential konstatiert [53]. Sogar zum Neuromonitoring des Nervus recurrens ist in der Literatur ein Großtiermodell beschrieben. Lamade et al. entwickelten im Tierversuch mit Ferkeln eine atraumatische Doppelballon-Ableitelektrode am Tubus. Sie beschreiben eine gute Handhab- und exakte Reproduzierbarkeit, sowie eine hohe Zuverlässigkeit dieser Elektrode [5]. Durch iatrogen verursachte Kompression des Nervus recurrens mit der Pinzette konnten sie eindeutige Signalveränderungen im EMG erkennen. Bei leichter Kompression des Nerven demonstrierten sie einen partiellen Verlust des Aktionspotentials im EMG, während bei stärkerer Kompression ein kompletter Signalverlust erkennbar war. Die Nervenleitstörung war nach Öffnen der Pinzette und damit verbundener Dekompression teilweise reversibel. Als Zeichen der erfolgten Schädigung des Nerven fand sich ein plumpes und abgeflachtes Aktionspotential im EMG. Leider machen die Autoren keinerlei Angaben zur Dauer der jeweiligen Druckschädigung oder zu einer etwaigen Veränderung der Latenzzeit.

Bei unseren Operationen am Minipig erkannten wir deutliche Parallelen zur menschlichen Halsanatomie. Die Verläufe der linken Nervi recurrentes waren bei allen operierten Minipigs den Nervenverläufen beim Menschen ähnlich. Auch alle weiteren, vom menschlichen Halssitus bekannten Strukturen, fanden wir bei den operierten Minipigs in vergleichbarer anatomischer Lage vor. Lediglich die Schilddrüse besitzt beim Minipig einen Lobus, beim Menschen zwei.

Auch die elektrophysiologischen Eigenschaften des Nervus recurrens des Minipigs ähneln denen des Menschen. Wie in den Ergebnissen beschrieben, kommt es auch beim Minipig nach einer elektrischen Stimulation des Nerven zu einer elektromyographischen Reaktion des innervierten Muskels, nämlich zum Aktionspotential. In unseren Versuchen war die Amplitude der untersuchten Aktionspotentiale beim Nervus recurrens sinistra und Nervus vagus sinistra im Mittel von vergleichbarer Höhe. Kurz vor dem Einsetzen des Aktionspotentials beobachteten wir eine kurze Verzögerung, die Latenzzeit. Diese ist bereits vom intraoperativen Neuromonitoring des Nervus recurrens am Menschen bekannt. Sie beträgt beim menschlichen Nervus recurrens sinistra zwischen 1,7 und 2,6 ms und beim Nervus vagus sinistra zwischen 5,3 und 6,9 ms [54]. Am Minipig errechneten wir eine mittlere Latenzzeit des Nervus recurrens sinistra von 1,78 ms und des Nervus vagus sinistra von 4,15 ms. Die mittleren Latenzzeiten von Minipig und Mensch liegen also in einem vergleichbaren Bereich. Die im Mittel etwas längeren menschlichen Latenzzeiten, könnten Ausdruck der insgesamt größeren Anatomie des Menschen sein. Die Reizschwelle und die Breite der Aktionspotentiale waren beim Minipig ebenfalls von vergleichbarer Größe.

Erwähnt werden muss in diesem Zusammenhang, dass die Laryngoskopie des Minipigs aufgrund anatomischer Besonderheiten deutlich erschwert und eine Phonationsprüfung zur Beurteilung postoperativer Heiserkeit am Tiermodell nicht möglich ist. Aus diesen Gründen kann eine definitive Aussage zum Regenerationspotential des Nerven nicht getroffen werden.

Insgesamt jedoch ist festzustellen, dass beim Minipig eine dem Menschen vergleichbare Kehlkopf-anatomie und Neurophysiologie vorliegen. Deshalb ist das Minipig ein geeignetes Großtiermodell für weitere neurophysiologische Untersuchungen des Nervus recurrens.

Zum besseren Verständnis der folgenden Ausführungen werden zunächst einige Grundkenntnisse der Neurophysiologie und -pathologie rekapituliert. Der anatomische Aufbau eines peripheren Nerven ist folgender: Ein Nerv setzt sich aus mehreren Nervenfaszikeln zusammen, wobei ein Nervenfaszikel wiederum aus zahlreichen Nervenfasern besteht. In der Mitte jeder Nervenfaser verläuft das Axon, also der zentrale Anteil des Nerven. Die den Nerven in seiner Gesamtheit umgebende bindegewebige Schicht wird als Epineurium, die die einzelnen Nervenfasern umgebende als Endoneurium bezeichnet. Das Axon selbst wird von der Mark- oder Myelinscheide eingehüllt, die wiederum vom Zytoplasma der Schwannschen Zellen umgeben wird [55-58].

Wird das Axon geschädigt, verliert es seine Fähigkeit, Impulse weiterzuleiten. Die Art der Nervenschädigung muss wiederum differenziert werden. Den geringsten Grad einer Nervenschädigung nennt man Neurapraxie. Sie zeichnet sich durch ein hohes Regenerationspotential aus, da das Axon nicht unterbrochen wird. Bei der Axontmesis, dem zweiten Grad der Nervenschädigung, kommt es hingegen zur Schädigung des Axons, während die Myelinscheide jedoch intakt bleibt. Dadurch können die Axone wieder aussprossen und der Nerv sich regenerieren. Der Heilungsprozess kann jedoch Monate in Anspruch nehmen. Die Neurotmesis schließlich beschreibt den Zustand der vollständigen Unterbrechung der Nervenkontinuität. Ohne operative Rekonstruktion ist in diesem Stadium keine funktionelle Erholung mehr möglich [57, 58].

Die Kompression eines Nerven führt zur lokalen Minderdurchblutung und zum Nervenödem. Dieses epi- und endoneurale Ödem ist Resultat der Kompression der Vasa vasorum des Nerven und führt zu einem erhöhten Druck im Endoneurium. Sobald die Kompression aufgehoben wird, kann sich die Blutzirkulation regenerieren und das Ödem bildet sich zurück. Bei Persistenz der Kompression jedoch werden die Fibroblasten zur Proliferation angeregt, und der Nerv fibrosiert und vernarbt. Dies resultiert in einer Schädigung der Myelinscheide und, als Endstadium, in einer axonalen Unterbrechung mit dauerhafter Nervenschädigung und Atrophie der denervierten Muskeln [59].

Bevor der eigentliche Versuch gestartet wurde, demonstrierten wir anhand zweier Tiere, dass eine einseitige, irreversible Schädigung des Nervus recurrens mit daraus resultierender Parese nicht zu erkennbar schwerwiegenden Leiden der Tiere führte. Zu diesem Zweck wurde einseitig bei beiden Minipigs der Nervus recurrens durchtrennt. Keines der beiden Tiere zeigte Probleme mit der Atmung oder Nahrungsaufnahme. Nach dieser Beobachtung konnten wir mit den eigentlichen Versuchen beginnen.

Zunächst zeigten wir, dass eine akute Druckschädigung des Nervus recurrens durch eine Klemme spezifische EMG-Veränderungen herbeiführt. Diese äußerten sich in einer Höhenminderung der Amplitude während der Dauer der Schädigung, was bereits von Untersuchungen chronischer Kompressionssyndrome peripherer Nerven des Menschen bekannt ist, so z. B. vom Nervus peroneus communis bei Kompression durch das Fibulaköpfchen [60]. Pathophysiologisch ist eine Abnahme der Amplitudenhöhe kennzeichnend für die axonale Degeneration [61, 62].

Nach Entfernen der Klemme und nach Ablauf der 3-minütigen Erholungsphase waren diese Veränderungen jedoch voll reversibel, d. h., die Ausgangsamplitude war wieder hergestellt. Für das Axon bedeutet dies eine *restitutio ad integrum*, entsprechend einer Neurapraxie. Als Folgerung für die Praxis hieße dies, dass mögliche, akute Druckschädigungen während einer Meßpause beim herkömmlichen, nicht kontinuierlichen Neuromonitoring dem Auge des Chirurgen entgehen könnten. Die Reizschwelle und die Latenzzeit sowie die Breite des Komplexes hingegen blieben während der akuten Schädigung unbeeinträchtigt und konstant.

Die wiederholten Druckschädigungen führten zu einer Zunahme der Amplitudensenkung und letztlich zu einem kompletten Signalverlust. Das bedeutet, dass die Axone solange geschädigt wurden, bis ihre Leitfähigkeit gänzlich unterbrochen war. Auch nach 15-minütiger Erholungsphase war kein Signal mehr zu verzeichnen. Eine verlängerte Latenzzeit, die eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit bedeutet und pathognomisch für eine Demyelinisierung, also eine Schädigung der Markscheide ist [61, 62], konnte nicht beobachtet werden. Dies beschreibt das Stadium der Axonotmesis und deutet auf einen stärkeren axonalen Schaden ohne erkennbare Beeinträchtigung der Myelinscheide hin. Die Möglichkeit zur Regeneration ist in diesem Stadium der Nervenschädigung erhalten, kann jedoch, wie beschrieben, Wo-

chen bis Monate in Anspruch nehmen [57, 58]. Die Häufigkeit der Wiederholungen der Druckschädigung war von Versuchstier zu Versuchstier unterschiedlich, vermutlich da die untersuchten Nervi recurrentes in ihrer anatomischen Varianz verschiedene Axondurchmesser und dadurch differierende Leitfähigkeiten aufwiesen.

Nach Ablauf von sechs Monaten wurde eine erneute Messung durchgeführt. Bei allen Versuchstieren waren nervale Aktionspotentiale ableitbar, lediglich ein Minipig zeigte bei Stimulation des Nervus vagus keine Signalantwort. Das spricht für ein hohes Regenerationspotential der Axone der Nervi recurrentes, nämlich 93 %.

Dennoch hat keine *restitutio ad integrum* stattgefunden, was sich in einer Höherminderung der Amplituden bemerkbar machte. Bei Stimulation der Nervi recurrentes war diese nicht signifikant ($p=0,17$), bei Stimulation der Nervi vagi jedoch signifikant verringert ($p=0,02$). Daraus können wir folgern, dass ein gewisser, nicht regenerierbarer, axonaler Schaden eingetreten sein muss.

Weiter zeigte sich sowohl bei Stimulation des Nervus recurrens, als auch des Nervus vagus eine hoch signifikant verlängerte Latenzzeit (N. vagus $p=0,0005$, N. recurrens $p=0,0001$) und dadurch eine deutliche Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. Diese Tatsache deutet auf eine Demyelinisierung, also auf einen Verlust an Fasern der Markscheide hin [61, 62], die u. a. durch narbige Veränderungen des Nerven erklärbar sein könnte.

Eine Verlängerung der Latenzzeit als Ausdruck einer chronischen Nervenschädigung ist bereits aus anderen Bereichen bekannt [63]. In der Handchirurgie z. B. werden für die Diagnostik des Karpaltunnelsyndroms Latenzzeiten für den Nervus medianus gemessen [64]. Es existieren normwertige Latenzzeiten und obere Grenzwerte [60]. Bei Patienten mit Karpaltunnelsyndrom, also einer chronischen Druckschädigung eines peripheren Nerven, waren die Latenzzeiten bei serieller Stimulation des Nervus medianus um mehr als das Doppelte verlängert [65].

Die Spätfolgen der akuten Druckschädigung äußern sich demnach im Neuromonitoring ähnlich wie die Folgen einer chronischen Druckschädigung, nämlich mit Verlän-

gerung der Latenzzeit als Folge der Demyelinisierung und, in fortgeschrittenem Stadium, Abnahme der Amplitude als Ausdruck des axonalen Schadens [66, 67].

Diese Ergebnisse könnten möglicherweise Voraussetzung für die Anwendung eines intraoperativen, kontinuierlichen Neuromonitorings sein, das z. B. über eine kontinuierliche Ableitung des Signals des Nervus vagus durchführbar wäre. Der Vorteil einer solchen Methode wäre die zügige Auffindbarkeit des Nervus vagus im Operationsfeld. Ausgehend von einem kontinuierlichen Vagussignal könnte der Nervus recurrens schonend identifiziert und überwacht werden. Eine akute Druckschädigung des Nervus recurrens, die sich im EMG ausschließlich in einer Amplitudenminderung darstellt, könnte frühzeitig erkannt und behoben werden. Die Latenzzeit, die Breite des Komplexes und die Reizschwelle hingegen werden durch eine akute Druckschädigung nicht verändert und geben so keinen Hinweis auf eine akute Nervenschädigung. Eine zu Operationsbeginn über den Nervus vagus gemessene Verlängerung der Latenzzeit hingegen deutet auf das Vorliegen einer vorangegangenen Schädigung hin, z. B. beim Rezidiveingriff.

Interessant wäre die Untersuchung anderer Schädigungsformen des Nervus recurrens und deren Erscheinungsbild im EMG. Eine definitive Aussage über die Art der Schädigung ist bei Auftreten einer Amplitudenabnahme im EMG nämlich nicht möglich. Genauso wenig kann ein Erlöschen der Amplitude ausschließlich Ausdruck einer Druckschädigung sein. Vielmehr könnte eine andere Schädigungsform oder sogar eine komplette Durchtrennung des Nerven vorliegen. Ob und wie sich elektromyographische Potentiale nach Neurorrhaphie, bzw. wie sich verschiedene Formen der Schädigung des Nervus recurrens im EMG darstellen, bleibt zukünftigen experimentellen Untersuchungen vorbehalten.

5. Zusammenfassung

Die Recurrensparese ist eine der häufigsten Komplikationen in der Schilddrüsenchirurgie. In den letzten Jahren hat sich das intraoperative Neuromonitoring als Methode zur Identifikation und Funktionsprüfung des Nervus recurrens etabliert. Dennoch sind keine prospektiven-randomisierten Studien zum Vergleich von elektrophysiologischer Identifikation des N. recurrens zur alleinigen optischen Identifikation bekannt. Das bedeutet, dass es keinen Beweis für eine Verringerung der Recurrensparese aufgrund des Einsatzes des Neuromonitorings in der Schilddrüsenchirurgie gibt.

Beim Neuromonitoring wird der Nerv mit einer Stimulationssonde elektrisch stimuliert und die evozierten Muskelaktionspotentiale des Musculus vocalis akustisch und graphisch dargestellt. Die Ableitung der Potentiale kann entweder über eine in den Musculus vocalis platzierte Nadelelektrode oder über auf dem Beatmungstubus applizierte Oberflächenelektroden erfolgen. Die Interpretation des Neuromonitoringsignals obliegt dem Chirurgen.

Geringgradige Veränderungen des Neuromonitoringsignals, die möglicherweise bereits eine Nervenschädigung anzeigen, werden intraoperativ oftmals nicht erkannt oder fehlgedeutet. Die richtige Interpretation dieser könnte dem Operateur jedoch helfen, eine mögliche Recurrensparese zu vermeiden. Bisher gibt es keine Untersuchungen zur Differenzierung verschiedener Signaländerungen beim Neuromonitoring des N. recurrens. Da diese beim Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind, entwickelten wir ein Großtiermodell. Am Beispiel des Göttinger Minipigschweins (Minipig) sollte der Einfluss einer Druckschädigung auf die Funktion des N. recurrens beurteilt werden. Hauptaugenmerk lag hierbei auf einer frühzeitigen Erkennbarkeit im Neuromonitoringsignal und den Spätfolgen.

In einer ersten Operation wurden die N. recurrens von 15 Minipigs nach Nachweis eines intakten Neuromonitoringsignals einer 2-minütigen Druckschädigung durch eine Operationsklemme ausgesetzt. Anschließend folgte eine 3-minütige Erholungsphase. Dieser Ablauf wurde solange fortgesetzt, bis ein vollständiger Signalverlust im Neuromonitoring nachweisbar war.

Nach Ablauf von 6 Monaten wurde in einer 2. Operation nach Wiedereröffnen des Situs ein einmaliges Neuromonitoring durchgeführt. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir den Avalanche®XT Thyroid der Firma Dr. Langer Medical. Die im Neuromonitoring gemessenen Parameter waren Amplitude und Latenzzeit, die Stimulation des Nerven erfolgte jeweils über den N. vagus und den N. recurrens.

In der 1. Operation beobachteten wir mit Zunahme der Wiederholungen der Druckschädigung eine stetige Abnahme der Amplitude bis zum vollständigen Signalverlust, sowohl bei Stimulation über den N. recurrens, als auch über den N. vagus. Die Latenzzeit blieb stets konstant.

In der 2. Operation konnte bei fast allen Minipigs ein positives Neuromonitoringsignal abgeleitet werden, wobei die Amplitudenhöhe bei Stimulation über den N. recurrens nicht signifikant, bei Stimulation über den N. vagus jedoch signifikant kleiner als vor Beginn der Druckschädigung war. Die Latenzzeiten waren sowohl bei Stimulation über den N. recurrens als auch über den N. vagus hoch signifikant länger als vor der initialen Druckschädigung.

Hier demonstrieren wir, dass eine akute Druckschädigung des N. recurrens für den Operateur im Neuromonitoringsignal in einer Abnahme der Amplitude bis hin zum Signalverlust erkennbar ist, während die Latenzzeit einen akuten Druckschaden nicht anzeigt. Eine verlängerte Latenzzeit, die zu Beginn einer Schilddrüsenoperation über den N. vagus gemessen wird, könnte Hinweis auf das Vorliegen einer vorausgegangenen Nervenschädigung sein, wie sie z. B. beim Ersteingriff verursacht worden sein kann. Ein vollständiger Signalverlust zu Ende einer Operation muß aber kein Indiz für eine permanente Recurrensparese sein. Dies zeigt sich in der hohen, 93-prozentigen Signalantwort des Nerven nach Ablauf von sechs Monaten. Zu einer *restitutio ad integrum* kam es dennoch nicht, was die Höhenminderung der Amplitude im Vergleich zu der des ungeschädigten Nerven erkennen lässt.

Mit dem intraoperativen kontinuierlichen Neuromonitoring könnte ein akuter Druckschaden, der sich im EMG ausschließlich in einer Amplitudenminderung darstellt, frühzeitig erkennbar und behebbar sein. Wie sich andere Formen der Nervenschädigung im Neuromonitoring darstellen müssen weitere Untersuchungen zeigen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Seiler CM, Fröhlich BE, Veit JA et al. Protocol design and current status of CLIVIT: a randomized controlled multicenter relevance trial comparing clips versus ligatures in thyroid surgery. *Trials* 2006; 7: 27
- [2] Dralle H, Kruse E, Hamelmann WH et al. Nicht jeder Stimmlippenstillstand nach Schilddrüsenoperation ist eine chirurgisch bedingte Rekurrensparese. *Chirurg* 2004; 75: 810-822
- [3] Meyer T, Hamelmann W, Timmermann W et al. The advantages and disadvantages of nerve monitoring during thyroid surgery in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16: 392-395
- [4] Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J et al. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998; 176: 71-75
- [5] Lamade W, Fogel W, Rieke K et al. Intraoperatives Monitoring des Nervus laryngeus recurrens. Eine neue Methode. *Chirurg* 1996; 67: 451-454
- [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. *Surg* 2006; 140: 866-873
- [7] Ready AR, Barnes AD. Complications of thyroidectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 1555–1556
- [8] Stremmel C, Hohenberger W, Klein P. Results of laryngeal nerve monitoring during thyroid operations. Studies and value for clinical practice. *Zentralbl Chir* 2002; 127: 400-403
- [9] Chiang FY, Ling-Feng W, Yin-Feng H. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surg* 2005; 137: 342-347
- [10] Dralle H, Sekulla C, Haerting J et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surg* 2004; 136: 1310-1322
- [11] Thermann M, Feltkamp M, Elies W et al. Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid gland operations. Etiology and consequences. *Chirurg* 1998; 69: 951-956
- [12] Isshiki N, Okamura H, Tanabe M et al. Different diagnosis of hoarseness. *Folia Phoniatr* 1969; 21: 9
- [13] Friedrich T, Hansch U, Eichfeld U et al. Therapeutic management of postoperatively diagnosed bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 137-143

- [14] Röher HD, Goretzki PE, Hellmann P. Risiken und Komplikationen der Schilddrüsenchirurgie. Häufigkeit und Therapie. *Chirurg* 1999; 70: 999-1010
- [15] Pezzullo L, Delrio P, Losito NS. Postoperative complications after completion of thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 215-218
- [16] Hermann M, Keminger K, Kober F et al. Risikofaktoren der Recurrensparese. Eine statistische Analyse an 7566 Strumaoperationen. *Chirurg* 1991; 62: 182-187
- [17] Kahle W. Taschenatlas der Anatomie, Band 2, Innere Organe. Stuttgart; New York: Thieme, 1984
- [18] Töndury G. Angewandte und topographische Anatomie. Stuttgart; New York: Thieme, 1981
- [19] Bülent Y. Anatomic configurations of the recurrent laryngeal nerve and inferior thyroid artery. *Surg* 2006; 139: 181-187
- [20] Reed AF. The relations of the inferior laryngeal nerve to the inferior thyroid artery. *Anat Rec* 1943; 85: 17-23
- [21] Hollinshead WH. Anatomy for surgeons. Vol.I: The head and neck. Philadelphia: Harper&Row, 1982
- [22] Kobayashi M, Yuta A, Okamoto K et al. Non-recurrent inferior laryngeal nerve with arterial abnormalities. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 332-336
- [23] Page C, Monet P, Peltier J et al. Non-recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery: report of three cases. *J Laryngol Otol* 2007; 22: 1-5
- [24] Lamade W, Meyding-Lamade U, Hund E et al. Tracheales Monitoring des Nervus laryngeus recurrens. *Chirurg* 1997; 68: 193-195
- [25] Timmermann W, Hamelmann WH, Thomusch O et al. Zuverlässigkeit und Konsequenzen des intraoperativen Neuromonitorings in der Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg* 2004; 75: 916-922
- [26] Timmermann W, Hamelmann WH, Thiede A. Schilddrüsenchirurgie: Neuromonitoring zur Schonung des Nervus recurrens. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 1341-1345
- [27] Jonas J, Bähr R. Intraoperatives Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens- Ergebnisse und Lernkurve. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 443-448
- [28] Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. *World J Surg* 2004; 28: 589-591
- [29] Thomusch O, Sekulla C, Walls G et al. Intraoperative neuromonitoring of surgery for benign goiter. *Am J Surg* 2002; 183: 673-674

- [30] Timmermann W, Dralle H, Hamelmann WH et al. Reduziert das intraoperative Neuromonitoring die Recurrensparese rate bei Schilddrüsenoperationen? Zentralbl Chir 2002; 127: 395-399
- [31] Eisele DW. Intraoperative electrophysiologic monitoring of the recurrent laryngeal nerve. Laryngoscope 1996; 106: 443-449
- [32] Mermelstein M, Nonweiler R, Rubinstein EH. Intraoperative identification of laryngeal nerves with laryngeal electromyography. Laryngoscope 1996; 106: 752-756
- [33] Srinivasan V, Premachandra DJ. Use of a disposable electrode for recurrent laryngeal nerve monitoring. J Laryngol Otol 1998; 112: 561-564
- [34] Flisberg K, Lindholm T. Electrical stimulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. Acta Otolaryngol 1996; 263: 63-67
- [35] Lipton RJ, Mc Caffrey TV, Litchy WJ. Intraoperative electrophysiologic monitoring of laryngeal muscle during thyroid surgery. Laryngoscope 1988; 98: 1292-1296
- [36] Maloney RW, Murcek BW, Steehler KW et al. A new method for intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. Ear Nose Throat J 1994; 73: 30-33
- [37] Neumann HJ. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring (IONM) des Nervus recurrens und Mikrodissektion. Laryngorhinotologie 2000; 79: 290-296
- [38] Rea JL, Davis WE, Templer JW. Recurrent nerve locating system. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979; 88: 92-94
- [39] Rice DH, Cone-Wesson B. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 105: 372-375
- [40] Tschopp K, Probst R. Neue Aspekte in der Schilddrüsenchirurgie mit dem intraoperativen Monitoring des N. laryngeus recurrens. Laryngorhinotologie 1994; 73: 568-572
- [41] Tschopp KP, Gottardo C. Comparison of various methods of electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111: 811-816
- [42] Neumann HJ, Hamelmann WH, Timmermann W. Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring des Nervus recurrens. Dtsch Ärztebl 2001; 17: 963-967
- [43] Dralle H. Intraoperatives Neuromonitoring bei Schilddrüsenoperationen und Chirurgie der Nebenschilddrüse. Zentralbl Chir 2002; 127: 393-394
- [44] Christensen LT, Madsen MR. Surgical treatment of goiter at a central hospital. A consecutive adjustment after changes in the organization, strategy and surgical techniques. Ugeskr Laeger 1998; 160: 4640-4643
- [45] Hamelmann WH, Meyer T, Timm S et al. A critical estimation of intraoperative neuromonitoring (IONM) in thyroid surgery. Zentralbl Chir 2002; 127: 409-413

- [46] Jonas J, Bähr R. Die intraoperative elektromyographische Identifikation des Nervus laryngeus recurrens. *Chirurg* 2000; 71: 534-538
- [47] www.medical-langer.de; Gebrauchsanweisung für Avalanche®XT Thyroid, Firma Dr. Langer Medical, Waldkirch
- [48] Jonas J. Wie zuverlässig ist das Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens in der Schilddrüsenchirurgie? *Zentralbl Chir* 2002; 127: 404-408
- [49] Al-Fakhri N, Schwartz A, Runkel N et al. Die Komplikationsrate bei systematischer Darstellung des Nervus recurrens und der Epithelkörperchen für die Operation benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Zentralbl Chir* 1998; 123: 21-24
- [50] Harper CM, Daube JR. Facial nerve electromyography and other cranial nerve monitoring. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15: 206-216
- [51] Woodson GE. Spontaneous laryngeal reinnervation after recurrent laryngeal or vagus nerve injury. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 57-65
- [52] Araki K, Shiotani A, Watabe K et al. Adenoviral GDNF gene transfer enhances neurofunctional recovery after recurrent laryngeal nerve injury. *Gene Ther* 2006; 13: 296-303
- [53] Crumley RL, McCabe BF. Regeneration of the recurrent laryngeal nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90: 442-447
- [54] Zirkler J. Elektrophysiologische Untersuchungen am Nervus laryngeus recurrens des Menschen mit verschiedenen Verfahren des Neuromonitorings. Inaugural-Dissertation der Medizinischen Fakultät, Universität Würzburg 2007
- [55] Kahle W. Taschenatlas der Anatomie, Band 3, Nervensystem und Sinnesorgane. Stuttgart; New York: Thieme, 1984
- [56] Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. Stuttgart; New York: Thieme, 1991
- [57] Rohkamm R. Taschenatlas Neurologie. Stuttgart; New York: Thieme, 2000
- [58] Mumenthaler M. Neurologie. Stuttgart; New York: Thieme, 1982
- [59] Weishaupt D, Andreisek G. Bildgebende Diagnostik von Nervenkompressionsyndromen. *Radiologe* 2007; 47: 231-239
- [60] Diener H, Hacke W. Leitlinien für Diagnose und Therapie in der Neurologie. Stuttgart; New York: Thieme, 2002
- [61] Lehrner J, Pusswald G, Fertl E. Klinische Neuropsychologie. Wien: Springer, 2006
- [62] Bischoff C, Dengler R, Hopf HC. EMG. NLG. Elektromyographie, Nervenleitungsuntersuchungen. Stuttgart; New York: Thieme, 2003

[63] Stöhr M, Kraus R. Einführung in die klinische Neurophysiologie. Darmstadt: Steinkopf, 2002

[64] Assmus H. Nervenkompressionssyndrome - Diagnostik und Chirurgie. Berlin: Springer, 2003

[65] Kimura J. A method for determining median nerve conduction velocity across the carpal tunnel. J Neurol Sci 1978; 38: 1-10

[66] Conzen A. Neurochirurgische Bevölkerungsmedizin; Beispielhaftes Anwendungsfeld: Operative Therapie des Carpaltunnelsyndroms. Inaugural-Dissertation der Fakultät für Gesundheitswissenschaften; Universität Bielefeld 2006

[67] Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C. Diagnostik und Therapie des Karpaltunnelsyndroms. Handchir Mikrochir Plast Chir 2007; 39: 276-288

Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Privatdozent Dr. med. W. Hamelmann, Frau Professor Dr. rer. nat. K. Ulrichs, Herrn Professor Dr. med. Prof. h. c. A. Thiede und Herrn Professor Dr. med. D. Meyer, die mir diese Arbeit ermöglichten und stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Weiterhin danke ich Kerstin und Andreas Gold, die mir vor allem bei der technischen Ausführung zur Hand gingen, Elisabeth Schäßburger für das Korrekturlesen und meiner Verlobten Mareike Keller, die in schwierigeren Momenten mentale Aufbauarbeit leistete. Schließlich geht mein größter Dank an meinen Freund Dr. med. V. Moskalenko, ohne dessen Mitarbeit und freundschaftliche Hilfe diese Arbeit nicht so zügig fertig gestellt worden wäre.

